

**Contribuciones del Instituto Nacional  
de Investigaciones Nucleares al avance de la Ciencia  
y la Tecnología en México**

Edición conmemorativa 2010

## 1. Introducción

En el ININ, en 1998, se iniciaron los trabajos para establecer un laboratorio de dosimetría biológica que pudiera atender cualquier situación referente a la exposición a radiación, tanto del personal ocupacionalmente expuesto (POE) como de individuos no relacionados con el manejo de material radioactivo. Estos últimos pueden ser pacientes siguiendo algún procedimiento o tratamiento médico que involucre el manejo de material radioactivo. En ambos casos puede o no haber habido el uso de dosímetro personal. La ventaja de realizar un estudio de aberraciones cromosómicas es que, inequívocamente, se puede primero descartar la sobreexposición y segundo, de tratarse de un incidente radiológico, estimar la dosis de exposición [1].

Los daños al ADN por radiación son muy diversos, y una de las consecuencias es la formación de aberraciones cromosómicas. La dosimetría biológica es el estudio de esas aberraciones con el propósito de establecer la exposición a la radiación. Por lo tanto, se basa en el análisis del daño que la radiación provoca en el material genético.

Al romperse la estructura del ADN pueden formarse aberraciones cromosómicas, y el cromosoma que se forma puede ser dicéntrico, de translocación, en forma de anillo o sólo un fragmento sin centrómero. La formación de un cromosoma dicéntrico ocurre cuando se rompen los brazos de por lo menos dos cromosomas y éstos se unen formando una estructura con dos centrómeros, de ahí el nombre de dicéntrico. De presentarse daño en más cromosomas y unirse éstos se puede dar origen a estructuras con dos, tres, cuatro y más centrómeros. En el caso del cromosoma en anillo, el daño se presenta en ambos extremos de un mismo cromosoma, de modo que las cromátidas se pegan entre sí, originando una forma circular. En todos los casos estas aberraciones van acompañadas de un fragmento sin centrómero. Los acéntricos pueden encontrarse en las metafases, sin que se les asocie a cromosoma con daño; entonces son considerados exceso de material. Las translocaciones son el intercambio de material genético entre dos o más cromosomas y pueden ser simétricas o involucrar a más de dos cromosomas, en cuyo caso son asimétricas.

El uso de las aberraciones cromosómicas inestables radioinducidas, específicamente con los dicéntricos y a partir de cultivos de linfocitos obtenidos de una muestra de sangre venosa, data de 1962. Bender y Gooch realizaron las primeras estimaciones dosimétricas de tres hombres radioexpuestos, en el accidente de criticidad del denominado Recuplex en Hanford, EUA. Dado el comportamiento que los dicéntricos mantienen en función de la dosis, su uso como dosímetro biológico es mundialmente reconocido.

La primera actividad que se realizó para establecer un laboratorio de dosimetría biológica en el ININ fue desarrollar las correspondientes curvas *in vitro* de dosis respuesta para distintas calidades y tipos de radiación. En el año 2000 se publicó la curva correspondiente a la radiación gamma de  $^{60}\text{Co}$  y en 2002 la de rayos X de 58 KeV, 120 y 250 kVp [2, 3, 4]. En todos los casos, las curvas reúnen los requisitos para ser utilizadas en la determinación de la dosis de exposición. Actualmente se están desarrollando las curvas dosis-respuesta para neutrones producidos en el reactor TRIGA Mark III. Dichas curvas representan una calibración del sistema, en las condiciones del laboratorio. En paralelo con esas actividades, se han atendido casos de sospecha de exposición accidental a radiación, utilizando en un inicio las curvas publicadas por el OIEA [5] y, desde el año 2000, las curvas desarrolladas en el ININ.

En 1986 el OIEA publicó un proceso experimental para observar y cuantificar las aberraciones cromosómicas producidas por la radiación ionizante [5], el cual fue reeditado en el año 2001, incluyendo otras técnicas, como la de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) y la condensación prematura de cromosomas químicamente inducidos (PCC, por sus siglas en inglés) [6]. Posteriormente, para uniformar criterios entre los laboratorios que realizan estudios de dosimetría biológica, en el año 2003 la IOS (International Organization for Standardization) publicó el criterio a seguir, con la norma ISO/DIS19238 [7], metodología que se utiliza actualmente.

## 2. Desarrollo

El estudio de dosimetría citogenética se realiza en linfocitos de sangre periférica. Este tipo celular es considerado como uno de los más radiosensibles, y además es un tejido fácil de obtener. Cuando se encuentran en el torrente sanguíneo los linfocitos no están en proceso de división mitótica, lo cual permite que, al llevarlos al laboratorio, se les pueda inducir a la división químicamente, lo que garantiza que la mayor parte de ellos sean de la misma edad [5, 6].

La muestra de sangre se obtiene por punción en la vena procurando que el volumen de sangre sea de por lo menos 4 ml y utilizando tubos con heparina de litio, tapón de goma y al vacío [5, 6]. Para establecer la dosis en una muestra de sangre con sobreexposición accidental, es necesario esperar 24 horas después de identificado el incidente radiológico, para permitir que las células irradiadas y las no irradiadas se mezclen uniformemente; pero no deben haber pasado más de tres años, los que corresponden a la vida media del linfocito en el torrente sanguíneo, porque pasado este tiempo las células con aberraciones cromosómicas ya no se podrían observar [5, 6].

