
Alteraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes.

Marbenis Díaz-Valecillos¹, Janice Fernández¹, Alicia Rojas², José Valecillos¹ y Jenny Cañizales².

¹Instituto de Medicina del Trabajo e Higiene Industrial,

²Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Radiación ionizante, dosimetría, alteraciones cromosómicas, metafase, radiólogos.

Resumen. Con el objeto de determinar y caracterizar las alteraciones cromosómicas, y relacionarlas con la dosis de radiación, antigüedad en la exposición, y el tiempo de exposición semanal a la radiación ionizante, se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en 18 trabajadores de ambos sexos, que constituyeron la población estudio, con edades entre 32 y 59 años, con un año mínimo de exposición en una empresa especializada en el negocio petrolero venezolano. El grupo control seleccionado al azar simple, no estuvo expuesto a radiación ionizante. Se practicó una historia médico ocupacional, análisis cromosómico utilizando dos técnicas de cultivo cromosómico, dosimetría personal y monitoreo ambiental al grupo expuesto a radiación ionizante. Los resultados mostraron una edad promedio de $46,10 \pm 7,69$ años en el grupo expuesto, con antigüedad en el puesto de trabajo de $17,5 \pm 5,0$ años y tiempo de exposición semanal de $4,30 \pm 1,33$ horas. Se evidenciaron 444 alteraciones cromosómicas en 700 metafases estudiadas en la población expuesta, representadas por fragilidades simples 66,6%, y fragilidades combinadas, con rupturas cromosómicas, deleciones y poliploidías en 22,2%, el 11,1% presentó cariotipo normal. El grupo control presentó alteraciones cromosómicas tipo fragilidades simples en el 55,5%. En los radiólogos se observó el 88,8% de alteraciones cromosómicas, con dosis detectada por debajo de lo permisible, y el 11,2% de ellos, con dosis excedidas, presentó el mayor número de fragilidades y rupturas cromosómicas múltiples. Los radiólogos con exposición semanal de 8 horas mostraron el mayor número de rupturas cromosómicas. Ochenta y ocho por ciento de los radiólogos con alteraciones cromosómicas tenían antigüedad mayor de 10 años de exposición. En conclusión, la exposición crónica a bajas dosis de radiación ionizante puede inducir alteraciones cromosómicas, dependiendo de la antigüedad en la ocupación y la exposición semanal.

Chromosome alterations in workers exposed to ionizing radiation.

Invest Clin 2004; 45(3): 197 - 211

Key words: Ionizing radiation, dosimetry, chromosome alteration, metaphase, radiologists.

Abstract. With the purpose of determining and characterizing chromosomal alterations and their relation to the radiation dose, time of employment and weekly exposure time, a transversal cut-descriptive study was performed on 18 workers, exposed to ionizing radiation, from a specialized company in the Venezuelan oil industry. These workers, male and females, constituted all the population studied, aged between 32 and 59 years, with at least one year on the job. A random sample of a non-exposed group of workers was used as a control. An occupational medical report was applied and personal dosimetry, environmental monitoring and a chromosomal analysis using two chromosomal culture techniques, were performed. The results show, in the exposed groups, an age average of 46.10 ± 7.69 years, an average 17.5 ± 5.00 years of employment and a weekly exposure of 4.30 ± 1.33 hours. In the exposed population, 444 chromosomal abnormalities were evidenced in 700 metaphases studied; these abnormalities consisted of 66.6% single fragilities, 22% of combined fragilities, with chromosomal ruptures, deletions and poliploids, and 11% presented a normal karyotype. The control group presented chromosomal alterations as single fragilities in 55% of the cases. Radiologists presented 88.8% of chromosomal alterations, with below permissible doses detected, and 11.2% of them with exceed doses, presented the greatest number of fragilities and multiple chromosomal ruptures. The radiologists with weekly exposures of 8 hours presented the highest number of chromosomal alterations. 88% of radiologists with chromosomal abnormalities had more than 10 years of exposure. In conclusion, chronic exposure to low levels of ionizing radiation can induce chromosomal alterations, depending on the years of employment and the weekly time of exposure.

Recibido: 12-02-2003. Aceptado: 12-05-2004

INTRODUCCIÓN

Desde comienzos de siglo las radiaciones ionizantes han sido utilizadas con fines médicos para el diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades. En la actualidad, la irradiación médica ocupa el primer lugar entre las fuentes artificiales de exposición del ser humano (1, 2). También son empleadas en la industria, como los rayos X

para radiografía industrial, y las fuentes radioactivas encapsuladas (rayos gamma) para gammagrafía, mediciones de espesores, densidades y niveles de crudo, perfilaje de pozos petroleros y detectores de humo (3).

Para indicar la cantidad neta de la energía absorbida por el medio se utilizan los dosímetros, que son detectores comunes de radiación. De acuerdo al Sistema

Internacional de Unidades (SI), actualmente se utilizan el Gray (Gy) y el Sievert (Sv), que sustituyen respectivamente las unidades anteriores Rad y Rem (4). La dosis absorbida (Gy) se relaciona con alteraciones cromosómicas, mientras que la dosis equivalente (Sv) se utiliza para efectos de vigilancia radiológica o radioprotección. El Sv mide la radiación en término de lesiones biológicas, se obtiene por multiplicación de la dosis absorbida (Gy) por los factores de calidad, dependiendo este último del tipo de radiación y de la energía de la misma.

Los efectos biológicos originados por la exposición a las radiaciones ionizantes resultan de la interacción de las partículas (electrones, protones, partículas alfa e iones más pesados) o las ondas electromagnéticas (rayos X o Gamma) con las macromoléculas biológicas. La interacción más importante es con el ácido desoxirribonucleico (ADN) constituyendo el blanco de preferencia afectado por las radiaciones ionizantes (1, 2).

