

**INFORME
DEL COMITE CIENTIFICO
DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA EL ESTUDIO DE LOS EFECTOS
DE LAS RADIACIONES ATOMICAS**

ASAMBLEA GENERAL

DOCUMENTOS OFICIALES: CUADRAGESIMO PRIMER PERIODO DE SESIONES

SUPLEMENTO No. 16 (A/41/16)



NACIONES UNIDAS

Nueva York, 1986

[Original: inglés]
[9 de julio de 1986]

INDICE

	<u>Párrafos</u>	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	1 - 7	1
II. EFECTOS GENETICOS DE LAS RADIACIONES	8 - 40	3
III. RELACIONES DE RESPUESTA A LA DOSIS EN CANCER INDUCIDO POR IRRADIACION	41 - 62	11
IV. EFECTOS BIOLOGICOS DE LA IRRADIACION PRENATAL	63 - 81	17

Apéndices

I. Lista de expertos que participaron en los períodos de sesiones 31° a 35° del Comité en calidad de representantes oficiales o miembros de delegaciones nacionales	23
II. Lista de expertos y consultores científicos que han cooperado con el Comité en la preparación del informe	25
III. Lista de informes recibidos por el Comité	26

I. INTRODUCCION

1. El presente es el noveno informe sustantivo del Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas 1/, a la Asamblea General 2/. Tal como se prevé en su informe de 1982, el Comité ha estado proyectando la realización de estudios detallados sobre temas seleccionados, junto con evaluaciones completas, del tipo de los que publica usualmente. Este informe contiene el examen de tres temas especiales en la esfera de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes que se encuentra actualmente al examen del Comité: los efectos genéticos de las radiaciones (anexo A), la relación entre la dosis de irradiación y la respuesta como inducción del cáncer (anexo B) y los efectos biológicos de la irradiación prenatal (anexo C).

2. La preparación del presente informe con sus anexos científicos tuvo lugar esencialmente durante el lapso comprendido entre el trigésimo primer y el trigésimo quinto período de sesiones del Comité, mientras que la preparación del anexo B comenzó mucho antes, si bien se demoró su publicación a la espera del examen dosimétrico de los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki. La mayor parte de la labor científica para este informe fue realizada en las reuniones de los grupos de expertos, que examinaron los documentos de trabajo preparados por la secretaría del Comité, los cuales fueron modificados y corregidos de un período de sesiones al siguiente, de conformidad con los pedidos del Comité. El informe propiamente dicho fue elaborado en el trigésimo quinto período de sesiones. El Sr. Z. Jaworowski (Polonia), el Sr. D. Beninson (Argentina) y el Sr. T. Kumatori (Japón) desempeñaron funciones de Presidente, Vicepresidente y Relator, respectivamente, en el trigésimo primer período de sesiones. Los siguientes miembros del Comité desempeñaron las mismas funciones en los períodos de sesiones subsiguientes: el Sr. D. Beninson (Argentina), el Sr. T. Kumatori (Japón) y el Sr. A. Hidayatalla (Sudán) en el trigésimo sexto y trigésimo tercer período de sesiones; y el Sr. T. Kumatori (Japón), el Sr. A. Kaul (República Federal de Alemania) y el Sr. Hidayatalla (Sudán) en el trigésimo cuarto y trigésimo quinto período de sesiones. Los nombres de los expertos que participaron en los períodos de sesiones trigésimo primero a trigésimo quinto del Comité en calidad de representantes oficiales o miembros de delegaciones nacionales figuran en el apéndice I.

3. En la preparación del informe el Comité contó con la asistencia de un pequeño grupo de personal científico y de consultores nombrados por el Secretario General. Dicho grupo, cuyos miembros figuran en el apéndice II, estuvo encargado del examen y la evaluación preliminar de la información técnica recibida por el Comité o que fuera publicada en la literatura científica general. Al aprobar el presente informe el Comité asume plena responsabilidad acerca de su contenido, pero desea dejar constancia de la asistencia y el asesoramiento recibidos del grupo de personal científico y de consultores.

