

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 248

# **EL PELIGRO DE LAS RADIACIONES EN RELACION CON OTROS RIESGOS PARA LA SALUD**

**Tercer informe  
del Comité de Expertos en Radiaciones**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1962

## COMITE DE EXPERTOS EN RADIACIONES

Ginebra, 24-30 de octubre de 1961

### *Miembros :*

- Lord Adrian, O.M., The Master's Lodge, Trinity College, Cambridge, Inglaterra (*Presidente*)
- Dr. A. M. Brues, Director, Division of Biological and Medical Research, Argonne National Laboratory, Argonne, Illinois, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. L. T. Friberg, Profesor de Higiene, Instituto de Higiene, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Relator*)
- Dr. M. Hašek, Academia de Ciencias, Instituto de Biología, Praga, Checoslovaquia (*Vicepresidente*)
- Dr. E. E. Pochin, Medical Research Council Department of Clinical Research, University College Hospital Medical School, Londres, Inglaterra
- Dr. M. N. Rao, Profesor de Higiene Fisiológica e Industrial, All-India Institute of Hygiene and Public Health, Calcuta, India
- Dr. A. T. Sousha, Director del Departamento de Sanidad, Liga de los Estados Arabes, El Cairo, Provincia de Egipto, República Arabe Unida
- Dr. E. C. Vigliani, Professor de Medicina del Trabajo, Clinica del Lavoro, Universidad de Milán, Italia

### *Representantes de otras organizaciones :*

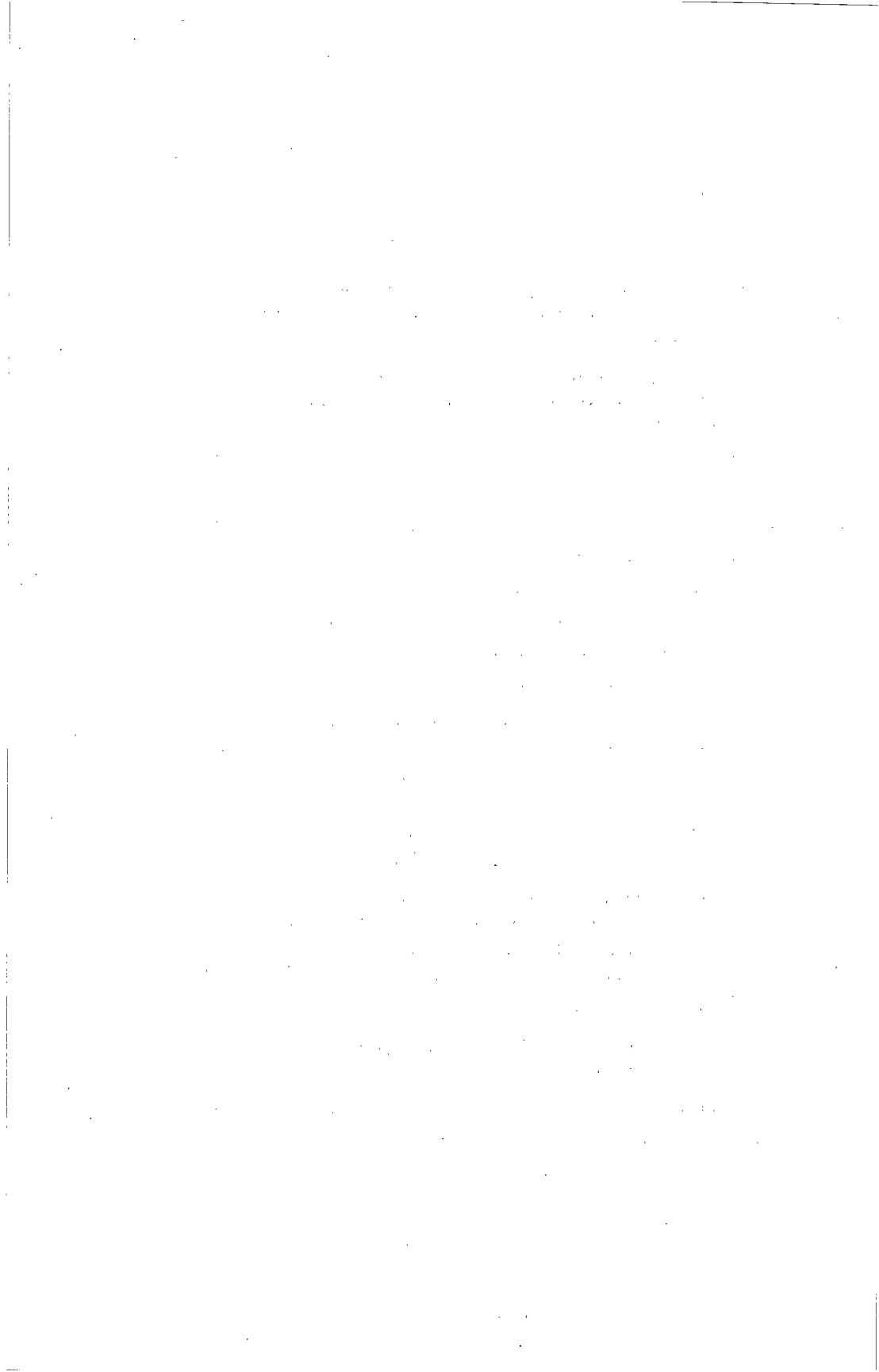
- Dr. H. Cember, División de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Organización Internacional del Trabajo, Ginebra, Suiza
- Dr. H. T. Daw, División de Salud, Seguridad y Eliminación de Desechos Radiactivos, Organismo Internacional de Energía Atómica, Viena, Austria
- Dr. F. Sella, Secretario, Comité Científico para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas, Naciones Unidas, Nueva York, Estados Unidos de América
- Dr. A. H. Wolff, Consultor, Subdivisión de la Energía Atómica, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, Italia

### *Secretaría :*

- Dr. R. L. Dobson, Jefe del Servicio de Radiaciones e Isótopos, OMS (*Secretario*)
- Dr. H. Hardy, Medical Department, Occupational Medical Service, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. F. H. Sobels, Profesor de Radiogenética, Departamento de Radiogenética, Universidad Nacional de Leiden, Leiden, Países Bajos (*Consultor*)

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	6
2. Diferencias entre el estudio de los peligros originados por las radiaciones y el de los causados por las sustancias tóxicas . . . . .	9
3. Analogías y diferencias entre los efectos tóxicos de origen químico y las lesiones producidas por radiaciones . . . . .	11
3.1 Exposición profesional . . . . .	12
3.2 Peligros para la población general . . . . .	14
4. Carcinogénesis . . . . .	18
4.1 Causas naturales . . . . .	20
4.2 Causas profesionales . . . . .	21
4.3 Peligros inherentes a las actuales formas de vida . . . . .	22
4.4 Peligros de carácter individual . . . . .	23
4.5 Observaciones generales . . . . .	25
5. Efectos genéticos de las radiaciones, de las sustancias químicas y de la temperatura . . . . .	26
5.1 Enfermedades y anomalías hereditarias en el hombre . . . . .	27
5.2 Efectos mutágenos de las radiaciones . . . . .	29
5.3 Efectos genéticos de las sustancias químicas . . . . .	30
5.4 Sustancias potencialmente mutágenas presentes en el medio humano . . . . .	36
5.5 Temperatura de las gónadas y frecuencia de las mutaciones . . . . .	38
5.6 Observaciones generales . . . . .	38
6. La disminución de la vida media y el problema del envejecimiento . . . . .	39
7. Resumen . . . . .	41
8. Recomendaciones . . . . .	42



## **EL PELIGRO DE LAS RADIACIONES EN RELACION CON OTROS RIESGOS PARA LA SALUD**

**Tercer informe  
del Comité de Expertos en Radiaciones**

El Comité de Expertos en Radiaciones se reunió en Ginebra del 24 al 30 de octubre de 1961. En nombre del Director General, el Dr. F. Grundy, Subdirector General, declaró abierta la reunión y dio la bienvenida a los miembros del Comité y a los representantes de las organizaciones internacionales. Se refirió después a las dificultades con que tropiezan las autoridades sanitarias cuando tratan de integrar satisfactoriamente las medidas de protección contra las radiaciones en los programas de salud pública. Durante los últimos años se han estudiado con gran interés los distintos aspectos del problema de las radiaciones, y por ello a veces resulta difícil otorgarle el lugar que le corresponde en relación con los restantes peligros que amenazan a la salud pública. La protección contra los peligros derivados de las radiaciones constituye evidentemente una parte importante de la actividad sanitaria; sin embargo, importa también aprovechar los conocimientos obtenidos en los numerosos y detenidos estudios sobre las radiaciones para proteger a la humanidad de otros peligros sanitarios no menos graves.

Para conseguir una imagen objetiva del problema sería muy útil contrastar los conocimientos actuales sobre los efectos somáticos y genéticos de las radiaciones ionizantes con los datos relativos a las propiedades tóxicas, carcinogénicas o mutágenas de otros agentes y sustancias presentes en nuestro medio ambiente. El Dr. Grundy subrayó que tal estudio de conjunto exige la contribución de expertos en numerosas disciplinas científicas, y éste es el motivo de que en el Comité figuren especialistas en ciencias tan distintas como la biología, la genética, la fisiología, la medicina del trabajo, la sanidad, la radiobiología y la toxicología.

El Comité eligió Presidente a Lord Adrian, Vicepresidente al Dr. M. Hašek, y Relatores al Dr. A. M. Brues y al Dr. L. T. Friberg.

## 1. INTRODUCCION

La humanidad ha estado expuesta a lo largo de su historia a numerosos peligros procedentes de su medio ambiente, a muchos de los cuales se ha conseguido adaptar a través de los siglos. En los últimos años, sin embargo, los peligros de las radiaciones ionizantes suscitan una inquietud especial, debido en parte a las numerosas alteraciones malignas y de otro tipo que puede provocar la irradiación — a veces después de un prolongado periodo de latencia o incluso al cabo de varias generaciones, como en el caso de los efectos genéticos — y en parte a la cada vez más intensa y generalizada exposición de las poblaciones a las lluvias radiactivas y a otras fuentes artificiales de radiactividad.

No puede hacerse un estudio objetivo de los peligros de las radiaciones ionizantes si al mismo tiempo no se otorga la debida importancia a los aspectos beneficiosos de numerosos métodos generadores de la irradiación; no hay duda alguna de que los beneficios obtenidos por el empleo correcto de las radiaciones en el diagnóstico y la terapéutica superan considerablemente a los peligros y que, si se adoptan las medidas de protección apropiadas, el empleo de las sustancias radiactivas y la utilización pacífica de la energía nuclear representan considerables progresos técnicos.

Parece pues conveniente comparar los peligros de las radiaciones con otros riesgos que amenazan a la vida y la salud, sobre todo si la comparación se hace en escala mundial y se insiste en los peligros derivados de la acción del hombre. Por desgracia, no se dispone de estadísticas demográficas válidas sobre muchos países, pues las existentes solo abarcan el 40% aproximadamente de la población mundial; en general, las estadísticas sanitarias más deficientes corresponden a los países menos desarrollados, donde, si bien las enfermedades transmisibles y la malnutrición representan en la actualidad los problemas sanitarios más graves, los peligros derivados de las actividades humanas asociadas con la industrialización, y sobre todo con el empleo de las radiaciones ionizantes y de la energía nuclear, tienden probablemente a aumentar. La mortalidad infantil en esos países es elevada; la malnutrición, el paludismo, la lepra, la filariasis, la bilharziasis y el tracoma son las causas principales de morbilidad y mortalidad. El cuadro 1 muestra la frecuencia aproximada de algunas de estas enfermedades.

En los países de mayor desarrollo industrial, las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias malignas y las afecciones respiratorias son la causa del 60% aproximadamente de todas las defunciones. Las enfermedades cardiovasculares representan en casi todos ellos la causa principal de mortalidad, pues provocan desde la cuarta parte hasta más de un tercio

CUADRO 1. FRECUENCIA GLOBAL DE ALGUNAS ENFERMEDADES CARACTERISTICAS DE LOS PAISES EN VIAS DE DESARROLLO <sup>1</sup>

Enfermedad	Número aproximado de enfermos en el mundo (millones)
Tracoma	400
Filariasis	300
Paludismo	200
Bocio	200
Bilharziasis	150
Pian	50
Lepra	10

de todas las defunciones; por lo general, las neoplasias malignas ocupan el segundo lugar (cuadro 2). No hay que olvidar, sin embargo, que la mortalidad por estas causas se registra sobre todo en las personas de edad avanzada.

