

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 546

**EVALUACION DE LA
ACTIVIDAD CARCINOGENICA
Y MUTAGENICA
DE LOS PRODUCTOS QUIMICOS**

**Informe de un
Grupo Científico de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1974

© Organización Mundial de la Salud 1974

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Mecanismos	6
2.1 Mutagénesis	6
2.2 Carcinogénesis	7
3. Relaciones entre mutagénesis y carcinogénesis.	8
4. Observaciones sobre las pruebas de acción mutagénica y carcinogénica.	9
5. Umbral	10
6. Evaluación de los riesgos	12
7. Conclusiones.	13
8. Recomendaciones.	14
Anexo. Procedimiento propuesto para evaluar los riesgos de la exposición a carcinógenos en concentraciones muy bajas	16

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE EVALUACION DE LA
ACCION CARCINOGENICA Y MUTAGENICA DE LOS PRODUCTOS
QUIMICOS**

Ginebra, 13-17 de agosto de 1973

*Miembros : **

- Dr. I. Hansmann, Instituto de Antropología y Genética Humana, Universidad de Heidelberg, República Federal de Alemania
Profesor P. N. Magee, Instituto Courtauld de Bioquímica, Hospital de la Escuela de Medicina de Middlesex, Londres, Inglaterra (*Vicepresidente*)
Dr. T. Schramm, Instituto Central de Investigaciones sobre el Cáncer, Academia de Ciencias de la República Democrática Alemana, Berlín-Buch, República Democrática Alemana
Dr. P. Shubik, Director, Instituto Eppley de Investigaciones sobre el Cáncer, Centro Médico de la Universidad de Nebraska, Omaha, Neb., Estados Unidos de América (*Presidente*)
Profesor H. Stich, Centro de Investigaciones sobre el Cáncer, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá (*Relator*)
Profesor J. Stjernswärd, Instituto Suizo de Investigaciones Experimentales sobre el Cáncer, Lausana, Suiza
Dr. T. Sugimura, Vicedirector, Instituto de Investigaciones del Centro Nacional del Cáncer, Tokio, Japón
Profesor R. Truhaut, Director, Centro de Investigaciones Toxicológicas, Facultad de Farmacia de la Universidad de París, Francia

Representantes de otras organizaciones :

Organización Internacional del Trabajo

Dr. A. Annoni, Servicio de Seguridad e Higiene del Trabajo, Oficina Internacional del Trabajo, Ginebra, Suiza

Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente

Srta. S. Kuwabara, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Ginebra, Suiza

Secretaría :

- Dr. C. Agthe, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Lyon, Francia
Dr. H. Falk, División de Higiene del Medio, OMS, Ginebra, Suiza (*Consultor*)
Dr. L. Friedman, Director de la División de Toxicología, Oficina de Alimentos, Inspección de Alimentos y Medicamentos, Departamento de Sanidad, Educación y Asistencia Social, Washington D.C., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
Dr. H. Froberg, Director, Instituto Merck de Toxicología, Darmstadt, República Federal de Alemania (*Asesor temporero*)
Dr. F. C. Lu, Jefe de la Sección de Aditivos Alimentarios, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
Dr. U. Saffiotti, Director Científico Adjunto sobre Carcinogénesis, División de Etiología y Prevención del Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer, Departamento de Sanidad, Educación y Asistencia Social, Institutos Nacionales de Higiene, Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
Dr. G. Vettorazzi, Especialista Científico, Aditivos Alimentarios, OMS, Ginebra, Suiza

* No pudieron asistir : Dr. W. W. Nichols, Jefe del Departamento de Citogenética, Instituto de Investigaciones Médicas, Camden, N.J., Estados Unidos de América ; Profesor L. M. Šabad, Jefe del Departamento de Carcinogénesis, Instituto de Oncología Experimental y Clínica, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS ; Dr. R. J. Šrám, Sección de Mutagénesis Ambiental, Sociedad Checoslovaca de Biología, Instituto de Higiene y Epidemiología, Praga, Checoslovaquia.

EVALUACION DE LA ACCION CARCINOGENICA Y MUTAGENICA DE LOS PRODUCTOS QUIMICOS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Evaluación de la Acción Carcinogénica y Mutagénica de los Productos Químicos se reunió en Ginebra del 13 al 17 de agosto de 1973. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. P. Dorolle, Director General Adjunto, que dio la bienvenida a los participantes.

1. INTRODUCCION

Desde hace varios años la OMS y la FAO vienen convocando reuniones mixtas de expertos sobre aditivos alimentarios y sobre residuos de plaguicidas. La misión de los expertos ha consistido en evaluar la toxicidad y en establecer ingestas diarias admisibles para los aditivos alimentarios, los residuos de plaguicidas y los contaminantes importantes desde el punto de vista de la salud y de la alimentación.

La evaluación de la toxicidad de esos productos químicos ha planteado varios problemas, como, por ejemplo, el de determinar la importancia que tiene la exposición a concentraciones bajísimas de sustancias que en las investigaciones de laboratorio han demostrado poseer actividad carcinogénica o mutagénica. Aunque algunas de esas sustancias se pueden eliminar de los alimentos, otras no pueden ser fácilmente suprimidas. Por consiguiente, es necesario hacer una evaluación objetiva de los riesgos que la exposición a esas sustancias puede suponer para la salud. Este no es un problema nuevo pero es posible que ahora sea más fácil resolverlo gracias al progreso reciente de disciplinas relacionadas con estas cuestiones.

Además, la posible acción mutagénica de los productos químicos en los alimentos implica un riesgo sanitario evidente. El Grupo Científico de la OMS sobre Investigación de los Aditivos Alimentarios y de los Contaminantes de los Alimentos ¹ llegó a la conclusión de que si bien este problema no se puede descuidar, es difícil extrapolar al hombre los datos obtenidos en

¹ *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1967, N° 348.

la experimentación sobre los posibles peligros de los aditivos alimentarios. Sin embargo, en estos últimos años se han conseguido algunas técnicas de prueba basadas en el empleo de mamíferos, incluidos los sistemas de células humanas. En consecuencia, en 1971 la OMS convocó un Grupo Científico sobre Principios y Problemas de Evaluación y Ensayo de la Acción Mutagénica de los Medicamentos¹ que, entre otras cosas, examinó los métodos de ensayo y de interpretación de los resultados. En los dos últimos años, sin embargo, se han hecho nuevos progresos sobre esta materia.

Aunque el Grupo consideró que en muchos casos era útil el análisis crítico de los beneficios por relación a los riesgos, en sus debates se limitó a la evaluación de estos últimos.

