

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
ÁREA DE CIENCIAS DE LA SALUD
COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA



**Frecuencia basal de micronúcleos en células de mucosa
bucal de adultos mayores de Nayarit.**

Tesis

Para optar el título de:

Maestría en Salud Pública
Área: Salud del Adulto Mayor

Que presenta:

Raquel Judith Solis Canal

Director de tesis

Dr. en C. Aurelio Flores García

Julio de 2011

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
ÁREA DE CIENCIAS DE LA SALUD
COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA



**Frecuencia basal de micronúcleos en células de mucosa
bucal de adultos mayores de Nayarit.**

Tesis

Para optar el título de:

Maestría en Salud Pública
Área: Salud del Adulto Mayor

Que presenta:

Raquel Judith Solis Canal

Director de tesis

Dr. en C. Aurelio Flores García

Julio de 2011

Índice

1. Introducción.....	5
2. Marco Teórico	7
2.1 Definición de salud.....	7
2.2 Expectativa de vida.....	7
2.3 Definición de adultos mayores	8
2.4 Definición de envejecimiento.....	9
2.5 Aspectos biológicos del envejecimiento.....	11
2.6 Teorías del envejecimiento.....	15
2.6.1 Teorías fisiológicas.....	16
2.6.2 Teorías bioquímicas y metabólicas.....	17
2.6.3 Teorías genéticas.....	18
2.7 Exposición a agentes que dañan al ADN.....	19
2.7.1 Estudios para evaluar el daño al ADN.....	20
2.8 Micronúcleos y frecuencia basal.....	21
2.9 Micronúcleos y su asociación con cáncer.....	23
2.9.1 Envejecimiento y micronúcleos.....	26
2.9.2 Transición demográfica.....	26
2.9.3 Morbi-mortalidad en adultos mayores.....	27
2.9.4 El adulto mayor como problema de salud pública.....	29

3. Antecedentes.....	32
4. Planteamiento del problema	34
5. Pregunta de investigación.....	35
6. Justificación.....	35
7. Objetivo general.....	36
8. Material y métodos.....	36
8.1 Tipo de estudio.....	36
8.2 Universo de estudio.....	36
8.3 Población estudiada y tamaño de muestra	37
8.4 Unidad de observación.....	37
8.5 Unidad de análisis	37
8.6 Criterios de selección	37
8.6.1 Criterios de inclusión.....	37
8.6.2 Criterios de exclusión.....	38
8.7 Operacionalización de variables de estudio.....	39
8.8 Recolección de información y toma de muestras.....	39
8.9 Realización de la prueba de micronúcleos.....	40
8.10 Consideraciones éticas.....	41

8.11 Análisis estadístico.....	41
9. Resultados y discusión.....	42
10. Limitaciones y sesgos.....	46
11. Conclusiones.....	46
12. Bibliografía.....	47
13. Anexos.....	55

ABREVIATURAS

ADN. Ácido Desoxirribonucleico

AGEs. Advanced Glucosylation End-products

AM. Adultos mayores

CBMN Cytokinesis Block Micronucleus

ENADID. Encuesta Nacional de la Dinámica Geográfica

EOx. Estrés Oxidativo

Fig. Figura

HUMN. HUman MicroNucleus Project

INAPAM. Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores

LSP. Linfocitos de Sangre Periférica

MN. Micronúcleos

OMS. Organización Mundial de la Salud

ONU. Organización de las Naciones Unidas

RL. Radicales libres.

1. INTRODUCCIÓN

Las expectativas de vida en México y a nivel mundial van en aumento, de tal manera que el incremento en la población de adultos mayores es tan rápido que rebasa las incipientes actividades de investigación, planeación, prevención, otorgamiento de servicios y de organización política y administrativa. Esto plantea un reto, el cual debe ser abordado desde diversos ángulos y disciplinas que permitan igualar el incremento de población envejecida con las acciones que den solución a las interrogantes y problemas que representa este sector (1)

El envejecimiento en el ser humano se asocia a la disminución en la reparación y la acumulación de mutaciones debido a factores endógenos y exógenos, resultando en un aumento del daño al material genético que puede ser detectado como una alteración en el número y/o estructura de los cromosomas en la célula, lo cual es considerado como un riesgo potencial de desarrollar cáncer (2). Al respecto, una incrementada frecuencia de micronúcleos (MN) en linfocitos de sujetos sanos fue vinculada prospectivamente a un elevado riesgo de cáncer (3).

La incidencia de cáncer en adultos mayores (AM) en países desarrollados como Suecia y Estados Unidos de América (EUA) es alrededor del 70 %, mientras que en países menos desarrollados no rebasa el 60 %. En cuanto a la mortalidad, se reporta en EUA que el 67 % de todas las muertes por cáncer corresponde a la población mayor de 65 años. En nuestro país, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población mayor de 60 años, donde se reporta que el 73 % de todas las muertes es causada por esta enfermedad (1).

Lo anterior es de gran importancia para las instituciones de salud ya que el cáncer es una enfermedad crónico degenerativa que va en aumento, afectando de manera importante a adultos mayores, lo cual representa un problema de salud pública, puesto que deteriora la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares. Además, la atención de un paciente con cáncer representa un alto costo para las instituciones de salud y para el Estado (4).

Un biomarcador útil para el fin mencionado sería la frecuencia de MN, determinada por medio de la prueba de MN, la cual es una prueba sencilla y de bajo costo. Sobre este punto, se ha establecido que la formación de MN está fuertemente asociada con la edad, aunque los MN por si solos no determinan si son parte del envejecimiento o consecuencia de éste. Estudios previos han establecido un rol para la edad como factor confusor en el conteo de MN que debe ser considerado en el diseño y análisis de estudios de monitoreo cuando se evalúa la exposición a agentes genotóxicos. Por esta razón es necesario establecer la frecuencia basal de MN en adultos mayores para tener un número de referencia en estudios predictivos de riesgo de desarrollar cáncer (5).

Debido a que no existen estudios previos en México que hayan establecido la basalidad de micronúcleos en adultos mayores, en este estudio se determinó la frecuencia de MN en adultos mayores del INAPAM.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICION DE SALUD

La OMS define la salud como un *“estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente la ausencia de enfermedad o dolencia”*. Esta amplia definición puede aplicarse de igual forma a países desarrollados y a países en vías de desarrollo y a ambos géneros. La salud es un estado acumulativo, que debe cuidarse a lo largo de toda la vida con el fin de asegurarse de que se disfruten todos los beneficios a edades avanzadas. La buena salud es esencial para que las personas mayores conserven una calidad de vida aceptable, y para asegurar su contribución continuada en la sociedad (6).

2.2 EXPECTATIVAS DE VIDA

En los países desarrollados y en vías de desarrollo se observa un marcado incremento en la población mayor de 60 años, como resultado del desarrollo de los sistemas de salud. Ello implica un incremento en la expectativa de vida. En los países desarrollados, una mujer a los 70 años tiene una expectativa media de vida de 12 a 15 años, mientras que la del hombre es de 8 a 10 años (6).

Las expectativas de vida en México y a nivel mundial van en aumento, de tal manera que el incremento en la población de adultos mayores es tan rápido que rebasa las incipientes actividades de investigación, planeación, prevención, otorgamiento de servicios y de organización política y administrativa. Esto plantea un reto, el cual debe ser abordado desde diversos ángulos y disciplinas que

permitan igualar el incremento de población envejecida con las acciones que den solución a las interrogantes y problemas que representa este sector (6).

La ONU, en el año 2002, reportó que el 10% de la población mundial corresponde a mayores de 60 años (629 millones); así mismo, se tiene proyectado que esta cifra se incrementará a 2000 millones para el año 2050, lo que representa el 20% de la población mundial y para el año 2150 uno de cada tres humanos en el mundo será mayor de 60 años. La ONU informó que en el año 2002 había en el mundo 210, 000 individuos mayores de 100 años (centenarios) y se estima que para el 2050 la cifra se incrementará 15 veces, ascendiendo a 32 millones la población de centenarios en el mundo (7).

En México, la esperanza de vida al nacer en 1940 era de 41.4 años, la cual ha aumentado más de 30 años en las últimas 5 décadas, de ahí que la esperanza de vida al nacer en el año 2000 fuera de 73.1 años para los hombres y de 77.6 para las mujeres; se estima para el año 2050 una esperanza de vida de 82 años para los hombres y 85.5 para las mujeres (7).

