

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN ADITIVA A RADIACIÓN IONIZANTE  
Y SU EFECTO EN LA ESTABILIDAD DEL DNA**

**POR**

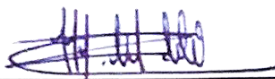
**DRA. ANASOFIA ELIZONDO PLAZAS**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
GENÉTICA MÉDICA**

**FEBRERO 2021**


**“ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN ADITIVA A RADIACIÓN IONIZANTE  
Y SU EFECTO EN LA ESTABILIDAD DEL DNA”**

**Aprobación de la tesis:**



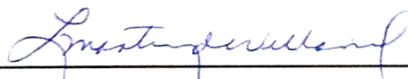
---

**Dra. Ma del Roble Velasco Campos**  
**Directora de Tesis**



---

**Dr. Luis Daniel Campos Acevedo**  
**Coordinador de Enseñanza**



---

**Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal**  
**Jefa del Departamento**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Por medio de este logro, me gustaría agradecer a todos aquellos quienes no sólo forman parte de el, sino de los últimos tres años que marcaron mi vida para siempre.

Como siempre, empiezo por darle gracias a Dios, ya que desde un inicio me bendijo con la familia que me formó para ser quien el día de hoy soy. Mis papás, Martha y Guillermo, que son mi gran ejemplo a seguir en lo profesional y personal, sin ustedes nada habría sido posible. A mi esposo Camilo, te agradezco por impulsarme a superarme cada día mas y ser mejor que el día anterior, eres y siempre serás mi apoyo incondicional. A mis compañeras de la residencia Caro y Kia, gracias por cotidianamente -estar- y regalarme algo de su tiempo cuando lo más lo necesité. A mis maestros, en especial a la Dra. Laura, gracias por creer en mi y nunca dudar de mis capacidades, su esperanza en mi formación fue mas que suficiente para cumplir exitosamente la misión de perseguir un sueño y realizarlo con esfuerzo, dedicación y pasión.

Dedico esto y todo lo que profesionalmente hago a mi más fuerte motor durante estos años, mis pacientes. A veces perdemos el objetivo por el cual iniciamos nuestro camino y ellos son el recordatorio constante de porque lo hicimos, ya que por y para ellos mi anhelo de ser genetista incrementa día con día, comprometiéndome a acompañarlos durante el proceso por el que estén pasando en su vida.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I

Página

1. RESUMEN .....1

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN .....3

Capítulo III

3. HIPÓTESIS .....18

Capítulo IV

4. OBJETIVOS ..... 19

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS ..... 20

Capítulo VI

6. RESULTADOS.....24

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN ..... 29

Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN .....	31
Capítulo IX	
9. ANEXOS .....	32
9.1 Carta de Consentimiento Informado .....	
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA .....	37
Capítulo XI	
10. RESUMEN AUTOBIBLIOGRÁFICO .....	41

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características demográficas de la población.	24
2. Modelo lineal generalizado con medidas repetidas. Post-hoc de Bonferroni. Significancia $p < 0.05$ .	28
3. Prueba de T-student muestras pareadas. Significancia $p < 0.05$ .	28

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Formación de micronúcleos en celulosa expuesta a un gen tóxico. Original de Luzhna et al. 2013	12
2. Representación esquemática de los diversos tipos de células puntuados en el ensayo BMCyt. Propuesto por Thomas et al. 2011	14
3. Esquema descriptivo del reclutamiento de pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.	21
4. Gráfica representativa de la medición de radiación antes y después del TAC en relación al número de micronúcleos encontrados dentro de los individuos.	25
5. Se muestran los ocho individuos que aumento de micronúcleos después de la exposición a radiación ionizante.	26
6. Se muestran los cinco individuos que recibieron dosis aditiva de radiación ionizante con un incremento exponencial entre los estudios de imagen.	26
7. Gráficas que demuestran los diferentes tipos de células encontradas dentro de los individuos sometidos a este estudio y su asociación con la radiación ionizante posterior a la realización de TAC de cráneo simple consecutivo.	27
8. Modelo lineal generalizado con medidas de muestras repetidas, el porcentaje de cambio en la tabla correspondiente es respecto al valor de cambio previo.	27

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **TC:** Tomografía Computarizada
- **mGy:** Megagray
- **AC:** Aberraciones Cromosómicas
- **MN:** Micronúcleos
- **R:** Roentgen
- **Gy:** Gray
- **Erg:** Ergio
- **Sv:** Sievert
- **RBE:** Efectividad Biológica Relativa
- **RM:** Resonancia Magnética
- **DSB:** Double Strand Breaks (roturas de doble hebra de ADN)
- **FISH:** Hibridación In Situ con Fluorescencia
- **CGH:** Hibridación Comparativa de Genomas
- **BMCyt:** Ensayo de Micronúcleos del Citoma Bucal



## CAPÍTULO I

### RESUMEN

#### 1.1 Antecedentes

En un estudio realizado por Kanagaraj et al, en individuos expuestos a dosis bajas de radiación ionizante (tomografía computarizada (TC) de ojo, tiroides y frente), cuya dosis máxima fue de 520 mGy, se analizó el daño al ADN mediante la medición de aberraciones cromosómicas (AC) y presencia de micronúcleos (MN) previo y posterior a la realización del estudio de imagen, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de estos dos signos de daño al ADN: aberraciones cromosómicas ( $p < 0.0001$ ) y micronúcleos ( $p < 0.001$ ) (1). Por otro lado, en un estudio piloto realizado en niños se investigó la diferencia de la frecuencia de MN dos horas antes y hasta 48 horas posteriores a la realización de una TC o cateterización cardíaca. En niños que no contaban con una historia previa de exposición a radiación, no se encontró diferencia en la frecuencia de MN, mientras en los niños con exposición previa la presencia de MN fue mayor en este grupo de pacientes. El número de MN se correlacionó con el número de TC previas (2). Se ha propuesto que el número detectable de daño en el ADN se correlaciona con la dosis de radiación recibida. Sin embargo, el daño biológico depende también de otros factores como: sensibilidad a la radiación y capacidad de reparación del ADN (1).

## **1.2 Material y Sujetos**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en el cual se incluyó a pacientes mayores de edad politraumatizados y/o ingresados en la sala de neurocirugía quienes requirieran TC de cráneo en repetidas ocasiones para su seguimiento durante su internamiento. Aquellos candidatos para el estudio se les tomó muestra de carrillo bucal para la evaluación de micronúcleos en células epiteliales. Esto con el objetivo de establecer la correlación que hay entre la exposición aditiva a radiación ionizante y su efecto en la estabilidad del ADN.

## **1.3 Resultados**

En este estudio se pudo evidenciar de manera observacional, un incremento de micronúcleos asociado a la exposición de radiación ionizante. Se llevo al cabo un análisis descriptivo demostrando que la exposición aditiva a este factor externo puede condicionar mayor aumento de daño celular sin capacidad de regresar a un estado de frecuencia basal.

## **1.4 Conclusiones**

Hasta el momento y a nuestro conocimiento hoy en día, este es el primer estudio que muestra la situación actual con respecto al uso excesivo de los métodos de imagen para el diagnóstico. Así mismo, el cómo la radiación ionizante puede afectar a los pacientes a largo plazo. Nuestro objetivo es crear conciencia sobre cómo hay situaciones en las que una menor exposición a la radiación podría aportar aún más beneficios al resultado del paciente.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

#### ANTECEDENTES

La radiografía fue descubierta hasta finales del siglo XIX (1895) por Wilhelm Conrad Roentgen. Poco después, el científico francés Henri Becquerel descubrió otra forma de penetración por medio de rayos, la fosforescencia natural o radioactividad. Posterior a esto, en el año 1898 Marie Curie desarrolló la teoría de la radiactividad, técnicas para aislar isótopos radiactivos y el descubrimiento de dos elementos fundamentales, polonio y radio. Bajo su dirección, los primeros estudios sobre el tratamiento de las neoplasias se realizaron utilizando lo anteriormente descrito (3).