### 2.1 Cultivo y cosecha de linfocitos

Para separar a los leucocitos del resto de las células sanguíneas, por cada 2 ml de sangre se adicionan 1.0 ml de suero fetal de ternera y 150  $\mu\text{l}$  de fitohemaglutinina que estimula la división celular. Se centrifuga durante 5 minutos a 500 rpm, se recupera el sobrenadante con los leucocitos y se siembran en medio mínimo esencial con 2  $\mu\text{M}$  de L-glutamina, solución comercial de antibiótico-antimicótico (Sigma 10,000 unidades de penicilina, 10 mg de estreptomina), 20 unidades/ml de heparina de sodio y 20  $\mu\text{M}$  de 5-bromo-2-desoxiuridina. Todo se incuba durante 48 horas a 37 °C y tres horas antes de cumplirse este periodo, se agregan 250  $\mu\text{l}$  de colcemida para interrumpir la división celular en metafase [5, 6, 8]. La metafase es la etapa de mitosis en la que el centrómero se une a los cromosomas con las proteínas del uso acromático en el plano ecuatorial y se separan las cromátidas, lo que duplica el número de cromosomas.

Las células se aíslan por tratamiento hipotónico en KCl 0.75 M durante ocho minutos a 37 °C, y a continuación se hacen tres cambios con solución fijadora 3:1 metanol:ácido acético. Luego se almacenan en solución de carnoy a -20 °C hasta la siguiente etapa del método [5, 8].

## 2.2 Preparación de laminillas por el método de fluorescencia y Giemsa (FYG)

Para teñir los cromosomas se utilizan dos colorantes. Primero, las laminillas se sumergen en solución 0.5 mg/ml de colorante Hoechst 33258 durante 20 minutos y se enjuagan con agua destilada. De una solución de 2 x SSC precalentada a 65 °C se agregan 2 a 3 gotas sobre la laminilla y se coloca un cubreobjetos antes de exponer a la luz ultravioleta (UV). La exposición a luz UV se realiza sobre una parrilla eléctrica a temperatura de 60 °C, por 5 a 7 minutos, sin que la preparación llegue a secarse, ya que esto degradaría en exceso la materia orgánica. Nuevamente se enjuaga con agua destilada. La segunda tinción se efectúa con solución Giemsa al 5% durante 5-8 minutos.

El montaje se realiza previa deshidratación en xileno y pasadas 24 horas puede iniciarse el análisis al microscopio [5, 8].

## 2.3 Análisis de metafases

Para localizar las metafases adecuadas, con sus 46 cromosomas (número cromosómico normal en los humanos) bien separados, se examinan las laminillas utilizando el objetivo de bajo aumento del microscopio. A continuación, para el análisis de daño cromosómico representado por dicéntricos y sus correspondientes fragmentos, se cambia al objetivo de mayor aumento. Para determinar si existe daño cromosómico causado por exposición accidental a la radiación, el análisis convencional es de 500 células o 100 dicéntricos. El criterio de análisis en sistemas *in vitro* es de 1000 metafases. En cualquiera de las situaciones, las lesiones se cuentan y se registran para referirlas a la curva calibrada y poder establecer la dosis [5, 8].

# 3. Resultados

Las actividades que se han desarrollado se pueden dividir en dos, principalmente. La primera ha sido elaborar curvas de dosis-respuesta para varios tipos de radiación ionizante, la gamma de <sup>60</sup>Co y rayos X de 58 keV, 120 y 250 kVp. La correspondiente curva para radiación de alto LET, como los neutrones, está en proceso de análisis. Con ello el ININ tendrá un espectro completo de curvas para atender cualquier caso de sobreexposición. La segunda actividad ha sido la de atender las solicitudes de dosimetría biológica. El ININ es el único lugar en nuestro país donde se realizan este tipo de análisis, mismos que se llevan a cabo constantemente. Es pertinente también poner de manifiesto que estas actividades han permitido una continua relación con laboratorios de otros países con la consecuente intercomparación de resultados.

## 3.1 Curvas de dosis-respuesta para el ININ

La forma de estimar la dosis en función del daño genético se basa en los rompimientos de los cromosomas ocasionados por la radiación ionizante y en la posibilidad de formación de los llamados cromosomas dicéntricos. La elaboración de la curva calibrada para estimar la dosis individual parte del supuesto de que la relación entre el daño cromosómico (Y) y la dosis (D) se describe mediante la ecuación:

$$Y = c + \alpha D + \beta D^2 \quad (1)$$

donde:

Y = frecuencia de dicéntricos por célula

D = dosis

c = control de frecuencia basal

$\alpha$  = coeficiente lineal

$\beta$  = coeficiente cuadrático

Lo anterior supone que para formar un dicéntrico se necesita: 1) que dos cromosomas presenten rupturas dobles, es decir, en ambas cromátidas, y 2) que haya intercambio entre ambos. El paso de la radiación por la materia genera una trayectoria de ionizaciones, por lo que el coeficiente lineal  $\alpha$  se refiere a que en una misma trayectoria se produzcan dos lesiones en sendos cromosomas, y el coeficiente  $\beta$  se refiere a que cada lesión sea producto de trayectorias independientes. La ecuación describe casos en los que la dosis se deba a una exposición aguda, a cuerpo entero [2]. Para situaciones de exposición crónica se deben tomar en cuenta ciertos factores de corrección [5].