2.3 DEFINICION DE ADULTOS MAYORES

En México, la Ley de los Derechos de las Personas Adultas Mayores en su artículo 3o. define al adulto mayor como "*aquella persona que cuente con sesenta años o más de edad y que se encuentre domiciliado o en tránsito en el territorio nacional*" (8).

Se ha establecido de manera convencional que la vejez inicia a partir de los 60 años en los países en desarrollo, como es el caso de nuestro país, y a los 65 años en los países desarrollados.

Es conveniente subdividir y clasificar a los adultos mayores acorde a la etapa de envejecimiento por la que está cursando:

- De los 60 a los 74 años (Ancianos jóvenes).
- De los 75 a los 84 años (Ancianos viejos).
- De los 85 a los 99 años (Ancianos longevos).
- Mayores de 100 años (Centenarios).

2.4 DEFINICION DE ENVEJECIMIENTO

Definimos al envejecimiento como un proceso gradual y adaptativo caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática (Figura1), debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los retos biológicos, psicológicos, ambientales y sociales que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo, incrementando la vulnerabilidad ante padecimientos infecciosos y crónico-degenerativos (9).

El envejecimiento es un proceso multifactorial que involucra mecanismos biológicos, psicológicos y sociales, de ahí que su presentación y evolución sea

individualizadas. En este sentido, los humanos envejecen de manera distinta y la edad cronológica no siempre es representativa de la edad biológica (10).

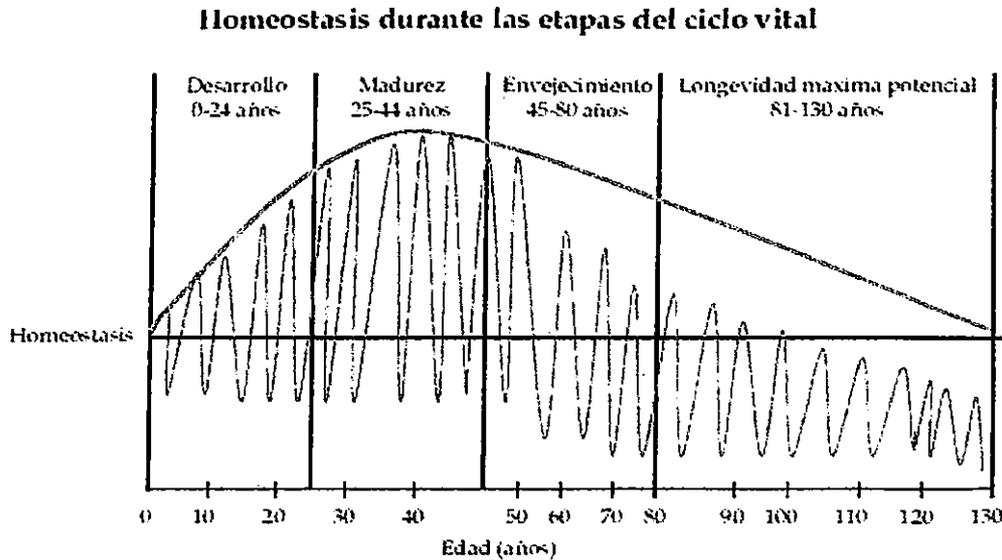


Figura 1. Homeostasis durante las etapas del ciclo vital ⁽⁹⁾.

Es importante distinguir el envejecimiento como proceso, del proceso de envejecimiento. El envejecimiento como proceso (“envejecimiento normal”) representa los cambios biológicos universales que se producen con la edad y que no están afectados por la influencia de enfermedades o del entorno. No todos estos cambios relacionados con la edad tienen consecuencias clínicas negativas. Por el contrario, el proceso de envejecimiento está muy influenciado por los efectos de los estados del entorno, del estilo de vida y de las enfermedades, que, a su vez, están relacionados con el envejecimiento o cambian por su causa pero que no se deben al envejecimiento en sí (6).

Al respecto, es importante resaltar que el envejecimiento es individualizado, multifactorial y que en dicho proceso se incrementa la vulnerabilidad frente a padecimientos agudos y crónicos.

2.5 ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO

Desde el punto de vista biológico, el envejecimiento es consecuencia de la acumulación de daños genéticos aleatorios que limitan o afectan la formación o reparación del ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos. Estos daños alteran el funcionamiento de las células, tejidos, órganos y sistemas, y por lo tanto se incrementa la vulnerabilidad a la enfermedad, lo cual se asocia a las manifestaciones características del envejecimiento, tales como la pérdida de masa ósea y muscular, disminución en el funcionamiento de todos los sistemas, alteraciones en el oído y la visión, y disminución en la elasticidad de la piel (7).

Los aspectos biológicos más relevantes relacionados con el proceso de envejecimiento son los siguientes:

- *Acortamiento de los telómeros:* Los telómeros son secuencias genéticas ubicadas en la parte final de los cromosomas, las cuales se van acortando en cada división celular hasta que la célula ya no se puede dividir. Se ha demostrado que los telómeros de los cromosomas de los ancianos son más cortos que los de la población joven (11, 12)

- *Genes relacionados con la longevidad:* Se ha demostrado la existencia de genes relacionados con longevidad. En este sentido, recientemente se reportó una excepcional longevidad en humanos ligada a una región del cromosoma 4 (13).
- *Muerte celular programada (apoptosis).* La apoptosis es uno de los mecanismos biológicos involucrados en el envejecimiento, el cual se ha vinculado con el estrés oxidativo, sin establecer con precisión la relación causa-efecto. En este sentido, la apoptosis ocurre durante todas las etapas del ciclo vital humano, ya que durante la embriogénesis es fundamental para el desarrollo fetal y durante las etapas de desarrollo, madurez y envejecimiento es fundamental para mantener el funcionamiento óptimo de aparatos y sistemas, eliminando las células con mutaciones o envejecidas, además de evitar la aparición de padecimientos graves como el cáncer. Así mismo, se ha señalado que el proceso de apoptosis es más intenso durante la vejez (14).
- *Formación de de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) por sus siglas en inglés Advanced Glycation End-products:* Con el envejecimiento se incrementa la formación de productos finales de glucosilación avanzada. (La formación de los AGEs está determinada por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de las proteínas a los mismos. La formación de las bases de Schiff (reacción del azúcar con la proteína) dura unas horas y los productos de Amadori unos cuantos días, siendo estas reacciones reversibles mediante la interrupción

del contacto de la glucosa con la proteína, sin embargo, si este proceso se prolonga aparecen los AGEs, cuyo compuesto químico es irreversible y dañino para la célula, ya que altera la estructura de las proteínas con las que se pone en contacto, además de favorecer el estrés oxidativo (EOx). Este proceso fisiopatológico se observa en los pacientes con Diabetes Mellitus y durante el envejecimiento, de ahí que los AGEs del colágeno en las paredes arteriales y en las membranas basales de los capilares, forman productos de entrecruzamiento entre sí y con otras proteínas, propiciando engrosamiento de las paredes vasculares, afectando la flexibilidad y permeabilidad de los vasos sanguíneos (15).

- *Acumulación intracelular de lipofucsina.* La lipofucsina es un pigmento intracitoplasmático granuloso de color amarillo pardo que se observa como parte del proceso de degeneración celular. Desde el punto de vista histológico se le considera un indicador de envejecimiento. Se ha demostrado que dicho pigmento resulta de la autooxidación de lípidos insaturados, la cual produce aldehídos y lipoperóxidos que experimentan polimerización para crear residuos insolubles. Esta forma de pigmentación es particularmente notable en las células del corazón, hígado, músculos y neuronas (16).
- *Hormonas relacionadas con el envejecimiento.* El sistema endocrino se ha vinculado con el proceso de envejecimiento. En este sentido, hay evidencias científicas respecto a que la administración de las hormonas del crecimiento, la testosterona, los estrógenos, la melatonina y la dehidroepiandrosterona (DHEA), incrementan la longevidad y/o evitan los

efectos del envejecimiento, aunque los resultados son controversiales por los riesgos y/o efectos secundarios (16).