Estas lesiones pueden ser de dos tipos: las macrolesiones, que se producen cuando la doble cadena de ADN es seccionada en puntos, tanto más numerosos cuanto mayor sea la dosis de radiación, dando lugar a las alteraciones cromosómicas que son visibles. También estas lesiones dependen de la calidad de la radiación y en general, incrementan con la Transferencia Lineal de la Energía (LET) de la radiación y las microlesiones que ocurren a nivel de la estructura química de los componentes fundamentales del ADN produciéndose las llamadas mutaciones génicas (1, 5-7).

El análisis cromosómico a partir de linfocitos en sangre periférica constituye un buen indicador biológico para evaluar los efectos deletéreos de la radiación ionizante sobre el hombre (7, 8). Se ha reportado daño cromosómico en pacientes con Espondilitis Anquilosante que recibían terapia con rayos X por cinco años o más y en los

japoneses irradiados con la bomba atómica, luego de 17 o 18 años de la exposición (2).

Varios estudios han reportado cambios genéticos en personas y animales, luego de exposición a radiación ionizante. Estos trabajos llevaron a la hipótesis de que algunas enfermedades hereditarias en población humana podrían tener un origen ambiental (2, 9-11).

Otros estudios realizados sobre el daño citogenético inducido por bajas dosis de rayos gamma (Co-60) en linfocitos de sangre periférica en humanos demostraron alteraciones en la estructura de los cromosomas, tipo dicéntricos, a tasa de dosis de 0,1 a 0,03 Gy/h; en el estudio no se reportó el tiempo de exposición (12). Así mismo, la exposición anual a una dosis de rayos X por debajo del límite máximo permisible de 50 mSv (5 Rem/año) por un período de 6 meses a 26 años, determinó rupturas cromosómicas que incluían cromosomas dicéntricos y anillos, en un 10,98 % en el grupo expuesto y un 5 % en el grupo control (12-14).

Epidemiológicamente se ha establecido que las radiaciones ionizantes, tienen la capacidad de inducir mutaciones somáticas e incrementar la frecuencia de aparición de muchos tipos de tumores (1, 15,16). Desde los inicios del desarrollo de la citogenética, se conoce que los pacientes con anomalías cromosómicas presentan una mayor predisposición a sufrir de algún tipo de cáncer (17). De igual manera, los llamados sitios frágiles y las rupturas cromosómicas, se han implicado en la aparición de enfermedades neoplásicas en el humano (18).

Villalobos y col. (19), en un estudio citogenético en cultivo de linfocitos de sangre periférica en personal de radiología de un hospital público y en personas no expuestas, encontraron alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales en cinco individuos expuestos a radiación ionizante, mientras que el grupo control no presentó anomalías cromosómicas.

Por otra parte, la radiosensibilidad se puede influenciar por factores epigenéticos como el tabaquismo, entre otros factores, debido a daño directo de la cromatina (20,21). En un estudio realizado por Wang y col. (22), se encontró que el hábito tabáquico permaneció como un predictor significativo e independiente para rupturas inducidas por célula en un modelo que incluyó edad, sexo, etnicidad, hábito tabáquico y uso de alcohol. Tanto el hábito tabáquico como el consumo de alcohol fueron predictores (positivos) significativos para las rupturas inducidas por célula.

Existe escasa información sobre estudios clínicos-epidemiológicos en individuos profesionales expuestos a radiación ionizante en la industria petrolera. Estos sujetos utilizan fuentes radiactivas y equipos de rayos X en diferentes actividades y procesos considerados de alto riesgo, que pueden producir efectos biológicos nocivos de naturaleza probabilística como cáncer y defectos genéticos, la aparición de enfermedades profesionales, así como también accidentes graves que conducen a la aparición del síndrome de irradiación aguda (23).

El objetivo del presente trabajo fue determinar y caracterizar las alteraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a radiación ionizante en una empresa especializada en el negocio petrolero venezolano, y relacionar estos hallazgos con el tipo de radiación ionizante, con la dosis de radiación recibida, con la antigüedad en la exposición y con el tiempo de exposición semanal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó una población de 18 trabajadores, hombres y mujeres, de una empresa especializada en el negocio petrolero venezolano que constituyó el grupo estudio, quienes estuvieron expuestos a radiación ionizante por lo menos durante un año. La edad de los sujetos estuvo comprendida en-

tre 32 y 59 años. De los 18 trabajadores seleccionados, 12 pertenecían al área de radiodiagnóstico médico, adscritos a la gerencia de salud, expuestos a Rayos X y 6 al área de radiodiagnóstico industrial, del departamento de inspección de equipos de la misma industria, expuestos a rayos Gamma. El grupo control estuvo conformado por 18 trabajadores, seleccionados al azar simple, del área administrativa de la misma empresa, no expuestos a radiación ionizante.

Entre los antecedentes personales, se consideró el hábito tabáquico y el alcohólico, considerando como hábito tabáquico el consumo de una o dos cajas de cigarrillos diarios durante un período de cinco años y para el hábito alcohólico el consumo diario de alcohol durante cinco años.

A cada uno de los trabajadores de los dos grupos se les practicó una evaluación clínica integral, para lo cual se utilizó una historia médico ocupacional. Así mismo, se les realizó análisis cromosómico, mediante cultivo de linfocitos de sangre periférica, utilizando 2 tipos de cultivo para cada paciente. En uno de ellos se usó el Metrotexate, el cual actúa como inhibidor de la dihidrofolato reductasa en el metabolismo del ácido fólico permitiendo la expresión de los llamados sitios frágiles comunes (no heredados); en el otro se utilizó la Aphidicolina, la cual actúa inhibiendo la ADN polimerasa, permitiendo la expresión de sitios frágiles raros (heredados) (24-26). Previo a la toma de la muestra se le dio instrucciones a cada trabajador de no consumir bebidas con cafeína o té, durante una semana. Se utilizó medio de cultivo RPMI 1640 y se cultivaron las muestras por 72 horas a 37°C, posteriormente se agregó 0,05 mL de Metrotexate a uno de los cultivos y se cultivó de nuevo por 24 horas y al otro tubo de cultivo se le agregó 0,05 mL de Aphidicolina incubándose a 37°C por 26 horas; procediéndose posteriormente a la cosecha según pautas internacionales establecidas (27).