2. MECANISMOS

2.1 Mutagénesis

Hoy en día se considera que el material genético de todos los organismos vivos, con la excepción de algunos virus, está constituido por ADN. La información genética está cifrada en una sucesión de pares básicos, de forma que tres bases determinan un aminoácido proteínico. La clave parece ser universal, de forma que las tres mismas bases (tripletes) corresponden a un mismo aminoácido en todos los sistemas vivos. La doble estructura helicoidal del ADN propuesta por Watson y Crick ha facilitado la explicación en términos químicos de la replicación del material genético y de las mutaciones.²

Se ha observado que algunos productos químicos, como los agentes alquilantes, los análogos de las bases de ADN y algunos otros tipos de moléculas provocan mutaciones en diversos sistemas biológicos, desde virus hasta mamíferos. Más recientemente, se ha señalado el riesgo que puede suponer para el hombre la presencia de productos químicos mutagénicos en el medio ambiente.

Las mutaciones se dividen en génicas o puntuales, que pueden resultar de la modificación de una base o de un pequeño número de ellas, y alteraciones microscópicamente visibles de la estructura o del número de cromosomas, en las que se afecta un número muy superior de bases. Las mutaciones puntuales se pueden producir por mecanismos de sustitución de bases o de desplazamiento de la estructura. La sustitución de la base se puede hacer por incorporación de análogos de la base al ADN, lo que dará

¹ *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1971, N° 482.

² Watson, J. D. (1970) *Molecular biology of the gene*, 2nd ed., Nueva York, Benjamin, pág. 662.

lugar al desapareamiento en la siguiente replicación, o por reacción química con una base ya existente en la cadena de ADN, de lo cual resultará una base anormal que se desapareja en la siguiente replicación. La mutación por desplazamiento de la estructura supone la adición o la delección de bases en el ADN y está provocada por agentes que, a causa de su tamaño y forma, se pueden intercalar entre los pares básicos.

La exposición de las células a mutágenos químicos puede provocar aberraciones cromosómicas visibles hereditarias. Existen mecanismos celulares, que se describen ulteriormente en el informe, que pueden reparar ciertas lesiones del ADN. La importancia de los procesos de reparación del ADN en la patología humana se pone de manifiesto en una enfermedad poco frecuente, la xerodermia pigmentaria, que está determinada genéticamente y en la cual existe un defecto de la reparación celular de las lesiones del ADN provocadas por la luz ultravioleta ;¹ los sujetos con esta enfermedad sufren una incidencia especialmente elevada de tumores cutáneos activos.

2.2 Carcinogénesis

Se considera que gran número, o incluso la mayor parte, de los carcinógenos químicos no son directamente carcinógenos, sino que necesitan una activación metabólica en el organismo con la que se transforman en productos activos capaces de provocar el cáncer. Por lo general, en esta activación intervienen como mediadoras enzimas tisulares que se localizan sobre todo, aunque no exclusivamente, en el hígado ; a veces también actúan como mediadoras de la activación enzimas de la flora microbiana del intestino. Miller y Miller² han utilizado los términos precarcinógeno, carcinógeno próximo y carcinógeno final para referirse, respectivamente, al producto administrado, a sus metabolitos con actividad carcinogénica aumentada y al producto metabólico final que parece ser el que reacciona con el componente o los componentes de la célula para provocar la transformación maligna. A pesar de que los precarcinógenos conocidos tienen muy diversas estructuras químicas, se ha observado que en el organismo muchos de ellos se convierten en reactantes electrófilos, que en la célula reaccionan con varios centros nucleófilos, incluidos los ácidos nucleicos, las proteínas y la metionina ligada a proteínas. Las mismas conclusiones serían aplicables a la activación metabólica de algunos productos químicos mutagénicos.

¹ Cleaver, J. E. (1968) *Nature (Lond.)* **218**, 562.

² Miller, E. C. y Miller, J. A. (1971) *The mutagenicity of chemical carcinogens : correlations, problems, and interpretations*. En : Hollaender, A., ed., *Chemical mutagens*, Nueva York, Plenum, vol. 1, págs. 83-119.

La necesidad que tienen algunos carcinógenos y mutágenos de una activación metabólica tiene consecuencias importantes para la preparación de las pruebas *in vitro* de ambos tipos de actividad. Con ciertos productos químicos sólo se pueden obtener resultados positivos en presencia de los adecuados sistemas activadores del metabolismo.

Aunque se conoce bien la interacción de las formas activas de los carcinógenos químicos con las macromoléculas celulares, aún no se sabe qué significado tienen esas interacciones para la carcinogénesis. El hecho de que se produzca una reacción con el ADN parece indicar que el cáncer podría resultar de la mutación de una célula somática y, por consiguiente, que existe una relación estrecha entre la carcinogénesis y la mutagénesis. Sin embargo, se trata sólo de una hipótesis y otros autores han defendido diversos mecanismos epigenéticos del cáncer, que se desarrollaría como consecuencia de la interacción con proteínas o ARN de la célula. Recientemente ha suscitado gran interés la idea de que los carcinógenos químicos podrían activar virus tumorales latentes preexistentes en la célula. Es probable que estas consideraciones sólo sean aplicables a los carcinógenos que reaccionan covalentemente con macromoléculas celulares. Más adelante se examinan otros tipos de carcinogénesis en los que pueden intervenir mecanismos indirectos.

3. RELACIONES ENTRE MUTAGENESIS Y CARCINOGENESIS

En la actualidad se considera que existen ciertas semejanzas entre los mecanismos de la mutagénesis y el modo de acción de los grupos más importantes de carcinógenos químicos y físicos.

Cada vez hay más pruebas de que muchos carcinógenos químicos en su forma carcinogénicamente reactiva pueden provocar mutaciones en sistemas de prueba microbianos e incluso en los de ciertos mamíferos. Pero es imposible determinar si estas propiedades que tienen en común mutágenos y carcinógenos químicos indican la existencia de sucesiones de fenómenos asimismo comunes, de los que resultaría una célula cancerosa o una mutación celular. Además, ciertos mutágenos potentes no parecen poseer acción carcinogénica en ninguno de los sistemas de ensayo utilizados y tampoco se ha podido demostrar que ciertos carcinógenos tengan propiedades mutagénicas. Una dificultad importante para la comparación de las actividades mutagénica y carcinogénica proviene de que a veces se emplean resultados obtenidos con distintos sistemas de ensayo. Las mutaciones puntuales se han conseguido casi siempre en estudios hechos sobre sistemas microbianos mientras que las anomalías cromosómicas se han observado en cultivos

de tejidos y, recientemente, *in vivo*. Por otra parte, la acción carcinogénica se ha estudiado especialmente *in vivo*, en roedores. Una segunda dificultad proviene de la necesidad de activación metabólica que tienen muchos mutágenos y carcinógenos químicos. Hasta hace poco tiempo, la mayor parte de los sistemas *in vitro* utilizados en el ensayo biológico de la mutagénesis carecían de posibilidades de activación. Se considera que la activación metabólica que transforma un precarcinógeno en carcinógeno "final" es análoga al cambio de premutágeno en mutágeno final.

