

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE POSTGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS**



**EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS
LABORALMENTE EXPUESTAS A YODO¹³¹ DEL INSTITUTO NACIONAL DE
MEDICINA NUCLEAR
LA PAZ – BOLIVIA**

PERFIL PARA OPTAR A TÍTULO DE MASTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS

MENCIÓN: **GENÉTICA**

TESISTA: Jessika Ximena Barrón Cuenca

TUTORA: Noemí Tirado Bustillos MSc

La Paz – Bolivia

2019



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS

MENCIÓN: GENÉTICA

Fecha: Montevideo – Uruguay, Junio de 2017
Institución: Instituto de Genética – Facultad de Medicina – UMSA
Título del Tema: Evaluación del Efecto Genotóxico en Personas Laboralmente Expuestas a Yodo ¹³¹ del Instituto Nacional de Medicina Nuclear La Paz – Bolivia, 2014.
Postulante: Lic. Jessika Ximena Barrón Cuenca
Asesores: M. Sc. Noemi Tirado Bustillos
Revisor: Wilner Martínez López Ph. D.
Institución: INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS CLEMENTE ESTABLE
 Montevideo – Uruguay

UNIDADES ACADÉMICAS PARTICIPANTES:

INSTITUTO DE GENÉTICA
Facultad de Medicina

LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA PARASITARIA
Departamento de Patología
Facultad de Medicina

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FARMACO BIOQUÍMICAS
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA
Facultad de Ciencias Exactas

UNIDADES DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT IRD - FRANCIA

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	Presentación de Resultados y Proyectos de Trabajo	30%	20 %
2	Revisión Bibliográfica	25%	25 %
3	Protocolo de Investigación	20%	15 %
4	Claridad del documento presentado	15%	10 %
5	Cumplimiento de hipótesis y objetivos	10%	10 %
TOTAL		100%	80 %

Comentarios:

Se llevó a cabo un estudio con trabajadores expuestos a una fuente radiactiva abierta como el Yodo-131. Si bien el estudio contó con un pequeño número de personas expuestas, se correlacionaron diferentes parámetros de salud que pudieran influir en el análisis del posible daño genotóxico producido por la exposición a la mencionada fuente radiactiva, y se emplearon dos biomarcadores, uno de exposición como el ensayo cometa y otro de daño como el test de micronúcleos. Los resultados indicaron que la población de trabajadores expuestos no recibieron una dosis de radiación significativa que llevara a la acumulación de daño genotóxico. La discusión y conclusiones obtenidas fueron adecuadas y se establecieron una serie de recomendaciones sobre el uso de este tipo de fuentes radiactivas así como el control o monitoreo del personal ocupacionalmente expuesto a radiaciones ionizantes.

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 61%

Wilner Martínez López

FIRMA REVISOR

POSTGRADO: Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas
 Dirección: Av. Saavedra N° 2224 - Piso 4 - Teléfonos: 2612420 - Fax: 2243320 Cs. Farm. y Bioq.
 E-mail: maebiobio@hotmail.com - Casilla N° 3239 - La Paz - Bolivia (Sud América)



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS**

MENCIÓN: GENÉTICA

Fecha: Loja - Ecuador, Junio de 2017
Institución: Instituto de Genética - Facultad de Medicina - UMSA
Título del Tema: Evaluación del Efecto Genotóxico en Personas Laboralmente Expuestas a Yodo¹³¹ del Instituto Nacional de Medicina Nuclear La Paz - Bolivia, 2014.
Postulante: Lic. Jessika Ximena Barrón Cuenca
Asesor: M. Sc. Noemí Trujillo Bustillos
Revisor: Natalio Beiles Múscara Ph. D.
Institución: UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
 Loja - Ecuador

UNIDADES ACADÉMICAS PARTICIPANTES:

INSTITUTO DE GENÉTICA
Facultad de Medicina

LABORATORIO DE ZOOINMOLOGÍA PARASITARIA
Departamento de Patología
Facultad de Medicina

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FARMACO BIQUÍMICAS
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Biotecnológicas

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA
Facultad de Ciencias Exactas

UNIDADES DE INVESTIGACION DEL INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT IRD - FRANCIA

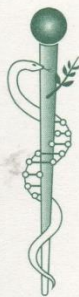
Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	Presentación de Resultados y Proyectos de Trabajo	30%	27
2	Revisión Bibliográfica	25%	21
3	Protocolo de Investigación	20%	19
4	Claridad del documento presentado	15%	13
5	Completamiento de hipótesis y objetivos	10%	10
TOTAL		100%	90

Comentarios:

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 61%.

FIRMA REVISOR

POSTGRADO: Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Biotecnológicas
 Dirección: Av. Suavodra N° 2224 - Faso 4 - Teléfono: 2612420 - Fax: 2245320 - Cs. Farm. y Bioq.
 E-mail: maebio@boltonmail.com - Casilla N° 3239 - La Paz - Bolivia (Sud América)



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS**

MENCIÓN: GENÉTICA

Fecha: Habana – Cuba, Noviembre 2018
Institución: Instituto de Genética – Facultad de Medicina – UMSA
Título del Tema: Evaluación del Efecto Genotóxico en Personas Laboralmente Expuestas a Yodo ¹³¹ del Instituto Nacional de Medicina Nuclear La Paz – Bolivia, 2014.
Postulante: Lic. Jessika Ximena Barrón Cuenca
Asesores: M. Sc. Noemí Tirado Bustillos
Revisor: Dr. Omar García Lima
Institución: CENTRO DE PROTECCIÓN E HIGIENE DE LAS RADIACIONES
 Habana – Cuba

UNIDADES ACADÉMICAS PARTICIPANTES:

INSTITUTO DE GENÉTICA
Facultad de Medicina

LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA PARASITARIA
Departamento de Patología
Facultad de Medicina

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FARMACO BIOQUÍMICAS
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA
Facultad de Ciencias Exactas

UNIDADES DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT IRD - FRANCIA

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	Presentación de Resultados y Proyectos de Trabajo	30%	20
2	Revisión Bibliográfica	25%	18
3	Protocolo de Investigación	20%	10
4	Claridad del documento presentado	15%	10
5	Cumplimiento de hipótesis y objetivos	10%	6
TOTAL		100%	64

Comentarios:

La tesis muestra los resultados de aplicar el ensayo de micronúcleos y cometa a un grupo de trabajadores expuestos ocupacionalmente a Yodo. Se le hicieron varias sugerencias a la autora y se realizaron dos revisiones del documento. Los problemas fundamentales que presenta la tesis son.

1. Selección de Casos-Lo correcto sería considerar como tales los que están en contacto con el Yodo y tienen control dosimétrico, los otros aunque trabajen en el Hospital no deberían ser considerados como tales.
2. Resultados -Habría que exponer con más claridad los resultados, sobre todo los de micronúcleos, diciendo claramente si hay diferencias significativas.
3. Hay deficiencias en el manejo de conceptos de Radiobiología y Dosimetría Biológica

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 61%

FIRMA REVISOR

Omar F
García Lima
2018.11.29
15:12:39
-05'00'

POSTGRADO: Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas
 Dirección: Av. Saavedra N° 2224 - Piso 4 - Teléfonos: 2612420 - Fax: 2243320 Cs. Farm. y Bioq.
 E-mail: maebiobio@hotmail.com - Casilla N° 3239 - La Paz - Bolivia (Sud América)

Dedicado a mi madre y en especial para Daniel...

Agradecimientos

La autora agradece a todos los participantes de este estudio que accedieron voluntariamente a ser encuestados y evaluados laboratorialmente para cumplir con los objetivos de esta tesis. Especial agradecimiento a los trabajadores del Instituto Nacional de Medicina Nuclear por su apoyo y buena voluntad para participar de este primer estudio.

Al personal del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés quienes colaboraron en la recolección de datos y muestras de los participantes del estudio y también por brindar los reactivos y ambientes necesarios durante todo el proceso de elaboración y culminación de esta tesis.

A mi supervisora, la Dra. Noemi Tirado por su incansable apoyo y paciencia.

A Dios y a todos, mil gracias...

EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS LABORALMENTE EXPUESTAS A YODO¹³¹ DEL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA NUCLEAR, LA PAZ – BOLIVIA

OBJETIVO

Evaluar el efecto genotóxico por exposición laboral a Yodo¹³¹ en personal del Instituto Nacional de Medicina Nuclear de la ciudad de La Paz, Bolivia.

DISEÑO

Estudio descriptivo de corte transversal tipo analítico.

LUGAR

El trabajo se realizó en el Instituto Nacional de Medicina Nuclear de la Ciudad de La Paz en Bolivia.

POBLACION

Todo el personal del Instituto Nacional de Medicina Nuclear (INAMEN) que estén en contacto o no con Yodo¹³¹. Sumando un total de 36 trabajadores, los cuales fueron pareados por edad y sexo con un grupo de 40 personas no relacionado con trabajos que involucren radiaciones ionizantes.

RESULTADOS

Se estudiaron 76 personas. La media de edad encontrada correspondió a 42 años en los controles y a 38 años en el grupo de casos. Se evidenció mayor prevalencia de mujeres en ambos grupos.

Dentro del grupo de los casos se encontró que el 46% de los mismos se encontraban en contacto con el Yodo¹³¹. La determinación de la migración de los fragmentos de DNA fuera del núcleo mediante el Ensayo Cometa no encontró diferencias significativas entre ambos grupos (%DNA in Tail $p=0,921$; Tail Moment $p=0,241$; Olive Moment $p=0,288$). Los rangos de frecuencia de Micronúcleos (MN) en células binucleadas y parámetros relacionados se vieron incrementados al igual que los valores de las medianas en los trabajadores del INAMEN en comparación con los controles, mostrando diferencias significativas en el índice de proliferación y broken eggs ($p = 0,012$ y $p = 0,029$ respectivamente).

No se detectó una mayor frecuencia de células BNMN en mujeres en comparación con hombres en ambos grupos, al igual que entre fumadores y no fumadores. Se encontró que del 100% de los participantes que presentaban daño genotóxico, un 48% pertenecía al INAMEN del cual, 29% era personal que se encontraba en contacto con Yodo¹³¹. No se encontró diferencias significativas entre daño genotóxico y casos y controles ($p=0,378$). De los 36 trabajadores del Instituto Nacional de Medicina Nuclear, 15 (42%) se encuentran en contacto con Yodo¹³¹ y cuentan con dosímetros personales para la medición de la radiación trimestral, no se encontraron diferencias significativas entre los trabajadores que cuentan con mediciones dosimétricas y los que no, en relación con el daño genotóxico ($p = 0.796$).

CONCLUSIONES

La población estudiada en la presente tesis fue muy similar gracias a que se redujo la variabilidad mediante pareo según sexo y edad entre los caso y controles. Factores externos confundentes como la exposición a rayos solares, tiempo utilizando el teléfono móvil, el habito alcohólico y tabáquico no influyeron en la frecuencia de micronúcleos o valores en el ensayo cometa.

El incremento de la frecuencia de micronúcleos encontrada en los trabajadores con más de un año continuo de trabajo en el INAMEN y que se encuentra en contacto con el Yodo¹³¹ expresa el potencial riesgo de presentar daño genotóxico en el futuro que puede jugar un gran rol en la inducción de carcinogénesis y enfermedades degenerativas.

La variabilidad individual de los datos es considerable. Esta diversidad también ha sido reportada en otras publicaciones y podrían ser atribuidos a diferentes factores, tales como la eficiencia de reparación individual en G2, la respuesta adaptativa a las radiaciones entre otros.

PALABRAS CLAVE

Radioisótopos, Yodo¹³¹, Micronúcleos, Ensayo cometa, Daño Genotóxico.

EVALUATION OF THE GENOTOXIC EFFECT IN PEOPLE WORKING EXPOSED TO IODINE¹³¹ OF THE NATIONAL INSTITUTE OF NUCLEAR MEDICINE, LA PAZ - BOLIVIA

OBJECTIVE

To evaluate the genotoxic effect due to occupational exposure to Iodine¹³¹ in workers of the National Institute of Nuclear Medicine in La Paz, Bolivia.

DESIGN

Descriptive cross-sectional study.

PLACE

The study was done at the National Institute of Nuclear Medicine of La Paz City in Bolivia.

POPULATION

All workers of the National Institute of Nuclear Medicine (INAMEN) who are in contact or not with Iodine¹³¹. A total of 36 workers were included, who were matched by age and sex with a group of 40 people unrelated to jobs involving ionizing radiations.

RESULTS

We studied 76 people. The mean age found was 42 years in the control group and 38 years in the case group. There was a higher prevalence of women in both groups.

Within the group of cases it was found that 46% of them were in contact with Iodine¹³¹. The determination of the migration of the DNA fragments out of the nucleus by the Comet Assay did not find significant differences between the two groups (% DNA in Tail $p = 0.921$; Tail Moment $p = 0.241$; Olive Moment $p = 0.288$). Frequency ranges of Micronucleus (MN) in binucleated cells and related parameters were increased as were the median values in INAMEN workers compared to controls, showing significant differences in proliferation index and broken eggs ($p = 0.012$ and $p = 0.029$ respectively).

No higher frequency of BNMN cells was detected in women compared to men in both groups, as well as between smokers and non-smokers. It was found that of the 100% of the participants who presented genotoxic damage, 48% belonged to INAMEN, of which 29% were personnel who were in contact with Iodine¹³¹. No significant differences were found between genotoxic damage and cases and controls ($p = 0.378$). Of the 36 workers of the National Institute of Nuclear Medicine, 15 (42%) are in contact with Iodine¹³¹ and had personal dosimeters for the measurement of quarterly radiation, no significant differences were found between workers with dosimetric measurements and which did not, in relation to genotoxic damage ($p = 0.796$).

CONCLUSIONS

The population studied in the present thesis was very similar thanks to the reduction of the variability by match according to sex and age between the cases and controls. Confounding external factors such as exposure to sunlight, time using the mobile phone, alcoholic habit and smoking did not influence the frequency of micronuclei or values in the comet assay.

The increase in the frequency of micronuclei found in workers with more than one continuous year of work at INAMEN and in contact with Iodine¹³¹ expresses the potential risk of presenting genotoxic damage in the future that may play a great role in the induction of carcinogenesis and degenerative diseases. The individual variability of the data is considerable.

KEYWORDS

Radioisotopes, Iodine¹³¹, Micronuclei, Comet assay, Genotoxic damage.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	11
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	12
III.	JUSTIFICACIÓN.....	13
IV.	MARCO TEORICO.....	14
IV.1	ANTECEDENTES.....	14
IV.2	BREVE HISTORIA DE LAS RADIACIONES	16
IV.3	CONCEPTOS BÁSICOS	18
V.	EFFECTO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES SOBRE LA SALUD HUMANA	26
V.1.	LA MUTAGÉNESIS.....	28
V.2.	LA TERATOGÉNESIS	28
V.3.	LA CARCINOGENÉNESIS	29
V.4	GENOTOXICIDAD.....	32
VI.	BIOMONITORIZACIÓN DE POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A AGENTES GENOTÓXICOS	34
VI.1.	BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE RIESGO GENÉTICO.....	35
VI.1.1.	BIOMARCADORES de exposición.	35
VI.1.2.	BIOMARCADORES de susceptibilidad.	36
VI.1.3.	BIOMARCADORES de efecto.....	36
VI.1.3.1.	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS COMO BIOMARCADORES DE EFECTO.....	36
VI.1.3.1.1.	EL ENSAYO DE MICRONUCLEOS.....	37
VI.1.3.1.2.	EL ENSAYO COMETA.....	38
VII.	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	41
a.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	41
b.	OBJETIVO GENERAL.	41
c.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	41
d.	TIPO DE ESTUDIO.....	41
e.	LUGAR.	41
f.	UNIVERSO O POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	42
VIII.	MATERIALES Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	42
i.	CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS CASOS.....	42

ii.	CRITERIOS DE EXCLUSION DE LOS CASOS.....	42
iii.	CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS CONTROLES.....	42
iv.	CRITERIOS DE EXCLUSION DE LOS CONTROLES	42
v.	ASPECTOS ÉTICOS.	43
vi.	ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	43
vii.	ENCUESTA DE EXPOSICION.....	44
viii.	DETERMINACIÓN DE DAÑO GENOTOXICO.	44
a.	TÉCNICA DE MICRONUCLEOS EN LINFOCITOS.....	44
b.	TECNICA DEL ENSAYO COMETA.....	45
ix.	ANALISIS ESTADISTICO.....	46
IX.	RESULTADOS.....	47
X.	DISCUSIÓN	54
XI.	RECOMENDACIONES	56
XII.	BIBLIOGRAFÍA.....	57
	ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN	61
	ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	62
	ANEXO 3. CUESTIONARIO	63

EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS LABORALMENTE EXPUESTAS A YODO¹³¹ DEL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA NUCLEAR, LA PAZ – BOLIVIA

I. INTRODUCCIÓN.

Desde comienzos del siglo pasado, las radiaciones ionizantes han sido utilizadas con fines médicos para el diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades. En la actualidad, la irradiación laboral ocupa el primer lugar entre las fuentes artificiales de exposición del ser humano^{1,2}. También son empleadas en la industria, como los rayos X para radiografía industrial, y las fuentes radioactivas encapsuladas (rayos gamma) para gammagrafía, mediciones de espesores, densidades y niveles de crudo, perfilaje de pozos petroleros y detectores de humo. En el campo de la terapia las radiaciones ionizantes se emplean para el tratamiento de *tumores malignos*, dando lugar a la radioterapia.