CUADRO 2. TASAS DE MORTALIDAD POR 100 000 HABITANTES CLASIFICADAS POR CAUSAS Y PAISES (1959) <sup>2</sup>

	Austria	Francia	Inglaterra y Gales	Suiza	Guatemala	EE.UU.
Mortalidad total	1248	1121	1163	950	1725	942
Neoplasias	249	193	214	192	24	147
Enfermedades cardiovasculares	469	347	535	403	38	471
Afecciones respiratorias	91	76	148	46	407	41

Los peligros sanitarios que entrañan ciertas actividades humanas, sean de origen reciente o conocidos de antiguo, deben examinarse pues en relación con el conjunto de causas conocidas o desconocidas de morbilidad y, por extensión, con la totalidad de la medicina. Mientras que los peligros de origen artificial sólo son responsables de una pequeña proporción del total de enfermedades en los países menos desarrollados, en los de mayor desarrollo se convierten en la causa de un elevado número de enfermedades y muertes. En muchos de estos últimos, los accidentes ocupan el tercer lugar entre las principales causas de defunción y constituyen la causa más importante entre los individuos más jóvenes y productivos (cuadro 3).

<sup>1</sup> Tomado de Swaroop, S. (1960) The Health Aspects of World Population, *Roy. Soc. Hlth J.*, **80**, 238.

<sup>2</sup> United Nations Demographic Yearbook, 1960; *Annuaire démographique des Nations Unies*, 1960.

CUADRO 3. CALCULO DE LOS AÑOS DE VIDA PERDIDOS A CONSECUENCIA DE LAS CINCO CAUSAS PRINCIPALES DE DEFUNCION EN EL GRUPO DE EDAD DE 20 A 29 AÑOS (ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, 1955) <sup>1</sup>

Causa de defunción	Número de defunciones	Años de vida perdidos
Accidentes de toda clase	12 646	634 498
Accidentes causados por vehículos de motor	8 401	421 460
Tumores malignos	2 765	136 629
Cardiopatías	1 993	98 067
Homicidios	1 883	93 452
Suicidios	1 485	73 361
Todas las causas restantes	8 761	434 489
Total	29 533	1 470 496

Conviene observar, no obstante, que el empleo de nuevos materiales y métodos, a pesar de suscitar en muchos casos peligros hasta ahora desconocidos, ha coincidido con un aumento constante y rápido del grado de salud y de la expectativa de vida de las poblaciones (cuadro 4).

CUADRO 4. EXPECTATIVA DE VIDA AL NACER EN ALGUNOS PAISES <sup>2</sup>

	Varones	Hembras
Japón		
1899-1903	44,0	44,9
1959	65,2	69,9
Suecia		
1901-1910	54,5	57,0
1957	70,8	74,3
Estados Unidos de América		
1900-1902	47,9	50,7
1958	66,4	72,7

Sería ocioso insistir sobre la complejidad del tema estudiado, pues es evidente que plantea un número casi ilimitado de problemas acerca de la relación entre el hombre y su medio. Es punto menos que imposible evaluar con precisión la importancia relativa de los distintos peligros,

<sup>1</sup> Tomado de: United States Department of Health, Education and Welfare, Division of Special Health Services (1958) *Accident injury statistics*, Washington, D.C.

<sup>2</sup> Según datos tomados de: United Nations Demographic Yearbook, 1948 y 1960; *Annuaire démographique des Nations Unies*, 1948 y 1960.

toda vez que cualquier variación de ciertos factores fundamentales (hábitos sociales o incluso detalles semánticos) puede tener efectos muy acusados. Sin embargo, no cabe duda de que una evaluación de ese género es sumamente necesaria. Si bien es cierto que es preciso evitar a todo trance un temor excesivo a las radiaciones, no lo es menos que conviene aprovechar al máximo los conocimientos obtenidos en los detenidos estudios realizados hasta la fecha sobre ese problema para apreciar la importancia que tienen para la salud otros peligros parecidos de la misma o incluso de mayor gravedad.

Toda evaluación de la gravedad relativa de los factores que ejercen un efecto perjudicial sobre la salud del hombre se ha de basar no sólo en la posibilidad de atenuar su acción, sino también en una información cuantitativa sobre la difusión actual o futura de cada uno de esos agentes en el medio ambiente y sobre la frecuencia de los efectos nocivos que produce. El ideal es que todas las decisiones que se adopten en relación con la exposición del individuo o de población estén fundadas en un conocimiento exacto de la naturaleza y la frecuencia de los efectos producidos. Desgraciadamente se carece de datos sobre un gran número de peligros, y por ello el presente informe sólo se refiere a un grupo de agentes químicos y físicos, entre los que figuran las radiaciones ionizantes, que parecen exigir un estudio especial por ser de aparición reciente o gozar cada vez de mayor difusión.

## **2. DIFERENCIAS ENTRE EL ESTUDIO DE LOS PELIGROS ORIGINADOS POR LAS RADIACIONES Y EL DE LOS CAUSADOS POR LAS SUSTANCIAS TOXICAS**

Al estudiar los problemas de higiene y seguridad de las personas que pueden estar expuestas a las sustancias tóxicas hay que plantearse la siguiente pregunta: « ¿Hasta qué punto son peligrosos estos productos ? » En el caso de las numerosas sustancias tóxicas a las que el hombre está expuesto por su profesión o por su medio ambiente, se admitió hace ya años que para cada sustancia existe un nivel por debajo del cual no se observan efectos nocivos;<sup>1</sup> así, la pregunta habitual era la siguiente: « ¿Cuál es la menor cantidad de sustancia capaz de producir efectos perjudiciales ? » Esta cantidad recibió el nombre de dosis umbral.

<sup>1</sup> El empleo del término « efecto » al tratar de los resultados de la exposición a las radiaciones o a las sustancias tóxicas puede dar lugar a ciertas confusiones. Conviene aclarar que un « efecto » no es siempre perjudicial y que, incluso las palabras nocivo, perjudicial o incapacitante, utilizadas para describir el efecto, no implican necesariamente una pérdida permanente de la capacidad biológica, social, profesional o de otro tipo.

A medida que las investigaciones clínicas y los estudios epidemiológicos y experimentales han ido enriqueciendo el caudal de nuestros conocimientos sobre los riesgos de intoxicación, diversos comités nacionales e internacionales creados al efecto se han encargado de formular principios, criterios y normas relativos a las dosis de exposición inocuas. Para fijar los límites de inocuidad, dichos comités se basaban, siempre que era posible, en la observación clínica de los enfermos, completando esos datos con los resultados de los ensayos en el animal; si no se disponía ni siquiera de datos procedentes de la experimentación animal, los cálculos se hacían por comparación con los productos tóxicos dotados de propiedades químicas análogas o afines. El concepto de nivel de exposición inocuo o admisible se basaba en un principio en la hipótesis de que los efectos iniciales no aparecían mientras no se rebasaba la dosis umbral. Pero al aumentar los conocimientos relativos a las distintas sustancias tóxicas se observó que mucho tiempo después de la exposición a dosis consideradas como inocuas — de berilio por ejemplo — aparecían efectos tóxicos tardíos. De este modo se planteó la necesidad de revisar y rebajar muchas de las dosis máximas recomendadas.

Durante los últimos años se ha adoptado un punto de vista más prudente con respecto a la protección contra las radiaciones y se ha pensado que para ciertos efectos biológicos, como los cambios genéticos, la relación entre la dosis y el efecto no sólo carece de umbral, sino que es lineal. Pero como el hombre no está dispuesto a renunciar al empleo de las radiaciones ionizantes y a las posibilidades de la energía nuclear, el problema consiste en limitar el peligro a un nivel « admisible » para el individuo y la población. Este concepto de « peligro admisible » es el empleado corrientemente en la protección contra las radiaciones.

En lo que se refiere a la irradiación de origen profesional, la dosis admisible individual se define así:

« es aquella que, acumulada durante largo tiempo o resultante de una sola exposición, no entrafía, según los conocimientos actuales, más que una probabilidad insignificante de lesiones somáticas o genéticas graves; de ordinario, sus efectos son tan leves que ni la persona expuesta ni las autoridades médicas competentes podrían considerarlos como algo inaceptable » <sup>1</sup>

En la práctica se admite que la tolerancia a las radiaciones varía de unos grupos de población a otros y esa diferencia justifica sobradamente, por ejemplo, el que se someta las personas que por su profesión están más expuestas a una selección y a una vigilancia dosimétrica y médica especial.

Aunque no pueden extraerse conceptos totalmente comparables del

<sup>1</sup> Comisión Internacional de Protección contra las Radiaciones (1959) *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection adopted September 9, 1958*, Londres, Pergamon Press, pág. xix.

campo de la toxicología, un comité creado por la Comisión Permanente y Asociación Internacional para la Medicina del Trabajo con el fin de estudiar las concentraciones máximas admisibles, declaró en 1959 que: « la concentración máxima admisible de una sustancia equivale a la concentración media en el aire que, según las pruebas más sensibles admitidas en el plano internacional, no produce signos o síntomas de enfermedad o incapacidad en ningún trabajador, salvo en el caso de individuos hipersensibles, ni en el curso de la jornada de trabajo ni al cabo del tiempo »<sup>1</sup>. Esta concentración se considera en algunos países como el valor umbral límite.

Las concentraciones máximas admisibles para los productos no radiactivos se basan generalmente en este concepto de dosis umbral; la actitud de extrema prudencia seguida en materia de protección contra las radiaciones no siempre se ha manifestado en lo referente a la adopción de concentraciones máximas admisibles para las sustancias tóxicas no radiactivas, aunque forzoso es reconocer que existe una preocupación creciente ante la posibilidad de que la exposición a dosis pequeñas y hasta subliminales de estas sustancias tenga efectos tardíos de carácter carcinogénico o mutágeno.

La entrada espectacular de las cuestiones de energía atómica en el acervo de conocimientos del gran público, así como los progresos ulteriores registrados en esta materia, han desencadenado en todo el mundo reacciones de temor y ansiedad mucho más intensas que las producidas por cualquier otro avance técnico de primera importancia. Como consecuencia, los estudios teóricos y prácticos sobre los efectos biológicos de las radiaciones han recibido un gran impulso. Las investigaciones realizadas sobre el mecanismo, la naturaleza y la prevención de las lesiones radiológicas son hoy mucho más numerosas que las relativas a cualquier otro agente tóxico. Sin embargo, a medida que aumentan nuestros conocimientos sobre los efectos larvados de las sustancias tóxicas no radiactivas se pone de relieve con mayor claridad la necesidad de remozar las ideas clásicas sobre los peligros de estos agentes.

### **3. ANALOGÍAS Y DIFERENCIAS ENTRE LOS EFECTOS TOXICOS DE ORIGEN QUIMICO Y LAS LESIONES PRODUCIDAS POR RADIACIONES**

Toda exposición intensa, tanto a una sustancia química tóxica como a las radiaciones, puede producir lesiones graves e incluso la muerte. El número de lesiones causadas por los productos tóxicos y los accidentes

<sup>1</sup> Traducción de la Secretaría de la OMS.

en general es mucho mayor, sin embargo, que el de las originadas por las radiaciones ionizantes. Entre los productos orgánicos e inorgánicos que se utilizan en la industria o se encuentran en el medio ambiente, son muchos los que pueden producir lesiones; la mayoría de las lesiones registradas se deben en efecto a la exposición en el medio industrial. La irradiación profesional o terapéutica puede causar también lesiones específicas, pero la frecuencia de éstas ha disminuido en los últimos años a medida que se ha ido conociendo mejor la existencia de ese peligro. La experiencia muestra que la exposición a ciertas dosis de radiaciones o a determinadas sustancias utilizadas en la industria puede provocar lesiones en los distintos tejidos, tales como los órganos hematopoyéticos, los ojos, la piel, los pulmones, los huesos, etc. Aunque no todas, algunas de las lesiones producidas por agentes tóxicos son equiparables a las provocadas por las radiaciones; en el cuadro 5 se dan algunos ejemplos de tales lesiones con sus correspondientes causas.

Por desgracia no se poseen datos fidedignos sobre la amplitud de los peligros derivados de las sustancias tóxicas en los distintos países; por consiguiente, y a pesar de los numerosos ejemplos que podrían aducirse sobre la frecuencia y diversidad de estos riesgos, solamente se han elegido unos pocos con el fin de mostrar las variadas situaciones que se pueden producir.

### 3.1 Exposición profesional

Los datos recogidos en Alemania indican que cada año se producen de 3.000 a 4.000 casos nuevos de silicosis en las minas de carbón; sólo en la región del Ruhr existen 400.000 mineros del carbón, de los que 40.000 reciben indemnizaciones por neumoconiosis. Se calcula que en Italia unas 80.000 personas están realmente expuestas a la silicosis, y en 18 años, 16.000 individuos han recibido indemnizaciones por esta causa. Si estas consideraciones se extienden a todos los países se puede afirmar que en los últimos cien años se han producido cientos de miles de casos mortales de silicosis.