Luego de obtenidas las metafases se guardaron en horno seco a 60°C por 24 horas y se realizaron bandas G utilizando el colorante de Wright. Se analizaron 40 metafases por pacientes y los cariotipos fueron reportados según versión referida en el ISCN 1.995 (28).

Se realizó dosimetría personal utilizando dosímetros de película para determinar la dosis absorbida de radiación que recibió la persona expuesta en su jornada laboral durante un año. Los dosímetros se ubicaron en el tronco o en aquellas partes del cuerpo que estuvieron más expuestas a la radiación ionizante, de acuerdo a la norma Venezolana COVENIN 2258-1995 (29). Los dosímetros personales fueron procesados en el laboratorio del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), que cumple con lo establecido en la Norma Venezolana COVENIN 3299-1997 (30).

Para determinar la dosis o tasa de exposición en las zonas o áreas de radiodiagnóstico clínico e industrial, donde se realizaron prácticas con fuentes de radiaciones ionizantes, se utilizó el medidor Geiger-Muller, calibrado como lo establece la Norma Venezolana COVENIN 2258-1995 (29). Las lecturas del medidor representaron única-

mente una aproximación de la cantidad real de dosis o tasa de dosis. Sin embargo, se practicaron varias mediciones en los ambientes de trabajo para corroborar que tan seguras o confiables fueron las lecturas de la cantidad de dosis en cada medición, obteniéndose siempre los mismos resultados en la investigación.

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico Statistical Analysis System (SAS) versión 6.12 para Windows, aplicando el procedimiento de frecuencia de tablas de una y doble entrada, con pruebas de Chi cuadrado y estadística descriptiva.

RESULTADOS

La Tabla I muestra la distribución de la población por grupos etarios, e indica que la mayoría de las personas de la población expuesta (15/18) se ubicó en el grupo comprendido entre 40 y 59 años, mientras que las de la población no expuesta lo hizo en el grupo etario de 20 a 39 años (17/18). Con respecto a los resultados del estudio cromosómico en relación con la variable etaria, éstos revelaron la presencia de alteraciones cromosómicas en 16 (88,8%) de

TABLA I
ESTUDIO CROMOSÓMICO EN TRABAJADORES EXPUESTOS Y POBLACIÓN NO EXPUESTA SEGÚN GRUPO ETARIO EN LA EMPRESA ESTUDIADA. AÑO 2000

Grupo etario (años)	Población expuesta				Población no expuesta			
	Individuos con alteraciones cromosómicas		Individuos con metafase normal		Individuos con alteraciones cromosómicas		Individuos con metafase normal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29	0	0	0	0	3	16,6	0	0
30-39	3	16,6	0	0	7	38,8	7	3,8
40-49	8	44,4	1	5,5	0	0	1	5,0
50-59	5	27,7	1	5,5	0	0	0	0
Total	16	88,8*	2	11,1	10	55,5*	8	44,4

* $\chi^2 = 17,128$. $p = 0,001$.

los trabajadores expuestos a radiación ionizante con edades entre 30 y 59 años, y en 10 (55,5%) de los individuos de la población no expuesta, con edades entre 20 y 39 años. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($\chi^2 = 17,128$, $p = 0,001$).

La distribución de la población expuesta a radiación según la antigüedad de la exposición, indicó que el mayor número de ellos (12/18 casos) tenían entre 15 y 24 años de exposición. El promedio de la antigüedad de la exposición fue de $17,50 \pm 5,00$ años y el tiempo de exposición semanal de $4,30 \pm 1,33$ horas, con un rango de antigüedad laboral de 9 a 26 años y de 3 a 8 horas semanales. El estudio cromosómico según la antigüedad de la exposición evidenció alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas en 15 individuos (83,3%) con exposición entre 10 y 25 años, y alteraciones cromosómicas tipo fragilidad en un individuo (5,5%) con menos de 10 años de exposición a radiaciones (Tabla II).

En cuanto al antecedente de exposición a otros riesgos ocupacionales de la población expuesta, toda la población estuvo expuesta a agentes químicos del revelador, del fijador y los provenientes del líquido penetrante. Además, los radiólogos clínicos (66,7%) también estuvieron expuestos a riesgos biológicos y los radiólogos industria-

les (33,3%), a su vez, a riesgos físicos (ruido) (Datos no mostrados).

En la población expuesta a radiación ionizante, se encontraron 444 alteraciones cromosómicas en 700 metafases estudiadas, con un promedio de lesión de $24,66 \pm 81,12$ por cada 38 metafases estudiadas, mientras que en el grupo no expuesto se detectaron 56 alteraciones cromosómicas en 727 metafases estudiadas con un promedio de lesión de $3,10 \pm 3,28$ por cada 40 metafases (Datos no mostrados). El hecho de haber estudiado menos metafases (38) en los expuestos se debió a que hubo poco crecimiento celular o a que no se obtuvo mucho material para analizar, todo lo contrario de lo ocurrido en el grupo control, donde se estudiaron más metafases (40).

El estudio citogenético de los expuestos, según el tipo de radiación ionizante a la que estaban expuestos, evidenció que 10 radiólogos clínicos (83,3%) expuestos a rayos X y todos los 6 radiólogos industriales (100%) expuestos a rayos Gamma, presentaron alteraciones cromosómicas. No se observaron diferencias significativas en el daño cromosómico entre los expuestos a los dos tipos de radiación ($\chi^2 = 1,125$, $p = 0,28$) (Datos no mostrados).