En la tabla 1 se presenta el número de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos irradiados con dosis crecientes de rayos X de 250 kVp. La frecuencia de dicéntricos es función de la dosis (figura 1) y coincide con lo anteriormente publicado por diversos laboratorios [4]. Hay una ligera dispersión en los puntos correspondientes a 2 y 4 Gy, pero aun así corresponden a lo esperado para una distribución de Poisson [4].

Para los de 58 kVp, la dosis de exposición máxima fue de 2 Gy mientras que los valores para los de 120 kVp corresponden solamente a una parte del experimento, con una dosis máxima de 1.5 Gy. Con esos datos y la ecuación 1 es posible hacer un cálculo preliminar del comportamiento de las aberraciones, mismo que se confirmará con otras dosis de radiación [4].

Los grados de libertad de la curva correspondiente a 250 kVp son mayores que la  $\chi^2$ , lo cual incrementa los valores del error estándar del coeficiente  $\alpha$  (en aproximadamente 25%), ya considerados e incluidos en este análisis (figura 1). La diferencia es estadísticamente alta, por lo que cuando se aplique la curva para incidentes específicos de exposición será necesario considerar los límites inferiores de cada uno de los parámetros de la ecuación. Sin embargo, dado que en el intervalo entre 0.05 y 1 Gy se analizarán más metafases, se reducirá el error estándar. La contribución mayor al valor de  $\chi^2$  son los puntos de 3 y 4 Gy. Al graficar se puede observar que el primero es ligeramente alto, mientras que el segundo es ligeramente bajo, así que entre ambos se da un buen balance para la curva. Los nueve puntos restantes se ajustan a lo esperado [4]. Los datos correspondientes se encuentran en las tablas 1 a 4.

Tabla 1. Resultados del análisis citogenético de linfocitos tratados con rayos X de 250 kVp

Dosis (Gy)	Células analizadas	Dicéntricos	Acéntricos	Cromosoma en anillo	Distribución dicéntricos					$\sigma_2/\gamma$	U
					0	1	2	3	4		
0	1000	1	11	0	999	1				1.000 ± 0.000	0.000
0.05	500	1	2	0	499	1				1.000 ± 0.000	0.000
0.1	700	3	1	0	697	3				0.997 ± 0.044	-0.066
0.2	500	4	3	1	496	4				0.994 ± 0.055	-0.110
0.5	700	21	8	0	679	21				0.971 ± 0.052	-0.548
0.75	600	40	16	0	563	34	3			1.090 ± 0.057	1.490
1.0	500	55	24	0	447	51	2			0.965 ± 0.063	-0.563
1.5	500	98	37	0	408	86	6			0.928 ± 0.063	-1.140
2.0	600	192	71	6	424	160	16			0.848 ± 0.058	-2.640
3.0	300	213	77	5	137	125	27	10	1	0.884 ± 0.082	-1.420
4.0	250	260	90	3	70	115	51	13	1	0.701 ± 0.089	-3.340

**Tabla 2. Resultados del análisis citogenético de linfocitos tratados con rayos X de 120 kVp**

Dosis (Gy)	Células analizadas	Dicéntricos	Acéntricos	Cromosoma en anillo	Distribución dicéntricos				$\sigma^2/\gamma$	U
					0	1	2	3		
0	940	1	11	0	939	1			1.000±0.000	0.000
0.1	1362	6	22	0	1356	6			0.996±0.035	-0.105
0.25	1450	16	19	0	1434	16			0.990±0.036	-0.288
0.5	1009	22	18	0	978	20			0.979±0.044	-0.479
0.75	1063	35	21	0	1029	33	1		1.030±0.043	0.589
1.5	629	102	39	0	537	83	8	1	1.060±0.056	0.983

**Tabla 3. Resultados del análisis citogenético de linfocitos tratados con rayos X de 58 keV**

Dosis (Gy)	Células analizadas	Dicéntricos	Acéntricos	Cromosoma en anillo	Distribución dicéntricos					$\sigma^2/\gamma$	U
					0	1	2	3	4		
0	1218	1	2	0	1217	1				1.000±0.000	0.000
0.061	2056	10	13	0	2073	10				0.996±0.029	-0.147
0.113	2031	14	5	1	2017	14				0.994±0.030	-0.212
0.227	2372	30	14	1	2342	30				0.988±0.029	-0.428
0.331	2875	56	23	1	2820	54	1			1.020±0.026	0.635
0.567	3025	151	67	1	2880	139	6			1.030±0.026	1.170
1.129	1101	157	102	6	952	142	6	1		0.973±0.043	-0.637
1.712	1176	312	132	16	908	232	30	6		1.050±0.041	1.140
2.188	557	262	123	2	337	184	31	4	1	0.905±0.060	-1.580