Una encuesta efectuada en Italia septentrional en 1939 puso de manifiesto la existencia de 82 casos de asbestosis entre 400 obreros que durante más de cinco años habían estado expuestos a una concentración de polvo de amianto superior a 1.000 partículas por  $\text{cm}^3$ ; en aquella época se encontró aproximadamente la misma frecuencia de casos en las fábricas de amianto de los Estados Unidos.

Por lo que se refiere a los metales, sabido es que durante los últimos cincuenta años el plomo ha producido varios miles de intoxicaciones mortales; en una clínica italiana encargada de este tipo de vigilancia se

CUADRO 5. LESIONES PROVOCADAS POR AGENTES TOXICOS ANALOGAS EN CIERTO MODO A LAS CAUSADAS POR LAS RADIACIONES

Organo	Lesión	Causa
Ojo	Catarata	Calor Ondas radioeléctricas de frecuencia ultra-elevada
Piel	Eritema Hiperqueratosis Lesiones precancerosas Cáncer  Alopecia	Numerosas sustancias irritantes  Arsénico Alquitrán Alquitrán  Hidrocarburos policíclicos Hidrocarburos alifáticos de elevado punto de ebullición Aceite de parafina bruto Arsénico  Talio
Pulmón	Fibrosis Cáncer	Polvos fibrógenos  Níquel, cromo, amianto
Sangre	Anemia  Trastornos de la coagulación  Leucemia	Arsina Plomo Benzol Compuestos aromáticos nitrados y aminados  Tierras raras (en los animales exclusivamente)  Benzol
Huesos	Osteitis  Sarcoma	Fósforo Fluoruros  Berilio (en los animales exclusivamente)

descubren todavía unos 40 o 50 casos de saturnismo al año. Es probable que cada año se produzcan en todo el mundo varios miles de casos de saturnismo de origen profesional.

A raíz de un detenido estudio realizado en una industria algodonera, se ha llegado a la conclusión de que la bronquitis crónica y el enfisema consecutivos a la inhalación del polvo del algodón (bisinosis) constituyen enfermedades muy frecuentes entre los cardadores. En Inglaterra, unos 100 obreros incapacitados por la bisinosis reciben prestaciones cada año. Aunque en menor escala, también se registran casos de bisinosis en la industria algodonera de otros muchos países.

Durante la segunda guerra mundial y en los años de postguerra murieron varias docenas de obreros en las fábricas de dinamita, con la particularidad de que la muerte se producía de una manera repentina al reanudar el

trabajo los lunes o después de una ausencia de uno o dos días; este fenómeno, conocido por « la muerte del lunes por la mañana » se atribuyó a la inhalación de vapores de nitroglicol y dinitroglicol.

De 1940 a 1945 se produjeron centenares de casos de intoxicación por el disulfuro de carbono en las fábricas de viscosa de Europa. La exposición a una concentración en el aire superior a 1mg/litro provoca síntomas de polineuritis en un plazo de pocas semanas o meses, mientras que las concentraciones de 0,2 a 1 mg/litro sólo producen la aparición de síntomas a cabo de varios meses o un par de años. Las concentraciones inferiores a 0,1 mg/litro no producen síntoma alguno, pero los obreros expuestos a ellas durante 10 a 20 años parece que muestran una incidencia mayor de encefalopatías vasculares y lesiones renales.

### 3.2 Peligros para la población general

Se agrupan bajo este epígrafe los peligros engendrados por la contaminación del aire, de los alimentos y del agua. Algunas de las sustancias a las que están expuestos los residentes en zonas urbanas industrializadas proceden de diversas actividades laborales; otras, en cambio, pertenecen al « medio natural » y son así comparables a la radiactividad natural ambiente. Por ejemplo, el plomo se encuentra en la corteza terrestre, pero como también se utiliza en numerosos procesos industriales y entra en la composición de determinados carburantes (el consumo ha pasado de unos centenares de miles de kgs en 1926 a más de 2.000.000 de kgs en 1958), ocasiona una marcada contaminación del aire, los alimentos y el agua. En 1959, Tipton efectuó en dos ciudades de los Estados Unidos un estudio sobre el almacenamiento de distintos metales en los tejidos humanos; para ello investigó por métodos espectrográficos la presencia de 17 metales en el organismo de 121 adultos no expuestos por su profesión a esas sustancias. De ese modo pudo comprobar que algunos metales se depositaban en diferentes órganos. Por ejemplo, un gramo de ceniza de los riñones contenía unos 3.000 µg de cadmio y unos 100 µg de plomo; por otra parte, el contenido de aluminio en las cenizas de los pulmones pasaba de menos de 100 µg por g en los niños a unos 1.000 µg en los adultos. Sin embargo, hasta ahora no se ha probado que tal acumulación de metales llegue a producir con el tiempo efectos patológicos.

#### 3.2.1. Contaminación de la atmósfera

La lista de contaminantes del aire es muy extensa en los países de gran desarrollo industrial en los que el tráfico automóvil es muy denso y se consumen grandes cantidades de carbón para la calefacción doméstica. Las zonas rurales tampoco están exentas de ese riesgo de contaminación

desde que los plaguicidas son objeto de un empleo generalizado. El uso de unas u otras técnicas determina considerables variaciones en la concentración de los contaminantes y en la nocividad consiguiente para la población, los animales y las plantas.

Algunos datos permiten ya evaluar estos peligros <sup>1</sup> y es de esperar que más adelante se dispondrá de una información más completa. En el año 1952, la combinación de humos ricos en diversas sustancias químicas con una densa niebla causó en Londres, en 7 días solamente, 4.000 defunciones que normalmente no se habrían registrado en esa época del año. El estudio de este episodio marca un jalón en las investigaciones sobre la contaminación de la atmósfera. El aumento de la mortalidad se interpretó como un fenómeno debido en gran parte a la acción de los contaminantes sobre las personas enfermas o ancianas. La concentración de los contaminantes era muy pequeña, pues en la mayoría de los casos no pasaba de una partícula de sustancia por cada millón de partículas de aire. Aunque se ignora la patogenia de las enfermedades observadas, es probable que en ellas hayan intervenido varios agentes asociados, y en especial, el dióxido de azufre, el ácido sulfúrico y el dióxido de nitrógeno.

En algunas zonas, como en Los Angeles, se concede importancia a la contaminación del aire por el ozono; este gas, producido por la acción de la luz solar sobre los productos de combustión y por la ionización del aire, es un oxidante energético que afecta directamente a la función de los pulmones.

Quizá las consecuencias más graves de la exposición prolongada al aire ligeramente contaminado de las ciudades sean los efectos sobre el aparato respiratorio. Como en la sección 4 se trata de la relación entre la contaminación de la atmósfera y el cáncer de pulmón y en la 5 de los posibles efectos genéticos, nos limitaremos a indicar aquí que la frecuencia de algunas enfermedades pulmonares, sobre todo de la bronquitis crónica y del enfisema, parece ser mayor en las zonas donde el aire está muy contaminado. Se ha afirmado, por ejemplo, que en Inglaterra se cuentan por millares los casos mortales de bronquitis crónica producidos por las sustancias irritantes del aire.

La tasa de mortalidad por neumonía se ha cuadruplicado en una aldea noruega desde que entró en funcionamiento una fábrica de ferromanganeso. Tanto la aldea como la fábrica estaban situadas en el extremo del fiordo, por lo que el humo de las chimeneas se esparcía sobre todas las viviendas. Un brote análogo de neumonía se observó en otra colectividad residente en un valle a partir del momento en que la acería local comenzó a producir ferromanganeso.

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud (1961) *Contaminación de la atmósfera*, Ginebra (*Serie de Monografías*, N° 46).

La exposición a concentraciones variables de óxido de carbono durante breves periodos, por ejemplo, al pasar por un túnel de carretera o al utilizar sistemas de calefacción defectuosos, representa también un riesgo. Como la afinidad de la hemoglobina por el óxido de carbono es 300 veces mayor que por el oxígeno, la concentración del gas tóxico en el aire puede alcanzar pronto el punto crítico, sobre todo para los enfermos. Probablemente el número de intoxicaciones accidentales en el hogar supera con mucho al de intoxicaciones profesionales, que no obstante se pueden evaluar en varios miles por año en el todo el mundo.

### 3.2.2 Contaminación y adulteración de los alimentos y del agua

El empleo creciente de las pulverizaciones de plaguicidas en las zonas agrícolas ha creado un peligro para la salud, cuya amplitud constituye todavía una incógnita. Los dos grupos principales de estas sustancias son: los fosfatos orgánicos, que actúan sobre el sistema nervioso, y los hidrocarburos clorados, cuya acción se desarrolla sobre el sistema nervioso y otros órganos.

Por lo que se refiere a los alimentos, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ha examinado ya los peligros de carcinogénesis que entrañan los aditivos alimentarios<sup>1</sup>; existen además diversas publicaciones en las que se trata de las sustancias tóxicas existentes en los alimentos que pueden causar lesiones curables o permanentes, o incluso la muerte. Se han publicado estudios muy completos sobre la intoxicación arsenical producida por la aplicación de pulverizaciones de arseniato de plomo en los viñedos y los árboles frutales. Los trastornos observados en muchas personas que ingieren vino procedente de uvas contaminadas con ese plaguicida parecen deberse a la asociación de los efectos del alcohol con la acción tóxica del arsénico.

La adición de triortocresilfosfato a los alimentos ha producido lesiones e invalideces graves; hace menos de cuatro años, 4.000 personas sufrieron intoxicaciones en Marruecos al cocinar los alimentos con un aceite que contenía un producto utilizado en los motores de aviación. Este suceso prueba que la adulteración de los alimentos representa un peligro de intoxicación para la población de cualquier país. Los ejemplos citados se refieren a intoxicaciones con dosis altas, pero también se registran intoxicaciones importantes por alimentos contaminados con cantidades mucho menores. Hace pocos años, por ejemplo, alrededor de treinta escolares sicilianos sufrieron cólicos abdominales en el espacio de unas semanas; algunos de ellos fueron operados con el diagnóstico de apendicitis antes de llegar al diagnóstico correcto de cólico saturnino; la intoxicación se

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1961, 220.

debió al empleo de utensilios de cocina revestidos de una capa de estaño que contenía plomo. También pueden citarse a este respecto los numerosos casos de niños intoxicados al ingerir el plomo contenido en la pintura de sus juguetes, cunas o viviendas. El problema planteado por el saturnismo infantil es importante, pues no hay que olvidar que el plomo puede lesionar el tejido cerebral y ser causa de idiocia y ceguera. Por estas razones se impone también la necesidad de estudiar los posibles efectos nocivos de las pequeñas dosis de plomo.

El problema de la contaminación bacteriana del agua ha sido y es objeto de una constante atención; igualmente se estudia la contaminación del agua con los productos químicos procedentes de operaciones industriales o con los utilizados para ablandarla y purificarla. En este sentido es importante tener en cuenta que el empleo del etilendiaminotetracetato sódico (edetato sódico) para ablandar el agua puede tener un efecto nocivo en los niños y los enfermos renales debido a su acción quelante; este producto, en efecto, puede sustraer al organismo cantidades importantes de algunos metales pesados esenciales. También se ha observado que, a ciertas dosis, el edetato cálcico ejerce una acción tóxica sobre el riñón. Aunque la concentración de plomo existente en el agua es muy pequeña, comparada con la que alcanzan en conjunto todos los demás contaminantes, conviene resaltar que la presencia de esta sustancia es constante en las aguas de numerosas regiones; además, el empleo de tuberías de plomo en las redes de distribución contribuye a aumentar la concentración de este metal en el agua.

La presencia, en las aguas naturales de algunas regiones, de concentraciones tóxicas de ciertas sustancias plantea un importante problema; desde el agua y el suelo pasan tales sustancias a los vegetales y los animales, y de éstos a los alimentos. Se pueden citar dos ejemplos muy expresivos: la constitución geológica de ciertas regiones determina una elevada concentración de fluoruros en el suelo, concentración que puede alcanzar un nivel tóxico en el agua utilizada para beber y en los alimentos; a este respecto, los estudios epidemiológicos efectuados en algunas regiones, por ejemplo, en Nellore (Estado de Andhra Pradesh, India) han revelado la existencia de lesiones dentarias y óseas en las personas y los animales. La acumulación de selenio en el suelo de algunas regiones se ha traducido también en la aparición de efectos tóxicos peculiares; en ciertas zonas de los Estados Unidos se ha observado y estudiado una enfermedad (« alkali disease ») que aparece en el ganado vacuno que pasta en las zonas donde el agua y el suelo son ricos en selenio. Los animales y las personas de estas regiones eliminan por la orina cantidades considerables de selenio y ciertos datos indican que esta sustancia produce en ellos efectos tóxicos.

De lo dicho se desprende que las sustancias tóxicas a las que está expuesto el hombre en la industria o en el medio ambiente pueden producir

enfermedades bien definidas, y que los peligros de esta naturaleza son más frecuentes que los provocados por las radiaciones. La existencia de miles de productos tóxicos justifica plenamente esta diferencia de frecuencia; lo que es verdaderamente extraño es que hasta ahora se haya dedicado mucha menos atención a las lesiones de origen tóxico que al estudio de las radiolesiones.