La Tabla III muestra las alteraciones cromosómicas encontradas con ambos in-

TABLA II
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS SEGÚN LA ANTIGÜEDAD EN LA EXPOSICIÓN
DE LOS TRABAJADORES

Antigüedad en la exposición (años)	Individuos con alteraciones cromosómicas		Individuos con metafase normal		Total	
	n	%	n	%	n	%
< 10	1	5,5	0	0	1	5,5
10-14	3	16,6	1	5,5	4	22,2
15-19	5	27,7	1	5,5	6	33,3
20-24	6	33,3	0	0	6	33,3
25 o >	1	5,5	0	0	1	5,5
Total	16	88,8	2	11,1	18	100,0

TABLA III
TIPO DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN EL GRUPO EXPUESTO SEGÚN ANTIGÜEDAD, EXPOSICIÓN SEMANAL Y DOSIS ABSORBIDA

Casos	Antigüedad (Años)	Exposición Semanal (Horas)	Dosis Absorbida (Gy)	Fragilidades n	Alteraciones cromosómicas	
					MXT	APH
1	20	3	0,004	2	46,XY[20]	46,XY[17]/fra(2q,32) [3]
2	11	3	0,010	6	46,XY[19]	46,XY[12] fra (3p21)3(q23) (6q21) (7q32) (12q2) [5]
3	13	4	0,000	0	46,XY[26]	46,XY[15]fra(2q24) (3p21) (5q34) (7q32) (9q33) (12q11) [8]
4	17	6	0,048	13	46,XY[18]	46,XY[13]fra(2p21) (3p21) (11p12) (12p11) [8]
5	26	8	0,120	49	Múltiples fragilidades con ambas técnicas en casi todo el genoma	
6	23	4	0,018	3	fra(5p11) (10p25) [4]	46,XY[16]fra(2p1.6) (3p21) (7p1.1) (11q22) + del(11q22) [5]
7	18	3	0,000	0	46,XY[15]	46,XY[23]
8	21	4	0,002	2	No creció	No creció
9	19	4	0,001	1	46,XY[12]	46,XY[14] poliploidia [3]
10	20	4	0,006	2	46,XY[11]	46,XY[16]fra(6q26) (Xp22) [6]
11	9	4	0,014	6	46,XY[13]fra(Xp22) [2]	46,XY[11]fra(1q21) (1q22)83cen) (7cen) (11q13) [5]
12	10	5	0,012	6	46,XY[12]	46,XY[12]fra(1q21) (1q22) [4]
13	18	5	0,028	6	46,XY[13]fra(7q22)	46,XY[12]fra(1q32) (2q33) (13q31) [3]
14	18	3	0,020	6	46,XY[10]fra(7q32) [1]	46,XY[14]fra(1p229(1q44) (3p21) (11q23) (14q21) [6]
15	20	3	0,005	4	46,XY[8]fra(6q22) [4]	46,XY[15]fra(2q32) [3]
16	10	5	0,021	8	46,XY[14]	46,XY[16]fra(3q27) (4q33) (7q22) (16q24) [5]
17	18	5	0,015	4	46,XY[8]fra(14q22) [3] 46,XY[16]fra(4q33)	
18	24	6	0,110	23	46,XY[15]	46,XY[12]fra(2q24) (3p21)83q27) (7q22) (13q14) (16q24) [8]

n= Número de fragilidades. MXT: Metotrexate. APH: Aphidicolina.

ductores (Metrotexate y Aphidicolina), tomando en cuenta la antigüedad de exposición, la exposición semanal y la dosis de radiación absorbida. Se observó que la mayor cantidad de alteraciones citogenéticas estuvo representada por fragilidades cromosómicas, asociadas a los sitios frágiles: un caso con poliploidia y otro con del (11q).

Cuando se comparó el grupo expuesto con el grupo no expuesto en relación con la existencia de fragilidades cromosómicas (Tabla IV), se observaron diferencias significativas ($\chi^2 = 4,98$, $p = 0,026$). Dentro de la

población expuesta, dos individuos (5 y 18) fueron los más afectados. De ellos, el número 5, con 26 años en el cargo, 8 horas semanales de exposición y con la mayor dosis de radiación recibida (0,120 Gy), superior al límite permisible (0,02 Gy), fue quien presentó mayor número de fragilidades y rupturas cromosómicas.

La aplicación de las técnicas de Metotrexate y Aphidicolina para identificar fragilidades cromosómicas en personas expuestas a radiación ionizante, no evidenció diferencias significativas entre las dos poblacio-

TABLA IV
FRAGILIDADES CROMOSÓMICAS EN GRUPO EXPUESTO Y NO EXPUESTO SEGÚN ANTIGÜEDAD, EXPOSICIÓN SEMANAL Y DOSIS ABSORBIDA

Casos	Antigüedad (Años)	Exposición Semanal (Horas)	Dosis Absorbida (Gy)	Población expuesta Fragilidades	Casos	Población no expuesta Fragilidades
1	20	3	0,004	2	1	0
2	11	3	0,010	6	2	8
3	13	4	0,000	0	3	0
4	17	6	0,048	13	4	6
5	26	8	0,120	49	5	4
6	23	4	0,018	3	6	8
7	18	3	0,000	0	7	2
8	21	4	0,002	2	8	0
9	19	4	0,001	1	9	4
10	20	4	0,006	2	10	5
11	9	4	0,014	6	11	4
12	10	5	0,012	6	12	9
13	18	5	0,028	6	13	0
14	18	3	0,020	6	14	6
15	20	3	0,005	4	15	0
16	10	5	0,021	8	16	0
17	18	5	0,015	4	17	0
18	24	6	0,110	23	18	0
Total				141*		56*

* ($\chi^2 = 4,98$, $p = 0,026$).

nes ($\chi^2 = 0,12$, $p = 0,72$) (Tabla V), puesto que los dos grupos presentaron alteraciones cromosómicas con ambas técnicas: 12 (66,6%) y 11 (61,1%) de los individuos de la población expuesta, y 10 (55,5%) y 5 (27,7%) de la no expuesta.