- *Restricción Calórica (RC) y envejecimiento.* La RC retrasa los efectos del envejecimiento e incrementa la longevidad. Al respecto, la RC es el único método que ha demostrado plenamente en animales inferiores un incremento en la longevidad de un 30 al 40%, sin embargo, esto no ha sido probado en humanos, debido a que se requiere una RC del 40%, lo cual implicaría un riesgo para la salud (17).
- *EOx y envejecimiento.* El envejecimiento se caracteriza por una mayor generación de radicales libres (RL), y consecuentemente el establecimiento del estrés oxidativo debido al desbalance a favor de los RL respecto a la acción eficiente del sistema antioxidante, lo cual incrementa la vulnerabilidad de las personas adultas mayores ante los padecimientos infecciosos y crónico-degenerativos. Por tal motivo, la administración crónica de antioxidantes vitamínicos (vitaminas A, C y E) retarda los efectos de la mayor producción de RL y consecuentemente disminuye la incidencia de los padecimientos crónico-degenerativos durante la vejez, además de tener un efecto positivo en la evolución y pronóstico de dichas enfermedades (15).
- *Estilo de vida y envejecimiento.* El ejercicio físico moderado (20 a 30 minutos diariamente), una dieta hipocalórica (10% menos de los requerimientos), exenta de grasas saturadas y rica en frutas y verduras (5 raciones por día), además de horas de sueño suficientes (más de 7 horas al

día), tienen una función antioxidante y contrarrestan el EOX que se presenta durante el envejecimiento, por lo que se reconoce su efecto preventivo y terapéutico sobre los padecimientos crónico-degenerativos durante el envejecimiento (16).

2.6 TEORIAS DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es el deterioro secuencial que ocurre en la mayoría de los seres vivos, que incluye debilidad, aumento de la tasa de mortalidad después de la madurez, cambios en la composición bioquímica que varían con la edad, mayor susceptibilidad a padecer enfermedades, pérdida de agilidad y movilidad, y diversos cambios fisiológicos. El envejecimiento compromete un número de genes diferentes, se han llegado a señalar hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad (10).

Basándose en las alteraciones detectadas en el proceso de la vejez biológica y en los estudios del envejecimiento celular, actualmente se han dispuesto de más de 300 teorías que intentan explicar el proceso de envejecimiento; todas ellas, hasta el momento, presentan dificultades inherentes a la parcialidad de los fenómenos que proponen, pues no hay evidencia de un sólo mecanismo de causalidad, responsable de la senectud (7).

2.6.1 TEORÍAS FISIOLÓGICAS

La teoría del deterioro orgánico (wear and tear): explicaría el proceso desde el punto de vista del deterioro de los sistemas por su utilización a lo largo del tiempo. Sistemas que afectan a todas las células corporales y cuya disminución funcional causa modificaciones generales en el organismo, como el sistema cardiovascular, el sistema endocrino o el sistema nervioso. Las alteraciones de los mecanismos fisiológicos de la homeostasis, en sistemas tan relevantes como los mencionados, incapacitan al organismo en su conjunto para responder a los cambios medioambientales. La pérdida de mecanismos de adaptación celular, o bien la pérdida de células irreemplazables, sería uno de los tipos de agentes causales del deterioro.

La teoría inmunobiológica: explica el fenómeno desde el punto de vista del deterioro del sistema inmunitario, ya que en el mismo se ha observado una disminución de la capacidad de las células de defensa para producir anticuerpos, con la consiguiente disminución de la respuesta inmune de los organismos frente a los agentes externos. Este hecho se pone de manifiesto con la relación establecida entre los tumores malignos y la edad, existiendo una disminución de respuesta por parte de las células de defensa frente a los estímulos proliferativos.

La teoría del estrés: las pérdidas en la capacidad de respuesta del organismo serían el resultado de la tensión a la que nos vemos sometidos durante la existencia.

2.6.2 TEORIAS BIOQUÍMICAS Y METABÓLICAS

Teoría de la acumulación de productos de desecho. Se observa que con el paso del tiempo se van acumulando diversos cuerpos pigmentados, como la lipofucsina, en el interior de las células, especialmente en las células que no se dividen como las neuronas o las fibras musculares estriadas; estos productos a la larga afectarían a las funciones celulares.

Teoría de las interconexiones o del entrecruzamiento (Cross-linking). Esta teoría se fundamenta en que con la edad se producen alteraciones por uniones de naturaleza fuerte o débil entre dos o más moléculas; aunque individualmente consideradas son uniones reversibles, se irían acumulando con el tiempo y producirían la alteración de funciones fisiológicas celulares. Las interconexiones llevarían aparejado un aumento de la viscosidad de dicho medio, siendo por tanto afectado el flujo de nutrientes y la eliminación de productos de desecho.

Teoría de los radicales libres de oxígeno. Esta teoría, postulada por Denham Harman, se basa en que los radicales libres producidos en las vías metabólicas de organismos aerobios están implicados en el envejecimiento. Una de las comprobaciones experimentales de esta teoría, todavía en desarrollo, se fundamenta en el control de la producción de radicales libres mediante la manipulación de la dieta. Dietas hipocalóricas con poca producción de radicales libres disminuyen la aparición de determinadas enfermedades y aumentan la longevidad en muchas especies.

Teoría de los radicales libres mitocondriales. Partiendo de las teorías de Harman, sostiene que el envejecimiento celular podría verificarse a partir de la liberación de radicales libres mitocondriales, más agresivos, con relación a la menor capacidad de defensa de la célula, que actuarían sobre el ADN mitocondrial; y así arrancarían el proceso de envejecimiento celular, al ser entonces la célula incapaz de abastecerse de energía. En todo caso sabemos que los radicales libres se encuentran involucrados en múltiples procesos fisiológicos y patológicos, sobre todo neurodegenerativos, entre los que se encuentran la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.

2.6.3 TEORIAS GENETICAS

Son las que actualmente reciben mayor atención, dado que los fenómenos biológicos relacionados con la edad parecen tener su base en acontecimientos que se producen en el sistema genético, algunos autores postulando que el envejecimiento es un fenómeno programado genéticamente, ya que la duración máxima de la vida en las especies animales, o Expectativa de Vidas Máxima Potencial (EVMP), es constante para cada una de ellas, pero muy diferente en relación con las demás, de tal modo que a mayor expectativa de vida, menor velocidad de envejecimiento.

Teoría de la acumulación de errores. Supondría que la pérdida de secuencias únicas del ADN daría lugar al deterioro. La existencia de secuencias repetidas de ADN podría ser una estrategia evolutiva para retrasar la inevitabilidad del

acontecimiento, actuando como un mecanismo de reserva para proteger información vital de errores al azar de ADN.

Teoría de la mutación somática a partir de las alteraciones del ADN. El envejecimiento se generaría a partir de una serie de lesiones a nivel del ADN nuclear, teoría que posteriormente se matizaría por otros autores que achacarían la causa al ADN mitocondrial, el cual provocaría los decrementos fisiológicos característicos del envejecimiento. Estas mutaciones serían aceleradas por factores exógenos como las radiaciones o los agentes químicos, mientras que la protección frente a estos agentes enlentecería el deterioro.

Teoría de la programación genética. Según sus autores, en el genoma está marcada una secuencia determinada de acontecimientos que se expresa de forma ordenada durante el ciclo vital y que podrá ser afectada tanto por factores exógenos como endógenos que darían la variación individual en la evolución prevista.

2.7 EXPOSICION A AGENTES QUE DAÑAN EL ADN

El ser humano se encuentra expuesto constantemente a cantidades variables de agentes químicos externos, que manejados experimentales han probado tener propiedades carcinogénicas y/o mutagénicas. La exposición puede ocurrir exógenamente cuando estos compuestos están presentes en la comida, el aire o

el agua y endógenamente debido a los productos del metabolismo o estados patológicos como la inflamación. Se ha estimado que la exposición a carcinógenos ambientales, puede contribuir significativamente como causante de los cánceres humanos, cuando estos factores están relacionados al estilo de vida tales como la dieta, el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol, etc. (18).

2.7.1 PRUEBAS PARA EVALUAR EL DAÑO AL ADN

Existen diversas pruebas para evaluar el daño cromosómico, algunos marcadores biológicos se han convertido en herramientas útiles para determinar puntos intermedios en la formación de neoplasias, en estudios epidemiológicos sobre los efectos en la salud, asociados tanto a exposición ambiental como ocupacional. Muchos de los productos químicos industriales son importantes carcinógenos, tales como el benceno, el arsénico y los formaldehídos, ya que producen daño en los cromosomas (19).

Para corroborar el daño ocasionado al ADN por algún agente, es necesario recurrir a ensayos que indiquen cuando el material genético fue alterado. Para ello, existen diversas pruebas como: electroforesis unicelular (ensayo cometa), intercambio de cromátidas hermanas (ICH), aberraciones cromosómicas y micronúcleos (20).