#### 4. CARCINOGENESIS

El riesgo de aparición de enfermedades malignas, como el cáncer o las leucemias, ocupa un destacado lugar en todo estudio de los peligros provocados por las sustancias tóxicas y las radiaciones. Como las enfermedades malignas pueden aparecer años después de la intervención del agente nocivo y sólo en una pequeña proporción de las personas expuestas, no es extraño que muchas veces resulte difícil precisar si un agente tiene o no efectos cancerígenos o leucemógenos, tanto más cuanto que las enfermedades malignas también aparecen en personas que nunca han estado expuestas a tales agentes y de una forma aparentemente « espontánea ».

En ciertos casos, sobre todo en algunos tipos de neoplasias de la infancia, parece ser que la enfermedad maligna es el resultado de factores hereditarios y que los agentes cancerígenos carecen de importancia en su génesis. El retinoblastoma, por ejemplo, está determinado al parecer por un sólo factor genético. Otras neoplasias se desarrollan sobre anomalías « precancerosas » congénitas, como sucede con el xeroderma pigmentosum y la poliposis intestinal. Los individuos jóvenes de algunas tribus africanas padecen determinados tipos de neoplasias, como el condrosarcoma y el sarcoma de Kaposi, que en otras poblaciones son muy raros.

Otros tumores, en cambio, son evidentemente el resultado de la exposición a agentes cancerígenos; tal es el caso de numerosos tipos de neoplasias humanas de origen profesional y de los tumores experimentales provocados con ciertos agentes físicos y con numerosos productos químicos en los animales de laboratorio. Las radiaciones ionizantes y los rayos ultravioleta, así como algunos hidrocarburos especiales, constituyen excelentes ejemplos de agentes productores de tumores experimentales.

Entre ambos extremos se encuentran la gran mayoría de los tumores, cuya aparición no se puede atribuir a una sola causa conocida. El estado general del tejido donde se implanta el tumor parece desempeñar un importante papel como factor predisponente; ello lleva automáticamente a pensar en la intervención de otros factores, como el equilibrio endocrino y determinadas alteraciones generales de los tejidos. Como ejemplo de la influencia de estas alteraciones predisponentes se puede

citar el caso del cáncer hepático del hombre, que es la secuela frecuente de una cirrosis producida por el alcohol o el tetracloruro de carbono; también en el caso de los animales de experimentación, la introducción de una placa de material plástico en un tejido sano puede provocar una malignización. Es evidente que en muchos casos intervienen simultáneamente numerosos factores etiológicos. Algunos productos, como el uretano, determinan únicamente una fase inicial de la cancerogénesis, mientras que otros, como el aceite de croton, sólo influyen en el desarrollo de los tumores cuando éstos han rebasado la etapa inicial. Los productos cancerígenos más potentes, como las radiaciones y algunos hidrocarburos, parecen capaces de provocar ambos efectos.

La incidencia global del « cáncer espontáneo » aumenta con la edad; no obstante, se desconoce en qué medida ese incremento se debe a la acumulación de efectos de los agentes cancerígenos externos y a las transformaciones tisulares propias del envejecimiento.

Como es natural, la posibilidad de que una pequeña dosis del agente cancerígeno (dosis bajas de irradiación o de sustancias químicas cancerígenas) sea capaz de provocar la aparición de una enfermedad maligna en una proporción reducida de individuos ha suscitado gran interés. Desgraciadamente, en lo que se refiere al hombre, ni la experimentación directa ni las observaciones clínicas que hasta el momento se han podido realizar permiten resolver este problema, ni siquiera en un sentido puramente cualitativo. El aumento de los conocimientos sobre el mecanismo íntimo de la malignización proporcionará probablemente la solución del enigma.

Aún complica más el problema la existencia de virus que, al menos en algunas especies huéspedes, pueden favorecer la aparición de un tumor después de un largo periodo de latencia. En algunos casos, los virus producen únicamente lesiones no malignas sobre las cuales se puede desarrollar el cáncer. Numerosos agentes cancerígenos son capaces también de provocar mutaciones genéticas y es probable que una mutación análoga de las células somáticas sea una de las fases previas indispensables para la aparición de ciertas alteraciones tisulares malignas. En fecha reciente se han formulado distintas teorías e hipótesis, pero todas ellas conducen a resultados muy distintos en lo que se refiere a las dosis necesarias para provocar la aparición de una pequeña proporción de tumores malignos (por ejemplo, un caso por millón de personas). Las hipótesis emitidas tienden a ser mucho más restrictivas en el caso de las radiaciones que en el terreno de la toxicología.

Los estudios demográficos han proporcionado indicios mucho más interesantes: la frecuencia relativa de algunos cánceres en distintos medios muestra considerables diferencias regionales, sociales, raciales y culturales. Con el perfeccionamiento de las estadísticas demográficas, es de esperar que estas observaciones proporcionen indicios útiles sobre los

factores hereditarios o ambientales que intervienen en la aparición de las neoplasias. Sería muy interesante organizar y coordinar en el plano internacional ciertos estudios demográficos especiales, como por ejemplo, los relativos a los gemelos monocigóticos.

En la descripción que figura a continuación, los agentes cancerígenos se han agrupado en un pequeño número de categorías generales con arreglo a las causas más corrientes de exposición. En ciertos casos, y en la medida en que se dispone de datos, se ha tratado de dar una indicación aproximada de la gravedad relativa de los peligros.

#### **4.1 Causas naturales**

El único factor natural al que sin lugar a dudas se puede atribuir una acción cancerígena es la luz solar y dentro de ella, con carácter exclusivo o predominante, la radiación ultravioleta. Desde hace tiempo se sabe que el cáncer cutáneo aparece con más frecuencia en las personas que sufren exposiciones prolongadas a la luz del sol, como son los marineros y los agricultores. La incidencia natural del cáncer cutáneo es cuatro veces mayor en las regiones meridionales que en las septentrionales de los Estados Unidos (80 por 100.000 al año en las primeras, en comparación con 20 por 100.000 en las segundas).

Las radiaciones ionizantes de origen natural pueden medirse con exactitud; comprenden los rayos cósmicos, los rayos gamma procedentes de la tierra y de los materiales de construcción y la radiactividad emitida por los elementos naturales (potasio-40, carbono-14, radio) existentes en el organismo humano. Las condiciones locales y la altitud pueden aumentar y hasta duplicar esa radiactividad natural del medio, que en algunas regiones (zonas de arenas monacíticas de la India y el Brasil, por ejemplo), llega incluso a alcanzar un nivel 10, 20 o más veces superior al normal. Existe una amplia zona en la parte central de los Estados Unidos donde la proporción de radio en el tejido óseo humano es de cinco a diez veces mayor de la corriente.

Nada prueba que esa radiactividad natural, por elevada que sea en ciertos casos, influye en la frecuencia del cáncer en el hombre; bien es verdad que tal irradiación sólo representa la centésima parte o menos de la dosis mínima necesaria para producir una enfermedad maligna en el hombre o los animales de experimentación. Sin embargo, habida cuenta de la amplia utilización de las radiaciones en medicina y en otras esferas de actividad, así como de las hipótesis sobre la acción cancerígena de la contaminación consecutiva a las lluvias radiactivas y a los accidentes nucleares, es importante vigilar la posible aparición de efectos leves en las zonas donde la radiación natural es muy superior a la normal.

Entre las causas naturales de cáncer se puede citar una que es evitable: la bilharziasis. Esta enfermedad puede favorecer el desarrollo del cáncer de vejiga, hasta el punto de que en ciertos países se atribuye a su intervención la elevada proporción de cánceres de este tipo.

La concentración de los metales no radiactivos en el medio natural presenta notables variaciones, pero no se posee indicio alguno de que estas variaciones desempeñen algún papel en la frecuencia del cáncer.

#### 4.2 Causas profesionales

Es en este grupo donde se observan indicios más claros de la intervención de determinados factores etiológicos en la carcinogénesis humana. Los principales agentes de este grupo son:

- 1) El hollín, el alquitrán y los aceites bituminosos y minerales, cuyo contacto con la piel ha provocado miles de casos de cánceres profesionales;
- 2) La bencidina y la betanaftilamina, que han sido la causa de numerosos casos de cáncer vesical;
- 3) Los agentes que determinan la aparición del cáncer de pulmón, sobre todo el cromo, el amianto y algunos productos utilizados para refinar el níquel;
- 4) Las sustancias radiactivas y las radiaciones.

Por lo que se refiere al alquitrán y a los aceites bituminosos y minerales, se han aislado o sintetizado numerosos hidrocarburos puros (sobre todo benzopireno y metilcolantreno) que en forma concentrada desarrollan una intensa acción cancerígena en los animales de experimentación. Aunque no se ha comprobado la acción de estas sustancias en el hombre, es probable que de ellas dependa el efecto cancerígeno de los alquitranes y de los aceites citados.

Las sustancias radiactivas actúan de diferentes formas: en algunas zonas mineras de la Europa central se ha observado desde hace mucho tiempo la aparición relativamente frecuente del cáncer de pulmón, que se atribuye actualmente a los productos de la desintegración radiactiva del radón inhalado con el polvo. Los obreros empleados en la fabricación de relojes con esfera luminosa absorben radio por el tubo digestivo y esa sustancia se acumula en el tejido óseo y da lugar a la formación de neoplasias. La prolongada exposición a los rayos X ha producido un considerable aumento de los casos de leucemia entre los radiólogos.

Algunas sustancias que ocasionan alteraciones degenerativas y cirrosis del hígado determinan en ciertos casos la aparición de un cáncer hepático; a ellas pertenece el tetracloruro de carbono, cuya acción cancerígena

está bien probada. Es probable que el efecto cancerígeno de esos productos sólo se manifieste cuando las cantidades absorbidas son suficientes para alterar la arquitectura celular del órgano.

Son muchos los que piensan que el benzol puede causar leucemias, quizás a través de una amplia respuesta destructiva y regenerativa de la médula ósea. Sin embargo, la relación entre la exposición al benzol y la leucemia no se ha estudiado de un modo tan completo como la relación entre esta enfermedad y la exposición a las radiaciones.

En todos los casos en que se ha descubierto una carcinogénesis de origen profesional, la adopción de las medidas apropiadas ha permitido eliminar o disminuir grandemente el peligro. Por ejemplo, en la industria relojera ha bastado con evitar el contacto directo del radio con la boca para disminuir cien veces la absorción de esta sustancia. Es muy probable, sin embargo, que existan todavía muchos peligros industriales ignorados, pues no hay que olvidar que los agentes cancerígenos identificados experimentalmente son numerosísimos y que constantemente se descubren productos químicos nuevos.

### **4.3 Peligros inherentes a las actuales formas de vida**

Casi ninguna de las sustancias vinculadas a la creciente complejidad de la vida actual, con excepción de las tratadas en la sección 4.4 (« Peligros de carácter individual »), tiene una acción cancerígena en el hombre, pero muchas de ellas son cancerígenas en los animales de experimentación y deben ser objeto de un estudio cuidadoso.

Como se ha mencionado anteriormente, el benzopireno, derivado del alquitrán de hulla, ejerce una intensa acción cancerígena sobre distintos animales de experimentación en los que provoca indefectiblemente la aparición de tumores cutáneos o subcutáneos según el modo de aplicación. El benzopireno se forma en la combustión de la hulla y de los derivados del petróleo y se encuentra en el aire en cantidades apreciables, siendo su concentración mucho mayor en las ciudades. Aunque no se ha demostrado la acción carcinogénica de esta sustancia en el hombre, es muy probable que exista, dadas las diferencias existentes en la frecuencia del cáncer del pulmón entre las ciudades y las zonas rurales sin que influya ningún otro factor conocido<sup>1</sup>. La elevada frecuencia del cáncer gástrico entre las personas que consumen con regularidad pescado ahumado es también un hecho muy interesante, pues se sabe que el benzopireno alcanza una concentración elevada en los alimentos ahumados.

<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud participa actualmente en un estudio sobre este problema que se efectúa en Dublín y Belfast.

Los estudios experimentales efectuados con ciertos plaguicidas de uso corriente han probado que algunos, como la aramita y la tiourea, poseen una acción cancerígena. En el quinto informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, al que ya se ha hecho alusión en la sección 3.2.2., se hace un análisis de los efectos de éstas y otras sustancias. En la actualidad se han tomado ya medidas para evitar el empleo de los plaguicidas dotados de una acción carcinogénica indudable.

La lista de aditivos alimentarios utilizados con unos u otros fines no cesa de aumentar. Conviene poner de relieve que las pruebas que se efectúan corrientemente para investigar la posible acción cancerígena de estas sustancias no son tan rigurosas como las aplicadas a los productos radiactivos de probable peligrosidad; esta diferencia es inevitable a causa del elevado número de productos que es necesario ensayar. Aunque este problema rebasa el alcance del presente informe, no estara de más citar aquí un ejemplo que ha suscitado gran interés.