4. Asistieron a los períodos de sesiones del Comité, celebrados durante el período que se examina, representantes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), la Comisión Internacional de Protección contra las Radiaciones (CIPR) y la Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas (CIUR). El Comité desea dejar constancia de la contribución de estos organismos al debate. Los representantes del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), a que está afiliada la secretaría del Comité, también participaron en todos los períodos de sesiones. El Comité quisiera expresar su reconocimiento por la especial atención y el apoyo que le brindara esa organización a sus actividades.

5. En el apéndice III figuran los informes recibidos por el Comité en el período que media entre el 11 de noviembre de 1982 y el 18 de abril de 1986, de los Estados Miembros de las Naciones Unidas, de miembros de los organismos especializados y del OIEA, y de esos mismos organismos. Los informes recibidos antes del 11 de noviembre de 1982 figuran en los informes anteriores del Comité a la Asamblea General. La información recibida de manera oficial por el Comité fue complementada e interpretada a la luz de otros datos disponibles en la literatura científica actual o, en algunos pocos casos, de comunicaciones personales inéditas de varios científicos.

6. En las secciones siguientes, el Comité resume las principales conclusiones de los tres estudios especializados sobre los tópicos que se mencionan en el párrafo 1, también a la luz de los documentos sustantivos que fueron publicados anteriormente.

7. De conformidad con la práctica establecida, sólo se remitirá a la Asamblea General el texto principal del informe, mientras que el informe, junto con los anexos científicos que se mencionan supra, constituirá una publicación de las Naciones Unidas para la venta. Mediante esta práctica se propone lograr una mayor difusión de los resultados entre la comunidad científica internacional, que utiliza las evaluaciones del Comité como una fuente de información independiente y de reconocida autoridad. El Comité desea señalar a la atención de la Asamblea General el hecho de que la separación del texto principal del informe de sus anexos científicos obedece simplemente a motivos de conveniencia. Cabe recordar que los datos científicos que figuran en los anexos son sumamente importantes y que constituyen la base de las principales conclusiones que figuran en este informe.

1/ El Comité Científico fue creado por la Asamblea General en su décimo período de sesiones de 1955. El mandato del Comité fue enunciado en la resolución 913 (X). Originalmente el Comité estuvo integrado por los siguientes Estados miembros: Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Checoslovaquia, Egipto, Estados Unidos de América, Francia, India, Japón, México, el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Suecia y la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas. En virtud de su resolución 3154 C (XXVIII), la Asamblea General decidió aumentar el número de miembros del Comité para que incluyera a estos otros Estados: Alemania, República Federal de, Indonesia, Perú, Polonia y el Sudán.

2/ Los informes sustantivos anteriores presentados por el Comité a la Asamblea General figuran en los Documentos Oficiales de la Asamblea General, decimotercer período de sesiones, Suplemento No. 17 (A/3838); ibid., decimoséptimo período de sesiones, Suplemento No. 16 (A/5216); ibid., decimonoveno período de sesiones, Suplemento No. 14 (A/5814); ibid., vigésimo primer período de sesiones, Suplemento No. 14 (A/6314 y Corr.1); ibid., vigésimo cuarto período de sesiones, Suplemento No. 13 (A/7613 y Corr.1); ibid., vigésimo séptimo período de sesiones, Suplemento No. 25 (A/8725 y Corr.1); ibid., trigésimo segundo período de sesiones, Suplemento No. 40 (A/32/40) e ibid., trigésimo séptimo período de sesiones, Suplemento No. 45 (A/37/45). En el contexto del presente documento, se hará referencia a ellos como informes de 1958, 1962, 1964, 1966, 1969, 1972, 1977 y 1982, respectivamente. En 1972 se publicaron informes con apéndices y anexos científicos con el título de: Ionizing Radiation: Levels and Effects, Volume I: Levels (publicación de las Naciones Unidas, No. de venta: E.72.IX.17) y Volume II: Effects (publicación de las Naciones Unidas, No. de venta: E.72.IX.18). En 1977 el informe con apéndices y anexos científicos apareció como: Fuentes y efectos de las radiaciones ionizantes (publicación de las Naciones Unidas, No. de venta: S.77.IX.1). El informe con apéndices y anexos científicos de 1982 apareció como: Radiaciones Ionizantes: Fuentes y Efectos Biológicos (publicación de las Naciones Unidas, No. de venta: S.82.IX.8).