2.8 MICRONÚCLEOS Y FRECUENCIA BASAL

Los MN son fragmentos de cromosomas o cromosomas completos rezagados en el citoplasma durante la anafase en la división nuclear. Este daño puede ocurrir debido a excesiva exposición a agentes que dañan el cromosoma, defectos en la mitosis y/o mal reparación del ADN (Fig. 2) (21, 22)

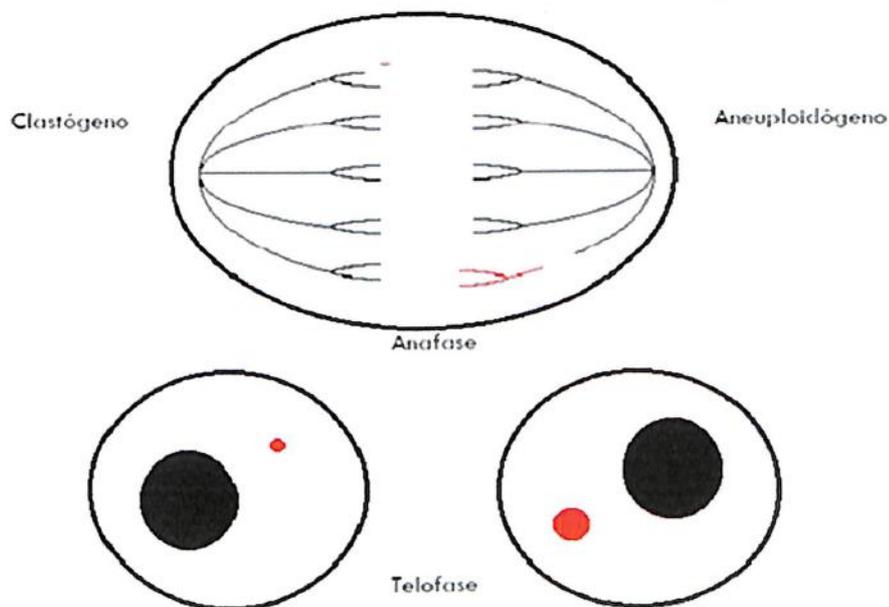


Figura 2. Formación de micronúcleos ⁽²³⁾.

Como consecuencia, los MN sólo se expresan en células que han completado la primera división celular. Por lo tanto, su formación es inducida por sustancias que causan rompimiento de cromosomas (clastógenos), así como por agentes que afectan el huso mitótico (aneuploidógenos) (23).

Por lo anterior, es posible observar incremento en la formación de MN por diferentes agentes tanto físicos como químicos y obtener un índice real de rompimientos y pérdida cromosómica (24).

El ensayo de MN es utilizado para evaluar el impacto ambiental, genético y de estilo de vida en la susceptibilidad genómica de seres humanos, ya que puede detectar daño al ADN tanto por pérdida como por rompimiento cromosómico. El análisis de MN se lleva a cabo tanto en células de exfoliación como en células de sangre periférica, como es el caso de los linfocitos, que son cultivados para su observación. Las células de exfoliación no requieren de estimulación celular, no es un método invasivo y se pueden realizar muestreos repetidos (25).

El uso de la técnica del recuento de MN como medida de daño cromosómico sobre cultivos de linfocitos humanos fue propuesta por primera vez por Countryman y Heddle en 1976, cuyo único requisito era la elección de tipos celulares con gran actividad mitótica. Más tarde, en 1985, el ensayo de genotoxicidad fue mejorado por Fenech y Morley, consiguiendo frenar el proceso de división celular cuando la célula sólo hubiese sufrido una división mitótica, para ello desarrollaron la técnica del bloqueo de la citocinesis (CBMN) la cual fundamenta la utilización de un agente químico denominado citocalasina-B cuya función es impedir la citocinesis celular.(26)

Frecuencia basal de MN. Se define como la frecuencia de inducción espontánea de micronúcleos utilizada como valor control para comparar con el número de

micronúcleos inducidos por la exposición a agentes que dañan el ADN. Fenech y cols., diseñaron el Programa de Micronúcleos en Humanos (HUMN) como un estudio internacional colaborativo sobre el uso de la técnica de micronúcleos para medir el daño al ADN en humanos. (25)

En los avances más recientes del HUMN se ha tratado de estandarizar la metodología, factores demográficos y genéticos, así como la frecuencia de MN en diferentes tejidos a nivel internacional. Recientemente en los resultados de un análisis prospectivo de la base de datos de más de 6 700 pacientes de 20 laboratorios representados por 10 países, se ha confirmado la elevada frecuencia de MN en linfocitos como predictores de riesgo para cáncer (25)

2.9 MICRONUCLEOS Y SU ASOCIACIÓN CON CÁNCER

La posible asociación entre micronúcleos y desarrollo de cáncer se basa en numerosas observaciones realizadas. Las más importantes incluyen:

1. La elevada frecuencia de éste biomarcador en pacientes no tratados con cáncer y en pacientes con enfermedades congénitas como el síndrome de Bloom o la ataxia telangiectasia.
2. La presencia de gran número de micronúcleos en la mucosa oral utilizada como biomarcador de remisión de cáncer en ensayos clínicos quimioterapéuticos.
3. La correlación existente entre agentes genotóxicos como inductores de micronúcleos y la carcinogenicidad como son la ionización y radiación ultravioleta.

4. La relación inversa entre la frecuencia de micronúcleos y la concentración en sangre y/o los micronutrientes asociados con el bajo riesgo de cáncer como los folatos, calcio, vitamina E y ácido nicotínico (27).

El monitoreo citogenético ha sido tradicionalmente utilizado para la vigilancia de poblaciones expuestas a mutágenos ambientales incluyendo la radiación ionizante, agentes químicos, factores relacionados con el estilo de vida (tabaco, alcohol, alimentos, vitaminas, etc.), así como para tratamientos médicos. La validez de estos estudios ha sido reforzada por los hallazgos recientes en poblaciones de diferentes partes del mundo, los cuales han mostrado a los MN como una prueba para predecir el riesgo de padecer cáncer, avalando su uso en poblaciones expuestas a agentes genotóxicos (20).

Otros tejidos en los que se utiliza la prueba de MN, es en células exfoliadas de epitelio de las cavidades oral y nasal, bronquios, esófago, cérvix, vejiga y tracto urinario. Se desarrolló esta prueba con el propósito de detectar el daño genotóxico en órganos humanos, que son blanco de carcinógenos específicos y en los que se desarrollan carcinoma (28).

Esta prueba es usada para identificar individuos particulares o grupos de población de alto riesgo para desarrollar cáncer. Los MN en células exfoliadas reflejan los eventos genotóxicos que ocurrieron en la capa basal en división de las últimas tres semanas o más. Las células de la capa superficial del epitelio reflejan el daño genotóxico en tejidos epiteliales, que es en donde aparecen cerca del 92 % de los cánceres (28).

Las frecuencias de MN podrían variar significativamente entre muestras (Fig. 3, Línea C). Tales patrones pueden ser también producidos si ocurre una gran diferencia entre la dosis del carcinógeno en reiteradas exposiciones.(23)

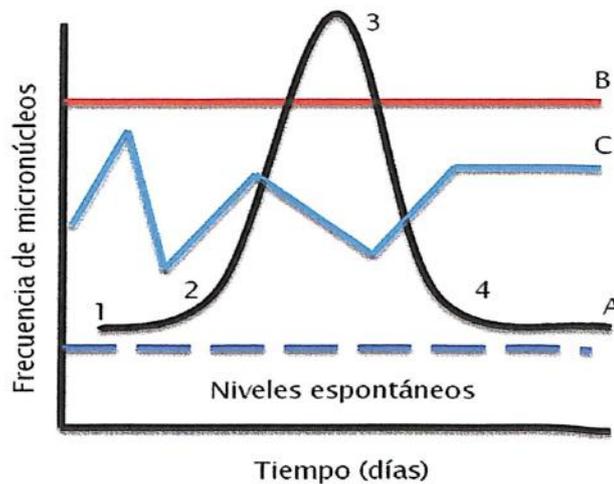


Figura 3. Producción de MN en tejidos epiteliales en respuesta a diferentes patrones de exposición a carcinógenos: A, exposición limitada y corta; B, exposición uniforme y constante; C, exposición constante, tanto con variaciones en las dosis como en los tiempos de exposición ⁽²³⁾.