La exposición a las radiaciones ionizantes provoca efectos a nivel molecular que resultan de la interacción de las partículas (electrones, protones, partículas alfa e iones más pesados) o las ondas electromagnéticas (rayos X o Gamma) con las biomoléculas. La interacción más importante se da con el ácido desoxirribonucleico (ADN) constituyendo el blanco de preferencia afectado por las radiaciones ionizantes^{1,2}, provocando rupturas y quiebras en las cadenas de ADN que pueden ser analizados y detectados mediante el uso de biomarcadores de efecto mutagénico (ensayos de genotoxicidad) como la búsqueda de aberraciones cromosómicas (CA), intercambio de cromátidas hermanas (ICH), la técnica de micronúcleos (MN) y el ensayo de cometa (EC)².

Entre los riesgos laborales, la exposición a la radiación ionizante es la más estudiada. Hoy en día, aunque las dosis de radioisótopos a la que el personal se expone se reducen drásticamente, la exposición a la radiación ionizante se ha convertido en un peligro potencial para trabajadores expuestos a dosis bajas cotidianamente, especialmente cuando no se cuentan con estudios de biodosimetría, una adecuada capacitación y/o uso correcto del equipo de protección.

Es por ello que, estudios realizados en diferentes países del mundo han mostrado una mayor incidencia de daño genotóxico entre grupos expuestos, con relación a grupos no expuestos pareados por edad y género, con niveles de radiación dentro de los límites internacionalmente establecidos, es decir menores de 20mSv/trimestre promediado en los últimos cinco años con la restricción de que en ningún año la dosis puede exceder los 50 mSv³.

Por lo cual, es importante determinar qué se conoce como un nivel “aceptable” de daño genotóxico en una población concreta, mediante la realización de ensayos de genotoxicidad de manera rutinaria y monitorizar aquellos individuos que, por su ocupación laboral o estilo de vida, se encuentran más expuestos o con mayor riesgo de sufrir alteraciones capaces de modificar su estabilidad genética.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La radiación ionizante transfiere energía hacia los sistemas biológicos, esto puede provocar uno o más resultados finales. La incidencia general y/o la severidad de dicho resultado estarán relacionadas con la tasa de dosis absorbida por el sistema, la transferencia lineal de energía (TLE), y el fraccionamiento de la dosis entre otros.

Según la clasificación de la ICRP 103, para organismos complejos como el humano, hay tres tipos de efectos relacionados con la dosis: somáticos o tisulares adversas, cáncer y efectos hereditarios o genéticos, los que anteriormente se clasificaban como efectos determinísticos y estocásticos³.

Uno de los efectos que genera más interés de estudio es la aparición de cáncer como consecuencia de exposición a dosis bajas (<20mSv, o de 0.1 Gy por minuto en una hora) de radiaciones ionizantes en el ambiente laboral⁴. Esto se ha venido estudiando desde 1940, cuando las dosis en ambientes laborales eran mucho mayores y debido al aumento de las tasas de incidencia de leucemia en radiólogos; por lo que se realizó el seguimiento a diversas cohortes y hasta el momento se ha demostrado que los umbrales de efecto sobre la célula y el ADN son cada vez menores⁵.

Por lo cual, uno de los objetivos del biomonitorio es el desarrollo y aplicación de ensayos que sean capaces de determinar las lesiones ocasionadas por la utilización de la radiación ionizante en los diversos campos de las actividades humanas, siendo la técnica de Micronúcleos (MN) y el Ensayo Cometa (EC) considerados como los mejores test para dicho propósito.

En nuestro medio, este tipo de exposición laboral no ha sido completamente estudiada, por lo cual, este trabajo pretende identificar, por medio de pruebas citogenéticas (MN y EC), la presencia o no de daño genotóxico en linfocitos de sangre periférica en trabajadores ocupacionalmente expuestos a dosis bajas de radiaciones ionizantes del Instituto Nacional de Medicina Nuclear, para poder así generar estrategias de protección y vigilancia del trabajador.

III. JUSTIFICACIÓN

Los efectos de las radiaciones ionizantes a dosis altas son ampliamente conocidos, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC)⁶, clasifica estos agentes como carcinógenos del grupo 1 (donde hay pruebas suficientes que confirman que puede causar cáncer a los humanos), sin embargo, los efectos a dosis bajas y por exposición prolongada aún no son tan claros.

Se han planteado diferentes aspectos que influyen en una mayor exposición a estos agentes y por lo tanto en la dosis recibida, como: el tipo de tecnología del equipo que utilizan, carencia o inadecuado mantenimiento de los mismos, el uso incompleto o irregular de los elementos de protección personal, y el desconocimiento con relación a la radiación ionizante y a los mecanismos de protección frente a la misma.

Debemos tener en cuenta que en Bolivia varias instituciones de salud no cuentan con programas y estrategias de vigilancia en radioprotección. Estas consideraciones implican que probablemente la exposición, pueda ser mayor a la esperada, pero sin sobrepasar las recomendaciones internacionales.

Debido a que este agente físico, es indetectable a través de los sentidos, es importante conocer no solo las dosis de exposición, sino además los posibles efectos sobre la salud y la integridad, sabiendo de antemano que el daño generado por este agente se instaura a nivel molecular, sobre los mecanismos de reparación, señalización celular y particularmente sobre el material genético. Para evaluar este tipo de efectos, se requiere de la aplicación de técnicas citogenéticas, biomarcadores de efecto biológico temprano, tales como los micronúcleos en sangre periférica y el ensayo de cometa, mencionados en los párrafos precedentes.

La presente investigación surge como una primera y pequeña aproximación frente a esta problemática, mediante la evaluación de la exposición a dosis bajas de Yodo¹³¹, en este grupo de profesionales a través de una medición paralela entre el efecto y la exposición.

Por lo cual se justifica la realización del presente trabajo que se desarrolló en el personal del Instituto Nacional de Medicina Nuclear (INAMEN) de la Ciudad de La Paz, que administran diferentes dosis de Yodo¹³¹, siendo monitorizados mediante dosímetros, proporcionados y controlados trimestralmente por el Instituto Boliviano de Ciencia y Tecnología Nuclear (IBTEN), que captan los niveles de radiación a los que se exponen, no debiendo sobrepasar dosis de 50mSv trimestralmente. El personal del instituto no cuenta con estudios similares previos, por ello es necesario biomonitorizar a los trabajadores para

conocer si se encuentran en riesgo de dañar el ADN y así poder implementar mayores medidas de protección para prevención de las consecuencias a largo plazo, donde el seguimiento biológico forme parte importante de la vigilancia epidemiológica y en la salud ocupacional.

IV. MARCO TEORICO

IV.1 ANTECEDENTES

En la prevención de enfermedades graves como el cáncer, todas las acciones son importantes y determinantes si muestran un aporte en la disminución de casos, aún más cuando se conoce el elemento que las produce y lo podemos controlar de manera efectiva, como sucede con las radiaciones ionizantes.

En un metaanálisis de estudios citogenéticos llevados a cabo en Italia y en los países Nórdicos desde 1965 hasta 1988, Bonassi et al.⁷, observaron que los sujetos de estudio estaban ocupacionalmente expuestos a diversos agentes conocidos o sospechosos de inducir daño genotóxico, uno de los estudiados fue la radiación ionizante. Para determinar la extensión del daño genotóxico en linfocitos de sangre periférica en esta población, teniendo en cuenta los cambios temporales y títulos de trabajo, se llevó a cabo un re-análisis de los estudios citogenéticos realizados en cuatro laboratorios europeos. Un total de 871 trabajadores y 617 controles, provenientes en su mayoría de estudios ad hoc o programas de vigilancia en los grupos ocupacionales que podrían estar expuestos a la radiación ionizante, fueron examinados. La relación de frecuencia de expuestos a los controles de las aberraciones cromosómicas fue evaluada como la medida del efecto dentro de cada conjunto de datos por puesto de trabajo, mediante el análisis multivariado de regresión de Poisson, lo que permitió un control eficiente de los factores de confusión. Encontrándose un aumento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas entre los sujetos expuestos en todas las bases de datos, especialmente en los relacionados con los datos más antiguos. Las frecuencias significativamente más altas son reportadas por diversos títulos de trabajo, especialmente para los ortopedistas, radiólogos, anestesistas y enfermeras entre las ocupaciones paramédicas. La disminución de la exposición a las radiaciones ionizantes en trabajadores del hospital fue documentada a través de un estudio enfocado en el grupo crítico de radiólogos. Un estudio similar relacionado con el tiempo de reducción en la frecuencia de aberraciones cromosómicas también ha sido reportado por estudios de vigilancia llevados a cabo en las décadas más recientes. Estos datos justifican el uso de las técnicas citogenéticas como biomarcadores de exposición en este ámbito ocupacional en el período evaluado. Mostrando un incremento en las tasas susceptibilidad de padecer

enfermedades crónicas degenerativas en trabajadores hospitalarios expuestos a radiación ionizante, pero luego de la adopción de políticas de protección eficientes que disminuyeron de manera considerable la exposición se observó una disminución de estas tasas.⁷

En estudios llevados a cabo en Bolivia por Tirado et al.,⁸ de la Unidad de Genética Toxicológica del Instituto de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés en el año 2002, se pudo demostrar que existen diferencias significativas en el número de micronúcleos en el personal de la unidad de Radiología del Hospital Obrero N°1, laboralmente expuesto a radiaciones ionizantes frente a los no expuestos, además se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y las alteraciones de micronúcleos de pacientes expuestos y no expuestos.

En un estudio realizado por R. Cardoso et al⁹, de la Universidad de São Paulo, Brasil, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$) en los resultados presentados por los trabajadores de la radiación ionizante y los individuos de control. Realizaron el análisis de MN en 2.000 células binucleadas por cultivo. A pesar de que la diferencia entre las frecuencias medias de MN/100 células no fue significativa ($P = 0,06$) para ambos grupos, se observó una mayor frecuencia de células MN/100 (3,0) en el grupo expuesto en comparación con el grupo control.

Nadia Touil¹⁰ et al, de la Universidad de Bruselas en Bélgica encontró que la variación interindividual se redujo cuando los datos de cometas se ajustaron para la variación interexperimental, siendo estadísticamente significativa ($p<0,05$). Encontraron una interacción estadísticamente significativa entre la evaluación de biomarcadores del mismo daño (micronúcleos y ensayo cometa). El análisis multivariado mostró que las frecuencias de micronúcleos fueron influenciados positivamente por la edad, porcentaje de ADN en la longitud de la cola residual fue influenciada negativamente por la interacción entre el tabaquismo y el estado de exposición.

Francesca Maffei¹¹ de la Universidad de Bolonia en Italia encontró que las radiaciones ionizantes entre los trabajadores de los hospitales expuestos variaron desde 0,45 hasta 141,77mSv ($35,06 \pm 40,76$), ninguno de ellos había grabado dosis superiores al límite mensual de 20mSv. Los niveles de radiación no fueron diferentes entre los no fumadores ($39,77 \pm 46,22$ mSv) y fumadores ($30,09 \pm 34,57$ mSv) en el grupo. La frecuencia de MN fue mayor en los trabajadores expuestos que en los controles ($6,78 \pm 4,92$ frente a $5,54 \pm 2,99$). Aunque el aumento en la frecuencia de

MN en el grupo expuesto fue del 22% con respecto al grupo de control, no encontraron diferencias estadísticamente significativas. En los fumadores expuestos, la radiación ionizante no influyó en la frecuencia de MN en trabajadores expuestos ($\beta = -0,022$, $p = 0,774$, 95% CI = -0,179 a 0,134).

IV.2 BREVE HISTORIA DE LAS RADIACIONES

La radiactividad, que está presente de forma natural en todos los lugares de nuestro planeta y del universo, y forma parte esencial de nuestro entorno. El hombre ha estado siempre expuesto a fuentes naturales de radiaciones ionizantes: rayos cósmicos (de origen extraterrestre); materiales radiactivos que se hallan en la corteza terrestre.

En 1895, el físico Roëntgen, cuando experimentaba con rayos catódicos, descubrió el primer tipo de radiación artificial que ha utilizado el ser humano: los rayos X. Se trata de ondas electromagnéticas originadas por el choque de electrones con un determinado material, en el interior de un tubo de vacío.

En 1896 los estudios de Henri Becquerel y de los esposos Curie, llevaron al descubrimiento de un fenómeno que denominaron radioactividad¹². Las aplicaciones no se hicieron esperar y tampoco sus efectos deletéreos sobre la salud humana. En los años siguientes se utilizó en odontología, se tomó la primera imagen de un feto in útero y fueron evidentes las alteraciones agudas, observadas y descritas cuidadosamente por el odontólogo William Herbert Rollins, quien encontró y describió cerca de 200 efectos adversos entre quienes estuvieron expuestos; efectos como caída del cabello, quemaduras, lesiones ulcerosas en manos y crónicamente la aparición de enfermedades neoplásicas^{13, 14}.

Luego que Thomas Alba Edison desarrollara el fluoroscopio, su asistente de laboratorio Clarence Dolly, sufrió lesiones ulcerativas en manos, generadas luego de múltiples demostraciones utilizando sus propias manos como ejemplo de la imagen que era obtenida con el fluoroscopio. Dichas lesiones de origen neoplásico requirieron amputación de ambas manos y en 1903 causaron su muerte.

Siguieron los descubrimientos de Villard y Rutherford, el primero describió la radiación gamma y el segundo, las radiaciones alfa y beta, estudio los gases emanados por el Torio (Th) y acuñó el termino vida media, además predijo: **“de ser controlado este fenómeno, de una pequeña cantidad de materia se podría obtener una gran cantidad de energía”**.

Rutherford sufrió las consecuencias de la radiación sobre su salud, colocó en el bolsillo de su camisa una muestra de radio, semanas después presentó dolor en el área, enrojecimiento, quemadura y finalmente la aparición de una lesión neoplásica.

En 1917 se conocieron los primeros reportes acerca de la toxicidad ocasionada por el Radio (Ra), el cual debido a su luminiscencia fue utilizado por la industria relojera. Esta industria utilizaba pinturas a base de radio, para delinear y hacer llamativos los números de las pantallas de los relojes; la mayor parte del personal contratado eran mujeres, quienes eran entrenadas con una técnica especial que consistía en humedecer el pincel con los labios, sumergirlo en la pintura y delinear los números, esta labor era realizada de forma consecutiva y repetitiva. Además de tener contacto con el radio durante su jornada de trabajo, debido a su brillo y apariencia llamativa, fue utilizado como maquillaje sobre párpados y labios. Tiempo después se observó, entre estas trabajadoras, necrosis mandibulares, caída de las piezas dentales, leucopenia y leucemias, descritas por estudios patológicos postmortem⁶.

En 1928 luego de las diferentes manifestaciones de los efectos sobre la salud se crea la ICRP, Comisión Internacional para la Protección Radiológica, la cual estableció los primeros límites de exposición en 1000mSv, valor que ha disminuido progresivamente siendo en la actualidad de 20mSv/año³.

En 1938, el descubrimiento de la fisión nuclear y las afirmaciones hechas por Rutherford en su momento, fueron la base para la fabricación de las bombas atómicas fabricadas y utilizadas durante la segunda Guerra mundial sobre las poblaciones de Hiroshima y Nagasaki, Japón, 6 y 9 de agosto de 1945. La primera una bomba a base de Uranio 238 (U^{238}) y la segunda Plutonio 239 (Pu^{239}). Estos ataques, causaron la muerte en el primer día al 20% de la población y en los cuatro primeros meses a un 10% adicional, se describió por primera vez el Síndrome de Radiación Aguda (S.R.A) y con el tiempo en la población sobreviviente se evidenciaron efectos teratogénicos, deformidades, enfermedades crónicas y aparición de leucemias¹⁵.