En muchos lugares se ha tratado a las aves domésticas con estrógenos, que mejoran la calidad de la carne hasta hacerla análoga a la de los capones. Si bien es cierto que los estrógenos se sintetizan en el organismo humano, tanto masculino como femenino, y que su secreción presenta variaciones individuales y relacionadas con las condiciones fisiológicas, no lo es menos que en cantidades excesivas tienen una acción cancerígena e intervienen en el desarrollo de ciertos tumores de los órganos sexuales secundarios. Aunque las cantidades de estrógenos que ingresan en el organismo a través de la ingestión de la carne de esas aves producen un aumento relativamente pequeño del nivel estrogénico normal y aunque estas hormonas determinan a veces la regresión de ciertos tipos de neoplasias, el hecho es que el derivado utilizado para el tratamiento de las aves de corral (dietil-estilbestrol) no forma parte de los estrógenos de origen natural y está considerado como un producto cancerígeno; por ello se ha desaconsejado su utilización y se ha planteado la necesidad de estudiar sus posibles peligros.

#### **4.4 Peligros de carácter individual**

Parece fuera de toda duda que el consumo de cigarrillos o algún factor estrechamente asociado con ese hábito son en gran parte los factores responsables de la elevada frecuencia del cáncer broncogénico en algunos países. La frecuencia anual de esta neoplasia en los grandes fumadores (de 150 a 200 casos nuevos por 100.000 personas en muchos países) resulta muy elevada si se la compara, por ejemplo, con la del cáncer cutáneo en los países nórdicos (20 por 100.000 personas) y en las regiones meridionales de los Estados Unidos (80 por 100.000) o con la incidencia global de la

leucemia (menos de 6 por 100.000 al año) o de los tumores óseos (aproximadamente 1 por 100.000 al año). Algunas anomalías en la distribución del cáncer de pulmón (por ejemplo, su mayor frecuencia entre los fumadores de las ciudades que entre los del medio rural) corroboran la hipótesis de que quizá otros agentes intervengan también en su producción. Otro peligro impuesto por el propio individuo, y análogo en cierto modo al del consumo de cigarrillos, es el hábito de mascar betel mezclado con otras sustancias, pues en ciertas regiones se ha observado que existe una relación entre esta costumbre y la aparición del cáncer bucal.

El empleo médico de las radiaciones, tanto en el diagnóstico como en la terapéutica de las enfermedades no malignas, ha favorecido más de una vez el desarrollo de diferentes neoplasias, sobre todo en los primeros tiempos de la radiología. En un grupo de enfermos tratados con radioterapia por padecer una forma de artritis de la columna vertebral (espondilitis anquilosante), algún tiempo después del tratamiento se descubrió una incidencia de la leucemia superior a la normal. En los niños que han recibido una irradiación terapéutica de rayos X en la parte superior del tórax se desarrollan a veces cánceres de tiroides o tumores de otros tipos; los resultados de algunas encuestas parecen probar, en efecto, que una dosis de unos 150 a 400 rads aplicada en esa región puede favorecer la aparición del cáncer tiroideo. Según ciertos informes, una pequeña proporción de los enfermos sometidos a las dosis usuales de radioterapia están expuestos a sufrir secuelas malignas. Algunos de los enfermos tratados con radium por vía oral o parenteral durante los primeros años del decenio 1930/1940, época en que este método se consideraba inofensivo, sufrieron al cabo del tiempo tumores óseos análogos a los de otras personas expuestas al radium por su profesión. Las inyecciones de dióxido de torio (Thorotrast) practicadas con fines diagnósticos han producido, al cabo de varios años, la aparición de tumores cancerosos en las regiones del organismo donde se concentra este producto radiactivo, sobre todo en el hígado y en el punto de la inyección.

Con respecto a las pequeñas dosis empleadas para el diagnóstico radiológico, algunos estudios sugieren que la irradiación del feto, posible durante la irradiación pélvica de la madre, puede aumentar la frecuencia de la leucemia y del cáncer en los primeros años de la vida.

En numerosos casos, la acción del calor (quemaduras, contacto con la pipa, calentadores de carbón vegetal aplicados directamente sobre la piel e incluso bebidas calientes) ha precedido a la aparición de un tumor maligno local. Los traumatismos no específicos, las « irritaciones crónicas » (como las producidas por una dentadura en mal estado) y la presencia de cuerpos extraños se han relacionado también con la aparición ulterior de un cáncer. En el caso de los animales de laboratorio, se ha demostrado que la inserción en algunos tejidos de hojas de una sustancia plástica como

el celofán (que carece no obstante de propiedades cancerígenas conocidas) o la inyección de dosis elevadas de un compuesto de hierro pueden provocar la formación de un cáncer.

#### 4.5 Observaciones generales

Como ya se ha indicado al principio de esta sección, los estudios demográficos muestran diferencias considerables en la incidencia del cáncer entre distintos grupos de población. Algunas de esas diferencias se pueden explicar por motivos genéticos; sin embargo, es probable que muchas o incluso la mayoría de ellas estén determinadas por factores cancerígenos externos por ahora desconocidos. Esta conclusión está corroborada por el hecho de que tales diferencias varían con los movimientos migratorios y los cambios culturales de la población.

Conviene notar que las posibilidades de determinar con precisión el efecto cancerígeno de un agente en un grupo de personas expuestas dependen en gran parte de la frecuencia del tipo de cáncer en cuestión en la población no expuesta. El primer tumor maligno que se atribuyó a un determinado agente fue el cáncer escrotal de los deshollinadores (Percival Pott, 1775); esta neoplasia es, en efecto, bastante corriente en dichos operarios pero muy rara en las personas que no sufren la acción del hollín. No hay duda de que la aparición de 100 casos de una enfermedad muy rara, sea o no de carácter tumoral, dirigen más la atención hacia un posible factor etiológico que un aumento de 1.000 casos de una enfermedad corriente, que de hecho puede pasar desapercibido. Es posible, por ejemplo, que el hábito de fumar ocasione, en cifras absolutas, más defunciones por su influencia sobre las enfermedades cardiovasculares que sobre el cáncer del pulmón, pero esta diferencia resulta mucho más difícil de probar.

El aumento estadístico de la frecuencia de una determinada enfermedad se debe muchas veces al perfeccionamiento de los medios diagnósticos, y durante algún tiempo se ha creído que en ese caso estaba el cáncer del pulmón. Por otra parte, parece indudable que en los últimos años se registra un considerable aumento de los casos de leucemia en muchos países; este aumento se ha atribuido a las virosis y a las radiaciones médicas o de otro tipo, pero ninguna de estas explicaciones es totalmente satisfactoria. Debe tenerse en cuenta a este respecto la posibilidad de que otros agentes, sobre todo aquellos que tienen efectos conocidos sobre el sistema hematopoyético, participen en ese fenómeno.

Los posibles efectos cancerígenos de la contaminación producida por las lluvias radiactivas o los accidentes nucleares no se pueden evaluar por ahora de manera directa, pues las dosis liberadas de ese modo no representan más que una pequeña fracción de la radiactividad natural y, por otra parte, son muchas las variables que intervienen. Mientras no se

aclare considerablemente el complejo problema de la cancerogénesis o se realicen estudios más precisos y amplios en las zonas de diferente radiactividad natural, las conclusiones semicuantitativas o incluso cualitativas a que se llegue en esta esfera no pasarán de ser puramente hipotéticas.

### **5. EFECTOS GENETICOS DE LAS RADIACIONES, DE LAS SUSTANCIAS QUIMICAS Y DE LA TEMPERATURA**

Es un hecho bien sabido que la exposición de los animales o las plantas a las radiaciones ionizantes determina alteraciones genéticas de dos tipos: mutaciones y rupturas cromosómicas. La gran mayoría de las alteraciones genéticas tienen un efecto deletéreo sobre los descendientes en los que se manifiestan. El empleo creciente de los rayos X y de otras fuentes de radiaciones ionizantes en la medicina y en la industria, así como el actual desarrollo de la energía nuclear, tienden a aumentar el grado de irradiación que sufre el hombre. Plantéase así el problema de las posibles consecuencias que el aumento de la frecuencia de las mutaciones puede tener sobre la salud y el bienestar de las futuras generaciones. Durante los últimos años este problema ha suscitado cada vez mayor atención, como lo prueba el elevado número y la variedad de proyectos de investigación y de informes que se le han dedicado desde 1956.

Pero al propio tiempo se ha observado que además de las radiaciones, algunas sustancias químicas pueden tener efectos mutágenos. Por otra parte, las experiencias efectuadas en la mosca de las frutas han demostrado que la frecuencia de las mutaciones aumenta con la temperatura.

A fin de situar el problema de los peligros genéticos de las radiaciones en una perspectiva justa, a continuación se examinan brevemente los efectos que para la salud de las futuras generaciones puede suponer un aumento artificial de la frecuencia de las mutaciones, y se estudian las posibles consecuencias genéticas de la presencia de sustancias químicas mutágenas en el medio ambiente y del uso de ropas de abrigo que elevan la temperatura de las gónadas masculinas.

Toda evaluación de los peligros genéticos supone en la práctica una síntesis de tres elementos distintos que hay que valorar independientemente :

- a) la influencia de la herencia en la morbilidad y la mortalidad globales;
- b) la medida en que las mutaciones contribuyen a mantener esta influencia hereditaria;
- c) la relación de la dosis de radiaciones y el tiempo de exposición con el número de mutaciones producidas.

La evaluación de otros agentes mutágenos, tales como las sustancias químicas y la elevación de la temperatura, puede hacerse probablemente por métodos análogos.

### 5.1 Enfermedades y anomalías hereditarias en el hombre

La incidencia global de enfermedades y anomalías hereditarias se puede evaluar actualmente en una proporción equivalente al 6% de todos los nacidos vivos. En una tercera parte de los casos se trata de caracteres que se transmiten en una forma sencilla y conocida; una cuarta parte aproximadamente son enfermedades constitucionales graves con un componente genético de primordial importancia, y el resto son malformaciones en las que interviene la herencia de una forma ignorada.

La mitad de los caracteres incluidos en el primer grupo están asociados a un gen autosómico dominante o a un gen recesivo ligado al sexo, mientras que la otra mitad son anomalías congénitas secundarias a aberraciones cromosómicas, como el síndrome de Down (mongolismo), el síndrome de Klinefelter, etc. Recientemente, y gracias a los progresos de la citología humana, se ha descubierto que muchas de las anomalías observadas en el hombre se deben a alteraciones del número o de la estructura de los cromosomas. Estas alteraciones cromosómicas pueden estar provocadas a su vez por las radiaciones, y por ello hoy se piensa que los peligros de la radiactividad quizá sean mayores de lo que antes se suponía.

Además de las anomalías y enfermedades hereditarias mencionadas, ha de tenerse en cuenta que en la población existen genes recesivos que pueden ser factores de mortinatalidad, de mortalidad neonatal y de mortalidad infantil y que ejercen su acción nociva cuando se reciben a la vez del padre y de la madre. La influencia nociva global de esos genes se puede evaluar por la disminución de la vitalidad que se observa en la descendencia de los matrimonios consanguíneos. Estos cálculos han permitido deducir que todo individuo heterocigótico es portador de un promedio de 2,5 a 4 equivalentes letales (alteraciones genéticas que al sumarse en un individuo homocigótico pueden producir la muerte antes de los 20 ó 30 años) y seguramente un número igual de equivalentes nocivos capaces de traducirse en malformaciones cuando se combinan en los sujetos homocigóticos.

#### 5.1.1 *Influencia de las mutaciones en el mantenimiento de la herencia patológica*

La influencia de las mutaciones en el mantenimiento de la herencia patológica puede variar en cada uno de los distintos grupos antes men-

cionados. En vista de la importante reducción de la capacidad reproductora que se observa en los portadores de caracteres dominantes o ligados al sexo (que representan la sexta parte de la carga patológica hereditaria global), se ha supuesto que dichos caracteres se mantienen casi exclusivamente por las mutaciones recurrentes. Las anomalías debidas a las aberraciones cromosómicas (existentes en el 1% aproximadamente de todos los niños nacidos vivos) se caracterizan por su transmisión dominante; la capacidad reproductora de sus portadores es casi nula. Así pues, la frecuencia de las aberraciones cromosómicas importantes en la población se mantiene casi únicamente por la aparición constante de nuevas anomalías, cuyos efectos se manifiestan ante todo en la generación que sigue a su aparición.