La radiación es, además de la emisión de energía, la propagación y transferencia de la misma en forma de ondas electromagnéticas o partículas. Tomando en cuenta que cuanto mayor es la frecuencia de la radiación electromagnética, mayor será su energía. La desintegración espontánea de los átomos se denomina radiactividad, y la energía excedente emitida es una forma de radiación ionizante. Los elementos inestables que se desintegran y emiten este tipo de radiación se denominan radionucleidos. La radiación ionizante se mide en varias unidades. La unidad más antigua, el roentgen (R), denota la cantidad de radiación que se requiere para producir 1 unidad electrostática de carga en 1 centímetro cúbico de aire en condiciones estándar de presión, temperatura y humedad. Para expresar la dosis de radiación absorbida en el tejido vivo, las unidades principales son el gray (Gy;  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ julios de energía de radiación absorbida por kilogramo de tejido}$ ) y el rad ( $1 \text{ rad} = 100 \text{ ergs por gramo de tejido} = 0.01 \text{ Gy}$ ). Un erg es una

unidad de energía y trabajo igual a  $10^{-7}$  Joules. El sievert (Sv) y el rem permiten normalizar las dosis de diferentes tipos de radiación en términos de efectividad biológica relativa (RBE), ya que las radiaciones de partículas tienden a causar mayor daño para una dosis absorbida dada que los rayos X o rayos gamma (4). En 2006, los estadounidenses estuvieron expuestos a más de siete veces más radiación ionizante procedente de procedimientos médicos que a principios de la década de 1980. La exposición médica constituyó la mitad de la exposición total de la población estadounidense a radiación incluyendo todas sus fuentes (5). Es bien conocido que, al momento de estar expuestos a radiación, se puede provocar un daño a nivel molecular, sin embargo, no siempre hay conciencia de dicha exposición durante la vida cotidiana. La exposición humana a la radiación proviene también de fuentes artificiales que van desde la generación de energía nuclear hasta el uso médico para fines diagnósticos o terapéuticos. La Organización Mundial de la Salud ha lanzado una Iniciativa global sobre seguridad radiológica en entornos sanitarios. La Iniciativa Global se centra en los aspectos de salud pública relacionados con los riesgos y beneficios del uso de la radiación en la medicina, incluida la radiología de diagnóstico, la radiología intervencionista, la radioterapia y la medicina nuclear, con especial consideración para los grupos vulnerables (por ejemplo, niños y mujeres embarazadas), alta procedimientos de dosis y prevención de exposiciones médicas no deseadas mediante la aplicación clínica de criterios de idoneidad o pautas de derivación (5).

Hoy en día, las fuentes artificiales más comunes de radiación ionizante son los dispositivos médicos, como los aparatos de rayos X. Esta dramática evolución en

la imagen diagnóstica también ha resultado en un aumento significativo en la exposición acumulada de la población a la radiación ionizante. De hecho, los rayos X han sido clasificados oficialmente como "carcinógenos" por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia de Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, y el Instituto Nacional de Ciencias de la salud ambiental. El estudio epidemiológico más completo que respalda el efecto carcinogénico de la radiación es el de aquellos sobrevivientes a la bomba atómica en Japón. Los datos de este estudio muestran un aumento estadísticamente significativo en el cáncer con estimaciones de dosis superiores a 50 mSv. Vale la pena señalar que muchos TC y estudios de medicina nuclear tienen estimaciones de dosis efectivas en el rango de 10 a 25 mSv para un solo estudio, y algunos pacientes tienen múltiples estudios; por lo tanto, no sería raro que la exposición estimada de un paciente supere los 50 mSv (6). Actualmente, el 46% de la radiación ionizante proviene de una fuente médica, en comparación a aproximadamente una década atrás, en el que sólo era el 15%. Existen diferentes factores determinantes asociados al desarrollo de cáncer de manera secundaria, entre ellos los que afectan la exposición son la cantidad de tiempo que una persona está expuesta a la radiación, la distancia a la fuente radiactiva y el grado de radioactividad o la tasa de emisión de energía (7). Es importante comprender la cantidad de radiación que emiten las "imágenes médicas", y hacer una ponderación con relación al beneficio potencial.

Existen distintos tipos de estudios radiológicos para hacer diagnósticos por medio de imagen en el ámbito médico. Dentro de esta variedad de metodologías se

tiene una cantidad de radiación promedio emitida, dependiendo del tipo de estudio a elegir. Entre ellos se encuentran la radiografía de tórax simple la cual expone al paciente a alrededor de 0.1 mSv, siendo esto aproximadamente la misma cantidad de radiación a la que las personas están expuestas naturalmente durante diez días. Una mamografía, por ejemplo, expone a una mujer a 0.4 mSv, siendo un aproximado de radiación natural durante siete semanas continuas. Una PET/TC le expone aproximadamente 25 mSv de radiación, esto es igual a cerca de 8 años de exposición promedio a la radiación de fondo (8). Sin embargo, la TC administra dosis de radiación mucho más altas que las radiografías de diagnóstico convencionales. Por ejemplo, una tomografía computarizada de tórax generalmente administra más de 100 veces la dosis de radiación de una radiografía de tórax frontal y lateral de rutina (9). La TC es un estudio de imagen cuyo fundamento principal yace en emisores de rayos X que penetran los tejidos, siendo recibidos por uno o más detectores, los cuales captan desde diferentes ángulos y registran el grado de atenuación, mientras rotan alrededor del paciente. Posteriormente los datos obtenidos son procesados usando algoritmos para obtener la localización y densidad de las estructuras blanco. Este estudio utiliza radiación que se clasifica como ionizante y no ionizante dependiendo de la cantidad de energía que emitan. Como su nombre lo indica, la radiación ionizante contiene suficiente energía que le permite interactuar con los elementos de un átomo para remover electrones de sus órbitas alterando la carga y por lo tanto generando iones; ésta puede estar conformada por pequeñas partículas alfa y beta o por ondas electromagnéticas, como lo son los rayos X y

gamma, siendo la emisión de rayos X necesaria para tomar radiografías y TC (10).

El uso de la tomografía computarizada ha proliferado en los EE. UU. con un estimado de 70 millones de tomografías computarizadas que se realizan anualmente. Si bien está bien aceptado que la exploración por TC es clínicamente útil, también existe un acuerdo generalizado de que está sobreutilizada, con estimaciones de que el 30%-40% de las exploraciones por TC se realizan innecesariamente (11). Secundario a su utilización indiscriminada, la exposición a radiación ionizante asociada al uso de métodos de imagen ha incrementado significativamente. La TC de cráneo es una de los estudios de imagen más realizados, debido a sus múltiples indicaciones como: traumatismo cráneo encefálico, signos focales neurológicos, lesiones neoplásicas, cefalea aguda, así como el evento cerebrovascular (9). La TC cerebral sin contraste se ha convertido en el estándar de referencia para detectar lesiones cerebrales estructurales después de una lesión cerebral traumática, ya que tiene una alta sensibilidad para detectar fracturas de cráneo y hemorragia cerebral aguda y es más rápida y menos costosa que la Resonancia Magnética (RM) (12). La dosis de radiación empleada en la TC de cabeza y cuello varía de 2 mSv (IQR 2-3 mSv) para el estudio de rutina hasta 14 mSv (IQR 9-20 mSv) para la evaluación de un evento cerebrovascular, siendo mayor que la utilizada en estudios como TC de abdomen, pelvis, entre otras (9). Las estimaciones sugieren que el 5% del producto nacional bruto del país se gasta en pruebas y procedimientos que no mejoran los resultados de los pacientes. Además, hay muchas consecuencias negativas bien descritas asociadas con la tomografía

computarizada innecesaria, incluido el descubrimiento de hallazgos incidentales que conducen a un diagnóstico y un tratamiento excesivo, complicaciones mediadas por el contraste y exposición dañina a la radiación ionizante (11). Por encima de las dosis de 50 a 100 mSv (exposición prolongada) o de 10 a 50 mSv (exposición aguda), la evidencia epidemiológica directa de poblaciones humanas demuestra que la exposición a radiación ionizante aumenta el riesgo de algunos cánceres (13).

Esto es particularmente importante porque las limitaciones para solicitar la TC han disminuido, y se está utilizando cada vez más entre personas sanas, en las que el riesgo de carcinogénesis potencial de la TC podría superar su valor diagnóstico (9).

Durante las últimas décadas, el uso de la TC se ha incrementado de manera significativa y constante. El aumento se debe a la mayor accesibilidad, aunado a la rapidez, utilidad y beneficio en el diagnóstico de diversas enfermedades. Sin embargo, este incremento se ha asociado a un uso indiscriminado, sobretodo porque cada día se utiliza en menor grado el criterio clínico y el diagnóstico recae en los estudios de imagen. Entre 1995 y 2007, Estados Unidos de América experimentó un incremento exponencial en el uso de la TC para casos de emergencia médica, de 2.8% a 13.9%, tomando en cuenta todas las visitas de los pacientes. La dosis acumulada de radiación administrada por la realización de la TC también ha aumentado en aproximadamente 23 veces (14).

Una revisión reciente ha identificado tres factores que predisponen al uso excesivo de imágenes radiológicas en los servicios de urgencias: mala



integración de los servicios, hacinamiento o reducción de la dotación de personal y un entorno litigioso que fomenta la práctica de la medicina defensiva (15).