Muchos han sido los accidentes que se han presentado desde entonces, entre los más destacados están en 1986, el accidente de la planta nuclear de Chernóbil¹⁶, el accidente del río Techa en Rusia por vertimiento de desechos de una planta nuclear hacia el río en 1996, la contaminación con Cesio luego del abandono y desmantelamiento de un equipo médico de radioterapia en Goiana Brasil. El seguimiento de estos y otros accidentes ha mostrado un

aumento en la incidencia de enfermedades de la piel, cataratas, incremento en el riesgo de sufrir leucemia y enfermedades mielodisplásicas entre los expuestos¹⁷.

En la actualidad luego de la aplicación de la energía nuclear y las fuentes radioactivas, en diferentes procesos industriales, se tienen miles de desechos tóxicos radiactivos, que son empacados y dispuestos de manera especial para luego ser enterrados en las profundidades de la tierra o del mar, con el riesgo latente de desastres y accidentes. Sin embargo, no se cuenta con alternativas que permitan deshacerse de ellos, de manera efectiva y eficiente a pesar del trabajo que diferentes organizaciones internacionales han venido adelantando.

En cuanto a la generación de energía, varios países, poseen un porcentaje importante de su suministro eléctrico de las plantas nucleares, Estados Unidos, Francia, Japón, Canadá, Alemania, Suiza y la antigua Unión Soviética. De la misma manera, las diferentes tecnologías que utilizan como principio el uso de la radiación, han venido siendo optimizadas y mejoradas con el propósito de disminuir las exposiciones innecesarias.

IV.3 CONCEPTOS BÁSICOS

IV.3.1. RADIACIÓN

Se define como radiación, la capacidad de un átomo para liberar y propagar su energía¹⁸⁻²¹. Se conocen dos tipos diferentes de radiación, la radiación no ionizante y la radiación ionizante. (Fig.1).



Fuente: Sensibilidad química múltiple y Salud ambiental.

Disponble: <http://www.sensibilidadquimicamultiple.org/2013/08/cem-radiaciones-no-ionizantes-y-salud.html>

La radiación no ionizante está conformada por las radioondas, microondas, ultrasonido, radiación infrarroja y luz visible^{18,19}, sus efectos sobre la salud humana aún son materia de estudio, aunque

se considera que también alteran potenciales de membrana, metabolismo del calcio y por ende la dinámica celular.

La radiación ionizante, es aquella capaz de generar movilidad de los electrones de los niveles de energía, de otros átomos o moléculas, en otras palabras, tienen la energía suficiente para ionizar la materia extrayendo los electrones de sus estados ligados al átomo. Pueden provenir de sustancias radiactivas, que emiten dichas radiaciones de forma espontánea, o de generadores artificiales, tales como los generadores de Rayos X y los aceleradores de partículas.

Las procedentes de fuentes de radiaciones ionizantes que se encuentran en la corteza terrestre de forma natural, pueden clasificarse como compuesta por partículas alfa, beta, rayos gamma o rayos X.

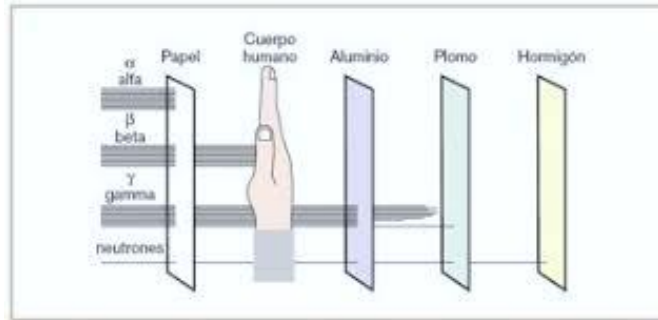
- **Partículas alfa α :** Estas partículas se forman luego de la desintegración del núcleo y la liberación de dos protones y dos neutrones (núcleo de Helio). Son relativamente grandes y tienen movimientos lentos con poca capacidad de penetración de la materia y alta energía cinética. Debido a la presencia de protones con carga positiva, esta partícula, atrae los electrones de otros átomos, conformando átomos de Helio los cuales son inofensivos para el organismo. Si las partículas alfa entran en contacto con el organismo, son detenidas rápidamente por la piel, ya que, por su gran capacidad ionizante, pierden toda su energía antes de cruzar esta barrera; si al contrario son ingeridas o inhaladas, al hacer contacto con las mucosas y los delgados epitelios, pueden acceder al torrente sanguíneo y generar procesos de ionización en los tejidos, con consecuencias sobre la salud y la integridad del individuo^{19, 22}.
- **Partículas Beta β :** Las radiaciones de este tipo pueden ser negativas o positivas. Las radiaciones β (-) son electrones liberados por el núcleo como resultado de la desintegración de un neutrón y la formación de un antineutrino. Las radiaciones β (+) están conformadas por la emisión de un positrón. Estas partículas presentan alta movilidad, son capaces de penetrar la piel y causar daño celular, al igual que las partículas alfa, presentan mayor efecto tóxico al ser ingeridas o inhaladas, que a partir de una fuente externa. Sin embargo las radiaciones β (+), pueden interactuar con electrones que son de carga negativa, generando un efecto denominado radiación de *aniquilamiento*, este fenómeno es similar a una emisión gamma al interactuar con otras moléculas^{19, 22}.
- **Radiación gamma γ :** Es la radiación formada por la liberación de fotones de *alta energía* desde el núcleo, resultado del exceso de energía que debe ser liberada para lograr la

estabilidad luego de la formación de partículas alfa y beta, por la persistencia de la excitación del núcleo. Debido a que son rayos y no partículas, al carecer de masa, son capaces de viajar una mayor distancia, penetrar los tejidos humanos y otros materiales. Sus efectos sobre el tejido están dados por su capacidad de ionización sobre los átomos que alcanzan, los que a su vez adquieren la capacidad de ionizar otras moléculas, generando un efecto en cadena. Dado que la radiación gamma es energía, una vez la cede, desaparece^{19, 22}. **Radiación X:** Esta, al igual que la radiación gamma, está conformada por la liberación de fotones de alta energía, pero a diferencia de la primera, los fotones son generados fuera del núcleo a nivel de las orbitas^{16,19}. Este tipo de radiación se puede generar de manera artificial, siendo el principio de los equipos de rayos X. Existen dos tipos de rayos X, los característicos o fluorescentes y los continuos o de frenado.

- **Rayos X característicos o fluorescentes:** Son fotones de energías discretas, que dependen del material del blanco y se originan por la interacción entre los electrones incidentes y los electrones de los orbitales atómicos, luego de esta interacción se genera un espacio en el nivel de energía, el cual es llenado por un electrón del siguiente nivel, este salto, genera la emisión de los rayos x característicos.
- **Rayos X continuos o de frenado:** Son el resultado de la interacción entre el electrón incidente y el núcleo atómico del material blanco, al interactuar, se genera una desaceleración del electrón incidente emitiendo un fotón. Este es el principio de los tubos de rayos X.

Para producir los rayos X se utiliza un tubo de vacío que contiene en su interior un cátodo y un ánodo. El cátodo es un filamento que se calienta por medio de una corriente eléctrica, emitiendo electrones que son acelerados hacia el ánodo por una diferencia de potencial. El ánodo es el blanco en el cual se producen los Rayos X por la energía de frenado, este blanco esta hecho de materiales de número atómico alto, resistentes a altas temperaturas como el Tungsteno²³.

Cada una de estas emisiones, sean rayos o partículas, tienen diferente potencial de penetración en la materia (Fig.2). Las radiaciones gamma tienen mayor capacidad de penetración que las partículas Beta y estas a su vez mayor que las partículas alfa. Esto permite que las partículas se atenúen con mayor facilidad que las radiaciones electromagnéticas.

Figura 2. Penetración de las radiaciones.

Fuente: Unidad de prevención de riesgos laborales. Universidad de Zaragoza.
<http://uprl.unizar.es/higiene/radiaciones.html>

IV.3.2 MAGNITUDES DOSIMÉTRICAS.

Utilizadas para la medición de radiación (sistema Internacional S.I.)^{24,25}.

Dosis absorbida en un órgano: Mide la relación entre la energía total de radiación absorbida por un órgano o tejido y su masa. Unidad: Gray (Gy), equivalente a 1 julio/kg. 1 Gy = 100 rads

Dosis equivalente en un órgano: Es la dosis de cualquier radiación ionizante que, aplicada a un órgano o tejido, ponderada según la efectividad relativa por el tipo de radiación. El factor de ponderación varía entre 1 y 20. Unidad: Sievert (Sv) equivalente a 1 julio/kg

Dosis efectiva: Es la suma de dosis equivalentes recibidas por todos los órganos y tejidos de una persona, ponderadas según la radio sensibilidad relativa de cada órgano o tejido.

Dosis efectiva colectiva. Se clasifica la población expuesta en varios grupos según la dosis efectiva media recibida y se define la dosis colectiva como la suma de los productos de las dosis efectivas medias en cada grupo por el número de personas que integran ese grupo. Unidad Sievert – persona (Svp).

IV.3.3 LÍMITES DE EXPOSICIÓN

En la medida que se evidencio, la no inocuidad de las radiaciones ionizantes y sus efectos a largo plazo sobre la salud humana se estableció la ICRP y con ella los niveles de exposición, los que han ajustado a través del tiempo; de acuerdo con la evidencia científica disponible.

Los avances tecnológicos, en equipos y materiales han permitido disminuir de manera importante las emisiones y por lo tanto la exposición de trabajadores y del público en general (tabla 1)^{26, 27}.

Tabla 1. Límites anuales de dosis recomendados por ICRP

TIPO DE DOSIS LIMITE	DOSIS LIMITE EN EXPOSICIÓN OCUPACIONAL	DOSIS LIMITE EN EXPOSICIÓN PUBLICA
Dosis efectiva	20mSv por año, promedio definido sobre un periodo de cinco años, en ningún año debe superar los 50mSv <i>Después de que el trabajador indique estar embarazada, la dosis para el embrión /feto no debería exceder 1mSv durante el resto del embarazo</i>	1 mSv anual <i>En circunstancias especiales, un valor alto podría ser aceptado en un solo año, probándose que el promedio durante los cinco años no supere 1mSv anual</i>
Dosis equivalente para los Ojos	20mSv por año, promedio definido sobre un periodo de cinco años, en ningún año debe superar los 50mSv	15 mSv anual
Dosis equivalente para la Piel <i>Promediado sobre 1 cm² de piel concerniente al área expuesta</i>	500 mSv anual	50 mSv anual
Dosis equivalente para las manos y pies	500 mSv anual	-----

Fuente: ICRP Publicación 103.

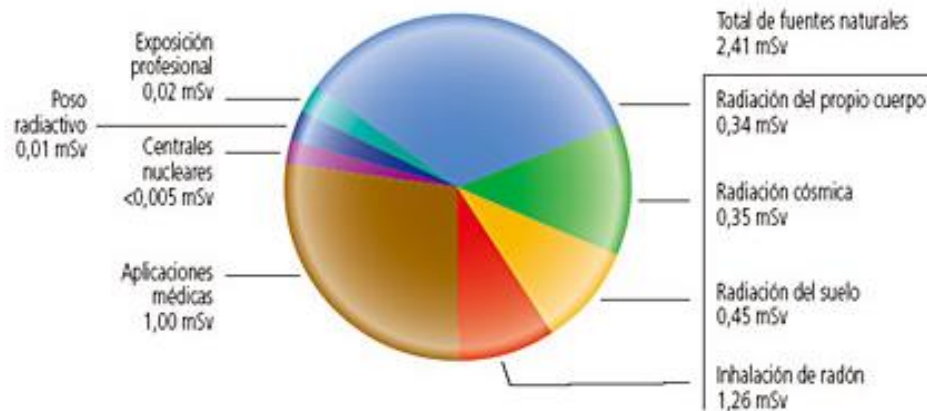
Disponible en: <http://www.icrp.org/icrpaedia/limits.asp>

IV.3.4 FUENTES DE EXPOSICIÓN

IV.3.4.1 NATURALES

El ser humano está expuesto constantemente, de manera cotidiana a la radiación ionizante (Fig.3), principalmente por aquella de origen natural la cual tiene dos fuentes principales, los rayos cósmicos y las radiaciones por elementos radioactivos presentes en la corteza terrestre e incluso en el cuerpo humano.

Figura 3. Dosis equivalente efectiva, por persona y año.



Fuente: Foronuclear.org [internet] Disponible en <http://www.foronuclear.org>.

Radiación cósmica: Es la radiación proveniente del espacio, generada por el sol que al incidir en la atmosfera interactúa con ella sufriendo fenómenos de atenuación, razón por la cual, a pesar de ser radiación de alta energía, al llegar a la superficie, ha perdido una gran cantidad su energía.

Radiaciones terrestres: Son las radiaciones emitidas por elementos radioactivos presentes en la naturaleza, algunos de estos elementos, son el Radio, Uranio, Torio, Tritio, Potasio y sus derivados radiactivos incluidos el gas radón^{7,15}.

El material radioactivo, puede ser liberado al aire y al agua en forma de gas o partículas, las cuales contaminan las fuentes hídricas y el suelo a través de la lluvia, nieve, vertimientos, que posteriormente entrarán en contacto con plantas, animales y serán consumidos por el hombre²⁸. De esta manera es fácil entender que todos estamos expuestos en diferente grado a las radiaciones ionizantes, ya que hacen parte de nuestro entorno natural y de la cadena trófica.

Estas radiaciones contribuyen con la dosis de exposición efectiva anual o radiación de fondo, la cual se calcula en 2,4mSv (Fig. 3), sin embargo, este valor no es exacto y existen grados de variabilidad según diferentes artes del mundo (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las dosis de exposición de la radiación de fondo.

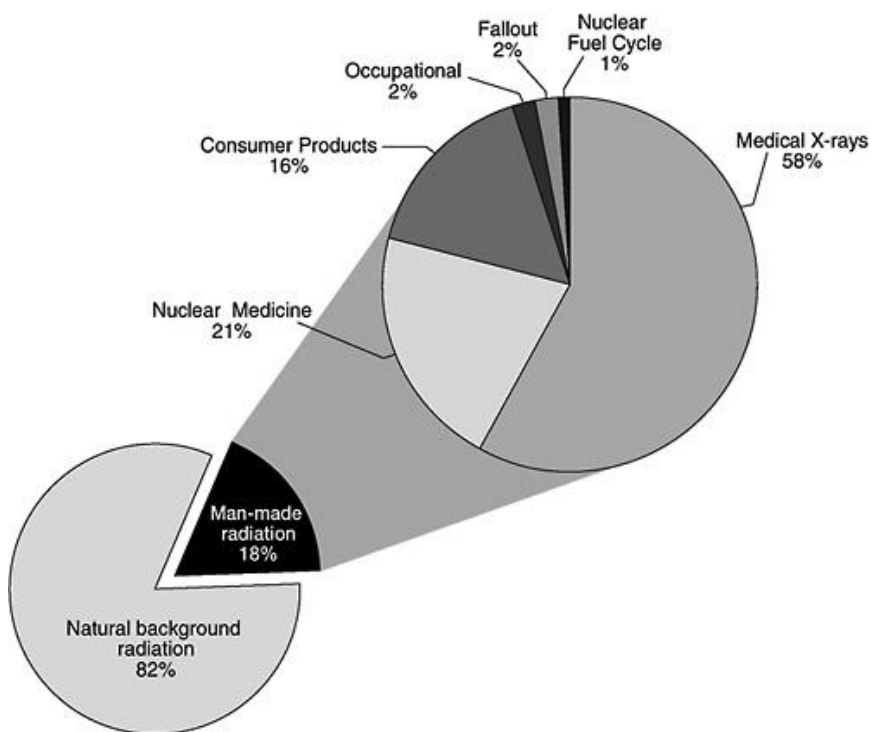
Exposición individual anual	Porcentaje de la población
1-3mSv	65%
<1mSv	25%
>3mSv	10%

Fuente: UNSCEAR¹⁵

IV.3.4.2 ANTROPOGÉNICA

Se define radiación antropogénica, como aquellas emisiones resultado de procesos humanos. Las aplicaciones de las radiaciones se han dado en medicina como herramienta de apoyo diagnóstico, terapéutico, medicina nuclear, radiología industrial, geología, detectores de humo, armas nucleares, producción energética, entre otros (Fig. 4).