4. OBSERVACIONES SOBRE LAS PRUEBAS DE ACCION MUTAGENICA Y CARCINOGENICA

En el Quinto Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ¹ y en el informe de un Grupo Científico de la OMS sobre Principios para la Investigación y la Evaluación de la Acción Carcinogénica en los Ensayos de Medicamentos ² se resumen las técnicas de prueba de los aditivos alimentarios y de los medicamentos, y la interpretación de los resultados. Para sustituir a los ensayos biológicos de carcinogenicidad en el animal parecen prometedores los sistemas de prueba *in vitro* basados en la observación de la transformación de células en cultivos de tejidos.

Otros sistemas de prueba aprovechan la capacidad de reaccionar con el ADN que tienen algunas, o incluso todas, las formas reactivas de los carcinógenos químicos. Las pruebas de mutagenicidad podrían ser interesantes como procedimientos previos en los exámenes para la detección de la acción carcinogénica. Sin embargo, la prueba definitiva de actividad carcinogénica seguirá siendo durante algún tiempo el desarrollo de un tumor, histológicamente comprobable, en el animal vivo.

Después de evaluar los sistemas de prueba de la acción mutagénica de los productos químicos, dos grupos científicos de la OMS ^{3, 4} consideraron que no existe ningún método que permita por sí solo determinar y caracterizar todos los agentes mutagénicos. Por consiguiente, conviene utilizar diversas pruebas y, ante todo, ensayos en mamíferos.⁴ Además, para

¹ *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1961, N° 220 ; *Reuniones de la FAO sobre Nutrición, Serie de Informes*, 1966, N° 29.

² *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1969, N° 426.

³ *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1967, N° 348.

⁴ *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1971, N° 482.

obtener ciertas informaciones específicas puede utilizarse cierto número de sistemas de prueba *in vitro* y a base de especies inferiores a los mamíferos.

Muchos mutágenos conocidos pertenecen a las clases de productos químicos que necesitan una activación metabólica y la falta de esta activación ha constituido una de las principales limitaciones de los estudios *in vitro* y con sistemas microbianos. Además, el proceso de activación en sistemas a base de especies inferiores a los mamíferos, por ejemplo, *Drosophila*, podría ser distinto del propio de los mamíferos, entre ellos el hombre. Si se dispusiera de sistemas *in vitro* que incluyesen una activación metabólica semejante a la del hombre u otros mamíferos, se podría hacer un examen rápido de las sustancias problema ; además, con los datos obtenido gracias a esos sistemas se podría establecer un orden de prioridad para el ensayo definitivo en mamíferos.¹

5. UMBRAL

La experiencia parece indicar que la mayor parte de los efectos biológicos tienen una intensidad umbral y una intensidad ineficaz. Pero en el caso de la mutagénesis, a la vista de los estudios sobre mutaciones provocadas por la radiación y teniendo en cuenta que una mutación puede ser el resultado incluso de la modificación de un solo par básico en el ADN, se ha puesto en duda la existencia de una dosis umbral. En cuanto a la carcinogénesis, también se ha pensado en la posibilidad de que no exista un umbral, por las siguientes razones :

- 1) la naturaleza autorreplicadora de la célula cancerosa ;
- 2) los trabajos de Druckrey y otros autores, que, según se han interpretado, parecen indicar que en la carcinogénesis se produce una sumación de efectos irreversibles (que Druckrey expresa por la ecuación $Dt^n = k$,² en la que n es mayor de 1) ;
- 3) los datos obtenidos en las experiencias sobre iniciación y activación de tumores en carcinogénesis cutánea, según los cuales un fenómeno iniciador de tumor provoca modificaciones duraderas ;
- 4) la observación de que puede desarrollarse un cáncer como respuesta a un producto químico incluso con una sola dosis y después de transcurrido mucho tiempo desde la desaparición del producto del organismo ;

¹ *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 1967, N° 482

² D = dosis, t = tiempo.

5) la posibilidad de que el cáncer pueda ser la consecuencia de una mutación en una célula somática.

No se ha puesto en duda el efecto de sumación descrito por Druckrey y otros autores y la ecuación con la que ese autor caracteriza la actividad carcinogénica es perfectamente aceptable. Sin embargo, todo organismo vive durante un periodo de tiempo limitado y en ese sentido existe un verdadero umbral para cada individuo. Como es bien sabido, el fumar cigarrillos es una causa de cáncer humano que guarda relación con la dosis. La observación de que si el sujeto deja de fumar disminuye el riesgo de cáncer de pulmón demuestra que se trata de un efecto parcialmente reversible. Recientemente se han hecho estudios sobre iniciación y activación de tumores en los que se retrasó la aplicación del agente activador durante un periodo de tiempo más prolongado que en experiencias anteriores y los resultados indicaban que los efectos de un fenómeno iniciador pueden llegar a desaparecer, pero sería necesario confirmar esta conclusión.

Los conocimientos sobre biología molecular se han desarrollado con gran rapidez y actualmente se sabe que existen mecanismos celulares de reparación del ADN. Entre esos procesos figura la reparación de una sola cadena y de la doble cadena por mecanismos de escisión o de post-replicación. La mayor parte de los datos relativos a la reparación del ADN se han obtenido en las investigaciones de sistemas microbiológicos, pero cabe suponer que en las células de mamíferos se desarrollan procesos semejantes.

Por lo general, la reparación del ADN se hace con fidelidad exacta pero el resultado no siempre es una copia perfecta del ADN original. Una reparación imperfecta puede provocar la muerte o una mutación de las células. Los efectos deletéreos son más frecuentes cuando la lesión del ADN es más grave y cuando la capacidad de reparación es menor. El trastorno de la eficacia de la reparación puede estar genéticamente determinado, como pasa, por ejemplo, con las personas que padecen xerodermia pigmentaria con deficiencia de reparación. Se conocen varios agentes que perturban la reparación del ADN en células microbianas o de mamífero *in vitro*.

En los sistemas biológicos dotados de un mecanismo eficaz de reparación del ADN tiene gran importancia la existencia de un umbral de exposición a las deleciones y las mutaciones puntuales. Sin embargo, no se sabe con certeza si esos mecanismos están realmente presentes en diversos tipos de células de mamíferos o si funcionan *in vivo*. Si el resultado de esas mutaciones en una célula somática es el cáncer, las anteriores conclusiones respecto al umbral pueden ser aplicables a la carcinogénesis.