El sobreuso de estudios de imagen y por consiguiente la exposición a dosis elevadas de radiación ionizante ha generado inquietud y controversia ya que se relaciona con daño al ADN y el consecuente riesgo de desarrollar cáncer. Por lo general, los usos médicos de la radiación contribuyen enormemente a la curación eficaz de los cánceres y, por tanto, a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, los efectos y las consecuencias a largo plazo de la exposición a bajas dosis de radiación siguen siendo esquivos debido a la escasez de datos relevantes con suficiente tamaño. Para dosis eficaces superiores a 50 mSv, el riesgo de iniciación del cáncer prolifera linealmente con la dosis (1). Estudios recientes han demostrado que las tomografías computarizadas pediátricas tienen una asociación directa con una mayor incidencia de tumores sólidos, leucemia, linfoma y mielodisplasia (7). Amis et al. describieron en su estudio, la asociación del uso de TC con el desarrollo de cáncer en 1 en 2,000 casos. La información obtenida sugiere que el rápido crecimiento de la TC y ciertos estudios de medicina nuclear durante el último cuarto de siglo puede resultar en una mayor incidencia de cáncer relacionado con la radiación en un futuro no muy lejano (6). La facilidad de obtención de la TC en algunas instituciones de salud ha llevado a su uso desmedido. Un estudio reportó que del 10 al 37% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico no cumplían con los criterios para la toma de TC (12). Un procedimiento de obtención de imágenes médicas justificado y optimizado es aquel en el que el médico que realiza el pedido puede demostrar que los beneficios esperados para el paciente

superan los costos generales. Si el procedimiento no cumple con el criterio de idoneidad aplicable, no debe ordenarse. Este enfoque reducirá los asombrosos costos para nuestro sistema de atención médica y evitará dosis innecesarias para los pacientes (5). Existe un impulso para que los médicos utilicen sus habilidades clínicas para diagnosticar a los pacientes en lugar de depender de la tomografía computarizada y otras modalidades de imágenes para hacer un diagnóstico. Es importante saber que no existe una dosis segura de radiación ionizante. Existe un movimiento en el cuidado de la salud conocido como ALARA ("tan bajo como sea razonablemente posible") donde la exposición a la radiación ionizante es limitada y al mismo tiempo se logran imágenes de calidad (7). La rotura del ácido desoxirribonucleico, las aberraciones cromosómicas y las mutaciones genéticas causadas por la exposición a la radiación, así como la posibilidad de que el ácido desoxirribonucleico se repare entre exposiciones a la radiación, son vías importantes para una mayor investigación (6). Sin embargo, la acumulación de insultos repetidos puede acelerar el desarrollo de efectos estocásticos. Esto subraya la necesidad de estudiar con más detalle los riesgos para la salud asociados con las exposiciones repetidas a bajas dosis de radiación ionizante de las tomografías computarizadas (1).

#### DAÑO GNENOMICO Y FORMA DE EVALUARLO:

El daño genómico, el cual implica la inestabilidad del DNA, es probablemente la causa fundamental más importante de la enfermedad degenerativa. También está bien establecido que el daño genómico se produce por la exposición

ambiental a genotoxinas, procedimientos médicos (por ejemplo, radiación y sustancias químicas), deficiencia de micronutrientes (folato), factores del estilo de vida (alcohol, tabaco, drogas y estrés) y factores genéticos tales como como defectos hereditarios en el metabolismo y / o reparación del ADN (16).

Existen múltiples estudios, que definen a la radiación ionizante como un agente dañino al ADN y factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. Se ha descrito que el mayor efecto de la irradiación celular era considerado como el resultado del depósito de energía en el núcleo de la célula radiada, provocando el daño en el ADN, inestabilidad del genoma, inducción de muerte celular, entre otras. La inestabilidad genómica inducida por radiación se caracteriza por cambios genéticos incluyendo rearrreglos cromosómicos, micronúcleos (MN), transformación, amplificación y variantes en genes y mutaciones letales en células derivadas de una clona de células radiadas (17). Un incremento en la formación de aberraciones cromosómicas (AC) y la formación de MN ha sido observado en pacientes expuestos a TC.

Las AC son la parte microscópicamente visible de un amplio espectro de cambios en el ADN generados por diferentes mecanismos de reparación de roturas de doble hebra de ADN (DSB). Son una de las consecuencias biológicas importantes de la exposición humana a la radiación ionizante y otros agentes genotóxicos. Las personas con frecuencias elevadas de AC en sus linfocitos de sangre periférica tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer (18). Las roturas de doble hebra se consideran el daño inducido por radiación más relevante para el ácido desoxirribonucleico (19). Actualmente las

AC pueden ser diagnosticadas mediante la tinción de bandas y observación de alteraciones en los patrones cromosómicos afectados.

Los MN, también conocidos como cuerpos de Howell-Jolly, fueron los primeros identificadas al final del siglo XIX en los precursores de células por William Howell. Los micronúcleos son diminutos cuerpos extra-nucleares que se originan a partir de fragmentos de cromátidas o cromosomas acéntricos o completos que se quedan atrás en la anafase de la división celular y no están incluidas en el núcleo principal durante la telofase (Figura 1). La segregación cromosómica normal en la mitosis requiere la participación concertada de numerosas estructuras celulares en eventos finamente coordinados, como la condensación cromosómica, la formación del huso mitótico, el movimiento de los cromosomas hacia los polos del huso y la citocinesis. Durante la segregación, el mecanismo preciso de distribución de los cromosomas en las células hijas puede alterarse, generando micronúcleos y aneuploidía (20). Como mencionado previamente, estos son formados habitualmente debido a deficiencias en la segregación de cromosomas durante la anafase, generalmente causada por falla del huso mitótico, daño del cinetocoro, hipometilación del ADN centromérico y defectos en el sistema de control del ciclo celular (21). En los últimos 15 a 20 años, el ensayo MN se ha aplicado para evaluar el daño cromosómico para el monitoreo biológico de poblaciones humanas expuestas a una variedad de agentes físicos o químicos mutagénicos y cancerígenos. Se ha informado de una amplia gama de frecuencias mínimas de NM (0,05 a 11,5 MN / 1000 células) con la mayoría de los valores entre 0,5 y 2,5 MN / 1000 células (16).

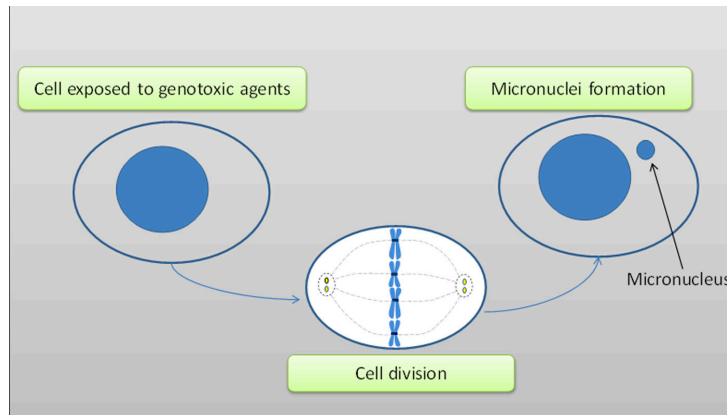


Figura 1.

El ensayo micronúcleos del citoma bucal (BMCyt) es un método mínimamente invasivo para estudiar el daño del ADN, la inestabilidad cromosómica, la muerte celular y el potencial regenerativo del tejido de la mucosa bucal humana. Este método se usa cada vez más en estudios epidemiológicos moleculares para investigar el impacto de la nutrición, los factores del estilo de vida, la exposición a genotoxinas y el genotipo en el daño del ADN, la mala agregación cromosómica y la muerte celular. Los biomarcadores medidos en este ensayo se han asociado con un mayor riesgo de envejecimiento acelerado, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (22).

La radiación ionizante es un agente clastogénico fuerte y puede inducir MN. Las células epiteliales de la mucosa respiratoria y oral son la primera barrera para los agentes genotóxicos inhalados / ingeridos, y representan el primer objetivo para la detección temprana de eventos genotóxicos. El análisis de MN en células epiteliales bucales es conveniente y mínimamente invasivo, ya que el epitelio oral es de fácil acceso. El ensayo MN es una herramienta sensible para la evaluación del daño en el ADN (23). La frecuencia de MN también demostró ser un biomarcador confiable en muchos estudios de biomonitorio entre poblaciones

humanas de manera terapéutica ocupacional y accidental o ambientalmente expuestas a radiación ionizante. La mayoría de estos estudios informaron tasas de MN significativamente más altas en las poblaciones expuestas que en los controles (24). El epitelio oral se mantiene mediante la renovación celular continua, por lo que las nuevas células producidas en la capa basal por mitosis migran a la superficie en sustitución de las que se desprenden. La capa basal contiene las células madre que pueden expresar daño genético (rotura o pérdida de cromosomas) como MN durante la división nuclear. Las células hijas, que pueden contener o no MN, eventualmente se diferencian en la capa de células espinosas y la capa superficial queratinizada, y luego se exfolian en la cavidad bucal. Algunas de estas células pueden degenerar en células con cromatina condensada, núcleos fragmentados (células kariorrecticas), núcleos picnóticos o perder completamente su material nuclear (células kariolíticas o "fantasmas"). En casos raros, algunas células pueden estar bloqueadas en una etapa binucleada o pueden presentar brotes nucleares (también conocidos como "huevos rotos/B. eggs" en las células bucales), un biomarcador de amplificación génica (21). El BMCyt se ha utilizado para medir biomarcadores de daño en el ADN (micronúcleos y / o brotes nucleares), defectos citocinéticos (células binucleadas) y potencial proliferativo (frecuencia de células basales) y/o muerte celular (cromatina condensada, cariorrexis, células picnóticas y kariolíticas). Los diferentes tipos de células y aberraciones que se puntúan en el ensayo BMCyt se ilustran en la Figura 2. (22)