II. EFECTOS GENETICOS DE LAS RADIACIONES

8. El Comité examinó los avances más recientes en diversas esferas pertinentes a la evaluación de los riesgos genéticos que entrañan las radiaciones para los seres humanos. Los aspectos más importantes son: la identificación de la presencia de trastornos monogénicos, cromosómicos y demás, que se produzcan en forma natural; la utilización de tecnología de recombinación del ácido desoxirribonucleico para el análisis de material genético humano en individuos normales y en los que se observen enfermedades genéticas; la relación entre las mutaciones genéticas, las aberraciones cromosómicas y el cáncer; el papel de los elementos genéticos móviles en la producción de mutaciones espontáneas y sus consecuencias para el cálculo de los factores de riesgo genético; y otros datos directa o indirectamente vinculados a la cuantificación de los riesgos genéticos y el daño para los seres humanos. Como resultado de este extenso análisis, el Comité estima que la evaluación de los riesgos genéticos inducidos por las radiaciones que figura en su informe de 1982 continúa en general teniendo validez.

9. Las consideraciones que determinaron la elección de los principales temas que se mencionan supra pueden resumirse brevemente como sigue: a) un conocimiento preciso de la prevalencia de trastornos mendelianos y cromosómicos y de los de una marcada predisposición genética constituye el marco esencial para determinar las consecuencias de esos trastornos en poblaciones humanas y para calcular los riesgos de las radiaciones en la perspectiva debida; b) los avances en la tecnología de recombinación del ácido desoxirribonucleico, que se han producido durante los últimos años, han permitido lograr un nivel de precisión que no era posible hasta ahora en el estudio de los genomas humanos para dilucidar la intervención de determinados genes en la salud y la enfermedad, incluso en el cáncer; para analizar los espectros de mutación y la índole de las mutaciones espontáneas e inducidas por las radiaciones y para formular nuevos criterios acerca del tratamiento de los trastornos hereditarios; c) la reciente convergencia de ideas y técnicas provenientes de la oncología viral, la genética celular y la biología molecular han tenido por resultado importantes avances en el conocimiento de la base genética molecular de diversos cánceres que se producen en forma espontánea o que son inducidos por sustancias mutagénicas; d) la demostración de que existen elementos genéticos móviles (secuencias móviles de ácido desoxirribonucleico) en diversas especies (y que presuntamente existen en el hombre), y de que una buena parte de las mutaciones espontáneas (en bacterias, levaduras y en drosófila) se producen mediante estas secuencias genéticas móviles, está planteando interrogantes acerca de la medida en que puedan causar mutaciones espontáneas en los seres humanos y sobre si existen diferencias entre la índole de las mutaciones espontáneas y las inducidas por irradiación; y e) los nuevos datos provenientes de estudios humanos sobre los daños asociados con ciertos trastornos que se presentan en forma espontánea y que son de etiología compleja, al igual que estudios sobre mamíferos y otros ensayos sobre los efectos de la irradiación, que sirven para ilustrar la validez de las opiniones y conclusiones anteriores del Comité.

10. Los nuevos datos acerca de la ocurrencia de ciertos trastornos concretos de índole monogénica en seres humanos confirman en esencia las anteriores evaluaciones del Comité. Igualmente, un nuevo análisis de los datos vinculados a la contribución de las anomalías cromosómicas a los abortos espontáneos y a los nacidos muertos, sugiere que por lo menos el 40% de los abortos espontáneos que se producen en el período comprendido entre la quinta y la vigésimo octava semana de la gestación, y aproximadamente el 6% de los nacidos muertos, están relacionados con anomalías cromosómicas. Los recientes resultados provenientes de encuestas citogenéticas sobre neonatos que se realizaron utilizando métodos de bandas indican

que la frecuencia de las translocaciones recíprocas e inversiones que se producen en forma espontánea son mayores que las que se han detectado en estudios en que no se aplicaron dichos métodos.

11. La frecuencia de anomalías cromosómicas en pacientes retardados mentales y con anomalías congénitas múltiples oscila entre 2,5% y 20%, con una media de aproximadamente 12%. En los varones subfértiles, el predominio de esas anomalías es de un orden de magnitud más elevado que en los neonatos (6,0% contra 0,6%), pero la frecuencia de anomalías concretas presenta una variación considerable.