En la figura 3 se nota que los puntos de la curva A son: 1, exposición; 1 a 2 tiempo requerido para que las células de la capa basal con daño se dividan, para formar MN y para que estas células migren a la superficie; 3, la mayoría de las células alcanzan la superficie; y 4, las frecuencias de MN caen a los niveles espontáneos porque todas las células dañadas han sido exfoliadas y ya no se está produciendo rompimiento cromosómico en las células de la capa basal.(23)

2.9.1 ENVEJECIMIENTO Y MICRONUCLEOS

En el envejecimiento celular hay que tener en cuenta que la función celular declina progresivamente con la edad. Las mitocondrias de las células envejecidas presentan una disminución en su capacidad para sobrevivir frente a la hipoxia. Los procesos de fosforilación oxidativa, la síntesis de ADN, proteínas estructurales y enzimas, así como el número de receptores disminuyen de forma progresiva. Las células envejecidas presentan una reducida capacidad para captar nutrientes y para reparar las lesiones cromosómicas.(5)

La presencia de anomalías cromosómicas es el primer cambio genético que se da con la edad. La mayor parte de los estudios a nivel mundial han encontrado un aumento de micronúcleos con la edad.

2.9.2 TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA

El envejecimiento de la población es parte del proceso de transición demográfica, que implica un descenso de niveles altos a moderados en la mortalidad y la fecundidad. Este proceso a su vez da lugar a la transición epidemiológica, donde las enfermedades transmisibles son remplazadas por enfermedades crónico-degenerativas, situación que conlleva importantes consecuencias en materia de salud, por tratarse de un grupo de edad con mayor vulnerabilidad a ciertas enfermedades, debido al desgaste acumulado a través de su vida o por la evolución natural de las enfermedades crónico-degenerativas.(4)

2.9.3 MORBI-MORTALIDAD EN EL ADULTO MAYOR

Debido al aumento de la población de adultos mayores se han incrementado las cifras de morbi-mortalidad a nivel mundial, entre las que destacan las enfermedades crónico-degenerativas incluido el cáncer. Las proyecciones de las cifras de incidencia de cáncer indican un incremento futuro de estas cifras en todo el mundo, los cambios más importantes en países en vías de desarrollo pueden ser atribuidos en gran parte al envejecimiento de la población. Este envejecimiento es heterogéneo, se está produciendo a un ritmo más rápido que el registrado históricamente en los países desarrollados, ocurre en un contexto caracterizado por una gran incidencia de la pobreza y una persistente y aguda iniquidad social (4).

La incidencia de neoplasias malignas es mayor a medida que los países alcanzan mayores niveles de desarrollo económico y social. En Suecia y EUA, alrededor del 70 % de los cánceres se presenta en el viejo, lo cual no ocurre en los países de menor desarrollo, en los cuales no rebasa el 60 %. En cuanto a la mortalidad, se reporta en EUA. que el 67 % de todas las muertes por cáncer corresponde a la población mayor de 65 años. En nuestro país, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población mayor de 60 años, donde se reporta el 73 % de todas las muertes por esta enfermedad (1).

Como consecuencia, los tumores malignos ocupan el segundo lugar como causa de defunción, después de las enfermedades cardiovasculares. Esta situación constituye un enorme reto para el Sistema Nacional de Salud, ya que se

debe abocar a resolver aspectos relacionados tanto con la falta de atención, como a la alta demanda de usuarios, el alto costo y la falta de recursos e insumos durante la atención de los mismos (29).

El cáncer de estómago, cuello de útero, hígado y esófago son más comunes en los países en vías de desarrollo y en los grupos, social y económicamente, menos favorecidos en los países industrializados. Hay, sin embargo, notables discrepancias entre las clases: en los países en vías de desarrollo la incidencia de cáncer de pulmón es generalmente más alta en los grupos más privilegiados desde el punto de vista social y económico, aún cuando las tasas son más bajas que en los países desarrollados (29).

Lo anterior indica desgraciadamente que las causas malignas de muerte en la población mexicana son en su mayoría prevenibles (CaCu y pulmón), y detectables (mama y próstata), lo que implica un fuerte compromiso de salud pública que debe ser considerada una verdadera urgencia, sobre todo si se toma en cuenta la pérdida de años por individuo fallecido y más aún en las mujeres donde la pérdida de años/vida es superior a los 20 años (1).

Entre las causas de fallecimiento de la población mexicana de 60 años y más destacan las enfermedades del corazón, los tumores malignos, las cerebrovasculares, la diabetes mellitus, y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; en conjunto, estas enfermedades son causa del 65% y 63.6% de las defunciones en 1998 y 2008. Destaca el hecho de que en este último año, los

adultos mayores que fallecieron por diabetes mellitus y por tumores malignos tienen mayor proporción respecto a aquellos que fallecieron en 1998 por estas mismas causas (30).

En el año 2009, de acuerdo con los datos del ENADID (Encuesta Nacional de la Dinámica Geográfica) en Nayarit el número de defunciones en la población de 60 años y más aumentó en los últimos años (entre 1998 y 2008 pasó de 2 mil 600 a 3 mil 500), la tasa de defunciones de la población adulta mayor presentó un ligero incremento en el mismo lapso (alrededor de 2.9 a 3.6 muertes de personas de 60 años y más por cada mil residentes de ese grupo de edad en los dos años). Para 2008, más de la mitad de las defunciones son de hombres (54.8%) y el resto de mujeres (45.2%) (30).

2.9.4 EL ADULTO MAYOR COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La meta principal de la salud pública es la prevención de las enfermedades en las poblaciones humanas, y los factores socioeconómicos tienen una importancia cardinal en ello. Hay una clara evidencia de que el cáncer está relacionado a factores socioeconómicos, pero esto no parece quedar bien explicado por los factores de riesgo conocidos, hay más bien poca certeza sobre cuáles de los factores socioeconómicos son los más importantes o si es más bien el cúmulo de iniquidades sociales, el principal responsable de las diferencias en el riesgo de cáncer (4).

Cuanto más se incrementa la edad de los individuos, más se incrementan los episodios de cuidados intensivos en los hospitales, lo que implica una alta ocupación por día de camas hospitalarias. La eficiencia de los hospitales y el acortamiento de estancias hospitalarias seguirán siendo, por mucho tiempo, una prioridad, fenómeno que podrá ser resuelto tanto por la aparición de nuevas tecnologías, como por los altos costos de la hospitalización (31).

En el sector salud habrá que adoptar cambios a los enfoques tradicionales de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, ya que estos elementos deberán integrarse con otros muchos componentes, como parte de una promoción integral de la salud. Los adultos mayores y sus necesidades de servicios, probablemente lograrán que los sistemas de salud centren ya su atención en la búsqueda de soluciones a un problema global (31).

Los costos de los programas para atención de los adultos mayores pueden ser muy elevados, debido a la falta de planeación y control de calidad de los servicios, así como por la falta de educación para la cultura de la prevención y el logro de un envejecimiento saludable (31).

El problema social de la vejez, no sólo se origina en el número creciente de individuos que alcanzan esta etapa de la vida, sino en la falta de planeación de los sistemas de salud y seguridad social, derivados a su vez, de las graves y recurrentes crisis económicas que pudiera haber sufrido un país en los últimos 25 años. Las instituciones se ven muy limitadas para dar respuesta a las necesidades

y demandas de este grupo de edad en rápido crecimiento. Las diferentes dimensiones de la desigualdad como son la clase social, la etnicidad y el género se entrecruzan y refuerzan mutuamente en la vejez, dejando a los adultos mayores en gran desventaja (31).

En la actualidad, en la mayoría de los países, existe poca información sobre el estado de salud de los adultos mayores, sus necesidades de servicios y sobre los costos y eficiencia de los diferentes esquemas de diagnóstico y tratamiento. Es necesario contar con información para planear y hacer seguimiento de los servicios, para establecer metas y estrategias desde la perspectiva biológica, psicológica y social (31).

3. ANTECEDENTES

Las expectativas de vida en México y a nivel mundial van en aumento, de tal manera que la población de adultos mayores se ha incrementado rápidamente, y paralelo a ello, la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas entre las que se encuentra el cáncer. En nuestro país, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población mayor de 60 años (1), lo cual representa un problema de salud pública por el costo elevado en su atención y el deterioro en la calidad de vida del paciente.