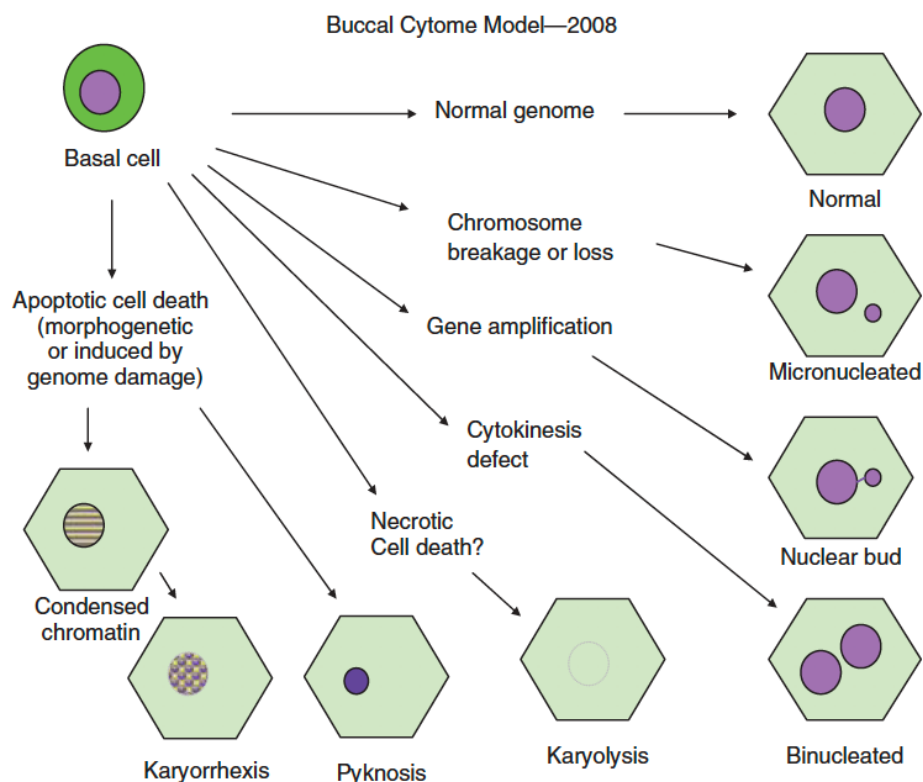


Figura 2.

En cuanto a los diferentes tipos de células que se pueden encontrar en citología de epitelio bucal, se encuentran las previamente mencionadas. Cada una de ellas con una peculiaridad: las células micronucleadas contienen ambos, tanto el núcleo como el micronúcleo; los “buds” en donde el núcleo principal tiene una constricción formando tal estructura; aquellas binucleadas en las que como su nombre lo indica tienen dos núcleos; kariorrexis en donde el núcleo tiene cromatina agregada de manera extensa; picnótica en donde el núcleo se ha encogido y las kariolíticas las cuales se caracterizan por depleción del ADN en el núcleo (22).

En diversos estudios se ha reconocido que la exposición a la radiación en trabajadores de centrales nucleares de radiación y de hospitales en las unidades

de imagenología médica, radioterapia, cardiología, medicina nuclear, quirófanos y clínicas odontológicas, existe un incremento en la frecuencia de las AC y la formación de MN (1). El aumento de MN con algunos factores como la edad probablemente se deba a una combinación de variantes que incluyen (i) el efecto acumulativo de mutaciones adquiridas en genes involucrados en la reparación del ADN, la segregación cromosómica y el punto de control del ciclo celular y (ii) aberraciones numéricas y estructurales en los cromosomas causadas por exposición a genotoxinas endógenas, nutrición inadecuada, exposición a genotoxinas ambientales u ocupacionales, así como a una amplia gama de factores de estilo de vida poco saludables (25). Fumar cigarrillos induce diversas aberraciones genéticas, incluidas mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas, micronúcleos, intercambios de cromátidas hermanas, roturas de cadenas de ADN y aductos oxidativos de ADN en varios tipos de células (26). Un análisis confirmó que los fumadores no experimentan un aumento general en la frecuencia de MN, aunque cuando se tiene en cuenta la interacción con la exposición ocupacional, los fumadores fueron el único grupo que mostró un aumento significativo en el daño genotóxico medido por el ensayo de micronúcleos en linfocitos (27). El ADN cuenta con un sistema de reparación que se desencadena cuando éste presenta alguna alteración; sin embargo, cuando no está presente o tiene una función deficiente, no se puede reparar correctamente y información genética puede sufrir cambios, provocando efectos en la salud, como el cáncer y eventos vasculares. Por lo que el poder cuantificar con precisión el daño en el ADN, especialmente MN y los DSB, inducidos por la exposición a radiación ionizante por motivos de salud (28).



## JUSTIFICACION

La hipótesis de una asociación directa entre la frecuencia de MN en tejidos diana o sustitutos y el desarrollo del cáncer está respaldada por una serie de hallazgos:

1. un claro aumento en la frecuencia de MN en los tejidos diana, así como en los linfocitos periféricos en pacientes con cáncer;
2. los sujetos afectados por enfermedades congénitas como el síndrome de Bloom o la ataxia telangiectasia tienen frecuencias de MN anormalmente altas y un mayor riesgo de cáncer;
3. Los ensayos clínicos de quimioprevención de neoplasias premalignas orales han utilizado NM en la mucosa oral como criterio de valoración sustituto del cáncer;
4. existe una sugestiva correlación entre carcinogenicidad y genotoxicidad para algunos agentes capaces de aumentar las frecuencias de MN en humanos y en animales, por ejemplo, radiación ionizante, óxido de etileno, benceno, humo de tabaco; y
5. La frecuencia de MN está fuertemente asociada con la concentración sanguínea de vitaminas y folatos, cuyas deficiencias están asociadas con un mayor riesgo de algunos cánceres. Estos hallazgos sugieren claramente un vínculo causal entre MN y cáncer (29). Sin embargo, después de llevar al cabo una revisión extensa de la literatura previamente descrita acerca de los efectos de la radiación ionizante, no se encontraron reportes concernientes a la alteración del ADN secundarios a la exposición repetida a la radiación ionizante en un corto lapso de tiempo. Esta es la razón por la cual es de utilidad conocer el impacto que tiene la radiación sobre el ADN de pacientes sometidos a estudios de imagen mediante la determinación de la incidencia de MN.

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS

**Hipótesis alterna:** Existe una relación proporcional entre la exposición repetitiva a radiación por estudios de imagen y la inestabilidad del ADN.

**Hipótesis nula:** No existe una relación proporcional entre la exposición repetitiva a radiación por estudios de imagen y la inestabilidad del ADN.

## CAPÍTULO IV

### **OBJETIVO**

El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre la exposición a radiación ionizante en pacientes sometidos a TAC de cráneo y la inestabilidad en el ADN.

#### **Objetivos secundarios:**

- 1) Determinar la frecuencia de micronúcleos en células epiteliales antes y después de la exposición a radiación ionizante por métodos de imagen de manera repetida.
- 2) Cuantificar la cantidad de radiación ionizante a la que se expuso el paciente y analizar si existe correlación con las alteraciones en ADN.
- 3) Análisis individual del efecto acumulativo de radiación con los biomarcadores estudiados (célula binucleada, kariorrexis, célula picnótica, célula kariolítica, presencia de buds y B. eggs).

## CAPÍTULO V

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Lugar y tiempo:

Se reclutarán pacientes que acudan al Hospital Universitario politraumatizados y/o pacientes que se encuentren internados en sala de neurocirugía, los cuales requieran de TAC cerebral simple durante su internamiento, del mes de Octubre 2019 al mes de Marzo del 2020.

#### Aprobación por comités:

El protocolo fue sometido para posteriormente ser aprobado por el comité de ética en el mes de Julio del año 2019 teniendo como número de registro el siguiente:

GN19-00002

#### Cartas de consentimiento bajo información:

Posterior a la obtención de la aprobación de los comités de ética e investigación, se inició el reclutamiento de sujetos. Realizando un consentimiento informado de manera verbal y escrita a cada uno de los pacientes, teniendo a un familiar como testigo del mismo.