Figura 4. Contribución de la radiación por fuentes antropogénicas.



Fuente: BEIR VII-2006 2³⁰

La mayor proporción de radiación está dada por fuentes naturales, para los Estados Unidos se ha calculado en un 82%, seguida de la exposición por procedimientos médicos en un 15%. Con relación a las fuentes naturales la mayor proporción proviene del Radón en un 55% y de sus productos de decaimiento²⁹.

La ICRP (International Commission of Radiological Protection)³, define tres categorías de exposición: ocupacional, pública y exposición a fuentes médicas por pacientes.

La *exposición ocupacional*, se define como, como aquella exposición ocasionada por el trabajo, es decir, aquella derivada de la actividad económica de la empresa contratante. Esta exposición es responsabilidad del empleador, quien está en la obligación de suministrar los elementos de protección, sistemas de seguridad, vigilancia e información a sus trabajadores.

La *exposición pública*, es la relacionada con la presencia de radiación de fondo, con la cual la población humana se encuentra en contacto y cuyos valores son mínimos y por lo tanto no requieren protección o control.

Finalmente, la última categoría, *exposición a fuentes médicas por pacientes*, hace relación a los usos de la radiación como métodos diagnósticos o terapéuticos, los cuales aportan un gran beneficio al paciente frente a los posibles efectos secundarios. Este tipo de exposición tiene una regulación especial en la cual se contemplan los límites permitidos para cada tipo de tratamiento.

IV.4 RADIOPROTECCIÓN

La radioprotección se define, como el grupo de acciones y actividades que tienen como objetivo principal proteger al individuo y al ambiente contra el riesgo radiológico tanto en circunstancias de normalidad como en casos de emergencia³⁰.

La responsabilidad de la radioprotección recae en todos los actores, el gobierno, el empleador y los trabajadores. Los gobiernos de los países deben garantizar una normatividad clara y adecuada, para que los límites, normas y disposiciones sean acatadas, esto en asociación con otras entidades reguladoras. Los empleadores, deben garantizar que los elementos de protección y las instalaciones sean adecuadas para el objeto de la empresa, la protección del ambiente y de los trabajadores, además deben brindar capacitación que permita que los trabajadores reconozcan y entiendan los riesgos a los cuales se someterán³⁰. Los trabajadores tienen la

obligación de utilizar los elementos de protección y acatar las indicaciones de radioprotección en su área de trabajo de acuerdo con el tipo de labor que realizan.

El principio para tener en cuenta en radioprotección, ha sido denominado **ALARA**, por sus siglas en inglés (**As Low As Reasonably Achievable**) esto significa, evitar las exposiciones no justificadas y mantener tan bajas como sea posible las justificadas. Para que este principio se cumpla se deben evaluar aspectos tales como las instalaciones, condiciones laborales, medidas sanitarias, escala de riesgo para los lugares y los trabajadores y verificación de la aplicación de las normas de vigilancia y protección. En el marco de este principio se deben tener en cuenta algunas recomendaciones que permitirán una menor exposición.³¹

Uso de elementos de protección personal: El empleador debe proporcionar los elementos de protección adecuados y completos de acuerdo con la actividad del empleado. Estos elementos deben estar constituido por un material que atenué la radiación recibida, como elementos con base en el plomo, entre los cuales podemos encontrar gafas, chalecos, protector de tiroides, guantes.

Distancia: A mayor distancia a la fuente menor irradiación. El trabajador que manipula una fuente o un equipo debe estar a una distancia que le permita realizar su trabajo pero que además disminuya las dosis recibidas.

Tiempo: A menor tiempo de exposición menor irradiación. El trabajo debe ser realizado en el menor tiempo posible y con la mayor eficiencia, optimizando el uso de los equipos.

V. EFECTO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES SOBRE LA SALUD HUMANA

Las radiaciones gamma γ y X dadas sus características físicas poseen capacidad de penetración, una vez ingresan a la materia viva, inician una secuencia de efectos tisulares y celulares que pueden incluso, dependiendo de la dosis, ocasionar la muerte^{32, 33}.

La mayoría de los efectos adversos para la salud por exposición a la radiación pueden agruparse en dos categorías generales:

- Efectos Deterministas (reacciones tisulares nocivas) debidos principalmente a la muerte/defectos en el funcionamiento de las células tras dosis elevadas, ocurren a un umbral de dosis dada y generan manifestaciones clínicas a partir de cifras por encima del umbral, lo que influye en la gravedad de la

lesión, incluyendo el deterioro de la capacidad de recuperación del tejido. Las reacciones tisulares tempranas (días a semanas) a la radiación, en casos donde se ha excedido la dosis umbral, pueden ser del tipo inflamatorio como consecuencia de la liberación de factores celulares o pueden ser reacciones que resultan de la pérdida de células. Las reacciones tisulares tardías (meses a años) puede ser del tipo genético si se originan como una consecuencia directa del daño a ese tejido. En contraste, otras reacciones tardías pueden ser del tipo secuencial si éstas se producen como resultado de un daño celular temprano.

- Efectos estocásticos, es decir, cáncer y efectos heredables, pueden o no presentarse en un individuo, generalmente a cualquier dosis de radiación, sin embargo, entre mayor sea la dosis mayor es la probabilidad del efecto, no necesariamente la gravedad. En el caso del cáncer, los estudios epidemiológicos y experimentales proporcionan evidencia del riesgo de la radiación a dosis de alrededor de 100mSv o menores, aunque con incertidumbres. En el caso de enfermedades heredables, aunque no existe evidencia directa de los riesgos de la radiación en las personas, las observaciones experimentales argumentan convincentemente que esos riesgos para las futuras generaciones deberían estar incluidos en el sistema de protección, debido a que las mutaciones se producen tanto en las células germinales como en las células somáticas⁷.

Las consecuencias de una y otra son distintas, en términos de la población y del individuo. Los cambios que se generan en los gametos pueden provocar esterilidad en el individuo portador o bien fijarse en el material genético, lo cual se traduce en cambios heredables (mutagénesis). Si las mutaciones se producen en células somáticas el individuo puede desarrollar enfermedades, o bien iniciar el proceso canceroso (carcinogénesis). Los cambios genéticos también pueden provocar durante el desarrollo embrionario alteraciones en el embrión, proceso conocido como teratogénesis (Fig. 5).

Fig. 5. Efectos adversos de las mutaciones.



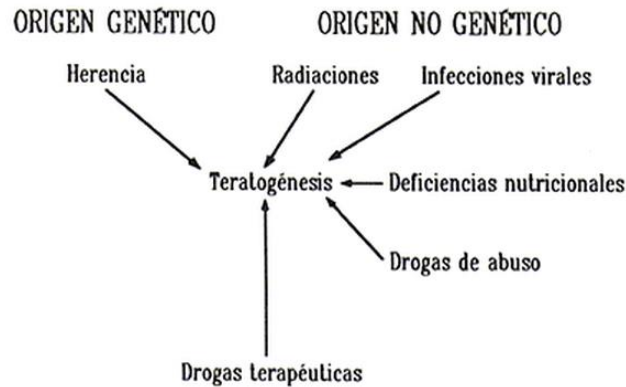
V.1. LA MUTAGÉNESIS

Las alteraciones heredables inducidas en las células germinales están bien documentadas en organismos empleados en bioensayos^{34, 35}. De hecho, gran mayoría de agentes genotóxicos se han detectado a través de los cambios transmisibles a las generaciones sucesivas. Una vez que se fija una mutación, ésta resulta ser tan estable como la secuencia original.

Sin embargo, entre los seres humanos no ha sido posible detectar los efectos de ningún agente genotóxico en relación con el nacimiento de niños portadores de alteraciones genéticas. La frecuencia espontánea de alteraciones genéticas en la población humana es muy alta. Alrededor del 2% de los niños recién nacidos portan una mutación, sea puntual o bien cromosómica. Para mostrar el efecto de algún compuesto genotóxico se requiere del análisis de poblaciones muy grandes, y de la comparación con un grupo testigo que solamente estuviera expuesto a "genotoxinas naturales". Sin embargo, en el mundo moderno esta situación no se presenta, ya que prácticamente todos los individuos estamos expuestos a diversos agentes químicos o físicos altamente reactivos. Por esto, el nacimiento de un niño con alteraciones genéticas no prueba que los padres estuvieron expuestos a un agente genotóxico. Esto significa que es muy difícil establecer relaciones causa-efecto a partir de casos aislados. Como veremos más adelante, las investigaciones que se realizan con animales en el laboratorio solamente permiten establecer estimaciones del riesgo genético potencial.

V.2. LA TERATOGÉNESIS

Los agentes genotóxicos que provocan alteraciones durante el desarrollo embrionario. Hoy día se conocen muchos factores que alteran el desarrollo y producen niños malformados. Entre ellos destaca el genético, debido a la herencia de genes o combinaciones cromosómicas, la exposición a radiaciones, las enfermedades virales (como la rubeola) y a diversos agentes químicos que han mostrado ser teratógenos en animales de laboratorio en ciertas etapas del desarrollo, específicamente durante la formación de los órganos del cuerpo, u organogénesis (Fig. 6).

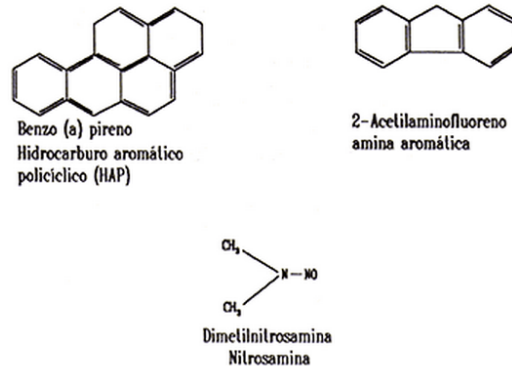
Fig. 6. Orígenes de las malformaciones embrionarias.

Fuente: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/124/html/sec_7.html

Sin embargo, el número de teratógenos químicos conocidos para los seres humanos es muy reducido; la mayoría pertenece al grupo utilizado en la quimioterapia del cáncer^{34, 35}.

V.3. LA CARCINOGENESIS

La inducción de cáncer provocado por la exposición crónica a sustancias químicas fue originalmente descrita por Percival Pott en 1775, quien descubrió la aparición de cáncer de escroto en algunos limpiadores de chimeneas. El médico inglés estableció la inducción de tumores por exposición a agentes cancerígenos (hollín), propuso la prevención por medio de la reducción a la exposición y comprobó la sensibilidad individual, ya que no todos los deshollinadores desarrollaban cáncer de escroto. A principios del siglo XX se hicieron experimentos con animales de laboratorio, los cuales demostraron que el alquitrán, que contiene grandes cantidades de hidrocarburos aromáticos policíclicos, genera tumores. Asimismo, se demostró que otro grupo de compuestos, las aminas aromáticas, producen cáncer de vejiga³⁵. Otros compuestos con gran potencia carcinogénica fueron descubiertos durante los experimentos realizados para provocar cáncer experimentalmente, como ocurrió con las diferentes nitrosaminas. Algunos ejemplos de estos carcinógenos se muestran en la figura 7.

Fig. 7. Ejemplos de carcinógenos.

Fuente: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/124/html/sec_7.html

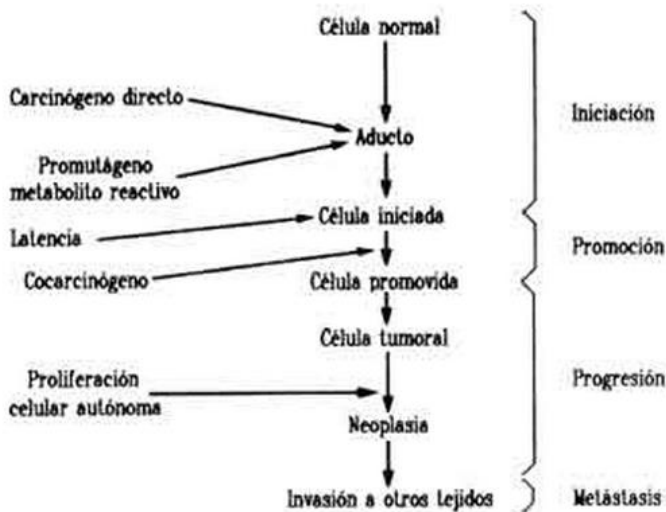
La característica más importante de los carcinógenos químicos es que al llegar al tejido blanco reaccionan con receptores específicos y dejan una huella duradera en éstos, de manera que una sola dosis puede alterar a largo plazo algunas células. Las dosis sucesivas se suman a los efectos iniciales, provocando la multiplicación desordenada de las células y el desarrollo de un tumor.

La palabra cáncer designa de manera genérica a una serie de enfermedades que se originan en distintas estirpes celulares somáticas, tales como las células epiteliales (carcinomas), las células que generan a las sanguíneas (leucemias), y los que ocurren en los tejidos de soporte (sarcomas). Un rasgo común de las células cancerosas es que tienen alterados los mecanismos normales de división celular.

Se ha podido establecer que las células somáticas normales, al transformarse en malignas, pasan por diferentes fases. La huella duradera puede ser una mutación, y la pérdida de la heterocigosis celular producto de la recombinación mitótica inducida, o los cambios en el número y en la estructura de los cromosomas, son factores que inician el proceso canceroso. Las células iniciadas permanecen en el organismo en latencia durante tiempos variables, y después crecen y se desarrollan de manera autónoma, en presencia de compuestos químicos promotores, generándose así la progresión tumoral o neoplasia. Una vez que un tumor se establece, se vasculariza, es decir, se llena de vasos sanguíneos. La progresión tumoral está modulada por una serie de factores, siendo el más importante el inmunológico. La invasión a otros tejidos, o metástasis, se realiza a través del sistema linfático; es decir, los nódulos linfáticos están

relacionados con la respuesta inmune a la neoplasia. En la figura 8 se muestra un esquema del proceso.

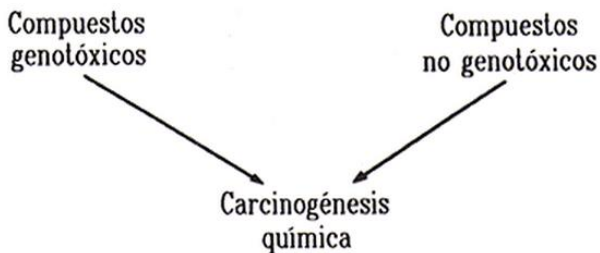
Fig. 8. Resumen del proceso canceroso.



Fuente: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/124/html/sec_7.html

Algunos compuestos químicos de acción carcinogénica son genotóxicos, es decir, actúan a través de su interacción con los ácidos nucleicos. Otros carcinógenos presentan mecanismos de acción no genéticos, o epigenéticos, entre los que son bien conocidos los efectos de plásticos implantados en el organismo, del asbesto que destruye a los lisosomas, y de los medicamentos inmunosupresores como la azatropina, que actúan como promotores (Fig. 9).

Fig. 9. Carcinogénesis química.



Fuente: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/124/html/sec_7.html

V.4 GENOTOXICIDAD

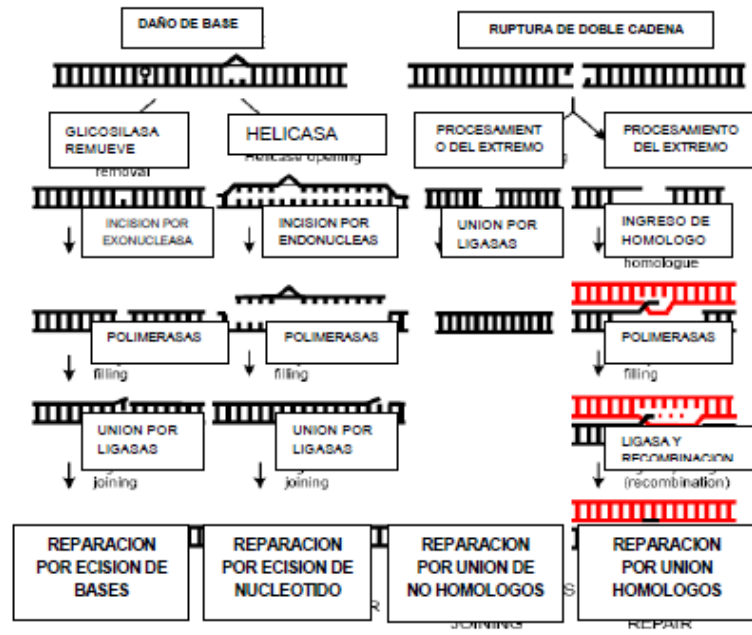
V.4.1 MECANISMOS DE DAÑO

El núcleo celular, lugar de almacenamiento de la información genética ADN, es considerado el sitio para la inducción de procesos cancerígenos. La radiación ionizante interactúa con los diferentes componentes celulares, organelos, macromoléculas, componentes estructurales, a pesar de los eficientes y múltiples mecanismos de defensa celular, puede alterar estos componentes generando estados patológicos a largo plazo, tanto con dosis bajas como dosis altas en exposición aguda^{16,30,36}. Esta interacción puede ocasionar daño directo o indirecto ya sea por acción de las radiaciones sobre el ADN, o por su interacción con otros compuestos como el agua, formando radicales libres.