El impacto negativo del cáncer en la población ha requerido que se investiguen biomarcadores predictivos de riesgo de desarrollar cáncer. Uno de los biomarcadores prometedores es la frecuencia de micronúcleos, ya que los MN pueden ser ensayados fácilmente en eritrocitos, linfocitos y células epiteliales exfoliadas (como las de mucosa bucal), por lo cual el uso de este biomacador va en aumento en estudios de población. Al respecto, recientemente una frecuencia incrementada de MN en linfocitos en sangre periférica (LSP) de sujetos aparentemente sanos fue vinculada prospectivamente a un elevado riesgo de cáncer. En ese estudio, en 2007 Bonassi y cols., publicaron un estudio de cohorte sobre MN en linfocitos de sangre periférica y su posible asociación con riesgo de cáncer (32).

En el periodo comprendido entre 1980 y 2002 en colaboración con la base de datos de 20 laboratorios de 10 países diferentes. Se incluyeron 6718 pacientes

con un total de 62 980 años-persona y se realizó un análisis estadístico de regresión en donde los resultados obtenidos mostraron que la elevación de MN en LSP es un biomarcador predictivo de cáncer, sugiriendo que la aparición de MN se asocia a etapas tempranas de carcinogénesis (33).

En el año de 1999 se realizó un análisis en Italia en donde se recopilaron los resultados de 3 laboratorios que habían participado en la investigación sobre frecuencia de MN en LSP. La población total fue de 791 pacientes entre 20 y 77 años estudiados en el periodo de 1984 y 1994 de los cuales se obtuvo edad, sexo, exposición ambiental y número de células micronucleadas. Los resultados obtenidos mostraron que la edad se asocia al aumento de la frecuencia basal de MN, lo cual representa daño al ADN y la falta de reparación del mismo. Los cambios en la estructura y/o número de cromosomas, están fuertemente asociados con la edad, a pesar de que esos resultados no determinan si son parte del envejecimiento o consecuencia de éste. Este análisis confirma el rol que representa la edad como factor confusor en el conteo de MN y deberá ser considerado en el diseño y análisis del monitoreo de futuros estudios cuando se evalúe la exposición a agentes genotóxicos. (5)

En nuestro país, incluido el estado de Nayarit, no existen estudios previos que hayan determinado la frecuencia basal de micronúcleos en células de mucosa

bucal de AM, por lo tanto, es importante realizar un estudio al respecto, el cual puede realizarse con personas incorporadas al INAPAM de Tepic, Nayarit.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los adultos mayores debido a la transición demográfica van en aumento y esto conlleva a que las enfermedades crónico-degenerativas se incrementen, entre ellas el cáncer. En México, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población mayor de 60 años, donde se reporta que el 73 % de todas las muertes es causada por esta enfermedad.(1). Por esto, el cáncer representa un problema de salud pública por el costo elevado en su atención, para las instituciones de salud y la familia, además de que deteriora la calidad de vida del paciente así como de sus familiares. Por lo tanto, es necesario establecer biomarcadores adicionales para predicción de riesgo de cáncer. Una herramienta útil es para este fin sería la detección de la frecuencia de MN ya que una frecuencia aumentada de MN se ha asociado con diversos tipos de cáncer (3).

Para realizar la prueba de MN con fines predictivos de riesgo de cáncer es necesario establecer la basal en una población determinada. En México no existen estudios previos que hayan establecido la basalidad de MN en adultos mayores. Por lo tanto surge la siguiente pregunta de investigación:

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la frecuencia basal de micronúcleos observada en células de mucosa bucal de adultos mayores aparentemente sanos del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores en Tepic, Nayarit?

6. JUSTIFICACIÓN

La población de adultos mayores se ha incrementado en los últimos años y paralelo a ello las enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas el cáncer. En México, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población mayor de 60 años, donde se reporta que el 73 % de todas las muertes es causada por esta enfermedad.(1). Por esto, el cáncer representa un problema de salud pública por el costo elevado en su atención, para las instituciones de salud y la familia, además de que deteriora la calidad de vida del paciente así como de sus familiares.

Dado que la población de adultos mayores de 60 años son el grupo de edad que está más expuesto a agentes que causan daño cromosómico, que a su vez se considera un riesgo potencial de cáncer, es necesario establecer biomarcadores adicionales para predicción de riesgo de cáncer. Una herramienta útil es para este fin sería la detección de la frecuencia de MN por medio de la prueba de MN, una técnica no invasiva, sencilla de realizar y de bajo costo. Al respecto, una

frecuencia aumentada de MN se ha asociado con una predicción de riesgo de cáncer (3).

Sin embargo, en México, incluido el Estado de Nayarit, no existen estudios previos que hayan establecido la basalidad de microcúcleos en adultos mayores para poder determinar cuando existe una frecuencia aumentada de éstos y por ende un riesgo potencial de desarrollar cáncer. Por esta razón se justifica realizar este estudio en un grupo de AM del INAPAM de Tepic, Nayarit.

7. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia basal de micronucleos en células de mucosa bucal de adultos mayores del INAPAM de Tepic, Nayarit.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo transversal.

8.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Se conformó por 150 miembros del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores que asisten a programas de actividades físicas, recreativas y culturales

8.3 POBLACION ESTUDIADA Y TAMAÑO DE MUESTRA

Después de haber aplicado los criterios de inclusión y exclusión a los participantes del estudio, se conformó una muestra a conveniencia de 30 sujetos de ambos sexos.

8.4 UNIDAD DE OBSERVACION

Los frotis de mucosa bucal de pacientes adultos mayores.

8.5 UNIDAD DE ANÁLISIS

El número de micronúcleos detectados en los frotis de mucosa bucal de pacientes adultos mayores.

8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Aceptar voluntariamente a participar en el estudio.
- Edad mayor de 60 años.
- Sin diabetes, hipertensión y cáncer.

- Sin adicciones.
- Sin exposición aparente a factores con efecto genotóxico.

8.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que presenten diabetes y/o cáncer.
- Que presenten enfermedades demenciales.
- Que tengan antecedente de cáncer.
- Que hayan tenido exposición a rayos X en el último mes.
- Tabaquismo.
- Alcoholismo.

8.7 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES DE ESTUDIO

Características	Clasificación	Conceptualización	Operacionalización
Número de micronúcleos (MN)	Cuantitativa discreta	Número de fragmentos de cromosomas que no son incluidos en el núcleo durante la división celular	Se hizo el conteo de micronúcleos por 1000 células del frotis de mucosa bucal.
Género	Cualitativa nominal	Distinción entre masculino y femenino	Realización de historia clínica.
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona	Se tomaron directamente de credencial del INAPAM.

8.8 RECOLECCION DE INFORMACION Y TOMA DE MUESTRAS

Mediante una plática informativa se orienta a los adultos mayores de las diversas actividades del INAPAM en que consiste el estudio y como se recolecta la muestra, posteriormente se les entregó el consentimiento informado solicitando su lectura detallada y si aceptaban participar, deberían firmar de autorización e inmediatamente se realizaba el cuestionario para llenado de la historia clínica.

Se solicitó autorización de las autoridades del INAPAM el uso del consultorio del servicio médico para la recolección de las muestras.

8.9 REALIZACION DE LA PRUEBA DE MICRONUCLEOS

- Cada persona participante se enjuagó la boca con agua, con un portaobjeto limpio se tomó una muestra de células exfoliadas de la mucosa bucal (derecha e izquierda) y se realizaron los extendidos sobre dos portaobjetos.
- Los frotis se dejaron secar al aire, se fijaron en metanol al 80% por 48 h para proceder a la tinción.
- El frotis se tiñó con naranja de acridina.
- Por paciente se contaron 2000 células de la muestra de mucosa bucal mediante microscopio de epifluorescencia con objetivo de inmersión 100x en el laboratorio de inmunobiología molecular de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit.
- Se consideró como MN a las células de la mucosa bucal que cumplieran los criterios establecidos por Tolbert y cols.(34)

8.11 CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de bioética de la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit.

Se realizó la captura de información mediante historias clínicas y se brindó a cada paciente consentimiento informado sobre el tipo de investigación a realizar. La información recabada en este estudio fue confidencial y se utilizó solo con fines de investigación.

8.12 ANALISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se plasman como promedios aritméticos y desviación estándar (D.E.). Estos fueron procesados mediante el uso del programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v.19). Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de la variabilidad.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el cuadro 1 se muestra la edad promedio del grupo de estudio que fue de 64.87 años (D.E. 4.7 años) con un mínimo de 60 años y un máximo de 75 años.