En relación con el hábito tabáquico se encontró en la población expuesta a radiaciones ionizantes, que todos los 6 individuos expuestos (33,3%) con este hábito, presentaron el 100% de ellos alteraciones cromosómicas, mientras que en los 12 individuos no expuestos (66,7%) las presentaron, encontrándose diferencias significati-

vas en ambas poblaciones ($\chi^2 = 4,50$, $p < 0,03$) (Datos no mostrados).

Por otra parte, el estudio cromosómico de los radiólogos con hábito alcohólico, mostró que 16/18 personas (88,8%) presentaron alteraciones cromosómicas, mientras que en la población no expuesta 7/18 individuos (38,8%) presentaron cariotipo anormal. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (Datos no mostrados).

La Tabla VI muestra los resultados de la relación entre la producción de alteraciones cromosómicas y el tiempo semanal de exposición a la radiación ionizante. Al res-

TABLA V
ESTUDIO CROMOSÓMICO EN LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS SEGÚN TÉCNICA CITOGÉNÉTICA

Estudio cromosómico	Técnica citogenética							
	Aphidilcolina				Metotrexate			
	Expuestos		No expuestos		Expuestos		No expuestos	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Individuos con alteraciones cromosómicas	12	66,6	10	55,5	11	61,1	5	27,7
Individuos con metafase normal	6	33,3	8	44,4	7	38,8	13	72,2
Total	18	100,0	18	100,0	18	100,0	18	100,0

n = Número de la población.

TABLA VI
ESTUDIO CROMOSÓMICO SEGÚN LA DOSIMETRÍA PERSONAL Y EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN SEMANAL

Estudio Cromosómico	Dosimetría Personal (Gy)	Tiempo de exposición semanal (horas)											
		Tres		Cuatro		Cinco		Seis		Ocho		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Individuos con alteraciones cromosómicas	0,032 ± 0,010 ^a	4	80,0	5	83,3	4	100,0	2	100,0	1	100,0	16	88,8
Individuos con metafase normal	0,000 ± 0,000	1	20,0	1	16,7	0	0	0	0	0	0	2	11,1
Total		5	100,0	6	100,0	4	100,0	2	100,0	1	100,0	18	100,0

n = Número de población. ^a = Promedio ± Error estándar.

pecto, se encontraron alteraciones en 16 individuos (88,8%) con una exposición entre 3 y 8 horas semanales y a una dosis de $0,032 \pm 0,010$ Gy (superior al límite permisible de 0,02 Gy), mientras que los dos individuos restantes, con igual tiempo de exposición y una dosis de radiación de $0,000 \pm 0,00$ Gy, mostraron cariotipo normal. Entre los 16 afectados, uno de ellos (5,5%), presentó el mayor número de fragilidades y rupturas cromosómicas múltiples.

Las tasas de exposición en las áreas de radiodiagnóstico clínico e industrial, se presentan en la Tabla VII. El ambiente 1 corresponde al área del operador donde están los controles del equipo. Las tasas de exposición en éste ambiente (mSv) excedieron el límite permisible de 0,0005 mSv/h (Norma COVENIN 2258:1995), siendo el valor mínimo de 0,08 mSv/h y el valor máximo de 0,65 mSv/h. En el ambiente 2, las tasas de exposición no excedieron el nivel permisible en la mayoría, a excepción de dos áreas que si lo excedieron. El valor mínimo fue de 0,00 y el valor máximo de 0,03 mSv/h.

DISCUSIÓN

Los resultados expuestos en la sección anterior corroboraron que las alteraciones

cromosómicas son bioindicadores para evaluar la exposición individual a la radiación ionizante en el sitio de trabajo, por cuanto son una eficaz herramienta para determinar la dosis de radiación absorbida y establecer, en consecuencia, las medidas de prevención y control.

El estudio demostró también la incidencia de varios factores sobre la producción de daños cromosómicos en la población expuesta a radiación ionizante, tales como: la antigüedad de la exposición, el número de horas de exposición semanal y la dosis de radiación absorbida.

Con respecto al primero de los factores, se evidenció que la mayoría de los trabajadores de la industria petrolera que participó en la investigación, perteneciente a una población adulta, tenía una antigüedad de exposición superior a los 10 años ($17,5 \pm 5,0$ años) y que el mayor porcentaje de daño cromosómico ocurrió en los que tenían entre 15 y 24 años de exposición. Estos resultados están acordes con los encontrados por Villalobos y col. (19) en 1970, quienes estudiaron una población con igual antigüedad y encontraron el mayor porcentaje de anomalías cromosómicas entre aquellos que tenían entre 12 y 20 años de exposición.

TABLA VII
NIVEL DE RADIACIÓN EN ÁREAS DE RADIODIAGNÓSTICO EN LA EMPRESA ESTUDIADA

Áreas de Radiodiagnóstico	Nivel de Radiación (mSv/h)	
	Ambiente 1	Ambiente 2
Clínica A	0,16	0,03
Clínica B	0,09	0,00
Clínica C	0,56	0,00
Clínica D	0,08	0,01
Clínica E	0,51	0,00
Clínica F	0,18	0,00
Clínica G	0,65	0,00

Fuente: Higiene y Seguridad Industrial de la empresa especializada en el negocio petrolero.
Ambiente 1 = Área de equipo de Rayos X y Gamma. Ambiente 2 = Área del operador/controles del equipo.