Las investigaciones experimentales han probado que los genes aparentemente recesivos, cuya acción nociva se manifiesta principalmente en los individuos homocigóticos, pueden actuar también sobre los heterocigóticos. En la especie humana se ha observado que ciertos genes claramente perjudiciales para los sujetos homocigóticos persisten en una proporción elevada de individuos gracias a las mejores posibilidades de supervivencia que confieren a sus portadores heterocigóticos. Puede citarse como ejemplo el gen de la hemoglobina S, que en los individuos homocigóticos produce la anemia de células falciformes y que, en cambio, otorga a los heterocigóticos cierto grado de resistencia frente al paludismo pernicioso. En lo relativo a estos genes, la mutación desempeña sólo un papel poco importante en el mantenimiento de su frecuencia entre la población. Por otra parte, un gen mutante y nocivo tanto para los heterocigotos como para los homocigotos sólo se puede mantener mediante mutaciones recurrentes. Como, por lo general, el número de homocigotos es extremadamente pequeño en relación con el de portadores heterocigóticos, parece lógico pensar que es sobre todo la capacidad reproductora de éstos lo que determina el número de generaciones durante las cuales se transmitirá a la descendencia el gen mutante; por ejemplo, si la disminución de la capacidad reproductora de los heterocigotos es del 2% como término medio, habrán de pasar unas cincuenta generaciones antes de que el gen mutante desaparezca de la descendencia.

La influencia de las mutaciones en el mantenimiento de la herencia patológica en el hombre es un problema todavía sometido a discusión; la postura más prudente parece ser la de los que afirman que las mutaciones recurrentes constituyen el factor decisivo de la transmisión. El problema es muy complejo y deberá transcurrir mucho tiempo antes de que las observaciones en el hombre permitan resolver la cuestión planteada.

## 5.2 Efectos mutágenos de las radiaciones

### 5.2.1 Observaciones en el animal

Los recientes estudios efectuados en el ratón han mostrado que el ritmo de aplicación de las radiaciones puede ejercer un marcado influjo sobre el número de mutaciones producidas; se ha observado, en efecto, que la exposición prolongada a una irradiación continua pero poco intensa (irradiación crónica) provoca muchas menos mutaciones que la aplicación rápida de la misma dosis total de radiaciones; en las espermatogonias del ratón la frecuencia de las mutaciones es de  $2,1 \times 10^{-7}$  por roentgen en la irradiación aguda y de  $0,96 \times 10^{-7}$  por roentgen en la irradiación crónica. Tiene especial interés el hecho de que ese efecto del ritmo de irradiación se observa tanto en las espermatogonias de macho como en los ovocitos de la hembra, es decir, en las fases del desarrollo de las células germinales que mayor importancia tienen para evaluar los peligros genéticos de las radiaciones en el hombre. Las experiencias efectuadas con dosis muy pequeñas y aplicadas durante cierto tiempo no han permitido demostrar la existencia de un valor umbral.

La interpretación de los resultados obtenidos se basa en la hipótesis de que el activo metabolismo de las células germinales les permite reparar parte de los daños causados por la irradiación inicial antes de que se termine el proceso de mutación; esta idea se ha visto corroborada por los estudios efectuados recientemente en distintos microorganismos y en la *Drosophila*. La consecuencia práctica de tales estudios es que en el hombre, al igual que en el ratón, el efecto mutágeno de una determinada dosis de radiaciones está en razón inversa al tiempo de exposición.

Conviene aclarar, sin embargo, que una vez completada la mutación desaparece automáticamente toda posibilidad de reparación; el efecto mutágeno de las radiaciones es acumulativo, de modo que lo importante es la dosis total de radiaciones recibidas desde la concepción hasta el final de la edad fértil.

Las experiencias efectuadas en el ratón han permitido observar que, tanto en la irradiación aguda como en la crónica, el número de mutaciones es proporcional a la dosis de radiación. Para evaluar los peligros de las radiaciones en la especie humana, sería interesante saber si esa relación también es aplicable a las pequeñas dosis de irradiación crónica que reciben las células germinales inmaduras; hasta el momento, sin embargo, nada indica que sea así.

Si tal relación fuera una realidad ello significaría que la exposición de un amplio grupo de individuos a unas dosis pequeñas de radiaciones produciría el mismo número global de mutaciones que la exposición de

un grupo pequeño a dosis mayores, siempre que la dosis total aplicada en ambos casos a todo el grupo fuera la misma y que los individuos expuestos tuvieran las mismas probabilidades de tener descendencia.

### 5.2.2 Observaciones en el hombre

Las dificultades que presenta el estudio del efecto mutágeno de las radiaciones en el hombre son la causa de que todavía no se conozca bien la relación entre la dosis de irradiación y la frecuencia de las mutaciones.

Los únicos datos disponibles sobre este problema son los relativos al descenso de la proporción de hijos varones en la descendencia de las mujeres irradiadas; este fenómeno se ha confirmado en varias encuestas efectuadas independientemente.

Es sabido que la exposición a las radiaciones ocasiona aberraciones cromosómicas en las células somáticas del hombre, del mismo modo que en las de los animales y las plantas; algunos investigadores que han estudiado recientemente las anomalías cromosómicas producidas por la irradiación *in vitro* de los cultivos de tejidos humanos han observado que la frecuencia de las rupturas cromosómicas oscila entre 0,2 y 2 por célula con una dosis de 100 r. Sin embargo, no es seguro que se pueda obtener una respuesta equivalente a la irradiación de las células germinales *in vivo*.

Teniendo en cuenta los peligros resultantes de la aparición de aberraciones cromosómicas, y considerando además que los efectos de la irradiación crónica se acumulan sobre todo en las gonias, sería interesante saber hasta qué punto la irradiación de éstas provoca un aumento de las anomalías cromosómicas que surgen en las células germinales activas. Los estudios efectuados en el ratón permiten pensar que la irradiación de las espermatogonias origina un número de anomalías cromosómicas mucho menor que la irradiación de las células maduras. Por otra parte, la aparición de anomalías cromosómicas es un fenómeno que depende del tiempo de exposición a la dosis total aplicada. Por estos motivos no es posible por ahora precisar la medida en que la irradiación de las gonias puede contribuir a aumentar la frecuencia de las aberraciones cromosómicas; no obstante, los datos experimentales disponibles permiten suponer que la irradiación del esperma maduro, antes o después de la fecundación, engendra un peligro relativamente mayor que la irradiación de las espermatogonias.

## 5.3 Efectos genéticos de las sustancias químicas

Las mutaciones constituyen un fenómeno de aparición natural y espontánea de todos los organismos animales y vegetales; sus causas no

han podido explicarse todavía de una manera satisfactoria. Es posible que sólo en una pequeña proporción se deban a la irradiación natural que reciben todos los organismos vivos.

En cualquier caso, no se puede asegurar *a priori* que las radiaciones ionizantes sean el único o el principal factor ambiental capaz de producir un aumento del número de mutaciones en el hombre y en otros organismos vivos. Varios centenares de sustancias químicas poseen una acción mutágena conocida, aunque ninguna de ellas se haya estudiado de una forma tan completa como las radiaciones.

El interés que ha despertado el estudio de los efectos genéticos de las radiaciones es fácilmente comprensible. Al descubrir Muller en 1927 el efecto mutágeno de los rayos X, su hallazgo proporcionó un magnífico método de investigación genética que ha sido utilizado por los especialistas de numerosos países. Más adelante, el advenimiento de la era atómica trajo consigo una renovación del interés por los efectos genéticos de las radiaciones y condujo a la realización de investigaciones de gran amplitud, como las efectuadas por Russell y sus colaboradores sobre cientos de miles de ratones. No es de extrañar pues que los conocimientos sobre las radiaciones como factor de mutaciones y de anomalías cromosómicas hayan progresado considerablemente, mientras que los estudios sobre la mutagénesis química avanzan de manera mucho más lenta.

Hasta finales de la última guerra no se tenía noticia de que las sustancias químicas pudieran provocar un aumento de la frecuencia de las mutaciones; sin embargo, ya en el año 1942 se había observado que el gas mostaza ejercía una intensa acción mutágena en la *Drosophila*. En 1943 se consiguió producir aberraciones cromosómicas en la *Oenothera* (hierba del asno) mediante la inyección de uretano en los capullos de la flor; ensayos efectuados ulteriormente en la *Drosophila* confirmaron la acción mutágena del uretano. Casi al mismo tiempo se observó que el formaldehído añadido al alimento de las larvas de *Drosophila* ejerce un considerable efecto mutágeno. Más adelante (1946-48) se demostró la actividad mutágena de otras muchas sustancias, como los epóxidos, el dimetil y el dietilsulfato, el diazometano, la etilenimina, el fenol, la acroleína y otros aldehídos insaturados, y a partir de entonces se ha observado que una amplia gama de sustancias químicas puede producir mutaciones o aberraciones cromosómicas. La aparición de numerosos productos cancerostáticos ha dado un considerable impulso a este tipo de investigaciones.

La mayor parte de los datos existentes proceden de investigaciones efectuadas en la *Drosophila*, la *Neurospora*, las bacterias y algunas plantas superiores. Los conocimientos sobre los efectos mutágenos de las radiaciones en el ratón han aumentado últimamente de manera considerable; en cambio, los relativos a la acción mutágena de las sustancias químicas en los mamíferos son prácticamente nulos, no obstante ser absolutamente

necesarios para evaluar el peligro potencial de esas sustancias en el hombre. Esta cuestión tiene aún más importancia en el caso de las sustancias químicas que en el de las radiaciones, toda vez que la acción de las primeras depende en mayor medida de la penetración, la difusión, el metabolismo y otros factores que difieren de unos organismos a otros.

### 5.3.1 *El efecto de las sustancias químicas mutágenas sobre la Drosophila y los organismos inferiores*

El cuadro 6 contiene una lista de sustancias químicas mutágenas, todas las cuales influyen sobre el material genético a concentraciones menores de las que provocan lesiones celulares graves. La lista no pretende ser completa; la mayoría de los productos químicos enumerados causan mutaciones y anomalías cromosómicas, aunque se han registrado algunas excepciones. Determinados mutágenos presentan caracteres especiales; por ejemplo, el uretano no ejerce acción mutágena en los ensayos de retro-mutación efectuados con la *Neurospora*, pero produce mutaciones en la *Drosophila* y las bacterias. La lista del cuadro 6 podría haber sido mucho más extensa si se hubieran incluido en ella las numerosas sustancias que producen anomalías cromosómicas en los extremos de las raíces de *Vicia* o *Allium*.

5.3.1.1 *Relación con la acción mutágena de las radiaciones.* El conjunto de los efectos causados por algunos mutágenos químicos se parece extraordinariamente al producido por las radiaciones, y ello explica que el término «sustancia química radiomimética» haya ganado tanta aceptación; en este grupo figuran sobre todo un número importante de agentes alquilizantes. No han que olvidar que el sorprendente parecido entre los efectos farmacológicos del gas mostaza y los causados por las radiaciones fue, en realidad, lo que condujo al descubrimiento del primer mutágeno químico. Los efectos biológicos comunes a las radiaciones y a los productos químicos radiomiméticos son, entre otros, los siguientes: náuseas y vómitos después de la administración de dosis moderadas, trombocitopenia, leucopenia, vesicación, blanqueamiento del cabello, mitosis anómalas, mutagénesis, cancerostasis y carcinogénesis.

Existen también otras sustancias que se podrían denominar radiomiméticas por su acción química sobre la estructura genética. Hoy se sabe que la acción genética de las radiaciones no sólo se debe al efecto directo de las ionizaciones y las excitaciones, sino también a la intervención de algunas sustancias químicas intermediarias; entre estas sustancias, y aunque su naturaleza química exacta no esté todavía perfectamente aclarada, parece probable que figuren los peróxidos. El descubrimiento de que algunos peróxidos poseen una acción mutágena permite establecer, pues, una relación entre la mutagénesis radiológica y la química.

CUADRO 6. ACCION DE ALGUNAS SUSTANCIAS MUTAGENAS SOBRE DISTINTOS ORGANISMOS <sup>1</sup>

Sustancia mutágena	Drosófila	Neurospora (retromutaciones)	Plantas superiores	Bacterias	Origen de la exposición
<b>Derivados del gas mostaza</b> mostazas nitrogenadas	+	+	+	+	Terapéutica
<b>Epóxidos <sup>a</sup></b> epóxido diepoxibutano	+	+	+	+	Industria Uso doméstico
<b>Iminas</b> trietilénmelamina (TEM)	+	+	+	+	Terapéutica
<b>Esteres alcoilsulfónicos</b> dimetilsulfonoxibutano (Milerán)	+	+	+	+	Terapéutica
<b>Otros agentes alquilizantes</b> dimetilsulfato dietilsulfato	+	+	+	+	
<b>Peróxidos <sup>a</sup></b> hidroperóxido tert-butílico peróxido dihidroximetílico	+	+	?	?	Mezcla de niebla y humos industriales
<b>Aldehídos <sup>a</sup></b> formaldehído aldehído propiónico acroleína	+	+	±	+	Industria Mezcla de niebla y humos industriales Desinfectante
<b>Colorantes básicos <sup>a</sup></b> proflavina pironina naranja de acridina	+	?	?	+	Industria
<b>Purinas <sup>a</sup></b> cafeína 8-efoxi-cafeína	±	?	?	±	Bebidas Uso corriente
<b>Antimetabolitos <sup>a</sup></b> 5-bromuracilo 2-aminopurina	—	?	?	+	Terapéutica
<b>Alcaloides de la pirrolizidina</b>	+	?	?	?	Plantas medicinales
<b>Productos varios</b> ácido nitroso fenol cloruro de manganeso uretano diazometano betapropiolactona	?	?	?	+	Industria
* hidracida maleica <sup>a</sup>	—	—	crom. <sup>b</sup>	—	Alimentos y agricultura
* alcohol etílico <sup>a</sup>	—	—	crom. <sup>b</sup>	—	Uso corriente
* nicotina <sup>a</sup>	—	—	crom. <sup>b</sup>	—	Uso corriente

<sup>1</sup> Cada tipo de mutágeno está representado por uno o más ejemplos característicos.