Cuadro 1. Estadísticos descriptivos por edad y sexo

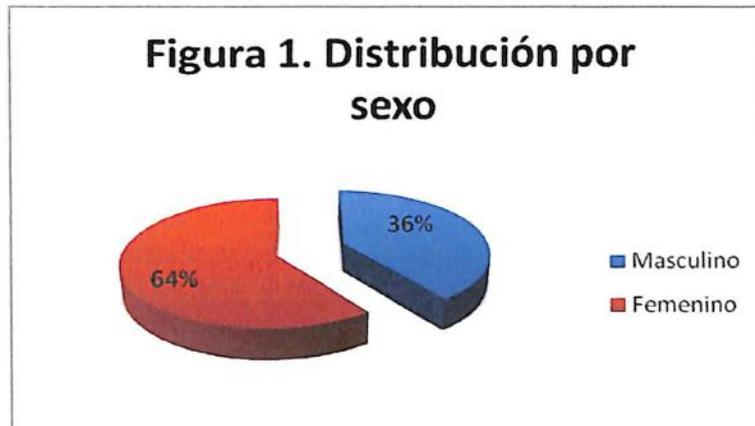
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media		Desv. típ.	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico	Estadístico	Estadístico
Edad	30	15	60	75	64.87	.859	4.703	22.120
Sexo	30	1	1	2	1.40	.091	.498	.248
N válido (según lista)	30							

El cuadro 2 muestra la basalidad encontrada de MN que fue de 2.03/1000 células (IC 95% de 1.68 - 2.37)

Cuadro 2. Estadísticos descriptivos de basalidad de MN

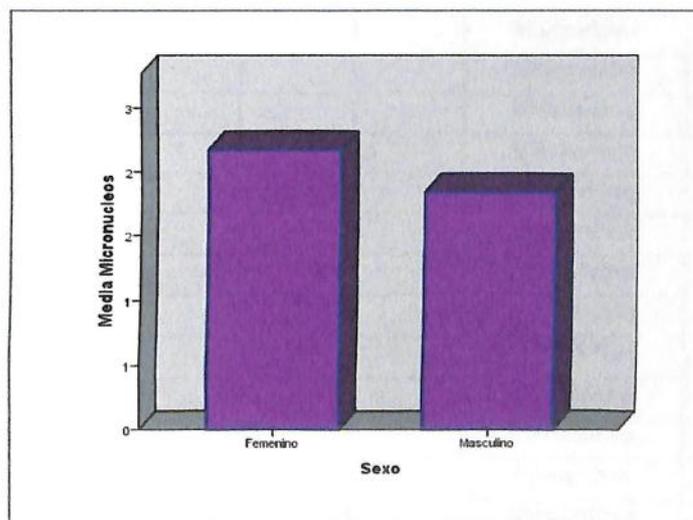
	N	Mínimo	Máximo	Media		Desv. típ.	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico	Estadístico	Estadístico
Micronucleos	30	1	4	2.03	.169	.928	.861
N válido (según lista)	30						

La figura 1 muestra la distribución por género en la cual se puede observar predominancia del sexo femenino (64% mujeres y 36% hombres).



La figura 2 muestra la media de MN por sexo con predominio femenino.

Figura 2. Media de MN por sexo.



El cuadro 3 muestra los resultados por edad, sexo y número de MN de cada paciente.

Cuadro 3. Recolección de resultados.

Número de paciente	Número de MN	Sexo	Edad
1	4	Femenino	60
2	2	Femenino	61
3	1	Femenino	64
4	3	Femenino	72
5	3	Femenino	64
6	3	Femenino	65
7	4	Femenino	63
8	2	Femenino	60
9	2	Femenino	74
10	2	Femenino	63
11	3	Femenino	72
12	2	Femenino	61
13	1	Femenino	61
14	1	Femenino	73
15	2	Femenino	62
16	1	Femenino	75
17	1	Femenino	66
18	3	Masculino	70
19	1	Masculino	60
20	1	Masculino	60
21	2	Masculino	65
22	2	Masculino	70
23	1	Masculino	61
24	3	Masculino	60
25	3	Masculino	63
26	2	Masculino	69
27	1	Masculino	64
28	2	Masculino	64
29	2	Femenino	62
30	1	Masculino	62

El presente es el primer estudio realizado a nivel nacional para establecer la frecuencia basal de MN en células de mucosa bucal en adultos mayores, en el que se incluyeron un total de 30 sujetos. La edad, el género y la frecuencia de MN fueron las variables estudiadas. La basalidad de MN fue de 2.03/1000 células (IC 95% de 1.68-2.37). Esto contrasta con lo reportado por Ceppi y cols. (3), ya que en ese estudio, la media de la frecuencia de MN en células bucales estimada de un meta-análisis de grupos control fue de 1.10/1000 células, con rangos de 0.70 a 1.72/1000 células (IC 95%). Sin embargo, los controles incluían adultos de diferentes edades, no únicamente adultos mayores.

La información obtenida en este trabajo puede ser una referencia útil en el área de la salud pública para futuros estudios en adultos mayores en los cuales se trate de determinar la frecuencia de MN asociada a agentes genotóxicos o para establecer una predicción de riesgo de desarrollar cáncer.

Como biomarcador predictivo de riesgo de cáncer (32), la frecuencia de MN puede tener impacto en reducir el gasto económico en las instituciones de salud, ya que podrían identificarse personas con riesgo de desarrollar esta enfermedad. Esto permitiría establecer medidas sanitarias pertinentes que las personas lleven a cabo un estilo de vida saludable que evite o retrase la aparición de algún tipo de cáncer, aumentando sus expectativas de vida y de mejor calidad.

10. LIMITACIONES Y SESGOS

Dentro de las limitantes de este estudio fue el grupo reducido de pacientes con una muestra de 30, sin embargo esto puede ser precedente para continuar recabando muestras hasta llegar a un número más representativo.

Un sesgo que pudo haber influido en los resultados de este estudio, fue que no se trianguló la visualización de las laminillas con otro observador ajeno al estudio, pero con experiencia en la identificación de MN en CMB con el microscopio de fluorescencia, además de que no se contó con un examen visual previo a la lectura. Otro posible sesgo podría ser que los instrumentos aplicados a los participantes, no permitieron establecer, si la persona ya presentaba una enfermedad subyacente indetectable, que pudiera alterar la frecuencia de MN.

11. CONCLUSIONES

La frecuencia de MN en adultos mayores del INAPAM encontrados en este estudio fue en promedio de 2.03 MN/1000 células de mucosa bucal.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Rubio G, Garfias F. Análisis comparativo sobre los programas para adultos mayores en México. CEPAL Políticas Sociales. 2010;161:5-49.
2. Wojda A, Zietkiewicz E, Witt M. Effects of age and gender on micronucleus and chromosome nondisjunction frequencies in centenarians and younger subjects. *Mutagenesis*. 2007;22(3):195-200.
3. Ceppi M, Biasott B, Fenech M, Bonassi S. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. *Mutation Research* 2010;705:11-9.
4. Soriano J, Carrion G, Arrebola J, García A. El cáncer en la tercera edad. *Revista Cubana de Oncología*. 1995;11:1-3.
5. Bolognesi C, Lando C, Forni A, Landini E, Scarpato R, Migliore L, et al. Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes. *Age and ageing*. 1999;28:393-7.
6. Carlson J, Riley J. A consideration of some notable theories of aging. *Experimental Gerontology*. 1998;33:127-34.
7. Hernández E. Abriendo las puertas al envejecimiento. 1a. ed. Xalapa, Veracruz: Ediciones e Impresiones Paspartú; 2005.
8. El Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos. LEY DE LOS DERECHOS DE LAS PERSONAS ADULTAS MAYORES. Diario Oficial de la Federación. 2002:1-24.

9. Sánchez M, Correa E, Martínez F, Mendoza V. Niveles de antioxidantes totales en una muestra de la población gerontológica de la ciudad de México. *Acta Bioquímica Clínica*. 2000;34:374-84.
10. Semsei I. On the nature of aging. *Mech Ageing Dev*. 2000;117:93-108.
11. Bodnar A, Ouellette M, Frolkis M. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal cells. *Science*. 1998;279(349-355).
12. Albala et al. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2005;17:1-16.
13. Puca A, Daly M, Brewster S, Matise T, Barrett J, Shea-Drinkwater M, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98:10505-8.
14. Cáceres C. Las citocinas en la hematopoyesis y sistema inmunológico: mecanismos celulares y moleculares. México: Plaza y Valdes Editores; 1999.
15. Sánchez R, Mendoza N. Envejecimiento y salud. México: FES Zaragoza UNAM; 2003.
16. Olshansky S, Hayflick L, Cames B. No truth to the fountain of youth. *Scie Am*. 2002;286:78-81.
17. Masoro E. Dietary restriction: current status. *Aging Clin Exp Res*. 2001;13:261-7.
18. Fenech M, Ferguson L. Vitamins/minerals and genomic stability in humans. *Mutation Research*. 2001;475:1-6.