Cierto número de tumores químicamente provocados tienen propiedades antigénicas y pueden suscitar reacciones inmunológicas de rechazo

asociadas al tumor.¹ Se ha pretendido ² que existen mecanismos de vigilancia inmunológica que protegen al huésped contra las células neoplásicas y los resultados de los estudios sobre inmunidad del huésped a los tumores autóctonos en el hombre y en el animal parecen abonar esta hipótesis.³ Los sujetos con enfermedades por inmunodeficiencia tienen un riesgo mayor de sufrir procesos neoplásicos.

Sería necesario analizar cualitativa y cuantitativamente la importancia de las respuestas limitadoras del tumor. No hay que olvidar la dicotomía de la reacción inmunógena, que comprende a la vez mecanismos que limitan y que facilitan la expansión de la neoplasia.

Habría que realizar nuevos estudios fundamentales antes de que pueda establecerse una correlación entre carcinogénesis química e inmunidad del huésped humano.

Todas esas consideraciones autorizan a suponer que existe un umbral. Sin embargo, es muy difícil determinar el umbral correspondiente a una población y, por consiguiente, no pueden ignorarse las conclusiones obtenidas matemáticamente de que es imposible demostrar experimentalmente la existencia de intensidades ineficaces.

6. EVALUACION DE LOS RIESGOS

La denominación "carcinógeno" ha sido fuente de confusiones pues se ha aplicado a agentes tan distintos por sus características cuantitativas y cualitativas que la lucha contra ellos se plantea en los más diversos terrenos. Sin embargo, el término se ha generalizado tanto que parece necesario conservarlo. La actividad de diferentes carcinógenos químicos evaluada con sistemas de prueba comparables puede variar en un factor hasta de 10⁷.

Como todos los carcinógenos químicos son peligrosos, hay que reducir en lo posible la exposición del hombre, pero tratándose de cuerpos como la aflatoxina, que puede ser activa en dosis de microgramos, en la práctica puede ser extraordinariamente difícil conseguir ese objetivo.

La acción de la mayor parte de los carcinógenos se asocia a unas modificaciones preliminares (por ejemplo, hiperplasias o cirrosis) cuya inter-

¹ Baldwin, R. W., Glaves, D. y Pimm, M. V. (1971). En : Amos, B., ed., *Progress in immunology — First International Congress in Immunology*, Nueva York y Londres, Academic Press, págs. 907-920.

² Burnet, F. M. (1964) *Brit. med. Bull.*, 20, 154-158.

³ Hellström, K. E. y Hellström, I. (1969) *Adv. Cancer Res.*, 12, 167-223.

vención no está muy clara. Sin embargo, ciertos productos químicos sólo provocan neoplasias después de haber producido unos efectos patológicos particulares, así, por ejemplo, se considera que el cáncer de la vejiga observado en ratas tratadas con Myrj 45 (monostearato de polioxietileno) está causado más por la presencia de cálculos vesicales producidos por el producto químico que por una acción directa de éste. En los productos químicos que provocan tumores de esta manera, es posible determinar una dosis ineficaz.

En la evaluación de los efectos carcinogénicos de las hormonas administradas debe tenerse en cuenta la producción endógena de éstas y su participación en la regulación de funciones fisiológicas. La cantidad de hormona cuya administración no aumenta las concentraciones por encima de los límites fisiológicos es probablemente una dosis ineficaz. Para las pruebas en el animal es necesario elegir especies cuya constitución endocrina se aproxime lo más posible a la del hombre.

En el caso de algunos productos la acción carcinogénica se atribuye a sus características físicas. Por ejemplo, ciertas formas de amianto son carcinogénicas en el hombre y en el animal, y esa propiedad parece estar relacionada con las características físicas de las fibras.

Así, pues, parece lógico suponer, en resumen, que la acción carcinogénica es una manifestación de toxicidad que debe estudiarse como un problema distinto en cada caso. A veces se dispone de datos suficientes para determinar un nivel de tolerancia, pero por ahora esto es imposible en la inmensa mayoría de los casos.

Desde un punto de vista práctico, ciertos cuerpos que provocan el cáncer, como las aflatoxinas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, existen en el medio ambiente en concentraciones irreducibles y el toxicólogo debe tenerlo en cuenta en su evaluación y sus recomendaciones.

7. CONCLUSIONES

1) Las pruebas de mutagenicidad *in vitro* por sí solas no pueden dar resultados definitivos aplicables al hombre. Los sistemas de prueba en mamíferos son más prometedores, pero aún no están suficientemente perfeccionados ni se posee experiencia bastante.

2) Es necesario investigar más a fondo las relaciones existentes entre carcinogénesis y mutagénesis. Sin embargo, en muchos cuerpos se asocian la acción mutagénica y la carcinogénica de forma suficientemente estrecha para justificar el empleo de las pruebas de mutagenicidad como previas a las técnicas de detección de posibles carcinógenos.

3) Se considera que existen casos en los que el cáncer se desarrolla secundariamente a un efecto químico inicial no carcinogénico.

4) Es necesario tener en cuenta la importancia de los factores modificadores, que aumentan o inhiben el efecto de los carcinógenos.

5) Para evaluar el riesgo que representa un determinado producto químico hay que conocer sus concentraciones "básicas" en el medio ambiente.

6) Los conocimientos recientemente adquiridos acerca de los mecanismos de reparación del ADN y de las influencias inmunológicas pueden ser importantes para la evaluación de los efectos de las pequeñas dosis de carcinógenos químicos.

7) Habrá que pensar en la posibilidad de que exista un umbral para los efectos de los carcinógenos y mutágenos químicos (véase la sección 5).

8. RECOMENDACIONES

1) Convendría que la OMS estimule los estudios sobre técnicas y modos de evaluar los riesgos de la exposición de baja intensidad a carcinógenos mediante extrapolación a partir de datos obtenidos en ensayos biológicos experimentales.

2) Para evaluar el riesgo sería extraordinariamente útil conocer las concentraciones de carcinógenos en el medio ambiente. Por consiguiente, la OMS debiera fomentar las investigaciones sobre métodos de determinación de esos productos químicos, y coordinar y favorecer la vigilancia internacional de las concentraciones de algunos de esos cuerpos.

3) Cuando sea inevitable la presencia de carcinógenos, o cuando la prohibición de una sustancia vaya a resultar excesivamente dura o vaya a imponer una carga económica insoportable, el toxicólogo deberá evaluar los riesgos consiguientes a distintas intensidades de exposición, para lo cual puede recurrir a métodos como los propuestos por Mantel y Bryan¹ y por Albert y Altshuler.² Pero ninguna de las técnicas propuestas hasta ahora se apoya en datos suficientes para demostrar su validez, o bien

¹ Mantel, N. y Bryan, W. R. (1961) «Safety» testing of carcinogenic agents. *J. nat. Cancer Inst.*, 27, 455-470.