#### Criterios de selección:

Se incluyeron aquellos pacientes los cuales sumaban una escala de Glasgow menor a 13 puntos, con lo cual se podría garantizar que cumpliría con criterios

de internamiento para poder realizar su seguimiento, en el cual se hayan realizado 2 o más estudios de imagen durante el mismo (Figura 3).

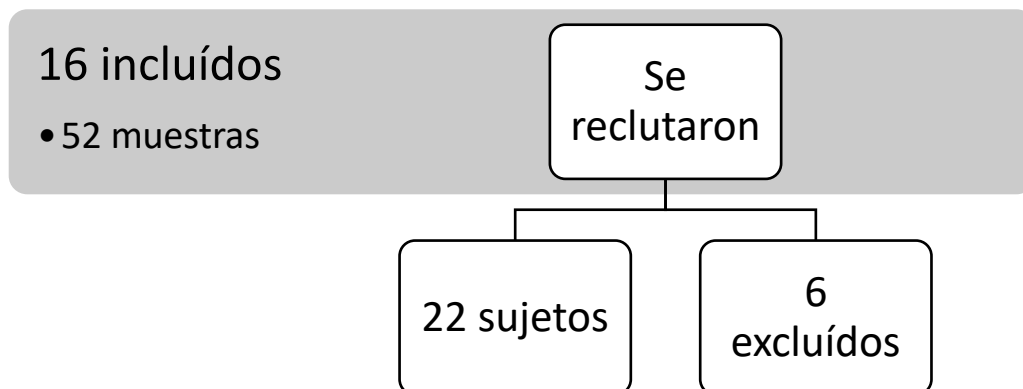
Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes previamente diagnosticados con enfermedades crónico-degenerativas u oncológicas y aquellos con exposición ocupacional a radiación.

Criterios de eliminación:

Así mismo, se eliminaron aquellos que fueron egresados antes de la segunda toma de muestra.

Figura 3



Historia clínica:

Adicionalmente, la información de antecedentes se obtuvo por medio de entrevista, realizándose anamnesis completa con énfasis en exposiciones previas a radiación.

Toma de muestras:

Para el cálculo de micronúcleos, se realizó la obtención de las muestras, siendo la primera en la sala de tomografía computada antes de la realización de la primera TC de cráneo y la segunda posterior (entre 1 a 12 horas) al TC. Las muestras se obtuvieron de manera no invasiva con un citobrush de carrillo bucal de ambas mejillas y se colocaron cada una en su tubo correspondiente con solución fijadora de saccomanno y se mantendrán en refrigeración (de 2 a 8 °C) hasta su proceso, con un máximo de durabilidad para análisis de 6 meses.

Método:

Las muestras se identificaron y procesaron de acuerdo al método de Thomas y cols (22). Se analizaron dos mil células epiteliales por individuo (1,000 de cada tubo) para la frecuencia de células con uno o más micronúcleos. Este procedimiento se repitió el número de veces que el paciente fue estudiado por medio de tomografía computada para evaluar la frecuencia y cantidad de micronúcleos posterior a cada imagen.

Cálculo del tamaño de la Muestra:

Se utilizó una fórmula de estimación de medias. Con el objetivo primario de evaluar la asociación entre exposición repetida a radiación ionizante de tomografía computarizada y la inestabilidad aditiva en los micronúcleos del ADN en sujetos internados en el servicio de neurocirugía del Hospital "José E. González". Esperando un cambio de  $0.945 \pm 0.184$  y  $0.7 \pm 0.112$ , basal y final respectivamente. Con una significancia de 0.05 bilateral, una potencia de 90%

dada una K de 8.6 se requieren al menos 7 sujetos de investigación por tiempo, con un mínimo requerido de 14 en total.

Análisis estadístico:

En la estadística descriptiva se reportan frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión numérica. En la estadística inferencial se realiza la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de la muestra. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de  $X^2$  de Pearson. Al comparar variables cuantitativas pareadas y entre grupos se realizaron pruebas de T-student muestras independientes y T-student muestras pareadas. Se realizaron modelo lineal generalizado por medio de medición de medias repetidas con el contraste de post-hoc de Bonferroni. Se utilizó el paquete estadístico IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

Un total de 16 sujetos mayores de edad, siendo la mayoría masculinos fueron analizados para el propósito del estudio. Las características demográficas de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. En ella se muestra el número de identificación de cada uno de los pacientes, enumerados en relación al orden de reclutamiento. Se especifican variables dentro de las cuales se encuentran el género (1 y 2 para mujeres y hombres respectivamente), la edad, la exposición a radiación en los últimos 3 meses y el consumo de tabaquismo/alcohol.

---

ID	GENERO	EDAD	EXPOSICIÓN A RADIACION EN LOS ULTIMOS 3 MESES		
			TABAQUISMO	ALCOHOLISMO	
1	2	54	0	1	1
2	1	54	1	0	0
3	2	44	0	1	0
4	2	19	1	0	0
5	1	58	1	0	0
6	1	59	0	0	0
7	2	40	0	0	1
8	1	19	0	0	0
9	2	69	0	0	0
10	2	64	0	0	0
11	2	47	0	1	1
12	1	60	0	0	0
13	1	76	0	0	0
14	2	51	0	0	0
15	2	31	1	0	0
16	2	24	0	0	0

Tabla 1.



Respecto a los pacientes, no hubo diferencias significativas entre género para la edad ( $p=0.276$ ), consumo de alcohol/tabaco ( $p=0.515$ ,  $p=0.515$ ) y exposición a radiación en los tres últimos meses ( $p=0.584$ ). En general, se observó un incremento de micronúcleos posterior a la exposición de radiación ionizante en pacientes sometidos a estudios de imagen, específicamente TAC de cráneo simple (Figura 4).

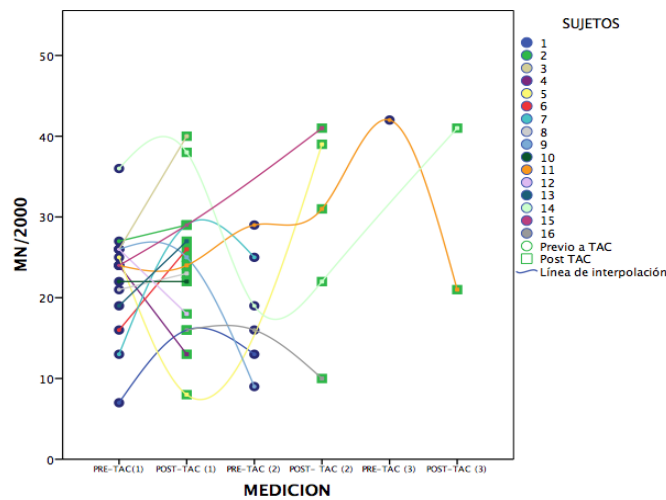


Figura 4.

Por este motivo, es importante destacar que ocho de dieciséis individuos (50%) concuerdan con literatura previa mostrando la asociación del incremento de MN tras la exposición de radiación (Figura 5). Nuestra hipótesis alterna fue comprobada en cinco de dieciséis individuos (31.25%), los cuales evidenciaron un aumento de las células intencionalmente buscadas como marcador de daño del DNA (micronúcleos), los cuales fueron sometidos más de dos veces a TAC de cráneo simple en un período de tiempo corto (Figura 6). Fueron solamente tres individuos (18.75%) quienes no mostraron este patrón característico esperado, atribuyéndose probablemente a una variabilidad biológica, siendo ésta inexplicable con los alcances de nuestro estudio. Un estudio reciente, en el cual

se evaluó la respuesta clastogénica de la radiación ionizante en linfocitos de 14 individuos en total (ambos sexos), definió la radiosensibilidad individual como una característica inherente asociada con un aumento de la reacción a la radiación, pudiéndose explicar probablemente por diferencias en la capacidad de reparación el ADN. Esto debido a variantes específicas o polimorfismos en los genes encargados de la reparación, más que por otros factores como la edad o el estilo de vida (30).

Figura 5.