12. Se dispone actualmente de cuantiosa información acerca de los puntos frágiles en los cromosomas humanos. Se trata de regiones cromosómicas que evidencian fragilidad (la cual se demuestra por la presencia de configuraciones cromosómicas anormales en los preparados de la metafase), que se pueden tornar visibles bajo determinadas condiciones en los cultivos de tejidos. El punto frágil siempre se encuentra exactamente en el mismo lugar en los cromosomas de todos los individuos o sus parientes, pero jamás se encuentra en todas las células que se examinan. Actualmente se conocen unos 40 puntos frágiles, incluso uno en el brazo mayor del cromosoma X; este último está asociado con retardación mental vinculada al cromosoma X que constituye la causa genética más frecuente de retraso mental, solamente inferior en frecuencia al síndrome de Down o trisómico-21. Existen indicios de que ciertos puntos frágiles en los cromosomas distintos del cromosoma X pueden predisponer estos cromosomas a rupturas. Además existen pruebas de que muchos de los cambios cromosómicos no debidos al azar que se producen en ciertos cánceres tienen lugares de ruptura que coinciden con estos puntos frágiles.

13. Una comparación sistemática de tres estudios acerca de la presencia de anomalías congénitas en nacidos vivos (un estudio acerca de la perspectiva en los Estados Unidos con miras a una determinación completa) y dos estudios retrospectivos (uno realizado en Columbia Británica, cuyos datos se examinaron en los informes anteriores del Comité, y otro realizado en Hungría) han demostrado que la frecuencia varía entre el 8,5% en los Estados Unidos, el 6,0% en Hungría y el 4,3% en la Columbia Británica. Entre los motivos para la diferencia entre estos cálculos se cuentan variaciones geográficas y étnicas, y una distinta eficacia en su determinación. Es particularmente digno de señalar el resultado de que las anomalías musculoesqueléticas constituyen aproximadamente el 50% de todas las anomalías congénitas en Hungría, alrededor del 45% en los Estados Unidos y un 30% en la Columbia Británica. Las anomalías del integumento constituyen además alrededor del 10% del total en los Estados Unidos, y un 1% en Hungría y la Columbia Británica. El Comité ha utilizado los datos acerca de la presencia en nacidos vivos en Hungría (6,0%) como la base para hacer cálculos de detrimento para las anomalías congénitas que se producen en forma espontánea.

14. Los datos preliminares sugieren que la presencia de otras entidades nosológicas con una gran predisposición genética, en particular de trastornos propios de la edad adulta, pueden representar por lo menos un 60% en el caso de Hungría. Cada uno de estos trastornos tiene una incidencia en la población de no menos del 1 x 10.000. Los valores individuales para estos trastornos en Hungría se encuentran dentro del rango que figura en las comunicaciones de otros países. Estas entidades nosológicas son heterogéneas, tanto del punto de vista etiológico como del clínico. La incidencia en la población, estimada en un 60%, es de un orden de magnitud más elevado que el 4,7% que se indica para Columbia Británica. No obstante, hay que hacer hincapié en que: a) dado que muchas personas sufren de más de un trastorno, la proporción real de la población aquejada en Hungría probablemente sea menor del 60%, aunque represente mucho más que el 4,7% de

Columbia Británica; y b) el valor de 4,7% sólo corresponde a los trastornos que se presentan antes de los 21 años, mientras que el valor del 60% se aplica a los trastornos que aparecen hasta la edad de 70 años.

15. En el transcurso de los últimos años, la aplicación de la técnica de recombinación del ácido desoxirribonucleico al estudio del genoma ha revolucionado la genética humana. Mediante la aplicación de diversas enzimas que actúan específicamente sobre el material genético celular, ha sido posible efectuar análisis directos de genes normales y de mutantes. Diversos resultados obtenidos mediante estos estudios tienen aplicación para la detección de los portadores de trastornos genéticos graves, el diagnóstico prenatal y la tipificación de tumores y linfomas. Los criterios moleculares también se aplican cada vez más para estudiar mutaciones y la reparación del ácido desoxirribonucleico en las células de los mamíferos.