El *daño directo*, genera en un 65% del daño por radiación ionizante y hace referencia a la interacción de los fotones con el ADN, alterando las bases nitrogenadas, la pentosa y los enlaces entre ellos. Uno de los efectos directos más importantes es la ruptura de cadena, la cual puede ser simple o doble. La ruptura de doble cadena, es el daño que puede traer consecuencias permanentes, ya que puede no repararse de manera eficiente, generando la aparición de aberraciones cromosómicas como supresiones, inserciones y translocaciones. Otro tipo de efectos directos son los epigenéticos es decir daños en componentes relacionados con el ADN, como depurinación y deaminación que generan errores de lectura y formación de aductos; alteraciones en la metilación; alteración y daño de los mecanismos de reparación por interacción con proteínas del ciclo celular como ciclinas CDKs y P53 reguladora de la apoptosis celular, por estos mecanismos y en individuos susceptibles, puede desencadenar la formación de enfermedades neoplásicas tanto en células somáticas como en células reproductivas, óvulos o espermatozoides, heredando el daño a la siguiente generación²⁹. Si estos daños no son corregidos de manera adecuada y a tiempo se genera mutación genómica³⁶.

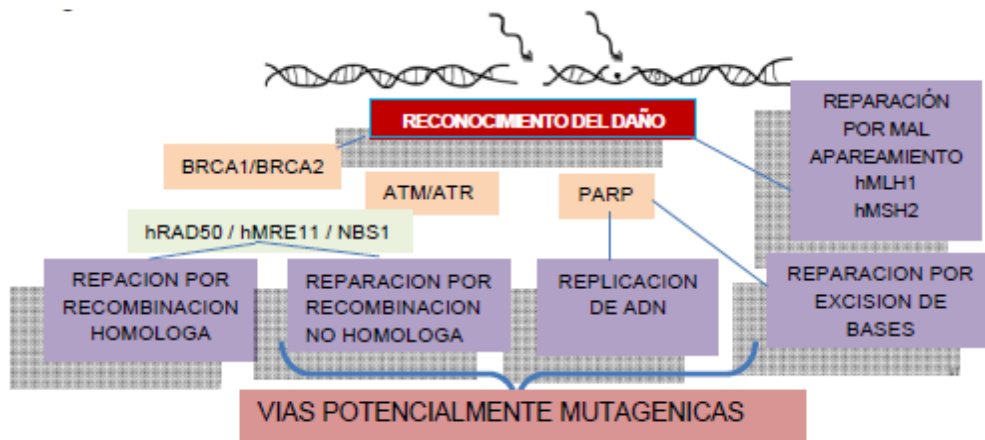
Una vez detectado el daño, los mecanismos de reconocimiento se activan, activando a su vez la vía de reparación indicada (Fig.10). En el caso de la radiación, cuyos efectos directos más importantes son las rupturas de cadena, sencillas o dobles, son activados los mecanismos de reparación por recombinación o por escisión de bases, en los cuales intervienen un gran número de genes, como la familia RAD, la familia XRCC y el complejo PARP (Fig.11), una alteración en cualquiera de estos genes, otorga susceptibilidad genética frente al agente en individuos expuestos.

Fig. 10. Mecanismos de reparación de ADN



Fuente: BEIR VII-2006 2³⁰

Fig. 11. Genes implicados en la reparación del ADN



Fuente: Adaptado y modificado de UNSCEAR³⁵

El *daño indirecto*³⁷⁻³⁹, genera el 35% del daño sobre el ADN, dependiendo el sistema que se esté estudiando, ocurre como resultado de la interacción de los fotones con el agua celular y tisular, teniendo en cuenta que el cuerpo humano está conformado aproximadamente por un 60% de agua, al ionizarla ($H_2O\bullet$), se producen radicales libres como especies reactivas de oxígeno (EROs) e hidrógeno ($H\bullet$, $OH\bullet$) que se unirán a los componentes estructurales, proteicos, lipídicos extra e intracelulares y a los componentes del ADN.

La molécula considerada más reactiva es el radical hidroxilo ($OH\bullet$) ya que presenta potentes efectos oxidativos⁴⁰ afectando vías metabólicas, procesos de señalización intracelular y la estructura celular, tornando la célula susceptible frente a otras noxas, desequilibrando y agotando sus mecanismos de defensa como la reparación y antioxidación, llevando a disfunción celular, apoptosis, mutación e incluso alteración cromosómica y carcinogénesis^{36,40}.

De la combinación y compleja interrelación molecular de estos procesos se han identificado diferentes tipos de efecto tóxico sobre el ADN, dando lugar a alteraciones permanentes, generando mutación génica (pequeños cambios en las bases nitrogenadas), genómica (alteración en el número) o cromosómica (alteraciones estructurales).

VI. BIOMONITORIZACIÓN DE POBLACIONES HUMANAS EXPUESTAS A AGENTES GENOTÓXICOS

Los efectos negativos sobre la salud que se han producido como consecuencia de una exposición a un factor ambiental pueden expresarse inmediatamente o tardar años en manifestarse. Son estos últimos sobre los que hay que hacer hincapié para poder identificar el problema antes de la aparición de los síntomas, ya que los individuos estarán expuestos a los agentes nocivos durante mucho tiempo antes de que se manifiesten los efectos adversos. Es aquí donde entran en juego los estudios de biomonitorización, que intentan establecer la relación entre factores ambientales y enfermedad, detectando alteraciones iniciales en fases todavía no malignas. Algunos estudios de biomonitorización se basan en el análisis de los compuestos químicos o de sus metabolitos en muestras de sangre, células de descamación, orina, pelo, etc.; otros en evaluar el riesgo de la exposición mediante la determinación de las posibles alteraciones, tanto físicas como bioquímicas, inducidas en los individuos. En el caso de los compuestos genotóxicos, la biomonitorización se amplía al uso de los ensayos de genotoxicidad y mutagenicidad, para poder realizar una evaluación del daño a nivel del material genético.

Los estudios de biomonitorización en poblaciones expuestas a algún agente sospechoso de causar daño genotóxico son un complemento a los estudios epidemiológicos, buscando una correlación entre el factor de riesgo y un incremento en la incidencia de cáncer u otra enfermedad genética. Así pues, la finalidad de los estudios de biomonitorización es la prevención de la enfermedad mediante la identificación de la causa ambiental que la provoca.^{35, 41.}

VI.1. BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE RIESGO GENÉTICO

El término biomarcador hace referencia a cualquier medida que refleje una interacción entre un sistema biológico y un agente medioambiental, ya sea químico, físico o biológico. Incluye diferentes dianas biológicas que se utilizan para evaluar el riesgo mutagénico y cancerígeno. Para mutágenos/cancerígenos, estas dianas se deben ordenar en relación con las diferentes etapas del proceso que conduce al desarrollo del cáncer, proceso complejo, que conlleva diferentes etapas. Para que se desarrolle el cáncer inducido, el agente cancerígeno ha de estar en el medio y posteriormente entrar en el organismo y, si es necesario, metabolizarse para reaccionar con diferentes macromoléculas (incluyendo el DNA). Al final, si se induce un daño genotóxico, este puede ser visualizado mediante técnicas citogenéticas o moleculares.

La identificación de marcadores de genotoxicidad del producto(s) sospechoso(s) de causar daño es útil ya que puede definir un estado de prepatogénesis, de vital importancia para la prevención de la enfermedad, que es el objetivo final de la biomonitorización.

Para llegar a este objetivo, se debe pasar básicamente por dos etapas: a) detectar exposiciones humanas a cancerígenos ambientales; b) determinar efectos genotóxicos *in vivo*.

Los biomarcadores se pueden dividir en:

VI.1.1. BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN.

Detectan si el agente genotóxico ha penetrado en el organismo a diferentes niveles. Localizan la presencia de agentes mutagénicos y/o carcinogénicos (o sus metabolitos) en tejidos y secreciones corporales. Si el compuesto ha penetrado y ha interactuado con el material genético (mutágenos/carcinógenos electrofílicos), se puede detectar por la aparición de aductos en proteínas (albúmina y hemoglobina) y en DNA (células de la línea blanca, orina, tejidos), reflejando una exposición primaria. Un resultado positivo a este nivel no indica necesariamente consecuencias adversas, ya que parte del daño genotóxico primario puede ser reversible y por lo tanto reparable.^{35, 41}

VI.1.2. BIOMARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD.

Se basan en identificar aquellas diferencias interindividuales que hacen que un individuo sea más susceptible o responda de manera diferente, con un mayor riesgo para su salud, frente a diferentes exposiciones ambientales.

La capacidad de reparación del daño también está determinada genéticamente y aquellos individuos deficientes en los mecanismos de reparación sufrirán mayores niveles de daño genotóxico irreversible, incluso frente a exposiciones de baja intensidad. Otros indicadores de susceptibilidad que deben ser considerados son las diferencias inmunológicas y factores nutricionales, tales como las deficiencias en folato o vitamina C, que pueden incidir en la existencia de mayor daño.^{35, 41.}

VI.1.3. BIOMARCADORES DE EFECTO.

Miden el daño genotóxico una vez que ya ha sido procesado por el organismo. Las lesiones en el DNA, una vez procesadas, pueden convertirse en cambios permanentes en las células (mutaciones). Como son efectos fijados, reflejan daños correspondientes a exposiciones pasadas, por lo que son útiles para detectar daño acumulativo. Tradicionalmente, los biomarcadores de efecto (La técnica de citoma bucal es un claro ejemplo), han sido los más utilizados en los estudios de biomonitorización humana. Se pueden dividir en informativos (no específicos) y en relevantes para algunas enfermedades, es decir, aquellos biomarcadores que determinan cambios cromosómicos o genómicos en lugares críticos relacionados con el desarrollo de una enfermedad. En este punto, hay que plantearse si realmente estamos hablando de biomarcadores de efecto o de indicadores tempranos de enfermedad.^{35, 42}

VI.1.3.1. ALTERACIONES CITOGENÉTICAS COMO BIOMARCADORES DE EFECTO.

Muchas de las alteraciones, espontáneas o inducidas, que se producen en el DNA, se traducen en roturas y pérdidas cromosómicas. Sea cual sea el origen, algunas alteraciones se pueden reparar y volver a su estado inicial; si no se reparan o se reparan incorrectamente, provocan diferentes tipos de anomalías, algunas de ellas detectables mediante diferentes técnicas citogenéticas y/o moleculares. Las técnicas citogenéticas más utilizadas para detectar cambios cromosómicos estructurales y numéricos, para evaluar el riesgo genético de determinadas poblaciones expuestas a mutágenos, son las de análisis del ensayo cometa y micronúcleos. Distintos datos epidemiológicos y experimentales han puesto en evidencia un aumento de las alteraciones cromosómicas como resultado de la exposición a agentes genotóxicos, así como un

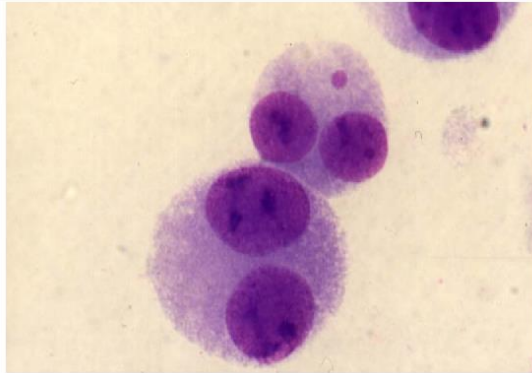
incremento en la incidencia de cáncer. De todo ello se desprende la importancia que tiene el localizar y cuantificar las alteraciones cromosómicas, ya que pueden ser muy útiles para descubrir efectos tempranos de daño genotóxico que pueden desembocar más adelante en una enfermedad grave, y así, convertirse en una herramienta efectiva no sólo para la evaluación del riesgo, sino también para su predicción.^{42, 43}

VI.1.3.1.1. EL ENSAYO DE MICRONUCLEOS

El ensayo de micronúcleos es uno de los test de genotoxicidad frecuentemente utilizado en la evaluación de las consecuencias genotóxicas de las exposiciones ambientales y laborales a mutágenos.

Los micronúcleos (MN), como su nombre lo indica, son masas de cromatina que tienen la forma de pequeños núcleos y que aparecen cerca del núcleo principal en las células Interfásicas. Los MN se pueden originar de manera espontánea o como respuesta a la acción de determinados agentes (clastogénicos y/o aneugénicos), resultando de la pérdida durante la división celular de fragmentos cromosómicos y/o cromosomas enteros. Las roturas cromosómicas darán lugar a fragmentos cromosómicos acéntricos, que al no disponer de centrómero no se incluirán en los núcleos hijos durante la división celular, al no poderse unir al huso mitótico en la anafase. Estos fragmentos se rodean de membrana nuclear y aparecen en el citoplasma como pequeños núcleos. Si el daño genotóxico ha afectado a proteínas del cinetocoro, el centrómero o al huso mitótico, lo más probable es que se produzca un retraso mitótico y un desequilibrio en la distribución de los cromosomas, provocando que los cromosomas rezagados se pierdan durante la anafase y se rodeen de membrana nuclear, como ocurre con los fragmentos cromosómicos, originando también micronúcleos. (Fig. 12).

Para la formación de MN permite identificar roturas de cadena simple y doble del ADN, mal reparadas o sin reparar.

Fig. 12 Micronúcleos en Linfocitos humanos

Fuente: Internet.

Disponible: https://www.researchgate.net/figure/240639401_fig4_Figura-6-Linfocitos-binucleados-humanos-con-y-sin-MN

La técnica de MN es relativamente rápida, sencilla y poco costosa. Permite trabajar con diferentes tipos celulares (células sanguíneas, epiteliales, etc.), además que permite valorar efectos bastante tiempo después de la exposición. Dentro de las desventajas de la técnica se encuentran que muchas veces existen factores confundentes como la edad, el sexo, la elevada variabilidad intra e interindividual pueden llevar a malas interpretaciones. Por otra parte, un punto limitante es la persistencia relativamente baja de MN en células con un elevado índice de división, ya que los micronúcleos provienen de aberraciones cromosómicas inestables y, por lo tanto, tienden a perderse con el tiempo.^{41, 42}

VI.1.3.1.2. EL ENSAYO COMETA

El ensayo de electroforesis de células aisladas en gel de agarosa (también se traduce como de células únicas) o Ensayo Cometa, es una técnica que permite evaluar varios tipos de lesiones en el ADN, por lo que es útil en la caracterización de la genotoxicidad de agentes y exposiciones. La evaluación genotóxica de alimentos, medicamentos u otras sustancias que puedan estar en contacto con las poblaciones humanas o de animales sociabilizados y de consumo, resulta una herramienta útil para la identificación de riesgos a la salud humana y para poder desarrollar medidas de prevención y control ya que los niveles de daño genético y alteraciones premutacionales son indicadores del riesgo de cáncer en las poblaciones estudiadas.

La sensibilidad, la rapidez y el gran número de células que es posible analizar hacen del ensayo cometa una herramienta muy útil para la evaluación de genotoxicidad. Los resultados pueden ser orientadores de la conveniencia de aplicar otros procedimientos más específicos, pero el pesquisaje inicial se ha beneficiado con el ensayo cometa, lo que hace que sea uno de los estudios más frecuentes.

La sensibilidad del ensayo es decenas de veces superior al análisis de la inducción de aberraciones cromosómicas, lo sitúa en el rango de las pruebas bioquímicas, que por su complejidad y requerimientos no son de las más utilizadas en los estudios de genotoxicidad. Esta sensibilidad, sin embargo, se constituye en una de las desventajas de la técnica, puesto que, al ser tan susceptible de alterar sus resultados por variables de difícil control, dieta, ejercicio previo, el consumo de medicamentos, las horas de sueño entre otras, disminuye la reproducibilidad de los resultados y obliga a un control de variables intervinientes mucho más severo.