² Albert R. E. y Altshuler, B. (1972) *Considerations relating to the formulation of limits for unavoidable population exposures to environmental carcinogens*. En: *Proceedings of the Twelfth Hanford Biology Symposium on Radionuclide Carcinogenesis*.

parten de supuestos convencionales que conducen a cálculos no realistas. Friedman (véase el Anexo) ha propuesto que se incluya el equivalente de un patrón de referencia que permitiría hacer evaluaciones relativas. Todo este sector de estudio tiene gran importancia práctica y se ha propuesto que la OMS convoque una reunión especial para evaluar la situación.

- 4) La OMS debiera fomentar los estudios en los siguientes sectores :
 - a) Investigaciones básicas acerca de los mecanismos de la carcinogénesis, incluido el estudio de la reparación del ADN, de forma que las actuales impresiones empíricas queden reemplazadas por conceptos establecidos sobre una base científica.
 - b) Estudios sobre los efectos de la ingestión de productos con acción pseudohormonal, de forma que puedan conocerse las interrelaciones entre efectos fisiológicos y patológicos que pudiesen servir para la evaluación de la toxicidad.
 - c) Exámenes anatomopatológicos en los estudios sobre carcinogénesis cuando entre los mecanismos etiológicos pudiesen figurar ciertos factores secundarios.
 - d) Investigaciones sobre la preparación de una prueba utilizable para el estudio de las mutaciones puntuales en sistemas de mamíferos.
 - e) Otras investigaciones de la asociación entre acción mutagénica y acción carcinogénica.

**PROCEDIMIENTO PROPUESTO PARA EVALUAR LOS
RIESGOS DE LA EXPOSICION A CARCINOGENOS
EN CONCENTRACIONES MUY BAJAS**

por

Leo FRIEDMAN, Ph. D.

Director de la División de Toxicología
Oficina de Alimentos, Administración de Alimentos y Medicamentos
Washington, D.C., Estados Unidos de América

Puede suponerse que existe un umbral para la actividad carcinogénica pero en la actualidad no es fácil determinarlo con exactitud pues se carece de los datos biológicos necesarios. No debe olvidarse que todo sistema de extrapolación a partir de observaciones hechas con exposiciones mayores dará resultados demasiado bajos sobre los efectos de la exposición de escasa intensidad si no se tiene en cuenta la existencia de un umbral.

El primer método de evaluación de los peligros que ofrece la exposición de escasa intensidad a carcinógenos ha sido el propuesto por Mantel y Bryan en 1961.¹ Estos autores parten del supuesto de que el problema de determinar cuáles son las dosis inocuas de agente, es decir, las no carcinogénicas, no se puede resolver si no se empieza por definir un riesgo admisible, por pequeño que sea, en lugar de obstinarse en buscar una seguridad absoluta. Además, por razones prácticas y de variación estadística, la determinación de dosis poco peligrosas — por ejemplo, 1/100 millones — no puede hacerse directamente sino sólo por extrapolación a partir de observaciones hechas con dosis mucho más elevadas. Para ello, los autores describen un método con el que se pueden obtener resultados moderadamente aproximados. Además de una definición *convencional* de « seguridad virtual », es necesario determinar un nivel asimismo convencional de seguridad estadística elevada y un método de extrapolación basado en el empleo de una pendiente convencionalmente suave. Para esos autores, la « seguridad virtual » equivale a una probabilidad de acción carcinogénica inferior a 1/100 millones, con una seguridad estadística del 99 % y una pendiente probit moderada de 1 probit por cada decuplicación de la dosis.

La elección de la probabilidad de 1/100 millones se ha hecho sobre una base convencional, igual que la elección de una seguridad estadística

¹ Mantel, N. y Bryan, W. R. (1961). « Safety » testing of carcinogenic agents, *J. nat. Cancer Inst.*, 27, 455-470.

del 99 % ; sin embargo, como es lógico, conviene tomar la proporción más elevada posible, aunque la del 90 % pudiera ser suficiente. La pendiente de 1 probit por cada decuplicación de la dosis se ha basado en el hecho de que la pendiente de la curva dosis-respuesta cerca de cero ha de ser inferior a la pendiente entre los límites de la observación real. La elección de 1 probit en lugar de 1 logit no se puede justificar por los conocimientos actuales pero de esa manera se intenta evitar una metodología demasiado prudente. En la determinación del verdadero riesgo intervienen otros factores, como los siguientes : 1) la probabilidad de que un individuo vaya a experimentar una determinada exposición ; 2) la probabilidad de que el riesgo que se considera vaya a verse superado por otro peligro competidor y, por consiguiente, no llegue a manifestarse en toda su intensidad ; y, en relación con este último punto, 3) la edad de aparición del cáncer ha de tenerse en cuenta al evaluar este riesgo, sobre todo si se considera el largo periodo de latencia propio de la carcinogénesis, periodo que por lo general es más prolongado cuanto menor es la exposición.

La importancia de este último factor se pone de manifiesto en el método de Albert y Altshuler ¹ para la evaluación del peligro de carcinogénesis que ofrecen exposiciones de muy poca intensidad. A juicio de estos autores, la caracterización de la reacción carcinogénica sólo por la incidencia es incompleta, ya que no se tiene en cuenta la edad a que se presenta el cáncer. Advierten que las consecuencias del cáncer dependen de la edad de aparición y que son mucho menos importantes en los sujetos de edad muy avanzada que en los jóvenes. Los autores han preparado un modelo matemático que les permite comparar las relaciones dosis-respuesta para la incidencia del cáncer con las relaciones para la edad de aparición del cáncer y la medida en que el tumor reduce la duración de la vida, tanto en el conjunto de la población expuesta como entre los sujetos que enferman de cáncer. Estos estudios están basados en otros anteriores de Blum relativos a la aparición de tumores cutáneos en ratones crónicamente expuestos a la irradiación ultravioleta, así como en las experiencias de Druckrey con diversos carcinógenos químicos y tejidos en roedores. Albert y Altshuler han ampliado la fórmula de Druckrey y han demostrado que se puede aplicar al cáncer por radiación en el ratón expuesto a radio 226 y a la respuesta tumorigénica del hombre al consumo de cigarrillos. La relación básica está dada por la fórmula $Dt^n = k$, en la que «*k*» es una constante y «*n*» es en todos los casos mayor de 1, siendo «*D*» la dosis media y «*t*» el tiempo que transcurre hasta la aparición de los tumores.