19. Rosin M. The use of micronucleus test on exfoliated cells to identify anticlastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents. *Mutation Research*. 1992;1992(267):265-76.
20. Neri M, Bonassi S, Knudsen L, Sram R, Holland N, Ugolini D, et al. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage I. Overview and critical issues. *Mutation Research*. 2006;612:1-13.
21. Klug W, Cummings M. *Conceptos de Genética*. 5 ed. España: Prentice Hall; 1999.
22. Titenko-Holland N, Moore L, Smith M. Measurement and characterization of micronuclei in exfoliated human cells by fluorescence in situ hybridization with a centromeric probe. *Mutation Research*. 1994;312:39-50.
23. Harman D. Aging: a theory based on free radicals and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*. 1956;11:298-300.
24. Obe G. *Advances in mutagenesis research* 5. Berlin: Heidelberg New York Singer-Verleg; 1994.
25. Fenech M, Holland N, Chang W, 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. *Mutation Research*. 1999;428:271-83.
26. Majer B, Laky B, Knasmüller S, Kassié F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutation Research*. 2001;489:147-72.

27. Alberini R, Anderson D, Douglas G, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutation Research*. 2000;463:111-72.
28. Jen M, Hwang J, Yang J, Nabyvanets Y, Hsieh W, Tsai M, et al. Micronuclei and nuclear anomalies in urinary exfoliated cells of subjects in radionuclide-contaminated regions. *Mutation Research*. 2002;520:39-46.
29. Bacci L. Notas sobre la transición demográfica en Europa y América Latina. . *Memorias de la IV Conferencia Latinoamericana de Población México*. 1994;1:13-28.
30. Encuesta Nacional de la dinámica demográfica [database on the Internet]2009. Available from: http://www.conapo.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=423&Itemid=407.
31. Secretaría de Salud. Programa de Acción: Atención al Envejecimiento. 1a. ed. México2001. p. 3-46.
32. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):625-31.
33. Bonassi S, et al. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutation Research*. 2002;511:73-86.
34. Tolbert P, Shy C, Allen J. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutation Research*. 1992;271:69-77.
35. Bonassi S, Fenech M, Lando C, et al. Human Micronucleus Project: International Database Comparison for Results with the Cytokinesis-Block

Micronucleus Assay in Human Lymphocytes: 1. Criteria and Host Factors on the Frequency on Micronuclei. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2001;37:31-45.

36. Castro R, Ramirez V, Cuenca P. Micronucleos y otras anomalías nucleares en el epitelio oral de la mucosa en mujeres expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. *Revista de biología tropical*. 2004;52(3):611-21.

37. Di Giorgio M, Nasazzi N, Taja C, Roth B, Sardi M, Menéndez P, editors. Ensayo de micronucleos en linfocitos con bloqueo de la citocinesis como posible indicador de la respuesta del paciente a la radioterapia. 5o Congreso regional en Brasil de protección y seguridad en radioterapia; 2001.

38. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research*. 2000;455:81-95.

39. Gázquez L, Yuste N, Pérez M. Review of biological hypotheses explaining aging. *Anales de psicología*. 2005;21(2):323-7.

40. Goldsmith T. Aging as an evolved characteristic Weismann's theory reconsidered. *Med Hypotheses*. 2004;62:304-8.

41. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmüller 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. *Mutation Research: Review Mutation Research*. 2008;10(1016):1-16.

42. Joksie G, Petruvia S, Illig Z. Age related changes in radiation induced micronuclei among healthy adults. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37:1111-7.

43. Lolas F. Alternativas a la experimentación animal en toxicología: situación actual. *Acta bioética*. 2007;13(1):41-52.
44. Mirlosevia O, Grujicic D, Vaskovic Z, Marinkovic D. High micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of untreated cancer patients irrespective of gender, smoking and cancer sites. *Experimental medicine*. 2010;220:115-20.
45. Morales J, Murga M, Moreno J, López E, Gutiérrez J, Sánchez V. Efecto genotóxico de la glibenclamida, metformina y terapia combinada en línea celular de ovario de hámster. *Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana CIMEL*. 2007;12(2):47-51.
46. Murguía E, Ballardín M, Bonassi S, Rossi A, Barale R. Validation of micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes as early cancer risk biomarker in a nested case-control study. *Mutation Research*. 2008;639:27-34.
47. Murguía E, Maggini V, Barale R, Rossi A. Micronuclei, genetic polymorphisms and cardiovascular disease mortality in a nested case-control study Italy. *Mutation Research*. 2007:113-8.
48. Neri M, Ceppi M, Knudsen L, Franco D, Barale R, Putani R, et al. Baseline Micronuclei Frequency in Children: Estimates from Meta and Pooled Analyses. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(9):1226-9.
49. Norppa H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms. *Toxicology*. 2004;149:309-34.
50. Peace B, Succop P. Spontaneous micronucleus frequency and age: what are normal values? *Mutation Research*. 1999;425:225-30.

51. Pearce N, Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Why study socio-economic factors and cancer? *Social Inequalities and Cancer* Lyon: IARC Press. 1997;138.
52. Rodriguez R, Morales J, Encinas J, Trujillo Z, D'hyver C. *Geriatría*. 1 ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
53. Sellapa S, Balakrishnan M, Raman S, Palanisamy S. Induction of micronuclei in buccal mucosa on chewing a mixture of betel leaf, areca nut and tobacco. *Journal of Oral Science*. 2009;51(2):289-92.
54. Stich H, Stich W, Rosin M. The micronucleus test on exfoliated human cells. *Basic Life Science*. 1985;34:337-42.
55. Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. *Mutagenesis*. 2007;22(6):371-9.
56. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*. 2009;4(6):825-37.
57. Titenko-Holland N, Jacob R, Shang N, Balaraman A, Smith M. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. *Mutation Research*. 1998;417:101-14.
58. Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai Journal Medicine*. 2003;70:3-19.
59. Wang S, He X, Hong J. Human cytochrome P450 2S1: lack of activity in the metabolic activation of several cigarette smoke carcinogens and in the metabolism of nicotine. *Drug Metabolism Disposable*. 2005;33:336-40.
60. Widel M, Jedrus S, Owczarek S, Konopacka M, Lubecka B, Kolosza Z. The increment of micronucleus frequency in cervical carcinoma during irradiation in vivo

and its prognostic value for tumor radiocurability. *British Journal of Cancer*. 1999;80(10):1599-607.

61. Wogan G, Hecht S, Felton J, Conney A, Loeb L. Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biol*. 2004;14:473-86.

62. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2005;28(2):227-36.

13. ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
ÁREA ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio, yo _____, acepto a participar en la investigación "FRECUENCIA DE MICRONÚCLEOS EN CÉLULAS DE MUCOSA BUCAL EN ADULTOS MAYORES DEL INSTITUTO NACIONAL DE LAS PERSONAS ADULTAS MAYORES", y declaro que se me ha explicado que la misma tiene como fin: determinar la frecuencia de células micronucleadas en mucosa bucal, lo cual constituye un biomarcador de daño al material genético de las células, que a su vez se considera un marcador de envejecimiento acelerado. Además, se me ha asegurado que la muestra que aportaré implica riesgo mínimo para mi persona y que los resultados de este estudio serán manejados en forma profesional y confidencial y de ninguna manera se divulgarán mis datos particulares.

También se me ha informado que se me notificarán los resultados y que recibiré orientación para mejorar mis expectativas de vida. Además puedo abandonar el estudio en el momento que lo estime conveniente sin necesidad de dar explicaciones y sin compromiso alguno de mi parte.

Firma

Fecha

Anexo 2. Datos generales del paciente

Paciente no. _____

Fecha de la toma: _____

Nombre del paciente: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Edad: _____ Género: _____

Antecedentes personales no patológicos:

Antecedentes personales patológicos:

Antecedentes gineco-obstétricos:

Exposición a rayos X en el último mes:

Conteo de MN por 2000 células _____