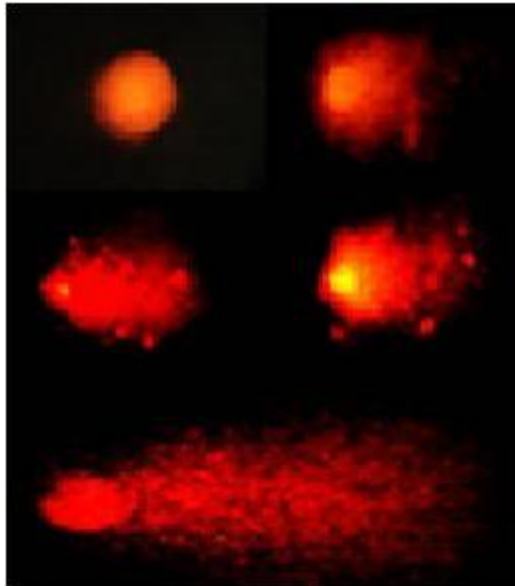
El Ensayo cometa se ha utilizado para el estudio de genotoxicidad sobre células en cultivo, linfocitos de sangre periférica, células del epitelio bucal, vaginal o nasal. Las células no necesitan ser cultivadas por lo que la medición del daño se hace de forma directa. Es por eso que en células de mamíferos, anfibios, aves y peces con lo que se ha empleado en la evaluación de genotoxicidad en emanaciones aéreas, contaminación hídrica y del terreno utilizando la lombriz de tierra, también es aplicable a células vegetales⁴¹.

La técnica permite la detección de roturas de cadena simple y de doble cadena, además nos permite evaluar los niveles de daño y reparación del ADN en poblaciones celulares. La evaluación del daño se hace midiendo la cantidad de ADN migrado desde el nucleoide (el sitio donde el núcleo de una célula incluida en gel de agarosa ha perdido su membrana y solo ha dejado una esfera de ADN que por su tamaño no puede migrar a menos que se hayan producido roturas de una o las dos cadenas del ADN).

El fundamento de la técnica consiste en lisar células de interés, embebidos en un gel de agarosa sobre portaobjetos, por medio de detergentes y altas concentraciones de sal. De esta manera, se libera al ADN superenrollado en la forma de nucleoides. Posteriormente, estos nucleoides serán sometidos a la acción de un campo eléctrico a pH alcalino.

Durante la electroforesis el ADN será atraído hacia el ánodo, y para que haya movilidad se debe producir la rotura de la cadena de ADN, generando pequeños fragmentos, que darán por resultado la aparición de pequeños cometas, (Fig. 13). El largo del cometa se incrementa con el daño inducido a la doble hélice del ADN. La capacidad del ADN de migrar hacia el ánodo dependerá del tamaño de los fragmentos generados por la lesión. Por medio de la coloración con bromuro de etidio (colorante con afinidad por el ADN), se podría observar la imagen de pequeños cometas^{41, 42}.

Fig. 13. Ensayo cometa



Fuente: Internet.

Disponible en: <http://www.reduas.com.ar/wp-content/uploads/2012/04/ensayo-cometa>

Cabeza de cometa. Es la forma en que aparecen las células que no han sido dañadas (núcleos intactos) al visualizar los resultados de la aplicación del ensayo del cometa. La capacidad de migración del ADN es una función tanto del tamaño como del número de extremos rotos producidos por el agente que está ensayando, que, aunque puedan quedar sujetos por largas piezas de ADN, normalmente migran una corta distancia desde la cabeza del cometa. De esta manera, cada célula lesionada tiene la apariencia de un cometa con una cabeza y una cola brillante y fluorescente, en contraposición a las células que no han sido dañadas que aparecen con núcleos intactos (cabeza del cometa) sin colas.

Cola de cometa. Es la forma en que aparecen las células que han sido dañadas (núcleo fragmentado) al visualizar los resultados de la aplicación del ensayo cometa o electroforesis en gel de agarosa, de células aisladas.

VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

a. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Los trabajadores del Instituto Nacional de Medicina Nuclear presentan daño genotóxico por estar ocupacionalmente expuestos a Yodo¹³¹?

b. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto genotóxico por exposición laboral a Yodo¹³¹ en personal del Instituto Nacional de Medicina Nuclear de la ciudad de La Paz, Bolivia.

c. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir las frecuencias demográficas de los participantes del estudio.
2. Determinar la migración de los fragmentos de DNA fuera del núcleo con el Ensayo de Cometa en la población expuesta y en la no expuesta a Yodo¹³¹.
3. Determinar la frecuencia de Micronúcleos en linfocitos en la población expuesta y en la no expuesta a Yodo¹³¹.
4. Determinar la asociación entre daño genotóxico y la exposición a Yodo¹³¹ en el grupo de expuestos y no expuestos.
5. Analizar los valores de dosimetría personal con las frecuencias de Micronúcleos y del Ensayo de Cometa encontradas en el personal que se encuentra en contacto con Yodo¹³¹.

d. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo de corte transversal tipo analítico.

e. LUGAR.

El trabajo se realizó en el Instituto Nacional de Medicina Nuclear de la Ciudad de La Paz en Bolivia durante la gestión 2014.

f. UNIVERSO O POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todo el personal del Instituto Nacional de Medicina Nuclear (INAMEN) que estén en contacto o no con Yodo¹³¹. Sumando un total de 36 trabajadores, los cuales fueron pareados por edad y sexo con un grupo personas no relacionado con trabajos que involucren radiaciones ionizantes (ver criterios de inclusión y exclusión más adelante).

VIII. MATERIALES Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

i. CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS CASOS

Personal masculino y femenino del Instituto de Nacional Medicina Nuclear, que accedió voluntariamente a participar en el estudio y que contó con la hoja de consentimiento informado debidamente llenada y firmada.

ii. CRITERIOS DE EXCLUSION DE LOS CASOS

No fueron tomados en cuenta en el estudio las personas que estuvieron expuestas a rayos X en el último mes. Aquellas que se encontraban bajo tratamiento antibiótico o citostático. Si estuvieron presentando enfermedades infecciosas recurrentes sin diagnóstico médico determinado, si se encontraban recibiendo tratamiento quimioterápico o hubieran sido diagnosticados de alguna enfermedad cancerígena.

iii. CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS CONTROLES

Voluntarios, varones o mujeres que no trabajaban en el Instituto de Nacional Medicina Nuclear ni que se encontraban expuestos a radiaciones ionizantes directa o indirectamente, los cuales debieron cumplir los criterios de edad y sexo según requerimiento de cada persona considerada como caso. Todos contaban con la hoja de consentimiento informado debidamente llenada y firmada.

iv. CRITERIOS DE EXCLUSION DE LOS CONTROLES

Los controles fueron excluidos del trabajo de investigación al cumplir al menos un criterio de exclusión de los casos. (Ver párrafos atrás).

v. ASPECTOS ÉTICOS.

Además de los parámetros científicos, algunas consideraciones éticas deben ser cuidadosamente abordadas en cualquier estudio de investigación, ya que es necesario mejorar nuestro conocimiento de los riesgos laborales en diferentes niveles de radiación.

El estudio fue aprobado por el comité de Ética y Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Se solicitó el permiso respectivo al director del Instituto de Medicina Nuclear para poder realizar la investigación con su personal.

Se realizó una Hoja Informativa donde se darán a conocer a cada uno de los participantes de una manera concreta y comprensible, los objetivos, procedimientos que se llevaron a cabo en el proyecto, riesgos y beneficios de la participación, la misma que fue explicada verbalmente y por escrito. (Anexo 1).

Este estudio implicó riesgos mínimos controlables en las personas que participaron en el mismo, ya que no provocó lesiones permanentes ni limitantes.

La participación en el proyecto fue voluntaria, por lo cual, después de la lectura de la Hoja Informativa, se les facilitó un Consentimiento Informado que fue firmado por el/la participante con el fin de que tengamos un comprobante de que estuvo de acuerdo en participar y que conoce todos sus derechos al respecto, además dar su conformidad para que se utilicen sus datos con fines investigativos. (Anexo 2).

vi. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Considerando que estas muestras que se van a tomar son de personal que se encuentra a dosis de radiaciones ionizantes seguras internacionalmente establecidas (<20mSv anualmente), nuestro equipo de trabajo no presentó ningún riesgo en el manejo de las muestras de estas personas.

vii. ENCUESTA DE EXPOSICION

A cada uno de los participantes del estudio se le realizó una breve encuesta con preguntas relacionadas a su actividad laboral, antecedentes familiares de cáncer y exposición al Yodo¹³¹, entre otros. El modelo de encuesta aplicada se adjunta en Anexo 3.

viii. DETERMINACIÓN DE DAÑO GENOTOXICO.

a. TÉCNICA DE MICRONUCLEOS EN LINFOCITOS.

Primeramente, se homogeneizó la muestra, luego se agregó 0,5 mL de sangre total a 4,5 mL de medio de cultivo RPMI 1640, suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de una solución de antibiótico antimicótico (SIGMA), los linfocitos fueron estimulados con 1% de fitohemaglutinina M (PHA) GIBCO.

Los cultivos se incubaron a 37° C durante 72 h, lo que corresponde a dos ciclos celulares. Pasadas las 44 h de cultivo se incorporó citocalasina B (Sigma) a una concentración final de 6µg/mL. Pasadas las 72 horas de incubación, los cultivos se centrifugaron a 800 r.p.m durante 10 min, se aspiró el sobrenadante. Luego las células fueron sometidas a choque hipotónico mediante una solución de KCl 0,075 M a 37° C, agitando enérgicamente en el vórtex; de esta manera se eliminaron los hematíes preservando el citoplasma de los leucocitos, luego se incubaron a 37° C durante 5 min.

Después de centrifugar nuevamente los tubos en las mismas condiciones y eliminar el sobrenadante, se procedió a la fijación de células con una solución de metanol y ácido acético fría en proporción de 5:1 (vol/vol), recién preparada, agregándola suavemente para evitar precipitados celulares. Se centrifugó nuevamente para eliminar el sobrenadante, repitiendo el proceso dos veces o más hasta que el botón celular quedo suficientemente limpio.

El botón celular se re suspendió en una pequeña proporción de la solución de fijación y se goteo sobre portaobjetos limpios y fríos. Las preparaciones se dejaron secar a temperatura ambiente para luego ser teñidas con una solución de Giemsa al 6% (Merck) en tampón Sörensen (pH 6.8) durante 12 minutos.

Una vez teñidas, las placas fueron examinadas para determinar la frecuencia de MN. Los portaobjetos de todos los individuos, tanto expuestos como controles, se codificaron en

ciego por una tercera persona antes de su análisis para evitar al máximo la subjetividad en el recuento.

De cada individuo se analizaron 1500 células binucleadas con el citoplasma bien conservado. La observación de los núcleos se realizó con microscopio óptico (Olympus CX31) con el objetivo de 1000 aumentos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN. Se han descrito criterios de selección para reconocer tanto las células en las que se va a realizar el recuento, como criterios para seleccionar los MN que presenten las características necesarias para ser reconocidos como tales y que el recuento realizado sea fiable y objetivo.

Los criterios de selección de las células binucleadas (BN) y de los MN se recogen en detalle en <http://ehs.sph.berkeley.edu/holland/humn/projects/lymphocytes/variability>.

Las condiciones óptimas en un ensayo de MN requieren un porcentaje de células binucleadas entre 35-60% sobre 500 células viables.

b. TÉCNICA DEL ENSAYO COMETA

Esta prueba mide la migración de los fragmentos de DNA (DNA cola), fuera del núcleo, dejando el DNA intacto (DNA cabeza). Las imágenes resultantes, llamadas cometa por su apariencia, fueron medidas para determinar la magnitud del daño en el DNA.

PREPARACION DE LÁMINAS: Se preparó una solución de agarosa de punto de fusión normal NMA al 1% en PBS. Se sacaron los portaobjetos del etanol 100% y se marcaron con su respectivo código. Se cubrió la lámina con agarosa NMA al 1% con una pipeta Pasteur disueltas en microondas 30 seg. Se preparó una solución de agarosa de Bajo Punto de Fusión LMA 0.5 % en solución de PBS.

La muestra 30µl fue mezclada con 120 µl de LMA 0.5 % de esta mezcla se colocó 70 µl en la lámina que contiene agarosa NMP.

El control se realiza de la misma forma que la muestra con la diferencia que se añade 30µl de peróxido de oxígeno en una concentración final de 200uM. Luego se colocó un cubreobjetos y se mantuvo a 4 °C por 10 min.

FASE DE LISIS: Se sacó el cubreobjetos y se sumergió en la solución de LISIS fría a 4°C y en oscuridad durante 1 hora (50 ml de Solución de lisis+5 ml DMSO+0.5 ml de TRITON). Se sumergió en tampón PBS frío a una temperatura de 4°C por 5 min. Se sacaron las placas.

FASE DE ELECTROFORESIS: Se colocó los portaobjetos en la cubeta de electroforesis, la parte de codificación hacia el ánodo. Se llenó la cubeta con tampón electroforético frío y recién preparado, dejando reposar por 20 minutos (para degradar ARN). Se sometió a electroforesis a 4°C por 20min a 300mA y 25v en el mismo Buffer alcalino cubriendo las láminas.

FASE DE NEUTRALIZACION: Se retiraron las láminas de la cubeta de electroforesis y se sumergieron en la solución de Neutralización fría por 5 minutos (para neutralizar el exceso del álcali y el detergente).

Para precipitar DNA se sumergió la placa en ETANOL 100% solo unos segundos luego se dejó a temperatura ambiente.

FASE DE COLORACION: Por encima de cada portaobjeto se añadió Bromuro de Etidio en una concentración de 10µg/10ml y se cubrió con un cubreobjetos ancho.

LECTURA CON EL SOFTWARE COMET SCORE: Se examinaron las células en un microscopio fluorescente (Olympus filtro 516 – 560nm y barrera de filtro de 590nm), se sacaron fotografías en color con el objetivo de 20x. Se analizaron 100 cél/individuo. Se observaron las células con contorno circular (núcleo sin daño en el DNA) o en forma de cometa (núcleo con daño en el DNA) en el cuál la extensión de la cola refleja la distancia de migración de DNA. Los parámetros evaluados fueron, Tail Moment, Olive Moment y %DNA in Tail en cada célula.

Se guardaron los datos y se recuperaron en Excel para el análisis estadístico correspondiente.

ix. ANALISIS ESTADISTICO.

Los programas empleados fueron el SPSS 18 y el Epi Info 7. Mediante análisis estadístico se pretende responder a los objetivos específicos y al general determinando frecuencias

y T de student con un intervalo de confianza del 95% ($p=0,05$) y un poder estadístico del 80%.

IX. RESULTADOS

DATOS GENERALES OBTENIDOS DE LA POBLACION DE ESTUDIO

Del total de 76 personas evaluadas (36 casos y 40 controles), se obtuvo la descriptiva poblacional de cada uno de los grupos de estudio, y luego se efectuó el análisis con los resultados obtenidos de los procedimientos de parámetros de genotoxicidad de las muestras de sangre periférica recogidas.

La tabla 3 resume los datos demográficos de ambos grupos de estudio. La media de edad encontrada corresponde a 42 años en los controles y a 38 años en el grupo de casos. Se evidenció mayor prevalencia de mujeres en ambos grupos. Más de un 80% de los participantes pertenecen al departamento de La Paz y un 20% al resto de los departamentos del país. Se encontró una mayor prevalencia de trabajadores administrativos en los ambos grupos.

Por otra parte, los participantes de ambos grupos se exponen a la luz solar entre una y tres horas al día. El grupo de casos presenta mayor preferencia para hablar por teléfono celular entre 10 a 20 minutos por día. Un 25% de los controles posee hábito tabáquico, con un consumo diario de aproximadamente $7,20 \pm 5,4$ cigarrillos al día, a comparación de los casos que consumen una media de $3,57 \pm 1,7$ cigarrillos diarios. 48% de los controles y 56% de los casos consumen bebidas alcohólicas eventualmente, $6,4 \pm 4,3$ y $4,3 \pm 1,7$ vasos mensuales respectivamente.