**Tabla 4. Resultados del análisis citogenético de linfocitos tratados con radiación  $\gamma$  de  $^{60}\text{Co}$**

Dosis (Gy)	Células analizadas	Dicéntricos	Acéntricos	Cromosoma en anillo	Distribución de dicéntricos						$\sigma^2/\gamma$	U
					0	1	2	3	4	5		
0	2110	2	5	0	2108	2					-0.022±0.022	1.000
0.1	1050	3	22	0	1047	3					-0.053±0.036	0.998
0.25	757	6	7	0	751	6					-0.141±0.047	0.993
0.5	1017	36	33	2	985	28	4				4.300±0.044	1.190
0.75	455	26	20	0	429	26					-0.846±0.065	0.945
1	1067	105	92	4	967	95	5				-0.052±0.043	0.998
1.5	512	73	52	1	443	65	4				-0.501±0.062	0.969
2	452	112	90	4	355	85	10	1	1		1.420±0.066	1.090
3	563	313	269	8	327	174	49	12	0	1	0.889±0.060	1.050
4	588	483	339	22	256	222	79	21	10		0.287±0.058	1.020

Los coeficientes para cada una de las curvas de dosis-respuesta con las que el ININ cuenta se presentan en la tabla 5. Entre los coeficientes  $\alpha$  y  $\beta$  hay una correlación inversa, ya que  $\alpha$  es siempre menor que  $\beta$ . Si se comparan los rayos X de 58 keV con los de 250 kVp, se observa que los coeficientes  $\alpha$  son prácticamente iguales en ambos, mientras que  $\beta$  es ligeramente mayor en los de baja energía, lo que sugiere que para esta energía se esperaría una frecuencia de aberraciones ligeramente mayor [4].

En el caso de los rayos X de 120 kVp la relación entre ambos coeficientes  $\alpha$  y  $\beta$  se mantiene constante y el primero es menor que el segundo. Al comparar el valor de  $\alpha$  de la energía de 120 kVp con los de 58 keV y 250 kVp, el primero (0.078) es muy distinto de los otros, los cuales son prácticamente iguales entre sí (0.043 y 0.038, respectivamente). El coeficiente  $\beta$  de la energía de 120 kVp presenta un error estándar muy grande. Los resultados de ambos coeficientes indican que aún falta información, por lo cual será necesario ampliar el número de células analizadas e irradiar a otras dosis para completar la curva [4].

En cuanto a los coeficientes de la curva para radiación  $\gamma$  de  $^{60}\text{Co}$ , la relación entre ambos coeficientes  $\alpha$  y  $\beta$  se mantiene constante, y el primero es menor que el segundo. De igual forma, estos valores son muy similares a los correspondientes para rayos X de 250 kVp, razón por la que es posible, de no contar con la curva específica para un tipo de radiación, utilizar indistintamente cualquiera de las dos, si bien lo mejor es tener ambas y emplearlas según sea el caso [9].

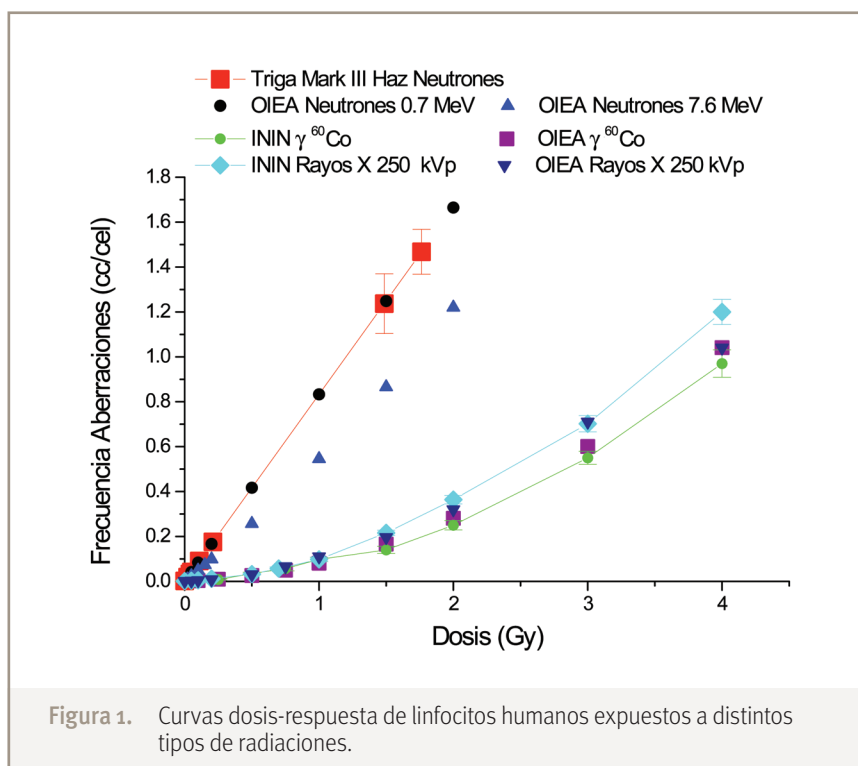


Tabla 5. Valores de los coeficientes que describen cada una de las curvas dosis-respuesta que se han desarrollado en el ININ				
	R-X 250 kVp	R-X 120 kVp	R-X 58 keV	Gamma $^{60}\text{Co}$
c	0.000722 ± 0.0009	0.0019±0.0013	0.0001 ± 0.0001	0.00074 ± 0.0009
$\alpha$	0.03828 ± 0.009	0.0078±0.01	0.0426 ± 0.022	0.026 ± 0.008
$\beta$	0.06072 ± 0.0046	0.0569 ± 0.011	0.0714 ± 0.0123	0.053 ± 0.004
X <sup>2</sup>	4.47	6.39	7.256	8.29
Grados de libertad	8	3	6	7