Al comparar el total de alteraciones cromosómicas del grupo expuesto con el del no expuesto, se halló una diferencia significativa ($p < 0,05$) (Tablas III y IV). El caso del individuo número 5, que mostró el mayor número de fragilidades y rupturas cromosómicas, probablemente se debió a que tenía la mayor antigüedad de exposición (26 años) y el mayor tiempo de exposición semanal (8 horas), y a que recibió mayor cantidad de radiación (0,120 Gy). Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Shuber y Al Shaikhly (13), quienes reportaron un porcentaje mayor (80,1%) de rupturas cromosómicas y deleciones en el grupo expuesto (50,4% de alteraciones cromosómicas).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que también la mayoría de los mutágenos de naturaleza química, inducen alteraciones cromosómicas independientemente del ciclo celular, por lo que pueden ocurrir en cualquier fase del mismo (31). Dentro de la población expuesta, los radiólogos clínicos (66,6%) e industriales (33,3%), estaban además de la radiación, expuestos a riesgos químicos provenientes del revelador de las radiografías (tolueno, isobutano, propano y tricloroetileno), del fijador (óxido de boro, amonio, sulfato y acetato de sodio) y del líquido penetrante (propileno glicol, metanol, glicol etileno, entre otros). En relación con esto, la población expuesta mostró un mayor porcentaje (88,8%) de alteraciones cromosómicas con respecto al grupo control (55,5%) (Datos no mostrados), posiblemente debido al efecto combinado de la radiación ionizante con algunos de los químicos a los que estaban expuestos. Brussick en 1987, reportó estudios en animales de experimentación sometidos a radiación y sustancias químicas y observó anomalías cromosómicas en ellos (31).

La población expuesta mostró 78 metafases con alteraciones cromosómicas de 700 metafases analizadas, mientras que la

población no expuesta presentó 35 metafases con anomalías cromosómicas de 727 metafases estudiadas y fueron en su mayoría estructurales tipo fragilidades cromosómicas; la de tipo numérico sólo se apreció en un individuo. Estos hallazgos concuerdan con los de Villalobos y col. (19) quienes encontraron alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas en 5 individuos, mientras que el grupo control no las presentó.

En relación a la utilización de las técnicas de Aphidicolina y Metotrexate, para el estudio cromosómico, no se evidenciaron diferencias significativas entre las dos poblaciones, aunque en la expuesta se observó un mayor porcentaje de alteraciones cromosómicas, posiblemente debido al efecto de la radiación ionizante. Estas técnicas de inducción de rupturas cromosómicas en células humanas fueron reportadas por Glover y col. (26) en 1984 en población expuesta y grupo control y hallaron resultados similares.

En lo concerniente al factor edad, se detectaron 88,8% de alteraciones cromosómicas en la población expuesta ubicada en el grupo etario comprendido entre 30 a 59 años, mientras que en la población control el porcentaje fue de 55,5% en el grupo etario más joven (20 a 39 años) ($p < 0,05$). Esta diferencia pudiera atribuirse a las limitaciones que afectaron la selección al azar de los individuos no expuestos, pues fueron los de este grupo etario los que manifestaron su voluntad de participar en el estudio. Estos resultados son similares a los reportados por Villalobos y col. (19) en una investigación sobre el mismo tópico. Ellos observaron un mayor porcentaje (88,0%) de alteraciones cromosómicas en el grupo etario de 29 a 62 años, pertenecientes a la población expuesta a radiación ionizante, mientras que en el grupo control no encontraron ninguna.

Con relación a la incidencia del tipo de radiación recibida, el estudio no registró di-

ferencias significativas entre los rayos X y los Gamma. En efecto, se observaron anomalías cromosómicas tipo rupturas y fragilidades en el 83,3% de la población expuesta a rayos X y en el 100 % de los expuestos a rayos Gamma. En estos últimos las alteraciones fueron tipo deleciones y fragilidades. Estos resultados coinciden con los reportados por otros investigadores, como Jha y Sharma (14), en 1991, quienes observaron una frecuencia del 50 % de anomalías cromosómicas tipo ruptura y fragilidades en sujetos expuestos a rayos X. Igualmente Fabry (12) encontró 80% de alteraciones en trabajadores expuestos a bajas dosis de rayos Gamma. El hecho de no existir una diferencia significativa en lo concerniente al tipo de radiación, puede explicarse al considerar que los dos tipos de rayos tienen gran poder de penetración, por lo que pueden dañar fácilmente el ADN y ocasionar rupturas cromosómicas (1).

Por otra parte, Ballarini y Ottolenghi (32) en el 2002, reportaron que varios estudios realizados en la pasada década, han sugerido la ocurrencia de fenómenos específicos a bajas dosis de radiación ionizante, como lo es el efecto circunstancia (BE, inducción de daño celular en células no directamente impactadas por la radiación) y la respuesta adaptativa (AR, inducción de resistencia posterior a la irradiación a altas dosis). Estos efectos BE y AR pueden tener un papel no despreciable en la modulación de los efectos a bajas dosis de radiación ionizante en las células, órganos y tejidos.

Con relación a la influencia del tiempo de exposición semanal a la radiación ionizante sobre la producción de alteraciones cromosómicas, se encontró que aunque en promedio el mismo fue reducido ($4,38 \pm 1,33$ h/semanales), en comparación con la jornada laboral normal (40 h/semanales), el 88,8% de la población presentó alteraciones cromosómicas por haber estado expuesta entre 3 y 8 horas semanales a una baja

dosis de radiaciones de $0,032 \pm 0,010$ Gy, aunque esta dosis fue superior al límite permisible (0,02 Gy). Además, el sujeto que presentó mayor número de fragilidades y rupturas cromosómicas, estuvo expuesto 8 h/semanales a una dosis de radiación de 0,120 Gy. (Tabla IV). Estos resultados son similares a los obtenidos por Hagelstrom y col. (15), quienes hallaron mayor número de alteraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a bajas dosis de radiaciones ionizantes, que tenían más de 8 horas de exposición semanal. El tiempo de exposición semanal puede ser un factor importante en la producción de alteraciones cromosómicas.