Tabla 3. Datos generales de la población estudiada

	CONTROLES	CASOS
EDAD EN AÑOS		
Media	42,75 ± 12,86	38,22 ± 10,52
Mínimo	24	22
Máximo	66	67
GENERO		
Varones	16 (40%)	10 (28%)
Mujeres	24 (60%)	26 (72%)
OCUPACION		
Administrativo	23 (62%)	20 (54%)
Médico	8 (20%)	7 (20%)
Bioquímico	7 (18%)	10 (26%)
EXPOSICIÓN A RAYOS SOLARES		
<1hr/día	17 (43%)	8 (22%)
1 y 3 horas al día	20 (50%)	27 (75%)
4 y 6 hrs/día	3 (7%)	1 (3%)
TIEMPO DE USO CELULAR AL DÍA		
<10min/día	12 (30%)	6 (17%)
10 - 20min/día	11 (27%)	20 (55%)
30 - 60min/día	8 (20%)	6 (17%)
>60min/día	9 (23%)	4 (11%)
HÁBITO TABAQUICO		
No	30 (75%)	29 (81%)
Si	10 (25%)	7 (19%)
CONSUMO DE CIGARRILLOS AL DÍA		
Media	7,20 ± 5,4	3,57 ± 1,7
Mínimo	2	1
Máximo	20	6
HABITO ALCOHOLICO		
No	21 (52%)	16 (44%)
Si	19 (48%)	20 (56%)
CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS (vasos/mes)		
Media	6,4 ± 4,3	4,3 ± 1,7
Mínimo	2	1
Máximo	15	8

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 4 muestra los antecedentes patológicos de la población de estudio, encontrando que existe una mayor prevalencia de personas diagnosticadas con alguna enfermedad de origen gástrico en el grupo control (17%) y de enfermedades de origen endocrinológico en el grupo de casos (14%). Las

personas del grupo control utilizaron antiinflamatorios o analgésicos diariamente con mayor frecuencia (20%) y alguna variedad de hormona en el grupo de casos (11%). Dentro de los datos obtenidos de antecedentes de presencia de cáncer familiar se puede evidenciar que 43% de las personas del grupo control cuentan con un familiar diagnosticado con algún tipo de cáncer, encontrándose que las madres y los abuelos de las personas de ambos grupos presentan mayor prevalencia de haber sido diagnosticados con cáncer. El tipo de cáncer más prevalentemente diagnosticado fue el cáncer de cuello uterino ambos grupos.

Tabla 4. Antecedentes Patológicos en casos y controles

	CONTROLES	CASOS
ENFERMEDADES DIAGNOSTICADAS		
Ninguna	23 (58%)	26 (72%)
Reumatológicas	2 (5%)	2 (6%)
Endocrinológicas	4 (10%)	5 (14%)
Gástrica	7 (17%)	0 (0%)
Hipertensión Arterial	3 (7%)	0 (0%)
Otras	1 (3%)	3 (8%)
MEDICAMENTOS DE USO DIARIO		
Ninguno	25 (64%)	30 (83%)
Analgésico/Antiinflamatorio	8 (20%)	1 (3%)
Hormonas	1 (2%)	4 (11%)
Antiácidos	3 (7%)	1 (3%)
Antihipertensivos	3 (7%)	-----
ANTECEDENTES DE CANCER EN LA FAMILIA		
No	22 (55%)	27 (75%)
Si	18 (45%)	9 (25%)
FAMILIAR CON CANCER		
Madre	3 (17%)	3 (33,3%)
Padre	1 (6%)	1 (11,1%)
Hermano(a)	1 (6%)	1 (11,1%)
Abuelos	5 (28%)	3 (33,3%)
Otros familiares cercanos	8 (43%)	1 (11,1%)
TIPO DE CANCER		
Cáncer de cuello uterino	5 (28%)	2 (22%)
De mama	4 (22%)	0 (0%)
De pulmón	1 (5%)	1 (11%)
Cáncer gástrico	3 (17%)	1 (11%)
Otro tipo de cáncer	5 (28%)	5 (56%)

Fuente: propia

Dentro del grupo de los casos (personal que trabaja en el Instituto Nacional de Medicina Nuclear INAMEN) se encontró que el 46% de los mismos se encontraban en contacto con el Yodo¹³¹ al ser los

que administran este radioisótopo a los pacientes que se someten a quimioterapia contra el cáncer de tiroides y un 54% no tenían contacto con el mismo.

RESULTADOS DEL ENSAYO COMETA Y MICRONUCLEOS

La determinación de la migración de los fragmentos de DNA fuera del núcleo mediante el Ensayo Cometa se analizó mediante la comparación de medias entre ambos grupos con la prueba T de Student (Tabla 5), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos (%DNA in Tail $p=0,921$; Tail Moment $p=0,241$; Olive Moment $p=0,288$).

**Tabla 5. Migración de fragmentos de DNA.
Comparación de medias entre grupo de casos y controles**

		N	Media	Desviación típica	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
% DNA in Tail	CASO	36	14,987047761944	4,7978486990461	0,921	-0,094918452
	CONTROL	40	15,390842246925	3,4832937255069		
Tail Moment	CASO	36	4,672184309556	4,5754548339022	0,241	-0,935945217
	CONTROL	40	3,970585309175	1,9966127364903		
Olive Moment	CASO	36	3,975622351500	2,3145466651190	0,288	-0,450689186
	CONTROL	40	3,694846589375	1,2850225820218		

Fuente: Elaboración propia

Los rangos de frecuencia de Micronúcleos (MN) en células binucleadas y parámetros relacionados se vieron incrementados al igual que los valores de las medianas en los trabajadores del INAMEN en comparación con los controles, mostrando en muchos valores diferencias significativas en el índice de proliferación y broken eggs ($p = 0,012$ y $p = 0,029$ respectivamente). Ver Tablas 6 y 7.

No se encontró un gran aumento en el número de células binucleadas con micronúcleos (BNMN/1000 células BN) (valor medio 1,53 vs 1,45), tampoco se observó un aumento estadísticamente significativo en el número de células mono-nucleadas con micronúcleos (MONOMN/1000 células MONO) (valor medio 3,08 vs 2,88) en el grupo de trabajadores del INAMEN en comparación con los controles.

No se detectó una mayor frecuencia de células BNMN en mujeres en comparación con hombres en ambos grupos, al igual que entre fumadores y no fumadores.

Tabla 6. Comparación entre medianas y los rangos de Frecuencia de micronúcleos entre casos y controles.

	N	BINUCLEADAS	IP	MN EN BINUCLEADAS	MN EN MONONUCLEADAS	BROKEN EGGS	CARIOREXIS	CARIOLISIS
CASO	36	1247,08	5,7701	1,53	3,08	2,28	2,36	0,08
CONTROL	40	1186,05	5,5373	1,45	2,88	1,33	1,95	0,10

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7. Diferencia de medias entre casos y controles en la prueba de Micronúcleos.

	Sig.	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
Binucleadas	0,015	61,033	15,603	106,464
Índice de proliferación de binucleadas	0,012	0,23281	-0,21123	0,67686
Micronúcleos en binucleadas	0,339	0,078	-0,401	0,556
Micronúcleos Totales	0,608	0,208	-0,684	1,101
Broken Eggs	0,029	0,953	0,259	1,647
Cariorexis	0,039	0,411	-0,559	1,381
Cariolisis	0,625	-0,017	-0,188	0,155

Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS DEL DAÑO GENOTÓXICO

No se encontraron diferencias significativas entre daño genotóxico, la exposición a rayos solares ($p = 0.336$), el uso de celular ($p = 0.173$), al igual que con el consumo de cigarrillos ($p = 0.971$).

La Tabla 8 muestra la determinación de la asociación entre daño genotóxico y la exposición a Yodo¹³¹ en el grupo de casos (en contacto con Yodo¹³¹ y sin contacto con Yodo¹³¹) y controles. Se encontró que del 100% de los participantes que presentaban daño genotóxico, un 48% pertenecía al INAMEN del cual, 29% era personal que se encontraba en contacto con Yodo¹³¹. No se encontró diferencias significativas entre daño genotóxico y pertenecer o no al INAMEN ($p=0.378$).

Tabla 8. Exposición a Yodo¹³¹ y Daño genotóxico

		DAÑO GENOTOXICO	
		NO	SI
Personal del INAMEN	En contacto con Yodo ¹³¹	7 (16%)	9 (29%)
	Sin contacto con Yodo ¹³¹	14 (31%)	6 (19%)
No trabajadores del INAMEN	Controles Sin contacto con Yodo ¹³¹	24 (53%)	16 (52%)

Fuente: Elaboración propia

DOSIMETRÍA PERSONAL, FRECUENCIAS DE MICRONÚCLEOS Y DEL ENSAYO DE COMETA ENCONTRADAS EN TRABAJADORES EN CONTACTO CON YODO¹³¹

De los 36 trabajadores del Instituto Nacional de Medicina Nuclear, 15 (42%) se encuentran en contacto con Yodo¹³¹ y cuentan con dosímetros personales para la medición de la radiación trimestral (Tabla 9). Algunos trabajadores no contaban con mediciones dosimétricas en uno o dos trimestres previos a nuestra toma de muestra, por lo que el número de mediciones varió en cada trimestre. Sin embargo, la media de la medición promediada en los tres primeros meses de ese año fue $0,41 \pm 0,42$. Se reportó un solo caso que marcó la máxima dosis medida en el tercer trimestre con 2,9 mSv.

Tabla 9. Mediciones dosimétricas en personal del INAMEN que se encuentra en contacto con Yodo¹³¹

		Medición en mSv		
		Número de trabajadores*	Medición mínima	Media \pm DS
1er trimestre	12	0,00	$0,48 \pm 0,40$	1,40
2do trimestre	12	0,00	$0,31 \pm 0,51$	1,50
3er trimestre	12	0,00	$0,73 \pm 0,84$	2,90
Promedio 9 meses	15	0,00	$0,41 \pm 0,42$	1,50

* El número de trabajadores varió en cada trimestre debido a la falta de medición dosimétrica en uno o dos trimestres.

Fuente: Elaboración propia.

La Tabla 10 muestra la frecuencia de micronúcleos en células binucleadas y mononucleadas en los 36 trabajadores del Instituto Nacional de Medicina Nuclear, estratificado por encontrarse o no en contacto con Yodo¹³¹ y el tiempo de trabajo, encontrándose una mayor frecuencia de micronúcleos en células binucleadas y mononucleadas en el personal que estuvo en contacto con dicho radioisótopo y que

trabaja por más de un año en dicha institución. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los trabajadores que se encontraban en contacto con Yodo¹³¹ y la frecuencia de MN en células binucleadas y mononucleadas ($p = 0.129$).

Tabla 10. Frecuencia de Binucleadas y Mononucleadas con Micronúcleos según contacto con Yodo¹³¹ y años de empleo

Personal del INAMEN		Frecuencia	BNMN/1500 células binucleadas	MOMN/1500 células mononucleadas
En contacto con Yodo ¹³¹	Si	15	1,60 ± 1,06	3,33 ± 1,76
	No	21	1,48 ± 1,21	2,90 ± 2,07
Trabaja menos de un año	Contacto con Yodo ¹³¹	1	1	3
	Sin contacto con Yodo ¹³¹	10	1,70 ± 0,82	3,30 ± 1,16
Trabaja más de un año	Contacto con Yodo ¹³¹	14	1,64 ± 1,08	3,36 ± 1,82
	Sin contacto con Yodo ¹³¹	11	1,27 ± 1,49	2,55 ± 2,66

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 11 muestra la evaluación del Ensayo Cometa dividido por contacto o no con Yodo¹³¹ y años de empleo. No se encontraron diferencias significativas en %DNA in Tail, Tail Moment y Olive Moment en el personal que estuvo en contacto con el radioisótopo y los que no lo estuvieron ($p = 0.689$; $p = 0.602$ y $p = 0.569$ respectivamente), al mismo tiempo se pudo evidenciar que los valores encontrados en dichos parámetros son casi similares.

Tabla 11. Ensayo cometa, contacto con Yodo¹³¹ y años de empleo

Personal del INAMEN		Frecuencia	% DNA in Tail	Tail Moment	Olive Moment
En contacto con Yodo ¹³¹	No	21	14,711 ± 3,81	4,330 ± 3,87	3,786 ± 1,91
	Si	15	15,374 ± 6,04	5,152 ± 5,52	4,241 ± 2,84
Trabaja menos de un año	Contacto con Yodo ¹³¹	1	13,382	3,316	3,709
	Sin contacto con Yodo ¹³¹	10	13,937 ± 4,25	3,974 ± 4,97	3,596 ± 2,52
Trabaja más de un año	Contacto con Yodo ¹³¹	14	15,516 ± 6,24	5,282 ± 5,70	4,279 ± 2,94
	Sin contacto con Yodo ¹³¹	11	15,413 ± 3,42	4,653 ± 2,74	3,959 ± 1,23

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas entre los trabajadores que cuentan con mediciones dosimétricas y los que no, en relación al daño genotóxico mediante la prueba de Chi-cuadrado ($p = 0.796$).

X. DISCUSIÓN

A pesar de los peligros conocidos por la exposición a radioisótopos a dosis elevadas, los riesgos por exposiciones a dosis bajas y a largo plazo para el personal expuesto no son totalmente conocidos. Estudios realizados en otros países muestran resultados muy diversos, variando desde el tipo de población, el tipo de rayos, el tiempo de exposición dentro de su actividad laboral específica y la dosis acumulada durante todos sus años de empleo. Esos y otros factores podrían eventualmente explicar la gran variabilidad en la determinación del daño genotóxico según la frecuencia encontrada en dichas publicaciones.

La selección de estos biomarcadores refleja los resultados de estudios anteriores que se han documentado aumentos considerables en la frecuencia de micronúcleos (Maffei F.,¹¹; Ropolo M.,⁴⁴) a dosis menores a 20mSv en trabajadores de hospitales expuestos a radiaciones ionizantes en comparación con las personas control, aunque no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mismos. En cambio, en la presente tesis, se evidenció que los trabajadores que manipulan Yodo¹³¹ poseían tasas más altas de los recuentos de micronúcleos, no hubo correlación entre la dosis de exposición anual y los parámetros de salud asociados con la exposición a la radiación. Estos estudios a la vez mostraron una relación directa entre el incremento de la frecuencia de micronúcleos y el hábito de fumar, lo cual no se evidenció en esta tesis.

Resultados de otros estudios con otras técnicas como el de Ficic, A.,⁴⁵ también pudieron asociar la presencia de daño por exposición a radioisótopos utilizando la técnica de aberraciones cromosómicas, por altas frecuencias de roturas cromosómicas dicentricas en el grupo de expuestos en comparación a los de control, mismas frecuencias fueron reduciéndose a medida que pasaba el tiempo. El estudio de Días FL.⁴⁶, encontró también mayores frecuencias de aberraciones cromosómicas que fueron estadísticamente significativas al igual que en la técnica de Micronúcleos. Resultados similares fueron obtenidos por Angelini S.,⁴⁷ y en estudios de Vral y Fenech⁴⁸.

Tampoco se encontró relación entre los factores confundentes como el tiempo de exposición solar, uso de teléfono móvil con la presencia de daño genotóxico tanto en el grupo de casos como en el de controles, lo cual también fue encontrado en otros estudios similares⁴⁹⁻⁵¹.

También se pudo demostrar que los trabajadores que se encuentran en contacto con Yodo¹³¹ presentan mayor número de micronúcleos en comparación con controles y con los trabajadores que no se encuentran en contacto con el mismo.

Mientras que una evaluación por ejemplo de intercambio de cromátides hermanas proporciona información sobre el efecto acumulativo de la exposición de largo plazo, el ensayo cometa detecta los niveles reales de daño en el ADN de los trabajadores expuestos, los resultados del ensayo cometa son consistentes con los niveles bajos de daño primario inducido del ADN. Este hecho podría atribuirse a un bajo número de las lesiones del ADN causadas por la exposición de dosis baja o por una alta eficiencia del proceso de reparación.

Aunque parece razonable, sobre la base de la literatura que indica que la radiación ionizante de bajo nivel podría ser peligrosa para los seres humanos, los resultados de esta tesis muestran que existe una relación significativa entre el tiempo de empleo en años y la exposición a Yodo¹³¹ a bajas dosis con la presencia de Daño Genotóxico.

XI. CONCLUSIONES

Después de haber realizado todos los análisis considerados necesarios para evaluar nuestros datos dando respuesta a los objetivos propuestos, y tras la discusión de los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones.