### 3.2. Casos estudiados con dosimetría biológica

El primer servicio de dosimetría biológica que se solicitó al ININ fue en el año 2000. Hasta junio del 2009 se han atendido 40 casos, de los cuales seis corresponden a un accidente por ingestión de <sup>131</sup>I en el año 2003 [10]; otro por contaminación con <sup>239</sup>Pu, que se detectó en 2003 y del cual se realizaron análisis subsecuentes en 2004 y 2005 [11]; y cuatro más, realizados en colaboración por un accidente ocurrido en Chile en diciembre de 2005. Los restantes 29 son estudios solicitados por distintas empresas privadas y públicas. Los casos descritos en esta guía obedecen a normativas de confidencialidad, por lo que no se ofrecen detalles de los accidentes mismos; todos esos análisis fueron realizados a solicitud de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

#### 3.2.1 Ingestión de <sup>131</sup>I

El accidente por ingestión de <sup>131</sup>I se dio con fecha probable en noviembre de 2002, y el estudio citogenético se realizó en enero de 2003. En todos los casos analizados se demostró sobreexposición [10].

Los resultados del análisis citogenético se presentan en la tabla 6; los cálculos se hicieron de acuerdo con el sistema establecido por el OIEA [5, 12] y aplicando la curva para radiación  $\gamma$  de <sup>60</sup>Co generada en este laboratorio [2], la cual convierte el daño genético en dosis.

En estos casos hubo una exposición crónica de varios días, ya que el <sup>131</sup>I se había incorporado principalmente en la tiroides y en menor grado en otros órganos y tejidos. La ecuación que se aplicó a los datos es una simplificación de la dada antes y fue la siguiente:

$$Y = \alpha D \tag{2}$$

debido a que, como ya se había mencionado, el coeficiente  $\beta$  se utiliza sólo cuando la exposición es aguda; cuando es crónica, como en este caso, ese parámetro se reduce prácticamente a cero.

Tabla 6. Frecuencia de aberraciones cromosómicas y estimación de dosis citogenética

Caso	Células analizadas	Dicéntricos	Acéntricos	Frecuencia dicéntricos/célula	Distribución de dicéntricos			Dosis (Gy)
					0	1	2	
1	460	6	4	0.013 ± 0.005	454	6		0.47
2	600	10	8	0.017 ± 0.005	591	8	1	0.61
3	400	11	16	0.028 ± 0.008	389	11		1.03
4	500	3	6	0.006 ± 0.003	497	3		0.20
5	700	8	5	0.011 ± 0.004	693	6	1	0.41
6	450	5	6	0.011 ± 0.005	445	5		0.40

El cálculo de dosis se basó en el modelo 78 del ICRP [13] que convierte las medidas físicas de radiactividad en tiroides, en orina o a cuerpo entero en valores de dosis. El ICRP 78 se basa en el modelo del metabolismo del yodo para calcular los valores más probables de incorporación y de dosis [11]. El ICRP 67 incluye el modelo bio-cinético del yodo, el coeficiente de dosis de incorporación en cada tejido, la distribución y retención del isótopo, así como la excreción urinaria y fecal [10].

De acuerdo con los modelos ICRP 67 y 78, también se realizó el cálculo para músculo, ya que al igual que los linfocitos, éstos proporcionan un promedio de la dosis en todo el cuerpo [13,14]. En todos los casos se observó que el estimado citogenético de dosis difiere del cálculo al músculo por ICRP en más de un orden de magnitud.



En la tabla 7, columna 2, se muestra la estimación de radiactividad, basada en las estimaciones propuestas en los modelos citados y en la información proporcionada por cada una de las personas afectadas [13,14]. Los valores de la dosis en músculo se hallan en la columna 3. De acuerdo con el análisis citogenético se calculó la dosis, utilizando tanto la curva propuesta por el OIEA [5, 12] como la generada en este laboratorio [2] (columnas 4 y 6, respectivamente). La columna 5 es el resultado de la medición directa a cuerpo entero y corresponde a la actividad medida con un equipo Acuscan.

**Tabla 7. Estimación de dosis de acuerdo con los modelos propuestos en los modelos ICPR 67 y 78, así como el estimado de dosis citogenético**

Caso	ICPR 67 y 78 (MBq)	Dosis (Gy)	Ecuación IAEA para dosis (Gy)	Dosimetría interna (MBq)	Ecuación ININ para dosis (Gy)
1	260	0.033	0.60	0.645	0.47
2	310	0.039	0.79	0.569	0.61
3	270	0.035	1.33	0.510	1.029
4	94	0.012	0.25	0.112	0.20
5	30	0.004	0.52	0.033	0.41
6	510	0.067	0.50	0.644	0.396

En otros estudios se ha calculado, mediante el análisis de los linfocitos, que el componente mayoritario de la dosis a cuerpo entero proviene de la radiación gamma del  $^{131}\text{I}$  incorporado en la tiroides; en segundo lugar está la exposición debida a la combinación de las radiaciones beta y gamma que reciben los linfocitos al pasar cerca de dicho órgano, y por último está la exposición a ambas radiaciones durante la excreción del yodo.