<sup>a</sup> Sustancias corrientes, al menos en algunos medios humanos.

<sup>b</sup> Provoca rupturas cromosómicas en las plantas.

+ Efecto mutágeno.

— Ausencia de efecto mutágeno.

± Efecto mutágeno débil.

? No existen datos sobre su acción mutágena.

Existen algunas diferencias características entre los efectos de la mayoría de los mutágenos químicos y los de las radiaciones. En primer lugar, numerosas sustancias químicas ejercen efectos genéticos tardíos y, por consiguiente, provocan un número de mutaciones que afectan a una sola parte del cuerpo (manifestaciones llamadas « en mosaico ») mucho mayor que el que produciría la irradiación. En segundo término, los reajustes cromosómicos son menos frecuentes después del tratamiento químico que a raíz de la irradiación.

Las experiencias efectuadas en distintas especies de organismos han mostrado que las mutaciones causadas por las sustancias químicas no se distribuyen del mismo modo que las provocadas por las radiaciones y que también existen diferencias de distribución según el producto químico empleado. En el presente informe no se ha tratado de examinar el problema de la especificidad de la acción mutágena.

5.3.1.2 *Respuestas específicas de fase.* Las experiencias efectuadas en la *Drosophila* han permitido observar que la reacción del esperma a la acción de los mutágenos varía según la fase de desarrollo de las células sexuales; estos efectos se ponen de manifiesto comparando la frecuencia de las mutaciones en crías sucesivas de los machos tratados. Los espermátides y los espermatoцитos muestran la máxima sensibilidad al efecto mutágeno de los rayos X. Por el contrario, el gas mostaza ejerce la máxima acción mutágena en una fase algo anterior. El formaldehído administrado con los alimentos actúa sólo en la fase anterior a la meiosis en la larva macho; en el insecto adulto es ineficaz desde este punto de vista cuando se administra con los alimentos, pero en inyección ejerce una clara acción mutágena, sobre todo en el esperma maduro. Las hembras de *Drosophila* son totalmente refractarias a la influencia mutágena del formaldehído, salvo cuando se trata de individuos adultos expuestos a la acción del cianuro antes de practicar la inyección.

Todavía existe otro producto, el sulfonato de cloroetilmetano, que sólo provoca un pequeño número de mutaciones en las últimas fases de desarrollo en o las de madurez del esperma, pero que es un potente mutágeno en la primera etapa gonial.

Estas considerables diferencias que se observan en la respuesta de las distintas células de un mismo organismo a la acción de un mismo mutágeno ponen claramente de relieve la dificultad de aplicar al hombre los resultados obtenidos en la *Drosophila* o en los microorganismos.

5.3.1.3 *Relación entre la dosis y el efecto.* Uno de los requisitos fundamentales para evaluar con precisión los peligros genéticos provocados por los mutágenos químicos parece ser el conocimiento completo de la relación existente entre la concentración de la sustancia química y la intensidad de su efecto mutágeno.

Se han establecido ya curvas dosis-efecto para algunos mutágenos químicos (basadas sobre todo en la *Drosophila*), pero como se desconoce la influencia de la penetración, la difusión y otros factores secundarios, resulta difícil interpretarlas satisfactoriamente. En este sentido, tienen especial interés los datos sobre la relación cuantitativa entre las mutaciones letales, que por lo general son el resultado de un fenómeno único, y las translocaciones, cuya aparición supone dos rupturas independientes. Como resultado de la irradiación, la frecuencia de las mutaciones letales varía en proporción directa a la dosis, mientras que la de las translocaciones lo hace en relación más o menos exacta con el cuadrado de la dosis. En el caso del gas mostaza, la frecuencia de las translocaciones aumenta en proporción exacta al cuadrado de las mutaciones letales; estos resultados hacen pensar que el gas mostaza produce las translocaciones mediante dos fenómenos independientes, cada uno de los cuales ocasiona una mutación letal; el gas mostaza puede considerarse, pues, como un producto radiomimético, toda vez que actúa « en choque ». Los ensayos efectuados con trietilenmelamina han dado análogos resultados.

De todos modos, los datos disponibles sobre la relación dosis-efecto en la mutagénesis química son todavía escasos.

### 5.3.2 *Efectos de los mutágenos químicos en los mamíferos*

5.3.2.1 *Observaciones citológicas.* La primera vez que se observó claramente el efecto mutágeno de una sustancia química en los cromosomas de los mamíferos fué en los ensayos de tratamiento del carcinoma de Walker de la rata con mostaza nitrogenada (HN-2). El estudio de las lesiones celulares puso entonces de relieve la existencia de dos tipos distintos: unas lesiones aparecían antes de las 48 horas de la aplicación del producto y se caracterizaban por rupturas y soldaduras cromosómicas análogas a las provocadas por las radiaciones; las otras se observaban a las 72 horas del tratamiento y consistían en una fragmentación total de los cromosomas que conducía a una detención de todas las mitosis. Estas observaciones proporcionan una base muy útil para explicar los fundamentos del empleo de estos agentes en la terapéutica antitumoral.

Las alteraciones metabólicas producidas por un régimen pobre en vitamina B provocan también anomalías cromosómicas durante la espermatogénesis; esta observación, efectuada en el ratón, puede tener especial importancia para el hombre.

5.3.2.2 *Observaciones genéticas.* Los únicos datos disponibles sobre la acción mutágena de las sustancias químicas en el ratón son los obtenidos en Edimburgo por Auerbach y Falconer, con la mostaza nitrogenada (HN-2), y por Cattanaach, con la trietilenmelamina (TEM).

El TEM demostró ser sumamente activo, pues provocó tantas mutaciones dominantes letales y translocaciones como la máxima dosis tolerable de rayos X, así como dos mutaciones visibles. La mostaza nitrogenada también provocó translocaciones en el ratón, pero en menor escala que el TEM; por desgracia, la elevada toxicidad general de la mostaza nitrogenada ha impedido estudiar su administración en dosis elevadas.

Auerbach y Dhaliwal han utilizado en fecha reciente un método nuevo y muy demostrativo para estudiar los efectos genéticos del TEM sobre las células de los mamíferos; esta técnica se funda en el examen de las alteraciones provocadas en los loci que determinan la compatibilidad histológica de los tumores del ratón. En estas experiencias se han utilizado tumores híbridos para dos antígenos y que, por consiguiente, no se desarrollan en las estirpes celulares homocigóticas para uno u otro de los antígenos específicos. Toda modificación genética que se produzca en uno de los dos loci determinantes de la compatibilidad histológica dará lugar al desarrollo del tumor y tanto el TEM como los rayos X pueden provocar dichas modificaciones. Sin embargo, no es posible dilucidar por ahora si el fenómeno producido en el núcleo celular es una verdadera mutación, una pérdida cromosómica, una deficiencia o un entrecruzamiento. Las técnicas de este tipo pueden ser muy útiles para llevar adelante las investigaciones sobre los mutágenos químicos.

Auerbach considera que las investigaciones sobre la acción mutágena de los productos químicos en las células somáticas *in vitro* pueden ser muy útiles para confirmar o rechazar la hipótesis de que el cáncer es la consecuencia de una mutación somática.

#### 5.4 Sustancias potencialmente mutágenas presentes en el medio humano

En el cuadro 6 figuran, precedidas de un asterisco, algunas sustancias químicas potencialmente mutágenas y a las que puede estar expuesto el hombre. Se observará que algunos de los mutágenos más potentes, como los agentes alquilizantes (mostazas, TEM, Milerán) solamente afectan a una pequeña proporción de la población sometida a tratamientos anticancerosos; una parte mucho mayor de la población está expuesta a otras sustancias como la cafeína, los aldehidos y los peróxidos. Sin embargo, no es seguro que estos últimos agentes actúen como verdaderos mutágenos en las células germinales humanas. Como se ha mencionado anteriormente, las aberraciones cromosómicas y los cariotipos anormales intervienen de una forma destacada en la aparición de anomalías congénitas en el hombre, y por ello es preciso estudiar algunas sustancias muy difundidas, de las que sólo se sabe que pueden provocar aberraciones cromosómicas. El alcohol etílico, por ejemplo, ejerce ese efecto en los extremos de las raíces de ciertas plantas. Por otra parte, es un hecho conocido que la hidracida

maleica, ampliamente utilizada para evitar la germinación de las patatas, es capaz de provocar aberraciones cromosómicas; idéntico efecto se ha registrado después de los tratamientos con nicotina.

El efecto mutágeno del ozono no está claramente probado; es posible, sin embargo, que en las ciudades donde las nieblas son frecuentes y se suman a los humos industriales, el ozono intervenga en la formación de peróxidos y epóxidos mutágenos.

La cafeína es una sustancia que merece una atención especial, pues se encuentra en una gran variedad de bebidas utilizadas en todos los países y además ejerce una acción mutágena sobre las bacterias y la drosófila; en el ratón, en cambio, no se han observado efectos de ese tipo. No se dispone de datos experimentales sobre la teobromina, sustancia ampliamente utilizada por ser un componente normal del cacao.

Al tratar de las sustancias químicas dotadas de una probable acción mutágena, conviene señalar que todas las teorías sobre su efecto real no pasarán de ser meras hipótesis mientras no se conozca bien su farmacología. Incluso los mutágenos más potentes pueden resultar inactivos en la práctica si no alcanzan las células germinales. Por ello, toda cautela es poca cuando se trata de aplicar al hombre los datos obtenidos en la experimentación animal; es de destacar que en este sentido la mutagénesis química difiere considerablemente de la radiológica, pues es evidente que todos los organismos expuestos a una radiación penetrante reciben cierta cantidad de energía en las gónadas. En cambio, la acción de un mutágeno químico está en función de la absorción, la distribución y la difusión del compuesto, factores que a su vez dependen de numerosas variables de carácter químico y fisiológico.

De todos modos, la complejidad del problema no debe ser óbice para que se conceda toda la atención que merece a la posibilidad de que algunas sustancias químicas del medio desarrollen un efecto mutágeno en el hombre. Verdad es que las dificultades que ofrece el estudio directo de la mutagénesis y la multiplicidad de los contaminantes químicos limitan considerablemente nuestros conocimientos sobre este problema; conocimientos que por otra parte son estrictamente indispensables, por lo menos en lo que se refiere a los principales contaminantes, si se desea proteger la dotación genética de la población humana.

Carecemos por completo de datos sobre los posibles efectos mutágenos de sustancias tan difundidas como el plomo, el berilio, el tetracloruro de carbono, los óxidos del azufre, el amoníaco, etc. Es evidente que sería descabellado emprender largas y costosas investigaciones sobre los efectos mutágenos en el hombre de sustancias que no parecen ejercer tal acción en otros organismos; en cambio, en el caso de contaminantes muy difundidos, la realización de investigaciones en organismos apropiados sería muy útil para obtener indicaciones sobre los posibles efectos en el hombre.

### 5.5 Temperatura de las gónadas y frecuencia de las mutaciones

Ya antes de descubrirse la acción mutágena de las radiaciones, Muller había demostrado que la elevación de la temperatura determina un incremento considerable de la tasa de mutaciones naturales en la *Drosophila*; este fenómeno puede deberse muy bien a fluctuaciones de la energía en la configuración molecular de los genes. Según Timoféeff-Ressovsky y Zimmer, el coeficiente térmico ( $Q_{10}$ ) de la frecuencia de las mutaciones en la drosófila es 6,5.

Se desconoce la intervención que la temperatura puede tener en la producción de mutaciones espontáneas en el hombre; sin embargo, teniendo en cuenta que sólo una pequeña proporción de esas mutaciones puede atribuirse a la radiactividad natural, es lógico pensar que la mayor parte son la consecuencia de fluctuaciones de energía o de la producción de mutágenos químicos en el curso del metabolismo celular normal. Por ese motivo, conviene estudiar con toda atención las variaciones de la temperatura de las gónadas que pueden ser el resultado de ciertos factores externos, como el tipo de ropa y el hábito de tomar baños calientes.