16. También en los últimos años se han logrado progresos alentadores en la comprensión de la base genética del cáncer. Entre estos avances cabe mencionar los siguientes: a) el descubrimiento de que los genomas de los mamíferos y de otros animales contienen secuencias de nucleótidos relacionados con los oncógenos virales (es decir, genes encargados de la producción de tumores, en diversas especies de aves y mamíferos) y que estas secuencias, llamadas proto-oncógenos celulares, tienen capacidad oncogénica; b) la identificación de las formas activadas de los proto-oncógenos en las células tumorales y el descubrimiento de que esas activaciones pueden producirse mediante puntos de mutaciones o aberraciones cromosómicas específicas, en que el punto de ruptura puede corresponder al propio oncógeno celular; y c) la participación probable de proto-oncógenos en la regulación de la proliferación celular.

17. Las bases conceptuales para estudiar los elementos genéticos móviles, una de las esferas más activas de la investigación genética actual, fueron establecidas por McClintock hace más de tres decenios. Con sus estudios genéticos sobre el maíz, esta investigadora postuló la existencia de lo que ahora llamamos elementos genéticos móviles. Dichos elementos fueron descubiertos desde entonces en diversas especies, incluso en bacterias, algas cianofíceas, levaduras y en Drosophila. Existen diferentes pruebas de que también están presentes en los genomas de los mamíferos (incluso el hombre), y algunos de estos elementos se han podido determinar a nivel molecular. En los organismos estudiados, estos elementos genéticos, que se pueden trasponer, han demostrado una capacidad de inducir rupturas cromosómicas, duplicaciones y diversas otras alteraciones estructurales, y mutaciones y cambios genéticos en la expresión genética a diferentes niveles en el locus de los genes.

18. El descubrimiento de que una buena proporción de las mutaciones espontáneas en los organismos experimentales que fueron estudiados a este respecto pueden estar causadas por elementos genéticos móviles, y que la tasa de transposición o bien no se ve afectada, o sólo en grado mínimo, por exponerse a elementos mutagénicos, podrá tener consecuencias para la evaluación de los riesgos genéticos provenientes de la irradiación. Por ejemplo, si la mayoría de las mutaciones espontáneas en los seres humanos es un producto secundario de la dinámica de los elementos genéticos que se pueden trasponer, y si la índole de estas mutaciones espontáneas difiere de la de las mutaciones que han sido inducidas por elementos mutagénicos, la utilización del método de duplicación de la dosis para la evaluación de los riesgos tal vez deba someterse a un nuevo escrutinio. No obstante, hasta el momento no existen pruebas para confirmar la tesis de que la mayoría de las mutaciones espontáneas en los seres humanos se deban a elementos genéticos móviles.

19. Diversos estudios recientes sobre las células somáticas de los mamíferos han arrojado más luz sobre la índole de las alteraciones del ácido desoxirribonucleico que conducen a aberraciones cromosómicas, y sobre el proceso de reparación del ácido desoxirribonucleico asociado con la formación de esas aberraciones. Resultan particularmente interesantes los nuevos datos que se han obtenido mediante el uso de endonucleasas restrictivas. Estas son enzimas que reconocen secuencias específicas en el ácido desoxirribonucleico y que ocasionan divisiones, que producen fragmentos que son o bien de extremos obtusos (ambas cintas cortadas en la misma posición) o extremos cohesivos (cada cinta cortada en una posición diferente). Si bien se determinó que las frecuencias absolutas de las aberraciones cromosómicas dependían del tipo de enzima restrictiva utilizada, las que producían rupturas del ácido desoxirribonucleico con extremos obtusos eran muchos más eficaces que las que producían rupturas con extremos cohesivos. En vista de que es conocida la acción de estas enzimas de producir rupturas del ácido desoxirribonucleico únicamente en cintas dobles, estos datos proporcionan una nueva prueba directa de que las rupturas de cintas dobles del ácido desoxirribonucleico constituyen las principales lesiones que producen aberraciones cromosómicas.

20. Nuevos datos obtenidos con linfocitos de pacientes con síndrome de inestabilidad cromosómica han demostrado que, exceptuando un solo caso, las tasas de mutación espontánea eran de entre tres a 10 veces superiores a las de los glóbulos blancos sanguíneos de personas normales. La nueva técnica de obtención de clones de linfocitos T fue utilizada con éxito para estudios sobre la inducción mediante radiación de mutantes con 6-tioguanina en linfocitos humanos. Los datos señalan un aumento en relación con la dosis en cuanto a la frecuencia de las mutaciones, y también han demostrado que estas frecuencias son del mismo orden de magnitud que las determinadas en experimentos con cepas estables de células fibroblásticas.