¹ Albert, R. E. y Altshuler, B. (1972) *Considerations relating to the formulation of limits for unavoidable population exposures to environmental carcinogens*. En : *Proceedings of the Twelfth Hanford Biology Symposium on Radionuclide Carcinogenesis*.

En la actualidad, Albert y Altshuler están estudiando los siguientes problemas : forma de la curva dosis-respuesta en lo que respecta al momento de aparición del tumor y a la incidencia de tumores con dosis muy bajas, variaciones del valor de « n » para distintos productos, y el fenómeno de que, a efectos prácticos, cuando los valores de « n » son elevados, el momento de aparición es independiente de la dosis. Para poder evaluar la exactitud de la técnica de Albert-Altshuler para el cálculo de los riesgos de carcinogénesis a dosis bajas, habría que disponer de un número muy superior de datos cuantitativos sobre la incidencia y el momento de aparición de los tumores. Naturalmente, las experiencias destinadas a evaluar el peligro de las pequeñas exposiciones a carcinógenos han de ser bastante diferentes de las que pretenden determinar si una sustancia es o no carcinogénica. En esas experiencias se ha de tender a poner en primer plano algo que hasta ahora, por razones prácticas, se había ignorado siempre, es decir la determinación con mayor exactitud del momento en que aparecen los tumores, de forma que pueda establecerse una relación cuantitativa tumor-tiempo-dosis. El estudio debe, pues, prever sacrificios en momentos intermedios de grupos de animales suficientemente numerosos para que permitan hacer una evaluación estadística válida. Todas esas consideraciones se tienen en cuenta en los planes que se están estableciendo para las experiencias del National Center for Toxicological Research.

Como en la técnica de Mantel-Bryan no se consideran muchos de esos factores, determinantes del verdadero riesgo, las extrapolaciones hechas resultan con toda evidencia muy moderadas. Los resultados del cálculo de niveles admisibles son inferiores entre tres y cuatro órdenes de magnitud a los obtenidos con los métodos más convencionales utilizados para determinar las ingestas diarias admisibles. Como parece evidente que a pesar de sus deficiencias teóricas y prácticas, los actuales procedimientos de evaluación de la seguridad dan muy buenos resultados en la práctica, habrá que suponer que en el método de Mantel-Bryan falta algún elemento, lo que explicaría la escasa fidelidad de las extrapolaciones hechas con esa técnica. Sin embargo, esos cálculos podrían ser muy útiles a condición de que se tuviese en cuenta que la elección de cada uno de los tres factores del sistema se hace de una forma convencional y que en la práctica estarían igualmente justificadas otras elecciones. Por ejemplo, una pendiente de 1,5 probit, en lugar de 1, daría en la extrapolación resultados considerablemente distintos, y seguiría siendo compatible con la experiencia de los especialistas que se ocupan de evaluar la inocuidad de los componentes alimentarios. Un intervalo de confianza del 90 % da una seguridad estadística aceptable y es difícil imaginar el verdadero significado de una probabilidad de 1/100 millones por relación a otros riesgos cotidianos. De todas formas, independientemente de esos detalles específicos, los números

obtenidos deben someterse a algún tipo de comprobación con la realidad de la experiencia práctica, de manera que se les pueda dar la perspectiva adecuada cuando vayan a hacerse las comparaciones beneficios-riesgos en las que se basarán las decisiones de política.

La utilización de un sistema de ese tipo para la evaluación de los riesgos de acción carcinogénica sería especialmente importante en el caso de las sustancias cuya presencia no se puede evitar en los alimentos y en el medio ambiente en general (por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos polinucleares), por lo cual, en mi opinión, un método como el de Mantel-Bryan debiera aplicarse ante todo a los contaminantes de los alimentos habituales, que se consideran indudablemente sanos e inoocuos. Por ejemplo, ha quedado demostrado¹ que existen indicios de benzo [a] pireno y de otros hidrocarburos policíclicos en gran diversidad de productos alimenticios. A juzgar por ciertos datos publicados^{1, 2} y aplicando ciertos factores con los que se pondera la contribución de cada clase de alimento a la ingesta total diaria³ es posible calcular los límites de ingestión de benzo [a] pireno o de cualquier otro hidrocarburo carcinogénico. Por ejemplo, si una determinada carne de vaca contiene 8 µg de benzo [a] pireno por kg² y constituye el 4,6 % de la ingesta total de 1500 g de alimentos de un hombre de 70 kg, la ingestión diaria de benzo [a] pireno será de 0,008 µg/kg.

Utilizando una técnica de pincelación cutánea, Lee y O'Neill⁴ han determinado las relaciones dosis-respuesta para la producción de tumores por el benzo [a] pireno en la piel. Berenblum y Haran⁵ han calculado la actividad carcinogénica del benzo [a] pireno en experimentos de producción de carcinoma del estómago anterior en el ratón. A partir de los datos así obtenidos, se puede calcular la probabilidad de incidencia del tumor para una determinada ingestión de benzo [a] pireno de acuerdo con las técnicas de Mantel y Bryan. En el cuadro adjunto se dan los resultados de esos cálculos. Además de los resultados calculados para la pendiente de 1 probit, que es la recomendada por Mantel y Bryan, en el cuadro se dan también los valores calculados para una pendiente de 1,5 probit. La cantidad

¹ Howard, J. W. y Fazio, T. (1969) A review of polycyclic aromatic hydrocarbons in foods, *J. Agric. Food Chem.*, **17**, 527-531.

² Lijinsky, W. y Shubik, P. (1964) Benzo(a)pyrene and other polynuclear dyhydrocarbons in charcoal-broiled meat, *Science*, **145**, 53-54.

³ Association of Food and Drug Officials (AFDOUS) (1962) The annual per capita consumption of selected items of food in the United States, *Quarterly Bulletin*, **26**, N° 3.

⁴ Lee, P. N. y O'Neill, J. A. (1971) The effect both of time and dose applied on tumor incidence rate in benzopyrene skin painting experiments, *Brit. J. Cancer Res.*, **25**, 759-770.

⁵ Berenblum, J. y Haran, N. (1955) The influence of dose of carcinogen, emptiness of stomach and other factors on tumor induction in the forestomach of mouse, *Cancer Res.*, **15**, 504-509.

de benzo [a] pireno ingerida con 70 g de carne asada a la brasa sería de 0,008 µg/kg al día. Utilizando una pendiente de 1 probit, se puede calcular a partir de los datos obtenidos con tumores cutáneos que el riesgo es de $2/10^6$ y a partir de los datos por intubación, de $8/10^6$. Con una pendiente de 1,5 probit los riesgos de tumor son, respectivamente, de $1/10^9$ y de $1/10^{14}$.