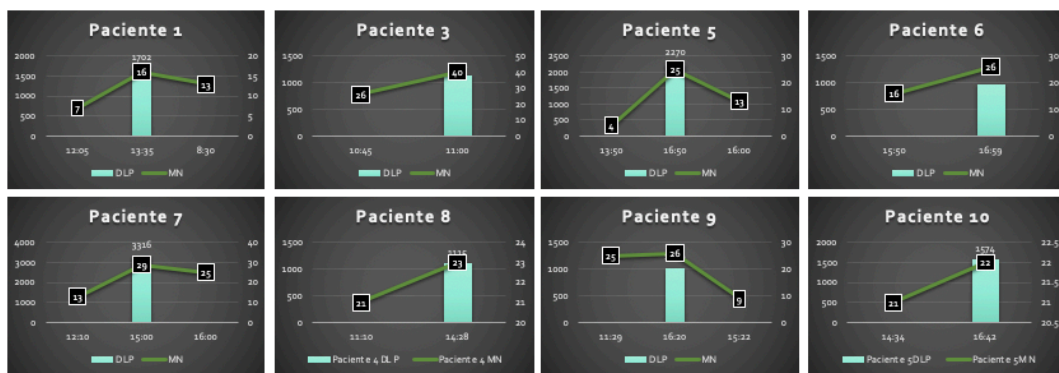
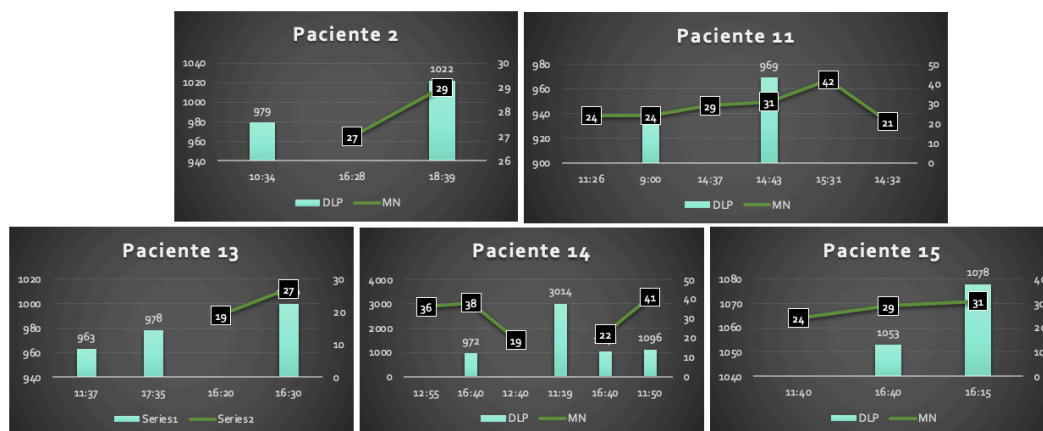


Figura 6.



Dentro del estudio se realizó un sub-análisis para tomar en cuenta las distintas variables encontradas en la citología. Se estudiaron de manera individualizada B.

eggs, células binucleadas, buds, células kariolíticas, kariorrexis y células picnóticas (Figura 7). Y se realizó también un modelo lineal generalizado con medidas de muestras repetidas, siendo el porcentaje de cambio respecto al valor de cambio previo (Figura 8). Sin embargo, no hubo una estadística significativa al realizar las pruebas de T-student muestras pareadas y post-hoc de Bonferroni (Tablas 2 y 3).

Figura 7.

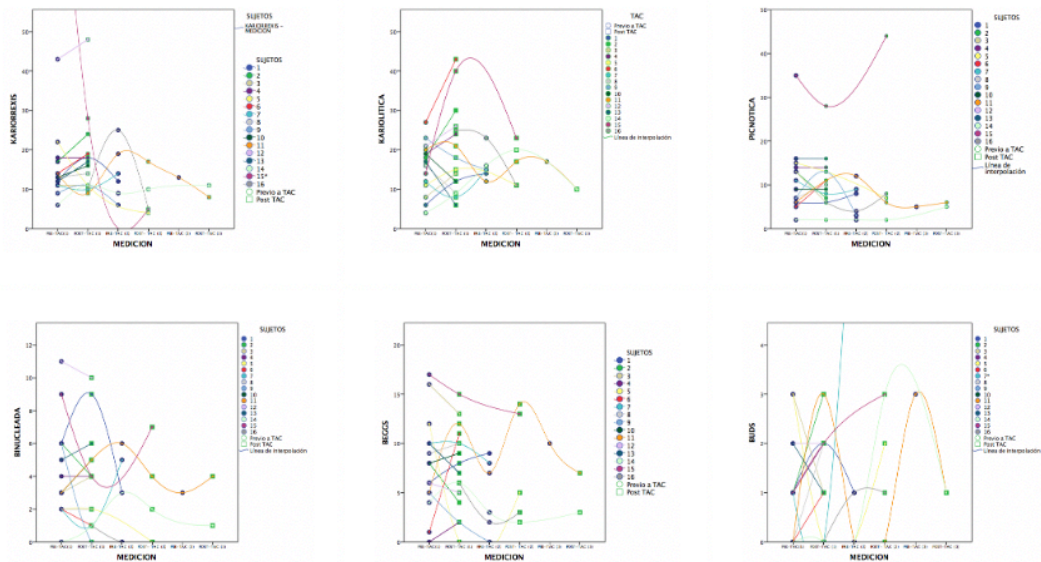


Figura 8.

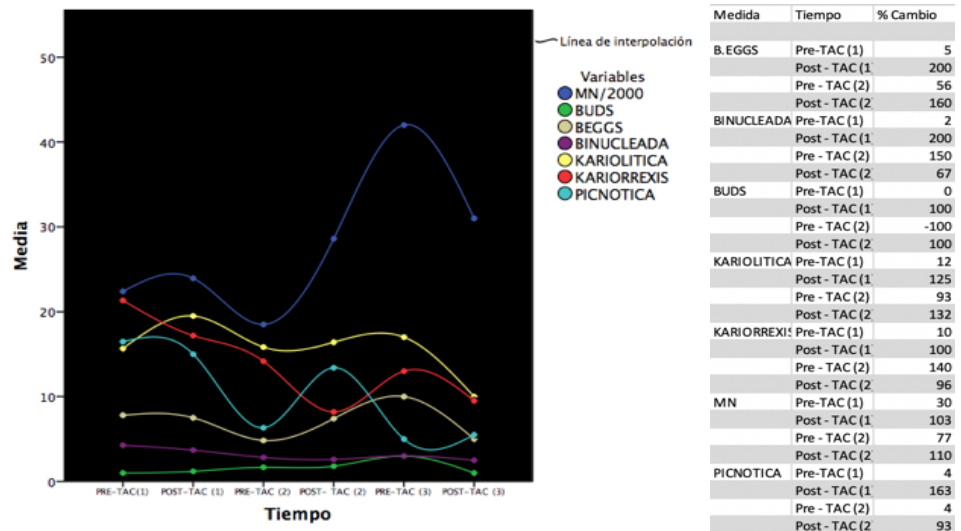


Tabla 2.

Estimaciones											
Medida	Tiempo	Media	Error tipico	IC95%		Contraste tipo F	Significancia	% Cambio	% Cambio		
				Limite inferior	Limite superior						
B.EGGS	Pre-TAC (1)	4.5	0.5	-1.853	10.853	0.176	0.747	5	5		
	Post - TAC (1)	9	3	-29.119	47.119					200	200
	Pre - TAC (2)	5	2	-20.412	30.412					56	56
	Post - TAC (2)	8	6	-68.237	84.237					160	160
BINUCLEADA	Pre-TAC (1)	1.5	1.5	-17.559	20.559	9	0.205	2	2		
	Post - TAC (1)	3	2	-22.412	28.412					200	200
	Pre - TAC (2)	4.5	1.5	-14.559	23.559					150	150
	Post - TAC (2)	3	1	-9.706	15.706					67	67
BUDS	Pre-TAC (1)	0	0	0	0	0.25	0.705	0	0		
	Post - TAC (1)	1.5	1.5	-17.559	20.559					100	100
	Pre - TAC (2)	0	0	0	0					-100	-100
	Post - TAC (2)	1.5	1.5	-17.559	20.559					0.257	0.701
KARIOLITICA	Pre-TAC (1)	12	8	-89.65	113.65			12	12		
	Post - TAC (1)	15	6	-61.237	91.237					125	125
	Pre - TAC (2)	14	2	-11.412	39.412					93	93
	Post - TAC (2)	18.5	1.5	-0.559	37.559					132	132
KARIORREXIS	Pre-TAC (1)	10	4	-40.825	60.825	10.383	0.192	10	10		
	Post - TAC (1)	10	1	-2.706	22.706					100	100
	Pre - TAC (2)	14	5	-49.531	77.531					140	140
	Post - TAC (2)	13.5	3.5	-30.972	57.972					96	96
MN	Pre-TAC (1)	30	6	-46.237	106.237	0.162	0.757	30	30		
	Post - TAC (1)	31	7	-57.943	119.943					103	103
	Pre - TAC (2)	24	5	-39.531	87.531					77	77
	Post - TAC (2)	26.5	4.5	-30.678	83.678					110	110
PICNOTICA	Pre-TAC (1)	4	2	-21.412	29.412	1	0.5	4	4		
	Post - TAC (1)	6.5	4.5	-50.678	63.678					163	163
	Pre - TAC (2)	7	5	-56.531	70.531					4	4
	Post - TAC (2)	4	2	-21.412	29.412					93	93

Tabla 3.