Por todo lo anterior, cabe esperar que haya diferencia entre la dosis determinada por citogenética y la calculada con métodos físicos; aún así, una diferencia de un orden de magnitud es muy grande. Se supone que antes de la exposición al  $^{131}\text{I}$ , la glándula tiroides presentaba un funcionamiento normal, que pudo verse parcialmente afectada por una ingestión alta del isótopo y que consecuentemente la tasa de excreción se haya acelerado. El modelo aplicado para la estimación de dosis física no considera la alteración del funcionamiento en la glándula, por lo que la dosis así calculada es menor de la que debiera; esto podría explicar la marcada diferencia entre la dosis física y la biológica que aquí se presenta [10].

En un estudio publicado por Lloyd *et al.* [14] se observó algo similar en dos grupos de pacientes; al primer grupo se le aplicó un tratamiento para ablación de 80 mCi de  $^{131}\text{I}$ , mientras que el segundo grupo se sometió a cirugía para extirpar la tiroides. En ambos casos, el estimado de dosis por análisis citogenético, considerado como dosis a cuerpo entero, es mucho mayor que el que se establece por métodos físicos, sin llegar a ser de un orden de magnitud como el que aquí se presenta. Esos autores establecen que esto puede deberse a una retención específica del isótopo en la tiroides y a la presencia de proteínas asociadas al yodo en el torrente circulatorio, todo lo que provoca una irradiación extra a los linfocitos periféricos y consecuentemente un aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas. En ese mismo estudio se aplicó un segundo tratamiento para eliminar metástasis, con 200 mCi de  $^{131}\text{I}$ . En este caso, la diferencia entre el estimado de dosis por el método físico y citogenético es prácticamente nula, tal vez porque las células en metástasis habían sido reducidas con el tratamiento previo de 80 mCi.

La diferencia de un orden de magnitud entre los dos estimados de la dosis, sugiere que el efecto citogenético registrado en los pacientes que ingirieron  $^{131}\text{I}$  accidentalmente parece ser resultado de más de una exposición o bien de exposición crónica, sin que pueda precisarse durante cuánto tiempo [10].

### 3.2.2 Contaminación con <sup>239</sup>Pu

En 2003 se presentó un caso de contaminación interna por inhalación de polvo de <sup>239</sup>Pu. Por espectrometría gamma se había confirmado en ese polvo la presencia de ese isótopo y además de <sup>241</sup>Am, que a su vez proviene de otro isótopo de plutonio (<sup>241</sup>Pu). Todos estos isótopos son emisores de radiación alfa, con mayor poder de ionización que la radiación gamma y los sitios donde se depositan son pulmón y hueso.

En ese caso, se tomaron muestras periódicas de linfocitos de sangre periférica, se determinó la frecuencia de aberraciones cromosómicas y con esos datos se obtuvo un estimado de la dosis por año en la persona afectada. Tales análisis de dosimetría biológica se realizaron durante 2003, 2004 y 2005 [11].

En la tabla 8 se presenta el número de aberraciones cromosómicas identificadas mediante el análisis de linfocitos de la persona afectada. La frecuencia basal de aberraciones cromosómicas en personal ocupacionalmente expuesto es de 0.002 dicéntricos por célula, pero en los análisis de este caso las frecuencias fueron mayores: 0.006, 0.008 y 0.006, respectivamente. Considerando la desviación estándar en las frecuencias de dicéntricos, el aumento aparente registrado en el año 2004 con respecto al de 2003 no es significativo. El primer muestreo se efectuó cuatro meses después de identificada la contaminación, lo que lleva a suponer que las frecuencias calculadas en esas fechas se mantendrán estables durante varios años, ya que las aberraciones cromosómicas de tipo inestable pueden ser identificadas dentro del periodo equivalente a la vida media del linfocito, que va de 3 a 5 años [11].

Fecha	Células analizadas	Células normales	Dicéntricos	Acéntricos	Frecuencia dicéntricos/célula	Frecuencia acéntricos/célula	Dosis (Gy)
Jun 03	1000	990	6	5	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.002	0.022
Jul 04	1000	983	8	8	0.008 ± 0.003	0.008 ± 0.003	0.029
Ag 05	1000	992	6	2	0.006 ± 0.002	0.002 ± 0.001	0.022

### 3.2.3 Otros casos

Entre 2000 y 2009 se han solicitado 31 estudios de dosimetría biológica (tabla 9), los cuales corresponden en su mayoría a trabajadores relacionados con radiografía industrial, y sólo dos a personas cuya actividad laboral es del ámbito hospitalario.

La forma tradicional para determinar las dosis de radiación a las que se expone un trabajador ocupacionalmente expuesto (POE) es con un dosímetro termoluminiscente (TLD, por sus siglas en inglés). Del total de casos que solicitaron el servicio, en dos no se tuvo lectura de TLD, en 19 la lectura del TLD fue superior a 50 mSv, valor que corresponde al límite anual máximo para el POE, y dos estuvieron por debajo de ese límite. Se reportaron tres casos con frecuencia basal.