En el cuadro pueden verse los posibles riesgos, de acuerdo con el cálculo de Mantel-Bryan, en función del contenido real de benzo [a] pireno en la ingesta diaria total de alimentos.¹ Naturalmente, para poder hacer un cálculo preciso es necesario disponer de datos más completos acerca del verdadero contenido de hidrocarburos carcinogénicos. Suponiendo que la riqueza total de hidrocarburos carcinogénicos sea 4 ó 5 veces superior a la de benzo [a] pireno, para una ingestión de 0,04 µg/kg por día, el riesgo es de $2/10^5$ si los datos se obtienen por intubación y de $4/10^5$ si se obtienen en la piel del ratón.

PROBABILIDADES DE INCIDENCIA TUMORAL CALCULADAS SEGUN
EL METODO DE MANTEL-BRYAN

Ingesta de benzo [a] pireno µg/kg por sujeto y día	Experiencias por intubación ^a del ratón		Experiencias por pincelación ^b de la piel del ratón	
	pendiente 1,0 probit	pendiente 1,5 probit	pendiente 1,0 probit	pendiente 1,5 probit
0,0001	10^{-11}	10^{-23}	10^{-10}	10^{-19}
0,0005	10^{-9}	10^{-21}	$3,3 \times 10^{-7}$	10^{-15}
0,001	6×10^{-9}	10^{-19}	2×10^{-8}	10^{-13}
0,002	3×10^{-8}	10^{-17}	10^{-17}	10^{-12}
0,004	2×10^{-7}	10^{-16}	4×10^{-7}	10^{-10}
0,006	6×10^{-7}	10^{-15}	10^{-6}	10^{-9}
0,008	8×10^{-7}	10^{-14}	2×10^{-6}	10^{-9}
0,01	10^{-6}	10^{-14}	3×10^{-6}	10^{-9}
0,02	10^{-5}	10^{-12}	10^{-5}	10^{-8}
0,04	2×10^{-5}	10^{-11}	4×10^{-5}	3×10^{-7}
0,08	7×10^{-5}	10^{-9}	10^{-4}	3×10^{-6}
0,10	10^{-4}	10^{-9}	2×10^{-4}	10^{-4}

^a 30 animales

^b 300 animales

Mi conclusión es que la presencia de indicios de hidrocarburos aromáticos polinucleares carcinogénicos no representa un peligro para la salud y que el riesgo calculado por Mantel y Bryan debe ser equivalente a nuestro concepto habitual de seguridad. Un valor numérico calculado por ese

¹ Este cálculo depende de lo completos y exactos que sean los datos sobre hidrocarburos policíclicos carcinogénicos en los alimentos y de la forma como se hayan establecido las presuntas ingestas diarias de los diversos productos alimenticios.

procedimiento equivale, en realidad, a una definición del significado de « una seguridad práctica de que el consumo de ese alimento no va a causar ningún daño ».

Yo no sé si estas probabilidades calculadas de aparición del tumor suponen un verdadero riesgo, para el hombre o para el ratón. Incluso dudo que sea posible hacer una evaluación suficientemente segura. Aunque se han dado valores moderados, pues en ellos no se tienen en cuenta factores importantes que debieran incluirse en todo cálculo exacto de riesgo, no creo que haya inconveniente en aceptar unos límites de esos valores como definición de la seguridad. Creo que los valores de riesgo calculados para los contaminantes de productos alimenticios de consumo corriente, como la carne, las patatas, el extracto de carne o el pastel de manzana, constituyen unos puntos de referencia para la delimitación de la seguridad en un sistema de cálculo que, aun siendo lógico, no deja de ser convencional.

Como primer paso, recomiendo que el método de Mantel-Bryan para la evaluación de los riesgos de la exposición de pequeña intensidad a carcinógenos se « calibre » mediante el cálculo de los « riesgos de Mantel-Bryan » para los carcinógenos presentes como contaminantes de escasa concentración en muchos alimentos que por lo general se consideran sanos y seguros y que se han utilizado con frecuencia durante muchos decenios. Esos cálculos, referidos a las concentraciones de hidrocarburos policíclicos, micotoxinas carcinogénicas, nitrosaminas, bociógenos, estrógenos naturales y cornezuelo de centeno, que suelen hallarse en bajas concentraciones en productos alimenticios habituales e inoos, proporcionarán puntos de referencia para la « calibración » de los « riesgos de Mantel-Bryan » que podrán ser útiles para los estudios prácticos de riesgos y beneficios y para las situaciones en las que haya que adoptar decisiones prácticas.

**ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS**

Informes recientes y en preparación :

Nº		Fr. s.
488	(1972) Evaluación de los aditivos alimentarios 15º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (46 páginas)	4,—
489	(1972) Consecuencias de los sistemas didácticos individuales y en pequeños grupos para la enseñanza de la medicina Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (31 páginas)	4,—
490	(1972) Métodos de acopio y notificación de datos sobre abastecimiento público de agua Informe de un Grupo Científico de la OMS (26 páginas)	3,—
491	(1972) Planificación y organización de servicios de laboratorio de salud Quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Servicios de Laboratorio de Salud (40 páginas)	4,—
492	(1972) Uso de radiaciones ionizantes y de isótopos radiactivos en medicina Informe de un Comité Mixto de Expertos OIEA/OMS (60 páginas)	4,—
493	(1972) Comité de Expertos de la OMS en Erradicación de la Viruela Segundo informe (68 páginas)	5,—
494	(1972) Etiología y prevención de la caries dental Informe de un Grupo Científico de la OMS (21 páginas)	3,—
495	(1972) Opiáceos y sucedáneos como analgésicos y béquicos Informe de un Grupo Científico de la OMS (20 páginas)	3,—
496	(1972) Inmunología clínica Informe de un Grupo Científico de la OMS (52 páginas)	4,—
497	(1972) Anomalías genéticas : prevención, tratamiento y rehabilitación Informe de un Grupo Científico de la OMS (49 páginas)	4,—
498	(1972) Vigilancia farmacológica internacional : Función de los centros nacionales Informe de una reunión de la OMS (52 páginas)	4,—
499	(1972) Organización de las administraciones locales e intermedias de sanidad Informe de un Comité de Expertos de la OMS (27 páginas)	3,—
500	(1972) Enterovacunas bacterianas orales Informe de un Grupo Científico de la OMS (36 páginas)	4,—
501	(1972) Ecología de los vectores Informe de un Grupo Científico de la OMS (42 páginas)	4,—
502	(1972) Residuos de plaguicidas en los alimentos Informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS de 1971 (61 páginas)	4,—
503	(1972) Anemias nutricionales Informe de un Grupo de Expertos de la OMS (32 páginas)	4,—
504	(1972) Trastornos hereditarios de la coagulación Informe de un Grupo Científico de la OMS (52 páginas)	4,—
505	(1972) Evaluación de diversos aditivos alimentarios y de los contaminantes mercurio, plomo y cadmio 16º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (38 páginas)	4,—
506	(1972) Criterios y pautas de salubridad del aire en relación con ciertos contaminantes del medio urbano Informe de un Comité de Expertos de la OMS (38 páginas)	4,—