	Pre-TAC (1)		Post-TAC (2)		Diferencia de medias	DE	Error tip. de la media	alo de confianza para la diferencia		Significancia
	Media	DE	Media	Desviación típ.						
B. EGGS	6.92	4.329	7.08	4.212	-0.154	5.336	1.48	-3.378	3.071	p=0.919
BINUCLEADA	3.85	2.824	3.69	3.066	0.154	2.267	0.629	-1.216	1.524	p=0.811
BUDS	0.92	1.115	1.23	1.166	-0.308	1.653	0.458	-1.306	0.691	p=0.515
KARIOLITICA	15.69	6.957	18.54	10.138	-2.846	7.057	1.957	-7.111	1.419	p=0.172
KARIORREXIS	15.62	9.17	16.92	10.34	-1.308	4.99	1.384	-4.323	1.708	p=0.363
MN/2000 CELULAS	22.54	7.218	23.92	9.078	-1.385	9.553	2.649	-7.157	4.388	p=0.611
PICNOTICA	15.08	22.265	14.62	19.935	0.462	4.701	1.304	-2.379	3.303	p=0.73

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

Nuestros Hallazgos: En este estudio se demostró un incremento en el 81.25% de los pacientes analizados, siendo el 31.5% de éste el grupo con mas significancia descriptiva, al ser quienes estuvieron expuestos a dosis repetidas de radiación con una frecuencia de micronúcleos aumentada de manera exponencial por exposición aditiva.

Comparación con estudios previos: Existe evidencia de que la radiación ionizante que se emplea en métodos diagnósticos provoca inestabilidad del ADN. Actualmente, el incremento en el número de estudios realizados es exponencial, haciéndose énfasis en dos situaciones de gran peso en la actualidad: estudios de control (pacientes traumatizados u oncológicos) y en estudios de tamizaje (cáncer). Sin embargo, aunque se conoce el efecto de la ionización, a la fecha no se han realizado estudios clínicos que evalúen el efecto provocado por dosis repetidas de radiación en un corto lapso de tiempo.

Importancia para práctica clínica e investigación a futuro: A conocimiento de los autores, el actual es el primer estudio en describir la relación que hay entre exposición a radiación de manera repetitiva y la alteración del ADN, respondiendo preguntas e incertidumbres de la actualidad y sobretodo creando conciencia sobre el uso de los métodos de imagen, enfocándose en riesgo-beneficio.

Fortalezas y limitaciones: Dentro de las fortalezas de este estudio, destacamos que el paciente es su propio control y de esta manera podemos ver las variaciones que se evidenciaron por medio de la detección de MN posterior a estar expuesto a radiación ionizante teniendo mediciones basales para su comparación de manera individual. Uno de los limitantes es el tamaño de la muestra, la cual debe ser reproducida en una cohorte mas grande para poder agregar valor a este estudio. Sin embargo, es difícil ya que deben seleccionarse aquellos pacientes que debido a su padecimiento requieran el estudio de manera consecutiva sin tener que exponerlos, ya que el objetivo principal de este estudio es tratar de crear conciencia para disminuir el sobreuso de los métodos diagnósticos.

## CAPÍTULO VIII

### CONCLUSIÓN

En la actualidad, el personal de salud ha decidido, en un buen número de ocasiones, sustituir la clínica que anteriormente dictaba un diagnóstico presuntivo por los métodos de imagen. El sobreuso de éstos, ha llevado a las nuevas generaciones a optar por su realización incluso antes de hacer una buena anamnesis y exploración física. El TAC de cráneo simple es una herramienta sumamente importante para ciertos diagnósticos como la entidad de una hemorragia cerebral y sus posibles secuelas dependiendo de la localidad, severidad de un traumatismo craneoencefálico o una simple cefalea. Por este motivo, es importante recordar que el mayor fundamento de su función es la radiación ionizante. Sabemos que este factor externo al que cotidianamente estamos expuestos puede inducir daño celular a largo plazo, sin embargo, es hasta este estudio, siendo el primero que demuestra una asociación significativa entre la exposición aditiva y su incremento en micronúcleos de células epiteliales, teniendo una alteración directa al DNA de manera secundaria.

## CAPÍTULO IX

### ANEXOS

#### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>Título del Estudio</b>	Asociación entre la exposición aditiva a radiación ionizante y su efecto en la estabilidad del DNA
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dra. Ma del Roble Velasco Campos
<b>Servicio / Departamento</b>	Genética Médica
<b>Teléfono de Contacto</b>	8112556946
<b>Persona de Contacto</b>	Dra. Anasofía Elizondo
<b>Versión de Documento</b>	5
<b>Fecha de Documento</b>	Diciembre 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

#### **¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

*La aplicación de estudios de imagen para diagnosticar enfermedades, las técnicas actualmente disponibles y el sobreuso de los mismos, ha incrementado significativamente la exposición a radiación. Se sabe que la radiación ionizante es asociada a un daño directo en el ADN (material genético que se encuentra en las células) con probabilidad de aumentar posteriormente el riesgo de ciertas comorbilidades o enfermedades, dentro de las cuales la más temida es el crecimiento desorganizado de nuestras células hasta llegar a ser malignas, recibiendo el nombre de "cáncer". Se ha demostrado que la cantidad de micronúcleos (pequeños fragmentos del núcleo, el cual está ubicado dentro de todas las células de nuestro cuerpo y se encarga de contener la información genética) en células de mucosa oral refleja ésta inestabilidad o desbalance que la exposición a radiación ocasiona. Por esta razón, es necesario crear conciencia del sobreuso de los estudios imagenológicos y las consecuencias genéticas que conlleva el realizarlos.*

#### **¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?**

##### *Criterios de Inclusión:*

- *Pacientes mayores de edad (mayor de 18 años)*
- *Politraumatizados o que hayan tenido múltiples traumatismos en algún accidente, y/o aquellos internados en sala de neurocirugía que requieran de un estudio de imagen llamado TAC cerebral simple, el cual puede definirse como una serie de fotografías continuas de su cabeza en donde se puede observar la estructura cerebral y huesos que lo componen.*
- *Glasgow menor de 13 (criterios de internamiento los cuales dependen del estado neurológico del paciente)*
- *Consentimiento informado del paciente o tutor*

##### *Criterios de Exclusión:*

- *Enfermedades crónicas degenerativas u oncológicas (algún tipo de cáncer) previamente diagnosticadas*
- *Exposición a radiación (métodos de imagen) en los últimos 6 meses*
- *Exposición ocupacional (área de trabajo o labral) a radiaciones ionizantes*

##### *Criterios de eliminación:*

- *Aquellos pacientes que sean dados de alta antes de la segunda exposición a radiación o que se hayan realizado menos de 2 estudios de imagen durante su internamiento.*



### **¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes: con un citobrush, el cual es un cepillo estéril y no tóxico con cerdas suaves fijadas a un mango punteagudo y recto utilizado para el estudio de las células, se tomará la muestra de carrillo bucal (tejido de la región interna de ambas mejillas) antes y después de cada vez que, durante su internamiento, se realice una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, la cual se pudiera explicar como una serie de fotografías continuas de su cabeza en donde se puede observar la estructura cerebral y huesos que lo componen.

### **¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

El reclutamiento se realizará en el servicio de Imagen Diagnóstica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Si usted cumple con las características necesarias para el estudio, se procederá a la obtención del consentimiento informado de forma verbal y escrita y de la historia clínica. Se realizará la obtención de las muestras basales al ingreso. Tomando la primera muestra previa (10 minutos antes) a la primer exposición de radiación por medio de tomografía axial computarizada. La segunda toma de muestra se llevará al cabo posterior a la exposición, en un rango de 1 a 12 horas. Se harán tomas subsecuentes previa a los estudios de control y posterior a los mismos, tomando en cuenta que pueden ser más de dos durante el internamiento. En caso de que se requiera la realización de estudios consecutivos, se repetirán las tomas de muestra con un máximo de tres estudios de seguimiento. Las muestras se colocarán cada una en su tubo correspondiente con solución fijadora de saccomanno y se mantendrán en refrigeración (de 2 a 8 °C) hasta su proceso, con un máximo de durabilidad para análisis de 6 meses. Se analizarán dos mil células epiteliales por individuo (1,000 de cada tubo) para la frecuencia de células con uno o más micronúcleos (pequeños fragmentos del núcleo, el cual está ubicado dentro de todas las células de nuestro cuerpo y se encarga de contener la información genética).

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

Los riesgos para este estudio son mínimos, ya que la toma de muestra es un método no invasivo; sin embargo, la pérdida de confidencialidad pudiese ser uno de ellos.