En los 31 casos fue posible determinar la condición dosimétrica, ya sea para confirmar o descartar lo establecido por el TLD. En 16 de ellos, el análisis de las células permitió descartar la lectura establecida por el TLD, lo que puede indicar que sólo el dosímetro había sido expuesto a la radiación, y no necesariamente la persona. En ocho la dosimetría biológica confirmó la lectura TLD. Por último, en siete casos la dosis biológica se reportó por arriba de la dosimetría física. En los dos casos que no se contaba con TLD, se estableció una condición basal (tabla 9).

**Tabla 9. Análisis de aberraciones en linfocitos de los trabajadores presuntamente sobreexposados entre los años 2000-2009**

Caso	Total células	No. Dicéntricos	No. Acéntricos	Frecuencia dicéntricos / célula	Dosis* (Gy)	TLD (Gy)
1Br	1030	2	0	0.0019 ± 0.0014	0.032	0.25
3C	981	2	0	0.002 ± 0.0014	0.036	No hay
1A1	1009	4	5	0.0039 ± 0.002	0.103	0.443
1A2 <sup>#</sup>	1011	2	3	0.0019± 0.0014	0.032	0.035
2A1	879	1	4	0.0011 ± 0.001	0.0038	0.144
2A2	500	1	4	0.002 ± 0.002	0.036	0.044
3A	510	1	0	0.0019 ± 0.0019	basal	0.607
4A	776	1	2	0.0013 ± 0.0012	0.0113	0.054
5A	500	2	0	0.004 ± .0028	0.096	0.22
6A	750	1	1	0.0013 ± 0.0013	basal	0.008
7A	789	1	6	0.0013 ± 0.0013	0.0113	0.08
M	800	11	7	0.014 ± 0.004	0.308	0.075
O	1062	5	2	0.005 ± 0.002	0.123	0.0815
P	1000	1	1	0.001± 0.001	basal	0.0114
Q	1014	2 + 1Cr	3	0.003 ± 0.0017	0.074	0.0078
R	500	1	0	0.002 ± 0.002	basal	0.0782
S	830	1	2	0.001 ± 0.001	basal	1.279
1U	500	1	3	0.001±0.002	basal	basal
2U	500	4	6	0.008±0.004	0.199	basal
3U	500	1	1	0.002±0.002	basal	basal
V	500	1	0	0.002±0.002	basal	No hay
1W	500	1	0	0.002±0.002	basal	0.248
2W	500	0	1	-	basal	0.155
3W	750	2	5	0.004±0.002	basal	0.438
X	510	1	3	0.002±0.002	basal	0.0823
1Y	500	3	2	0.006±0.003	0.154	0.066
2Y	500	2	0	0.004±0.002	basal	0.0606
3Y	500	1	0	0.002±0.002	basal	0.073
4Y <sup>#</sup>	556	3	0	0.006±0.003	0.154	0.085
Z	500	3	0	0.006±0.003	0.154	0.116
1Z	500	2	0	0.004±0.002	basal	basal

\* Estimado de dosis del dosímetro personal, convertido de mSv a Gy.

# Casos 1A2 (2001) y 4Y(2009), misma persona en fechas distintas.

En todos los casos estudiados el análisis de aberraciones cromosómicas ha demostrado ser una herramienta útil para poder definir el estado dosimétrico en cada uno de los trabajadores. La dosimetría biológica es un método adecuado para la determinación de dosis en casos de sobreexposición a la radiación ionizante, o cuando existe la duda acerca de la dosis obtenida por métodos físicos; no substituye a los otros métodos, sino que más bien es un complemento en casos específicos como los que aquí se tratan. Se han demostrado sus alcances y su utilidad cuando, por diversas circunstancias, ningún dosímetro ha sido usado, como por ejemplo cuando una población civil se ve afectada o para personas bajo algún tratamiento médico, situación en la que la única forma de determinar la dosis se halla en las propias células de los individuos. Además, la información recabada puede contribuir al diagnóstico y en consecuencia al tratamiento médico más indicado que deba administrarse a las personas afectadas.

## 4. Perspectivas

El laboratorio forma parte en la actualidad de una red internacional en la que se realizan estudios de dosimetría biológica. Esta red, con el apoyo del OIEA y dentro del proyecto regional RLA/09/061 para emergencias radiológicas, está conformada por siete países latinoamericanos: Argentina, Brasil, Chile, Cuba, Perú, Uruguay y México, y dos europeos: España y Francia. Además, por iniciativa de WHO (World Health Organization) se invitó a México para conformar una red mundial de dosimetría biológica, útil en situaciones de emergencia radiológica.

La actividad principal de la red latinoamericana de dosimetría biológica es la de prestarse ayuda mutua en caso de emergencia radiológica regional. La manera que se ha propuesto para mantener las actividades de esta red, aun cuando no exista emergencia radiológica, es por medio de intercomparaciones siguiendo distintos métodos, inicialmente por el método clásico de intercambio de laminillas con material radioexpuesto, para que cada laboratorio estime la dosis haciendo uso de su propia curva de dosis-respuesta.