Nº		Fr. s.
507	(1972) Psicogeriatría Informe de un Grupo Científico de la OMS (52 páginas)	4,—
508	(1972) Enseñanza y formación profesional para la planificación de la familia en la acción sanitaria Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (31 páginas)	3,—
509	(1972) Tratamiento de las hemoglobinopatías y de los trastornos afines Informe de un Grupo Científico de la OMS (88 páginas).	5,—
510	(1972) Principios estadísticos aplicables a los estudios prácticos de salud pública 15º informe del Comité de Expertos de la OMS en Estadística Sanitaria (35 páginas)	4,—
511	(1972) Criterios de higiene del medio aplicables a la ordenación urbana Informe de un Grupo Científico de la OMS (39 páginas)	4,—
512	(1973) Hepatitis vírica Informe de un Grupo Científico de la OMS (57 páginas)	4,—
513	(1973) El empleo inocuo de plaguicidas 20º informe del Comité de Expertos de la OMS en Insecticidas (59 páginas)	4,—
514	(1973) Estimulantes de la función gonadal humana Informe de un Grupo Científico de la OMS (32 páginas)	4,—
515	(1973) Lucha contra la esquistosomiasis Informe de un Comité de Expertos de la OMS (52 páginas)	4,—
516	(1973) La juventud y las drogas Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (48 páginas)	4,—
517	(1973) Aprovechamiento de efluentes : métodos y medidas de protección en el tratamiento de aguas servidas Informe de una reunión de expertos de la OMS (69 páginas)	5,—
518	(1973) Prevención de la ceguera Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (21 páginas)	3,—
519	(1973) Inmunidad celular y resistencia a las infecciones Informe de un Grupo Científico de la OMS (63 páginas)	5,—
520	(1973) La función reproductiva en el varón Informe de un Grupo Científico de la OMS (37 páginas)	4,—
521	(1973) Formación teórica y práctica del personal docente de las escuelas de medicina y de ciencias de la salud Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (35 páginas)	4,—
522	(1973) Necesidades en energía y en proteínas Informe de un Comité Especial Mixto FAO/OMS de Expertos (130 páginas) (<i>en preparación</i>)	7,—
523	(1973) Rabia Informe de un Comité de Expertos de la OMS (61 páginas)	4,—
524	(1973) Farmacogenética Informe de un Grupo Científico de la OMS (45 páginas)	4,—
525	(1973) Residuos de plaguicidas en los alimentos Informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS de 1972 (65 páginas)	4,—
526	(1973) Farmacodependencia Informe de un Comité de Expertos de la OMS (44 páginas)	4,—
527	(1973) Progresos en los métodos de regulación de la fecundidad Informe de un Grupo Científico de la OMS (44 páginas)	4,—
528	(1973) Evaluación de programas de higiene del medio Informe de un Grupo Científico de la OMS (71 páginas)	5,—

PUBLICACIONES DE LA OMS

TARIFAS Y CONDICIONES DE SUSCRIPCION (1974)

Suscripción global

La suscripción global comprende todas las publicaciones de la OMS, esto es, la suscripción combinada IV y, además, la *Serie de Monografías* y publicaciones fuera de serie, inclusive los volúmenes, pero no las diapositivas, de la Clasificación Histológica Internacional de Tumores.

£90,00 \$210,00 Fr. s. 600,—

Suscripciones combinadas

Para las suscripciones combinadas a dos o más publicaciones, se aplican las tarifas especiales siguientes :

Suscripción

I <i>Bulletin, Crónica, Serie de Informes Técnicos y Cuadernos de Salud Pública</i> }	£29,00	\$ 68,00	Fr. s. 195,—
II <i>World Health Statistics Report y World Health Statistics Annual</i> }	£22,00	\$ 52,00	Fr. s. 150,—
III <i>World Health Statistics Report, World Health Statistics Annual y Weekly Epidemiological Record</i> }	£30,00	\$ 70,00	Fr. s. 200,—
IV <i>Bulletin, Crónica, Serie de Informes Técnicos, WHO Food Additives Series, WHO Pesticide Residues Series, Cuadernos de Salud Pública, Actas Oficiales, International Digest of Health Legislation, World Health Statistics Report, World Health Statistics Annual, Weekly Epidemiological Record y Salud Mundial</i> }	£72,00	\$168,00	Fr. s. 480,—

El Servicio de Distribución y Venta indicará con mucho gusto el precio de cualquier otra suscripción combinada que se desee.

Tarifas normales de suscripción

<i>Bulletin</i> , vols. 50 y 51 (12 números)	£18,00	\$42,00	Fr. s. 120,—
<i>Crónica</i> , vol. 28 (12 números)	£ 2,70	\$ 6,30	Fr. s. 18,—
<i>International Digest of Health Legislation</i> , vol. 25 (4 números)	£ 7,50	\$17,50	Fr. s. 50,—
<i>Serie de Informes Técnicos</i>	£10,50	\$24,50	Fr. s. 70,—
<i>WHO Food Additives Series</i>	£ 2,40	\$ 5,60	Fr. s. 16,—
<i>WHO Pesticide Residues Series</i>	£ 2,40	\$ 5,60	Fr. s. 16,—
<i>Actas Oficiales</i>	£ 9,00	\$21,00	Fr. s. 60,—
<i>World Health Statistics Report</i> , vol. 27 (12 números)	£10,50	\$24,50	Fr. s. 70,—
<i>Weekly Epidemiological Record</i> , año XLIX (52 números)	£ 9,00	\$21,00	Fr. s. 60,—
<i>Vaccination Certificate Requirements for International Travel</i>	£ 1,80	\$ 4,20	Fr. s. 12,—
<i>Salud Mundial</i> , vol. 27	£ 2,40	\$ 5,60	Fr. s. 16,—

Las suscripciones pueden efectuarse por mediación de los depositarios de las publicaciones de la OMS solamente por años civiles (*de enero a diciembre*). Los precios pueden modificarse sin previo aviso.

* * *

Además de un ejemplar de muestra, se remitirá gratuitamente a quien lo solicite un catálogo de las publicaciones de la OMS.