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

Este estudio no brinda un beneficio directo para usted, sin embargo es importante destacar que la aplicación de estudios de imagen como métodos diagnósticos, las técnicas disponibles y el sobreuso de dichos métodos, ha incrementado significativamente las dosis de exposición a radiación. Se ha demostrado que la exposición a radiación ionizante se asocia con aumento de la frecuencia de micronúcleos, los cuales son pequeños fragmentos del núcleo, el cual está ubicado dentro de todas las células de nuestro cuerpo y se encarga de contener la información genética. Es necesario crear conciencia del sobreuso de métodos de imagen para diagnóstico y sus consecuencias genéticas.

### **¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

No habrá costos para usted por participar en este estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no serán pagados. Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

### **¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

### **¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

No se almacenarán sus muestras de mucosa oral para futuras investigaciones, serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales.

### **¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

### **¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

### **¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

### **¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

### **SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética

en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 64460  
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

## **RESUMEN CONSENTIMIENTO**

### **PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (células epiteliales de carrillo bucal) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Sujeto de Investigación

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

---

**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

---

**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CAPÍTULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kanagaraj K, Abdul Syed Basheerudeen S, Tamizh Selvan G, Jose MT, Ozhimuthu A, Panneer Selvam S, et al. Assessment of dose and DNA damages in individuals exposed to low dose and low dose rate ionizing radiations during computed tomography imaging. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2015;789–790:1–6.
2. Khattab M, Walker DM, Albertini RJ, Nicklas JA, Lundblad LKA, Vacek PM, et al. Frequencies of micronucleated reticulocytes, a dosimeter of DNA double-strand breaks, in infants receiving computed tomography or cardiac catheterization. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2017;820(May):8–18.
3. Reed AB. The history of radiation use in medicine. *J Vasc Surg* [Internet]. 2011;53(1 SUPPL.):3S–5S.
4. OMS. Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección. WHO. 2016.
5. Schauer DA, Linton OW. NCRP Report No. 160, ionizing radiation exposure of the population of the United States, medical exposure - Are we doing less with more, and is there a role for health physicists? *Health Phys.* 2009;97(1):1–5.
6. Amis ES, Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, et al. American College of Radiology White Paper on Radiation Dose in Medicine. *J Am Coll Radiol.* 2007;4(5):272–84.
7. Puckett, Y., & Nappe TM. Ionizing Radiation. StatPearls. 2020.
8. American Cancer Society. Riesgos de la radiación relacionados con los estudios por imágenes. Enero 20 2016 [Internet]. 2016;1. Available from:

<https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/pruebas/riesgos-de-la-radiacion-asociados-con-los-estudios-por-imagenes.html>

9. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2078–86.
10. Boone J, Davis U. Instituto nacional de Biología e Imágenes Biomédicas Escáner dedicado para TC del seno. 2013; Available from: [www.nibib.nih.gov](http://www.nibib.nih.gov)
11. Owlia M, Yu L, Deible C, Hughes MA, Jovin F, Bump GM. Head CT scan overuse in frequently admitted medical patients. *Am J Med [Internet]*. 2014;127(5):406–10.
12. Klang E, Beytelman A, Greenberg D, Or J, Guranda L, Konen E, et al. Overuse of Head CT Examinations for the Investigation of Minor Head Trauma: Analysis of Contributing Factors. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(2):171–6.
13. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(SUPPL. 2):13761–6.
14. Azman RR, Md Shah MN, Ng KH. Radiation safety in emergency medicine: Balancing the benefits and risks. *Korean J Radiol*. 2019;20(3):399–404.
15. Tung M, Sharma R, Hinson JS, Nothelle S, Pannikottu J, Segal JB. Factors associated with imaging overuse in the emergency department: A systematic review. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2018;36(2):301–9.

16. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2008;659(1–2):93–108.
17. Morgan WF. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? *Oncogene*. 2003;22(45 REV. ISS. 5):7094–9.
18. Obe G, Pfeiffer P, Savage JRK, Johannes C, Goedecke W, Jeppesen P, et al. Chromosomal aberrations: Formation, identification and distribution. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2002;504(1–2):17–36.
19. Kuefner MA, Brand M, Engert C, Schwab SA, Uder M. Radiation Induced DNA Double-Strand Breaks in Radiology. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2015;187(10):872–8.
20. Vasilyev SA, Timoshevsky VA, Lebedev IN. Aneugenic effect of ionizing radiation in mammalian and human somatic cells. *Russ J Genet*. 2009;45(12):1403–12.
21. Luzhna L, Kathiria P, Kovalchuk O. Micronuclei in genotoxicity assessment: From genetics to epigenetics and beyond. *Front Genet*. 2013;4(JUL):1–17.
22. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*. 2009;4(6):825–37.
23. Aguiar Torres L, dos Santos Rodrigues A, Linhares D, Camarinho R, Nunes Páscoa Soares Rego ZM, Ventura Garcia P. Buccal epithelial cell micronuclei: Sensitive, non-invasive biomarkers of occupational exposure to low doses of ionizing radiation. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2019;838(September 2018):54–8.

24. Sari-Minodier I, Orsière T, Bellon L, Pompili J, Sapin C, Botta A. Cytogenetic monitoring of industrial radiographers using the micronucleus assay. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2002;521(1–2):37–46.
25. Fenech M, Bonassi S. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2011;26(1):43–9.
26. Haveric A, Haveric S, Ibrulj S. Micronuclei frequencies in peripheral blood and buccal exfoliated cells of young smokers and non-smokers. *Toxicol Mech Methods*. 2010;20(5):260–6.
27. Bonassi S, Neri M, Lando C, Ceppi M, Lin YP, Chang WP, et al. Effect of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes: Results from the Human MicroNucleus project. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2003;543(2):155–66.
28. Shi L, Tashiro S. Estimation of the effects of medical diagnostic radiation exposure based on DNA damage. *J Radiat Res*. 2018;59(March):ii121-ii129.
29. Fenech M, Holland N, Chang WP, Zeiger E, Bonassi S. The HUman MicroNucleus Project - An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 1999;428(1–2):271–83.
30. Pajic J, Rakic B, Rovcanin B, Jovicic D, Novakovic I, Milovanovic A, et al. Inter-individual variability in the response of human peripheral blood lymphocytes to ionizing radiation: comparison of the dicentric and micronucleus assays. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54(3):317–25.



## CAPÍTULO XI

### RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

ANASOFIA ELIZONDO PLAZAS

Candidato para el grado de

Genética Médica

Tesis: **ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN ADITIVA A RADIACIÓN  
IONIZANTE Y SU EFECTO EN LA ESTABILIDAD DEL DNA**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

#### **Biografía**

**Datos personales:** Nacida en Monterrey, Nuevo León, México el 7 de mayo de 1992, primera y única hija de Guillermo Elizondo Riojas y Martha Isabel Plazas Chavarro. Siendo él originario de Acapulco Guerrero México y ella de Neiva Huila Colombia, ambos culminaron sus estudios graduarse de la especialidad de Imagenología en la Universidad Autónoma de Nuevo León. Inicié mis estudios básicos de primaria y secundaria en la ciudad en la que me crie, graduándome en el año 2008 de la escuela de Latin American School of Monterrey, para posteriormente cursar con la preparatoria en el CIDEB (Centro de Investigación y Desarrollo Bilingüe UANL). Graduándome en el año 2010, mi primer y único

anhelo desde el inicio fue poder ejercer la medicina, razón por la cual apliqué para finalmente entrar a la Facultad de Medicina de la UANL, egresando de la licenciatura exitosamente con título de Médico, cirujano y partero en el año 2016. Al término de esta, realicé un año de pasantía de Servicio Social vinculado en el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. En dicho hospital, ingresé al programa de residencias médicas, a la especialidad de Genética Médica, la cual curso actualmente y concluiré en febrero del 2021. Durante el segundo año de la residencia, fui nombrada como Jefa de Investigación del servicio. Adicionalmente tuve la oportunidad de realizar una rotación externa en la ciudad de Manhattan en el “New-York Presbyterian Hospital”, estando a cargo de la escuela de medicina de la Universidad de Columbia (Marzo 2020). Posteriormente, fui aceptada para realizar una electiva en la Universidad de McGill en Montreal, Canada (Junio-Julio 2020), sin embargo fue reprogramada debido a los tiempos difíciles que globalmente sucedieron durante mi último año de la residencia debido a COVID-19. Esta situación me enseñó a disfrutar cada momento, saber que durante esos tres años de residencia, además de ser un pilar en mi vida profesional me brindó la oportunidad de conocer a personas que se convirtieron en mi familia. En momentos así el tiempo se percibe finito y volviéndose el tesoro maspreciado para el ser humano. Son pocas las veces que nos detenemos a pensar todo lo que hemos logrado y de la mano de quién lo hemos realizado, debiendo siempre dedicar el tiempo para agradecerlo. Aprendí que aunque este marca un final en mi vida, es también un comienzo para el futuro que aunque no será certero, estará lleno de experiencias que me ayudaran a crear de ahora en adelante un plan imperfecto.