Otro factor de riesgo importante para las alteraciones cromosómicas, es el hábito tabáquico. En este estudio se observaron diferencias significativas al comparar los dos grupos en relación al daño cromosómico y este hábito. El 100% de las personas expuestas y el 66,7% de las del grupo control presentaron alteraciones cromosómicas. Thierens y col. (33), realizaron estudios citogenéticos en radiólogos expuestos a bajas dosis de radiación ionizante, y relacionaron el hábito tabáquico con la frecuencia de anomalías cromosómicas, evidenciando en ellos 89,0% de alteraciones cromosómicas en las personas con este hábito. Por otra parte, Wang y col. (22), estudiaron una población sana, fumadora, expuesta a rayos Gamma y no encontraron diferencias significativas en las alteraciones cromosómicas entre fumadores y no fumadores. Estos resultados son consistentes con los de otros investigadores (34,35). Otros estudios muestran que la frecuencia de alteraciones cromosómicas es mayor en individuos expuestos a bajas dosis de radiación ionizante, independientemente del hábito tabáquico no encontrando asociación entre ellos (36, 37).

Por otra parte, en este estudio 88,8% de los radiólogos con hábito alcohólico y

38,8% de los individuos controles, mostraron alteraciones cromosómicas, concordando con lo reportado por Chung y col. (37), quienes encontraron asociación entre alteraciones cromosómicas espontáneas y consumo de alcohol, y contrasta con lo hallado por Wang y col. (22), quienes evidenciaron que el consumo de alcohol no tuvo ningún efecto sobre el número de rupturas por célula. Los resultados de este estudio sugieren que los hábitos tabáquico y alcohólico, pueden ser considerados factores de confusión en el diseño de estudios de radiosensibilidad en futuras poblaciones cuando este hábito sea asociado también con enfermedades de interés.

Se encontraron valores de dosis (Gy) por debajo del límite anual permisible de 0,02 Gy (38) a excepción de dos trabajadores, en quienes se observaron valores de 0,12 y 0,11 Gy, quienes presentaron el mayor número de fragilidades y rupturas cromosómicas. Las alteraciones cromosómicas encontradas en 14 de los individuos expuestos en el presente estudio a bajas dosis de radiación ionizante ($< 0,02$ Gy), concuerdan con las encontradas por Shubber y Al Shaikhly (13), quienes estudiaron 46 radiólogos expuestos a dosis bajas (0,02 Gy) de rayos X, y encontraron en ellos rupturas cromosómicas, deleciones y fragilidades. Las bajas dosis de radiación son acumulativas; si una población se expone a largo plazo a bajas dosis de radiación, la frecuencia de mutaciones inducidas y enfermedades malignas, guardará proporción directa con la cantidad total de radiación absorbida a lo largo del tiempo (39).

Las mediciones de los niveles de radiación en las áreas de radiodiagnóstico clínico e industrial, en los ambientes 1 y 2 (Tabla VII), revelan que en ambas áreas las tasas de dosis de radiaciones excedía el límite permisible establecido en la norma COVENIN 2258-1995 (29). Sin embargo, aunque los radiólogos no se ubicaban en el

área de radiodiagnóstico mientras realizaban los estudios, se registraron dos casos de técnicos radiólogos que presentaron mayor cantidad de alteraciones en el cariotipo. Esto se puede explicar porque los ambientes 1 y 2 no están aislados completamente del área de radiodiagnóstico, pues sólo están protegidos por un tabique móvil revestido con plomo, lo que incrementa la dosis de radiación que se recibe, a lo que se suma el efecto acumulativo por el mayor tiempo de exposición semanal y por la antigüedad laboral.

Por otra parte, la mayoría de los individuos que presentaron alteraciones cromosómicas no utilizaban el equipo de protección radiológica en su jornada de trabajo. El empleo de blindaje (plomo y hormigón) entre las fuentes de radiación y las personas ocupacionalmente expuestas, así como el uso de equipos de protección personal, minimizan el riesgo de irradiación externa (3).

Una contribución de este estudio es la demostración de que la radiación ionizante, aún a bajas dosis (0,004-0,120 Gy), puede provocar alteraciones cromosómicas en trabajadores desprotegidos. En consecuencia, es necesario establecer un sistema de supervisión de la salud de los trabajadores expuestos a radiación, controles de ingeniería y administrativos, y un programa de educación continua.

En conclusión, los resultados sugieren que la exposición crónica a bajas dosis de radiación ionizante puede inducir la aparición de alteraciones cromosómicas, dependiendo de la antigüedad en la ocupación y el tiempo de exposición semanal.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan un agradecimiento especial a la industria que colaboró para realizar este trabajo en sus instalaciones y a todas aquellas personas que participaron en el estudio.