Se ha propuesto también hacer uso de las herramientas tecnológicas disponibles, enviando por la red electrónica imágenes de metafases de linfocitos en las que se esté simulando una situación de emergencia radiológica. Los resultados de estos ejercicios se encuentran en proceso de evaluación.

Otra de las actividades realizadas es el envío de muestras de sangre a diversos países de Latinoamérica, Europa y Asia, que cuenten con laboratorio de dosimetría biológica. El propósito ha sido identificar si ésta alternativa de cooperación es viable en una situación real de emergencia radiológica que involucre a toda una población humana, principalmente en lo que se refiere a la optimación de tiempo y recursos tanto humanos como de insumos. Como en el caso anterior, los resultados están en proceso de evaluación.

El establecer la dosis de exposición utilizando las aberraciones cromosómicas en las células del individuo también presenta algunas limitaciones, como son el tiempo que se requiere para poder llegar a un resultado y los límites de detección, tanto mínimo como máximo. En cuanto a este último, se ha establecido como límite de dosis máximo confiable 5 Gy, ya que por arriba de este valor se llega a la saturación del sistema. Se han presentado emergencias radiológicas en las que las dosis de exposición están por arriba de este valor, por lo que ha sido necesario un método alternativo para establecer las dosis consideradas “altas” (la dosis letal 50 en el hombre es de 4 Gy, por arriba de este valor se considera “alta”). El llamado método de condensación prematura de cromosomas o PCC (por sus siglas en inglés, Premature Chromosome Condensation Analysis) parece ser la opción. Por el momento este sistema aún se encuentra en fase de evaluación. Con la información que se tiene hasta el momento de las irradiaciones de linfocitos humanos, para la curva dosis-respuesta para un haz de neutrones del reactor TRIGA Mark III del ININ mediante el análisis de cromosomas dicéntricos, se ha establecido como límite de saturación 1 Gy. Con estos valores de dosis, PCC parece ser la alternativa para una curva dosis-respuesta en las condiciones del reactor.

## Referencias

1. Guerrero CC y Breña VM. La dosimetría biológica como opción para determinar dosis de exposición. Reunión internacional conjunta “La contribución de la energía nuclear para mitigar el cambio climático”. Sociedad Nuclear Mexicana (SNM), Sección Latinoamericana de la ANS (LANS-ANS), Sociedad Mexicana de Seguridad Radiológica (SMSR) y Federación Latinoamericana de Sociedad de Protección Radiológica (FLSPR). Acapulco, Gro. México, julio 1999.
2. Guerrero CC y Breña VM. Dosimetría biológica: curva de calibración radiación gamma de Co <sup>60</sup>. XI Congreso Nacional de la Sociedad Nuclear Mexicana y XVII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Seguridad Radiológica, Morelia, Mich. México, septiembre 2000.
3. Guerrero CC y Breña VM. Comparación de aberraciones cromosómicas producidas con distintas energías de rayos X. Congreso Nacional de la Sociedad Nuclear Mexicana y Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Seguridad Radiológica, Ixtapa Zihuatanejo, México, noviembre 2002.
4. Guerrero CC, Edwards AA y Lloyd DC. Chromosome aberration induction in human lymphocytes and its dependence on X-ray energy. *Radiat. Protec. Dosim.* **106**,131-135, 2003.
5. OIEA *Biological dosimetry: chromosomal aberration analysis for dose assessment*, Technical Reports Series No. 260, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 1986.
6. OIEA Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: A manual. Technical Reports Series No. 405, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2001.
7. International Organization for Standardization, Draft International Standard ISO/DIS19238. Radiation Protection—Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. Geneve (Suiza); International Organization for Standardization, 2003.
8. Guerrero CC y Breña VM. Recomendaciones en relación al cultivo de linfocitos. Informe Técnico-Científico CB-019/99.
9. Guerrero CC y Breña VM. Curvas de Calibración para Dosimetría Biológica. Congreso Internacional Conjunto LAS/ANS-SNM-SMSR. XV Congreso Anual de la SNM y XXII Reunión Anual de la SMSR/XV SNM. Cancún, Q.R., México, julio 2004.
10. Guerrero CC y Breña VM. Estimación de dosis en casos de exposición interna a yodo<sup>131</sup>. Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Genética, Oaxaca, Oax. México, septiembre-octubre 2003.
11. Guerrero CC y Breña VM. Aberraciones cromosómicas inducidas por partículas alfa. XVI Congreso Anual de la Sociedad Nuclear Mexicana y de la XXIII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Seguridad Radiológica, Oaxaca, Oax., México, julio 2005.
12. ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2 Ingestion dose coefficients. ICRP Publication No. 67. *Annals of the ICRP* 23(3/4). Pergamon Press, Oxford, UK. 1993.
13. ICRP. Individual monitoring for internal exposure of workers. Replacement of ICRP Publication No. 54. ICRP Publication No. 78. *Annals of the ICRP* 24(3/4). Pergamon Press, Oxford, UK. 1997.
14. Lloyd DC, Purrot RJ, Dolphin GW, Horton PW, Halnan KE, Steward Scott J y Mair G. A comparison of physical and cytogenetic estimates of radiation dose in patients treated with iodine-131 for thyroid carcinoma. *Int. J. Radiat. Biol.* **30**, 473-485, 1976.