Ehrenberg, von Ehrenstein y Hedgran han estudiado la posibilidad de que el tipo de ropa del hombre influya sobre la temperatura de las gónadas, y para ello han efectuado una serie de mediciones; sus investigaciones muestran que la temperatura escrotal media en los hombres vestidos con trajes de tipo europeo es de  $34,0^{\circ}\text{C}$ , mientras que en los sujetos desnudos desciende a  $30,7^{\circ}\text{C}$ ; las diferencias de temperatura en el interior del testículo son, como es lógico, mucho menores. Si el coeficiente térmico de 6,5 fuera válido también para el hombre, la diferencia observada ( $3,3^{\circ} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ) se podría considerar que corresponde a un aumento del 85% en la tasa de mutaciones de los varones.

Es preciso señalar a este respecto que no existe por ahora la menor base experimental que permita aplicar a las especies homotermas, como la humana, los datos obtenidos en la *Drosophila* sobre el efecto de la temperatura en la tasa de mutaciones.

### 5.6 Observaciones generales

De las consideraciones anteriores se desprende claramente que aún habrá que realizar numerosas investigaciones hasta que sea posible evaluar con precisión los peligros genéticos de los mutágenos químicos y de la temperatura. Es de esperar que los estudios específicos sobre los loci, que tan buenos resultados han dado en el caso de las radiaciones, se extiendan también a algunas sustancias químicas. Como las experiencias de mutación en el ratón exigen un elevado número de animales, resultan muy costosas y están sólo al alcance de unos pocos laboratorios especialmente

equipados; por lo tanto, lo mejor sería iniciar los trabajos por un estudio de las mutaciones recesivas letales en la *Drosophila*. Este insecto ofrece todavía posibilidades incomparables para los estudios sobre las mutaciones y sobre la influencia de algunos factores (por ejemplo, la tensión de oxígeno y las alteraciones metabólicas) sobre el mecanismo de la mutación.

Teniendo en cuenta los peligros que presenta la aparición en el hombre de aberraciones cromosómicas y cariotipos aneuploides, también sería interesante estudiar la capacidad de algunas sustancias químicas para provocar anomalías cromosómicas en las células humanas cultivadas *in vitro*. Más útil sería aún hallar un método que permitiera estudiar las mutaciones génicas al nivel de la célula.

Como los conocimientos actuales sobre la acción mutágena de las sustancias químicas en el hombre son todavía muy escasos, por ahora resulta imposible efectuar una evaluación cuantitativa de sus peligros genéticos en comparación con los causados por las radiaciones. Sin embargo, conviene tener presente la posibilidad de que esos riesgos existan cuando se preparen normas de protección contra los contaminantes químicos procedentes de la industria o el medio.

## 6. LA DISMINUCION DE LA VIDA MEDIA Y EL PROBLEMA DEL ENVEJECIMIENTO

Los animales expuestos a las radiaciones experimentan a veces una disminución de su vida media, fenómeno que no sólo parece deberse a la mayor frecuencia de las enfermedades que provocan las radiaciones en las especies estudiadas, sino también a la incidencia más precoz de todas las restantes causas de mortalidad. Las tasas de mortalidad por edades que se registran en las poblaciones irradiadas son análogas a las que se observan en una población testigo de edad más avanzada. La disminución global de la vida media y la mortalidad más precoz parecen guardar una relación cuantitativa con la dosis total de irradiación recibida. Sin embargo, en algunos ensayos de irradiación de animales con dosis pequeñas se ha observado que, en esas condiciones, la mortalidad disminuye en los individuos jóvenes y de edad intermedia sin que aparentemente aumente la longevidad, probablemente porque los animales se hacen menos sensibles a las enfermedades infecciosas.

Algunos autores han pensado que el efecto de las radiaciones sobre la vida media se debe a lesiones de la dotación genética celular; las investigaciones modernas efectuadas en la mosca de las frutas parecen apoyar esa hipótesis: se ha observado en efecto que, después de sufrir

una irradiación o un tratamiento con mutágenos químicos, las moscas portadoras de cromosomas que pueden desaparecer después de una ruptura tienen una vida media más corta que las moscas normales tratadas del mismo modo. La descendencia de los ratones machos irradiados muestra también una disminución análoga de la expectativa de vida.

El problema estriba en saber si la irradiación produce esos mismos efectos en el hombre; los estudios efectuados en un grupo de radiólogos americanos e ingleses no permiten pensar que así ocurra, aunque es sabido que dichos profesionales están especialmente expuestos a las enfermedades malignas, sobre todo los que han ejercido en los primeros tiempos de la radiología. Nada prueba hasta ahora, por otra parte, que entre los supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki se haya producido una disminución apreciable de la expectativa de vida global. No obstante, antes de excluir la posibilidad de un efecto cualquiera sobre la vida media, será preciso estudiar otros grupos de población más numerosos que el de los radiólogos y expuestos a riesgos análogos, y someter a una observación más prolongada a los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki.

La comprobación experimental de que la irradiación acorta la vida media y modela la mortalidad con arreglo a una distribución típica en las edades más avanzadas ha hecho pensar a algunos investigadores que las radiaciones aceleran el envejecimiento de los individuos expuestos. Desgraciadamente, los conceptos de envejecimiento y edad fisiológica, aunque de uso corriente, son muy difíciles de estudiar debido a la falta de criterios objetivos aptos para definirlos. Hay algunos datos experimentales, sin embargo, que permiten suponer que ciertos fenómenos patológicos cuya relación con el envejecimiento está bien establecida (por ejemplo, las alteraciones arteriolocapilares) aparecen más precozmente en los animales irradiados; por otra parte, se han observado alteraciones análogas en individuos con intoxicaciones crónicas por el plomo o por el bisulfuro de carbono, algunos de los cuales presentan también signos de envejecimiento prematuro. Aunque todavía no se pueda afirmar categóricamente que las radiaciones o los agentes tóxicos favorecen el envejecimiento, es evidente que si ese efecto fuera una realidad tendría una gran importancia. Sería muy útil, por consiguiente, idear métodos más precisos que permitieran estudiar el problema a partir de datos estadísticos apropiados.

Excusado es decir que todo estudio sobre el envejecimiento habrá de hacerse sin perder de vista los progresos de la medicina moderna, a los que se debe el aumento actual de la expectativa de vida (véase el cuadro 4). Este aumento compensa con creces cualquier disminución que puedan originar los agentes estudiados en el presente informe.

## 7. RESUMEN

Todo estudio comparativo sobre los peligros de las radiaciones en relación con otros riesgos contribuirá sin duda alguna a situar el problema en su justa perspectiva y en ese sentido puede ser muy útil para las autoridades sanitarias de los distintos países. El Comité se ha ocupado en particular de un grupo de agentes químicos y físicos — radiaciones ionizantes inclusive — en los que parece estar especialmente indicado un estudio de este género, debido en parte a su aparición reciente o a su empleo en continuo aumento y, en parte, a la convicción del Comité de que toda decisión sobre las dosis admisibles para los individuos y la población debe estar basada en un conocimiento exacto de la naturaleza y la frecuencia de los efectos producidos.

Tanto en el caso de las radiaciones como en el de las sustancias tóxicas, la *exposición a dosis elevadas* puede provocar lesiones graves e incluso la muerte. Sin embargo, la proporción de lesiones inmediatas atribuidas a los tóxicos es mucho mayor que la de las causadas por las radiaciones, incluso expresándola en función del número de personas expuestas en uno y otro caso. Es probable que esta diferencia se deba a la mayor eficacia de las medidas adoptadas para proteger a los operarios contra el peligro de las radiaciones. La observación es aplicable tanto a la mortalidad como a la morbilidad. El Comité ha tratado de examinar estos problemas en una forma cuantitativa, basándose en la experiencia adquirida en la industria y en las condiciones del medio ambiente del hombre.

En lo que respecta a la *exposición a dosis bajas* de radiaciones, se admite por lo general que puede ser causa de anomalías hereditarias y quizás también de cáncer y leucemia. En cuanto a los productos tóxicos, forzoso es reconocer que las investigaciones sobre sus posibles efectos mutágenos son aún muy escasas; aunque se ha observado la aparición de casos de cáncer y de leucemia después de una exposición prolongada, la evaluación de este riesgo se ha hecho con menos precisión que en el caso de las radiaciones y por lo general se ha concedido mayor atención a otras lesiones más perceptibles. Es evidente que con la sola ayuda de los métodos toxicológicos actuales habrían pasado desapercibidos ciertos peligros de las radiaciones que hoy están perfectamente identificados y se consideran de gran importancia.

En el caso de algunas sustancias tóxicas existe un amplio margen entre las dosis que producen regularmente lesiones orgánicas bien definidas y las concentraciones presentes de ordinario en el medio ambiente. En el caso de las radiaciones, por el contrario, parece ser que tanto el cáncer y la leucemia como los efectos genéticos aparecen sólo en una

pequeña proporción de los individuos expuestos a dosis inferiores a las que suelen producir efectos patológicos inmediatos, y hay motivos para creer que no existe una dosis umbral para las modificaciones genéticas. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que las mutaciones provocadas por la radiactividad natural solamente representan una pequeña fracción del total de mutaciones espontáneas.

El Comité admite que los avances de la medicina y de la técnica, al par que aumentan la comodidad, la seguridad y la expectativa de vida del individuo, llevan consigo un cortejo inevitable de riesgos. Los peligros estudiados en el presente informe — es decir, no sólo los debidos a las radiaciones, tan debatidos en los últimos años, sino también los provocados por diversos agentes tóxicos cuyos efectos más visibles se conocen desde hace largo tiempo — no deben ser en ningún caso motivo de desaliento. En el curso de los siglos, el hombre se ha visto siempre obligado a evaluar unos y otros peligros, a compararlos en sí y a buscar un equilibrio entre esos riesgos y sus posibles ventajas. Los medicamentos capaces de salvar numerosas vidas humanas son a veces causa de enfermedad y de muerte; de igual modo, las radiaciones ionizantes utilizadas con fines terapéuticos o diagnósticos pueden provocar en ciertos casos lesiones o degeneraciones malignas. No es posible prescindir de este concepto del equilibrio entre el beneficio y el perjuicio si se pretende enfocar en su justa perspectiva los peligros originados por las radiaciones y los agentes tóxicos.

## 8. RECOMENDACIONES

Es evidente que para un amplio sector de la opinión pública no resulta fácil comprender la naturaleza de la energía nuclear ni la índole de los peligros creados por las radiaciones; esta dificultad es precisamente lo que ha engendrado el clima general de ansiedad e incluso de fatalismo que rodea a dichos peligros. El Comité aprovecha la oportunidad que le brinda este examen comparativo de los riesgos vinculados a las radiaciones y a otros agentes para poner de relieve el interés que ofrecen los programas de educación sanitaria en este terreno.

El Comité, observando que las medidas de protección contra las radiaciones son mucho más completas que las aplicadas en el caso de otros agentes tóxicos, recomienda que se emprendan las investigaciones necesarias para precisar los límites de tolerancia de esos agentes, tanto para los individuos (exposición profesional, por ejemplo), como para la población (v.g., contaminación del agua, de los alimentos y del aire). El Comité ha tomado nota de que algunos grupos organizados trabajan

ya sobre estas cuestiones y recomienda que la OMS siga estimulando los estudios nacionales y apoye y coordine los de carácter internacional. El Comité considera también que los programas de protección contra las sustancias tóxicas se deben beneficiar de los conocimientos y la experiencia adquiridos en materia de protección contra las radiaciones.

Los resultados de diferentes estudios indican que ciertos agentes químicos pueden tener efectos nocivos, tanto somáticos como genéticos, análogos a los causados por las radiaciones ionizantes; como muchas de estas sustancias químicas no han sido objeto por ahora de la atención que merecen, el Comité recomienda que se intensifiquen las investigaciones al respecto. Algunos de estos estudios habrán de ser muy completos y exigirán la realización de ensayos en un elevado número de organismos; de lo contrario, sus resultados podrían no ser válidos desde el punto de vista estadístico. Será necesario estudiar de preferencia aquellos agentes químicos que, además de estar muy difundidos en el medio humano, pueden ejercer verosímelmente una acción tóxica e incluso cancerígena o mutágena. El Comité recomienda en consecuencia: que se trate de mejorar en lo posible las normas internacionales sobre el registro estadístico de los efectos, daños, incapacidades y defunciones resultantes de los productos tóxicos y de difundirlas al máximo con objeto de facilitar los estudios comparativos internacionales; que se emprendan estudios epidemiológicos y genéticos sobre los efectos de las sustancias tóxicas, análogos a los efectuados sobre los de las radiaciones y, por último, que se efectúen detenidas investigaciones sobre los mecanismos de acción de estas sustancias y sobre sus efectos cancerígenos y genéticos.