REFERENCIAS

1. Mercadal MJ, Desoille H. Radiaciones Ionizantes. En: Medicina del Trabajo. 2º Ed. Editorial Masson, S.A. Barcelona, España; 1993, p 362-390
2. Shapiro J. Radiation Protection. A Guide for Scientists and Physicians. Part VI Ionizing Radiation and Public Health. 3th Ed. Harvard University; 1990, p 334-384.
3. Lyle Ch, C. Radiación Ionizante. En: Manual de Fundamentos de Higiene Industrial. Consejo Interamericano de Seguridad; 1981, p 277-315.
4. Cumming MR Anomalías Cromosómicas. En: Herencia Humana Principios y Conceptos. 3th Ed. 1955. p 155-188.
5. Otero GJ. Radiaciones Ionizantes: Características y Efectos Biológicos. En: Riesgos del Trabajo del Personal Sanitario. 2ª Ed. Interamericana. McGraw Hill; 1993. p 133-174.
6. Zenz C, Dickerson B. Radiation Ionizing. In: Occupational Medicine. 3rd Ed. Mosby-Year Book, Inc. 1994. p 393-424.
7. Urel VE, Tereschenki V, Mazepa M. Physical dosimetry and biological indicators of carcinogenic risk in a cohort of person exposed to unhealthy ecological factors following the Chernobyl nuclear power plant accident. *Environ Health* 1998; 53: 398-404.
8. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Clinical Cytogenetics: General Principles and Autosomal Abnormalities. In *Genetics in Medicine*. 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 1995.
9. Benavides FG, Ruiz C, García A. Radiaciones Ionizantes. En *Salud Laboral. Conceptos y Técnicas para la Prevención de Riesgos Laborales*. Editorial Masson, S.A. Barcelona, España. 1997. p 273-275.
10. Michelle F, Lebeau M, Rowley J. Heritable Fragile Sites in cancer. *Cancer Biology*. 1984; 308: 196-200.
11. Thomas JW, La Mantia C, Magnusson T. X-Ray-Induced Mutations in Mouse Embryonic Stem Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 1114-1119.
12. Fabry L. Cytogenetics damage induced in human lymphocytes by low doses of 60 Co Gamma Rays delivered at high and low dose rate. *Acta Radiol Oncol*. 1986; 25: 143-146.
13. Shubber EK, Al Shaikhly AW. Cytogenetics analysis of blood lymphocytes from X-Ray radiographers. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 385-389.
14. Jha AN, Sharma T. Enhanced frequency of chromosome aberration in workers occupationally exposed to diagnostic X-Rays. *Mutat Res* 1991; 260: 343-348.
15. Hagelstrom AH, Gorla NB, Larripa IB. Chromosomal damage in workers occupationally exposed to chronic low level ionizing radiation. *Toxicol Lett*. 1995; 76: 113-117.
16. Cullen M, Rosenstock L. Ionizing Radiation. In: *Textbook of Clinical Occupation and Environmental Medicine*, Eds. WB Saunders; 1995. p 633-643.
17. Yunis JJ, Soreng AL. Constitutive fragile site and cancer. *Science* 1984; 226: 1199-1204.
18. Braekleer MD, Smith B, Lin CC. Fragile site and structural rearrangements in cancer. *Genet Human* 1985; 69: 112-116.
19. Villalobos H, Valderrama N, Alvarez L. Las aberraciones cromosómicas como indicador biológico de la acción de las radiaciones ionizantes sobre el hombre. *Rev Acad Med Zulia*. 1976; 22: 56-79.
20. Hallberg LM, Bechtold WE, Grady J, Legator MS, Au WW. Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutat Res* 1997; 383: 213-221.
21. Chen RH, Maher VM, Brouwer J, van de Putte P, McCormick JJ. Preferential repair and strand-specific repair of benzo [a] pyrene diol epoxide adducts in HPRT gene of diploid human fibroblast. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 5413-5417.
22. Wang M, Toronjil B, Andrade L, de Strom M, de Sara M, Wang X, Sigurdson A, Spitz MR, Wei Q. Diferencia del género en efecto que fuma sobre sensibilidad del cromosoma a la radiación gamma en una población sana. *Investigación De la Radiación*. 2000; 154: 20-27.
23. Anno GH, Baum SJ, Withers R, Young R. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of

- 0.5-30 Gy. *Health Physics* 1989; 56: 821-838.
24. Paz-y-Mino C, Penaherrera MS, Sanchez ME, Cordova A, Gutierrez S, Ocampo L, Leone PE. Comparative study of chromosome aberrations induced with aphidicolin in women affected by breast cancer and cervix uterine cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 94: 120-124.
25. Sutherland GR, Ledbetter DH. Report of the committee on cytogenetic markers. *Cytogenet Cell Genet.* 1989; 51: 452-458.
26. Glover TW, Berger C, Coyle J, Echo B. DNA Polymerase alpha inhibition by aphidicolin induces gaps and breaks at common fragile site in human Chromosomes. *Hum Genet* 1984; 67: 136-142.
27. Dewald GW, Buckley DD, Spurbek JL, Jalal SM. Cytogenetic guidelines for fragile X studies tested in routine practice. *Am J Med Genet* 1992; 44: 816- 821.
28. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Mintelman F. (ed): Karger Basel, 1995.
29. Norma Venezolana COVENIN 2258: 1995. Vigilancia Radiológica. Requisitos. 1995.
30. Norma Venezolana COVENIN 3299:1997. Programa de Protección Radiológica. Requisitos. 1997.
31. Brussick D. Principles of Genetic Toxicology. In: *Fundamentals of Genetic Toxicology*, Eds. Plenum Press. New York; 1987. p 13-51.
32. Ballarini F, Ottolenghi A. Low-dose radiation action: possible implications of bystander effects and adaptative response. *J Radiol Prot* 2002; 22: A39-42.
33. Thierens H, Vral A, De Ridder L. Cytogenetic study of radiological workers: Effect of age, smoking and radiation burden on the chromosome aberrations frequency. *Mutat Res* 1996; 360: 75-82.
34. Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, Pyatt BE, Gooch PC, Shelby M D. Chromosomal aberration and sister-chromatic exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. *Mutat Res* 1988; 204: 421-433.
35. Ganguly BB. Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age. *Mutat Res* 1993; 295: 135-148.
36. Bigatti P, Lamberti L, Ardito G, Armellino F. Cytogenetic Monitoring of hospital workers exposed to low-level ionizing radiation. *Mutat Res* 1988; 204: 343-347.
37. Chung HW, Ryu EK, Kim YJ, Ha SW. Chromosome aberrations in workers of nuclear-power plants. *Mutat Res* 1996; 350: 307-314.
38. Norma Venezolana COVENIN 2259: 1995. Radiaciones Ionizantes. Límites Anuales de Dosis. 1995.
39. Griffiths A, Millar J. *Mutaciones Génicas*. En: *Introducción al Análisis Genético*. 5^{ta} Edición; 1995. p 200-205.