La población estudiada en la presente tesis fue muy similar gracias a que se redujo la variabilidad mediante pareo según sexo y edad entre los caso y controles. Factores externos confundentes como la exposición a rayos solares, tiempo utilizando el teléfono móvil, el habito alcohólico y tabáquico no influyo en la frecuencia de micronúcleos o valores en la prueba de cometa.

Se pudo observar el efecto producido por el Yodo¹³¹ en los trabajadores del Instituto Nacional de Medicina Nuclear mediante las técnicas de Ensayo cometa y Micronúcleos en sangre periférica en exposiciones menores a 20mSv/año.

El incremento de la frecuencia de micronúcleos encontrada en los trabajadores con más de un año continuo de trabajo en el INAMEN y que se encuentra en contacto con el Yodo¹³¹ expresa el potencial riesgo de presentar daño genotóxico en el futuro que puede jugar un gran rol en la inducción de carcinogénesis y enfermedades crónico degenerativas.

El uso de dosímetros personales permite un monitoreo preciso y continuo de exposiciones a la radiación. La falta de continuidad en el reporte de las mediciones dosimétricas puede llevar a la mala determinación de la dosis acumulada en un año o en cinco años como se establece internacionalmente.

También podemos concluir que la variabilidad interindividual de los datos es considerable. Esta diversidad también ha sido reportada en otras publicaciones y podrían ser atribuidos a diferentes factores, tales como la eficiencia de reparación individual en G2 y la respuesta adaptativa entre otros factores.

XI. RECOMENDACIONES

La vigilancia biológica o biomonitoreo de personas con exposición ocupacional a radiaciones ionizantes, en este caso a Yodo¹³¹, parece ser una medida importante en los países en desarrollo, en donde los controles de seguridad biológica no siempre son tan estrictos.

Las personas con exposición a radiaciones ionizantes a nivel nacional deberían recibir capacitaciones continuas de bioseguridad con un especial énfasis en evitar ciertos malos hábitos durante las horas laborales tales como el consumo de alimentos en áreas potencialmente contaminadas.

Además, veo también necesario recomendar que se incremente la protección radiológica en las personas directamente expuestas a Yodo¹³¹ especialmente si se trata de mujeres en edad fértil.

En Bolivia, es importante establecer programas de prevención y seguimiento de enfermedades no solo en los trabajadores del INAMEN, sino para todo trabajador que se encuentre expuesto a dosis bajas de radiaciones ionizantes por tiempo prolongado.

Es necesario también, continuar realizando otras investigaciones para dilucidar la relación dosis-respuesta entre los biomarcadores específicos y la exposición a largo plazo a bajos niveles de radiación ionizante en nuestro país. Realizar un estudio de tipo cohorte utilizando la misma población de estudio, a través de (a) el seguimiento continuo de las exposiciones acumulativas, (b) el establecimiento de una cohorte de los operadores de las radiaciones ionizantes, y (c) un mecanismo de seguimiento de sus efectos sobre la salud a largo plazo.

Los resultados obtenidos en estudios similares a éste se podrían utilizar para asesorar a los trabajadores y las autoridades sanitarias sobre cómo evitar o reducir al mínimo su exposición al riesgo por la finalización de los procedimientos de seguridad.

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Mercadal MJ, Desoille H. Radiaciones Ionizantes. En: Medicina del Trabajo. 2º Ed. Editorial Masson, S.A. Barcelona, España; 1993, p 362-390.
2. Shapiro J. Radiation Protection. A Guide for Scientists and Physicians. Part VI Ionizing Radiation and Public Health. 3th Ed. Harvard University; 1990, p 334-384.
3. ICRP. Publicación 103.83-7.
4. Finch SC. Radiation Induced Leukemia: lessons from history. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007. available online at <http://www.sciencedirect.com>; 20(1):109 -18.
5. Health risk from exposure to low levels of ionizing radiation. 2006 ed. Washington Committee to assess Health risk from exposure to low levels of ionizing radiation; 2006.http://dels-old.nas.edu/dels/rpt_briefs/beir_vii_final.pdf
6. Espinosa Ma. Teresa, et al., Manual de agentes carcinógenos de los grupos 1 y 2a de la IARC, de interés ocupacional para Colombia. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Libros/ManualAgentes.pdf>
7. Bonassi S, Hagmar L, Strömberg U, Huici MA, Tinnerberg H, Forni A, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently from exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. Cancer Res 2000; 60:1619-25.
8. Tirado Noemí, Navia Pilar, Cuti Marina, “Pesquisa de daño genotóxico en el personal médico y paramédico del Hospital Obrero”. Cuadernos del Hospital de clínicas 2002 Vol. 47 N° 2.
9. Cardoso, R. S. et al., Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei, and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. Teratog Carcinog Mutagen 2001;21(6):431-9.
10. Touil, Nadia; et al., Assessment of genotoxic effects related to chronic low level exposure to ionizing radiation using biomarkers for DNA damage and repair. Mutagenesis 2002;17(3):223.
11. Francesca Maffei et al, Micronuclei frequencies in hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation: influence of smoking status and other factors. Mutagénesis vol.17 no.5 pp.405-409.2002 <http://mutage.oxfordjournals.org/content/17/5/405.long>
12. Martínez, Alfonso, “La Protección radiológica y sus orígenes”. Disponible en: http://cadenaser.com/ser/2011/05/19/cultura/1305760631_850215.html
13. Health risk from exposure to low levels of ionizing radiation. 2006 ed. Washington Committee to assess Health risk from exposure to low levels of ionizing radiation; 2006.http://dels-old.nas.edu/dels/rpt_briefs/beir_vii_final.pdf
14. Finch SC. Radiation Induced Leukemia: lessons from history. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007. available online at <http://www.sciencedirect.com>; 20(1):109 -18.

15. UNSCEAR. UNSCEAR 2000 REPORT Vol. II. SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION ANNEX I. Epidemiological evaluation of radiation induced cancer. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000.
16. Fucic A, Brunborg G, Lasan R, Jezek D, Knudsen LE, Merlo DF. Genomic damage in children accidentally exposed to ionizing radiation: A review of the literature. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2008;658 (1-2):111-23.
17. UNSCEAR. UNSCEAR 2000 VOLII. Sources and Effects of Ionizing Radiation. ANEX J. Exposures and effects of the Chernobyl accident. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000.
18. Radiacion ionizante: Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos. Agencia para sustancias toxicas y el registro de enfermedades 1999.
19. Carbonel Mitjans Pere JLCC, Josep Eroles Gibert, Jaume Morron Estrade, Eduard Rodriguez Farre. Las radiaciones ionizantes y la salud. Barcelona - España1988.
20. EPA. Radiation protection at EPA, the first 30 years: Office of radiaton and indoor air 2000.
21. HPA. Documents of the health protection Agency. Radiation, Chemical and Enviromental Hazards. 2007 July 2007.
22. World Nuclear Association Position Statement W. Safe management of nuclear waste and use nuclear fuel. In: association Wn, editor. London, United Kingdom.
23. Pascual AB, Gadea EC. NTP 614: Radiaciones ionizantes: normas de protección. In: Trabajo MdTyasdEINdSeHee, editor. España.
24. Arias CF. La regulación de la protección radiológica y la función de las autoridades de salud. *Revista panamericana de Salud*. 2006;20(2/3):188-7.
25. IAEA. Practical radiation technical manual. Personal protective equipment. 2004.
26. HPA. How reliable are the estimates of cancer risk at low doses. Health Protection Agency; 2003.
27. Euratom, FAO, IAEA, ILO, WHO, IMO, et al. IAEA safety standards for protecting people and environment. Fundamental Safety Principles. Vienna: International Atomic Energy Agency. <http://www.iaea.org/books>; 2006.
28. ATSDR. Radiación ionizante: Agencia para sustancias toxicas y el registro de enfermedades. Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos; 1999.
29. ATSDR. Ionizing radiation. Sources of population exposure to ionizing radiation.231-72.
30. Beir V. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII. 2006.
31. IAEA. Practical radiation technical manual. Personal protective equipment. 2004.

32. CDC. Acute radiation syndrome: A fact sheet for physicians. 2005. p. 1 - 6.
33. Flomenbaum NEG, Lewis R.; Hoffman, Robert S.; Howland, Mary Ann; Lewin, Neal A.; Nelson, Lewis S. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th Edition 2006.
34. Desaintes C, Diederik T. European Commission's research programme related to the health effects of ionizing radiation. International Congress Series 2002;1236:55-7.
35. ATSDR. Ionizing radiation. Mechanisms of biological effects. p. 213-29.
36. Mateuca R, Lombaert N, Aka PV, Decordier I, Kirsch-Volders M. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring. Biochimie 2006;88:1515-31.
37. Sultan A Meo, Abdul Maheeb Al Drees, Syed Za Zadi, Salah Al Damgh, ALTuwajiri. AS. Hazards of X-Ray radiation on the quantitative and phagocytic functions of polymorphonuclear neutrophils in X-ray technicians Journal of occupational Health. 2006;48:88-92.
38. Morgan WF, Sowa MB. Non-targeted Bystander effects induced by ionizing radiation. Mutation Research. 2007;616:159-64.
39. Mohamed F, Bradley DA, Winlove CP. Effects of ionizing radiation on extracellular matrix. Nuclear instruments and methods in Physics research. 2007;580:566-9.
40. UNSCEAR. UNSCEAR 2000 REPORT Vol. II. SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION. Annex G Biological effects at low radiation doses. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000:74-175.
41. Gonzales, Elio A., Biomarcadores de daño genético. Una mirada práctica. 1ra Ed. 2009. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/273762109_BIOMARCADORES_DE_DANO_GENETICO_Una_mirada_Practica
42. Ribeiro Lucia Regina et all. Mutagênese Ambiental. 1ra Ed. Editorial ULBRA. 2003
43. Zalacain M., Sierrasesúmaga L., Patiño A., El Ensayo De Micronúcleos Como Medida De Inestabilidad Genética Inducida Por Agentes Genotóxicos. (Internet) (acceso: febrero de 2017) Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol28/n2/revis2.html>
44. Ropolo, Monica; Balia, Cristina; Roggieri, Paola; Lodi, Vittorio; Nucci, Maria Concetta; Francesco Saverio; Silingardi, Paola; Colacci, Annamaria; Bolognesi, Claudia. The micronucleus assay as a biological dosimeter in hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation. Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2012; 747:7-13.
45. Ficic, Aleksandra; Želježić, Davor; Kasuba, Viena; Kopjar, Nevenka; Rozgaj, Ruzica; Lasan, Ruzica; et al. Stable and Unstable Chromosome Aberrations Measured after occupational exposure to ionizing radiation and ultrasound. Croatian Medical Journal. 2007;48:371-7.

46. Dias FL, Antunes LMG, Rezende PA, Carvalho F, Silva C, Matheus JM, et al. Cytogenetic analysis in lymphocytes from workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2007; 23:228-33.
47. Angelini S, Kumar R, Carbone F, Maffei F, Forti GC, Violante FS, et al. Micronuclei in humans induced by exposure to low level of ionizing radiation: influence of polymorphisms in DNA repair genes. *Mutat Res-Fundam Mol Mech Mutagen*. 2005 Feb; 570(1):105-17.
48. Vral, Anne; Fenech, Michael; Thierens, Hubert. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure. *Mutagenesis* 2011; 26:11-17.
49. Caicedo, Rafael; Arguelles, Gloria; Alzate, Alberto. Exposición a dosis bajas de radiación ionizante en el Hospital Universitario del Valle, Cali, 1980-1992. *Rev. Colombia Medica*. 1996; 27:3-4.
50. The Comet Assay as a Rapid Test in Biomonitoring Occupational Exposure to DNA-damaging Agents and Effect of Confounding Factors <http://cebp.aacrjournals.org/content/9/10/1005.full>
51. Zakeri Farideh, Hirobe Tomohisa. A cytogenetic approach to the effects of low levels of ionizing radiations on occupationally exposed individuals. *European Journal of Radiology* 73 (2010) 191 – 195. www.elsevier.com/locate/ejrad

**ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN
EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS LABORALMENTE EXPUESTAS A
YODO¹³¹ DEL INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR
LA PAZ – BOLIVIA**

INSTITUCIONES PARTICIPANTES: Instituto de Genética, Instituto Nacional de Medicina Nuclear

N° de identificación.....

Estimado(a) participante:

La energía depositada por las radiaciones ionizantes al atravesar las células vivas da lugar a iones y radicales libres que rompen los enlaces químicos y provocan cambios moleculares que dañan las células afectadas. En principio, cualquier parte de la célula puede ser alterada por la radiación ionizante, pero el ADN es el blanco biológico más crítico debido a la información genética que contiene.

El daño en las moléculas de ADN que queda sin reparar o es mal reparado puede manifestarse en forma de cambios genéticos cuya frecuencia está en relación con la dosis recibida.

Por estas razones, se ha planteado este proyecto con el objeto de evaluar el posible daño al material genético producido por la exposición laboral a radioisótopos, a través de técnicas para evaluar posibles cambios genéticos: Micronúcleos en Linfocitos de sangre periférica y el Ensayo de Cometa, pruebas que requieren de una muestra de sangre de 5ml que se tomará con material estéril (Tubos vacutainers) y agujas descartables. Por lo que le solicitamos su participación en este estudio.

Si Ud. acepta participar, le pediremos contestar preguntas sobre sus datos personales y una encuesta dirigida.

Los análisis que se realizarán no tendrán costo alguno e implica riesgos mínimos controlables en su persona, ya que no provocará lesiones permanentes ni limitantes.

Su participación es absolutamente voluntaria, además tiene la libertad de aceptar, rechazar su participación o retirarse del proyecto en cualquier momento sin ningún problema.

Usted se beneficiará al conocer los resultados que obtengamos en nuestro estudio. Si Ud. decide participar, le rogamos firmar su consentimiento en las líneas siguientes. Esperamos contar con su colaboración.

Para mejor información o dudas sobre su participación, puede contactarse con la Dra. Noemi Tirado Teléfono: 2229613 Cel.: 79663058, o con la Dra. Jessika Barrón al Cel. 72577914.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO**EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS LABORALMENTE EXPUESTAS A YODO¹³¹ DEL INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR LA PAZ – BOLIVIA**

N° de identificación.....

Yo..... con CI:

Dirección:..... Teléfono:.....

Después de haber leído y haberme informado del estudio que está realizando el Instituto de Genética de la ciudad de La Paz, para obtención de aproximadamente 5mL sangre para el proyecto: "EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS LABORALMENTE EXPUESTAS A YODO¹³¹ DEL INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR LA PAZ – BOLIVIA", doy mi consentimiento para participar del estudio.

Además, sé que podré comunicarme con la Dra. Noemí Tirado Bustillos con teléfono 79663058 o con la Dra. Jessika Barrón para cualquier duda que pueda surgir.

Se me explicaron mis dudas y entiendo que mi participación es voluntaria.

Firma del participante
A RELLENAR POR EL INVESTIGADOR

Muestra tomada por.....

Fecha..... Hora.....

Sangre..... ml (aprox.)

Expuesto Control

Firma del investigador

ANEXO 3. CUESTIONARIO
EVALUACIÓN DEL EFECTO GENOTÓXICO EN PERSONAS LABORALMENTE EXPUESTAS Yodo¹³¹
DEL INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR
LA PAZ – BOLIVIA

1. DATOS PERSONALES

Nombres y Apellidos: Código:

Fecha de Nacimiento: Edad:

Lugar de nacimiento: Ocupación:

2. EXPOSICIÓN A RADIOISOTOPOS:

Directa Indirecta No expuesto

3. EXPOSICIÓN A RAYOS “X” EN LA ÚLTIMA SEMANA: Si No

4. TIEMPO APROXIMADO DE EXPOSICIÓN A RAYOS SOLARES:

Menos de una hora al día Entre 1 y 3 horas al día Entre 4 y 6 horas al día

5. TIEMPO APROXIMADO DE USO DE CELULAR:

Menos de 10min/d Entre 10 y 20min/d Entre 30 y 60min/d Más de 60min/d

6. CONSUMO DE TABACO: Si No N° de Cigarrillos por día: _____

7. CONSUMO DE ALCOHOL: Si No N° de vasos por día: _____

8. ANTECEDENTES FAMILIARES: Familiar con cáncer: Si No

Parentesco: _____

Tipo de cáncer: _____

9. DATOS PERSONALES DE SALUD

Enfermedades diagnosticadas:

Medicamentos de uso diario:

La Paz,

de 2014