21. Los resultados de un estudio de colaboración internacional sobre la inducción de aberraciones cromosómicas mediante rayos X en linfocitos humanos in vitro han demostrado que a dosis bajas (de 0,004 a 0,3 Gy), no se produce aumento en la tasa de aberración hasta llegar a 0,05 Gy, después de lo cual el aumento es de índole lineal en relación con la dosis. Además, según el análisis de los autores, las frecuencias para todos los tipos de aberraciones a 0,004 Gy son significativamente inferiores a los valores del grupo control.

22. Los datos provenientes del análisis citológico directo de espermatozoides de varones humanos normales han demostrado que la frecuencia de anomalías cromosómicas en estos elementos celulares varía entre cero y 28%, con una media del 9%. Se encontraron tanto anomalías numéricas como estructurales, y la frecuencia de las primeras en distintos individuos oscilaba entre 0,6% y 5,0%, y las de anomalías estructurales de 1,5% a 15,8%. La frecuencia de espermatozoides cromosómicamente anormales en varones sometidos a radioterapia eran más alta (un promedio del 20%, pero oscilaban entre el 6% y el 67%, con una correlación significativa entre la frecuencia de espermatozoides anormales y la dosis de irradiación testicular) que antes de la radioterapia y también era más elevada que en varones no irradiados; también aquí se observaban anomalías tanto estructurales como numéricas en los cromosomas.

23. La frecuencia de anomalías cromosómicas espontáneas en oocitos y cigotas iniciales de cricetos chinos fue determinada mediante una técnica mejorada de preparación de cromosomas. Los datos sugieren que la incidencia de aneuploidía de origen materno (2,1%), es tres veces más alta que la de origen paterno y que los errores en la primera división meiótica son aproximadamente tres veces más frecuentes que los errores en la segunda división.

24. También se dispone de nuevos datos sobre la inducción, mediante rayos X, de no disyunción en ratones hembras jóvenes y viejas. En una serie de experimentos, la frecuencia de huevos con un número de cromosomas mayor que el haploide, es decir, los casos de hiperhaploidía) era mayor en los ratones viejos (1,5%) que en los jóvenes (0,2%) no irradiados. Tras la irradiación con rayos X, la frecuencia de huevos hiperhaploides, tanto en ratones jóvenes como en viejos, guardaba una relación lineal con la dosis, pero no se establecieron diferencias entre ratones jóvenes y viejos a este respecto. En otra serie de experimentos con ratones hembras jóvenes y sus huevos, de que se tomaron muestras a diversos intervalos después de la irradiación, se determinaron incrementos en la hiperhaploidía de índole significativa y que superaban la proyección lineal, a medida de que los huevos que se tomaban en muestras a plazos más cortos después de la irradiación parecían ser menos sensibles que los tomados en muestras en otros intervalos de tiempo. En otra serie de experimentos se demostró que el uso de gonadotropinas para inducir la ovulación no tenía efectos sobre la sensibilidad de los oocitos frente a la inducción, mediante la irradiación, de anomalías ya sea numéricas o estructurales.

25. Se han obtenido nuevas pruebas genéticas acerca de la inducción mediante rayos X de translocaciones recíprocas hereditarias en ratones machos (después de irradiación espermatogónica). Esto demuestra que existe un incremento vinculado con la dosis en la frecuencia de hasta 6 Gy, en que la tasa promedio es de $(3.9 \pm 0.3) \times 10^{-3}$ por Gy. La frecuencia de las translocaciones después de 1,5 Gy coincidió con las proyecciones basadas en los estudios citogenéticos, si bien a un nivel de exposición más elevado las frecuencias parecían ser menores que lo esperado, lo cual coincidía con resultados anteriores.

26. Una comparación de los datos citogenéticos sobre la inducción por rayos X o gama de las translocaciones recíprocas en una serie de especies de primates no humanos (que incluye los datos que figuran en el informe de 1982) pone de manifiesto que las espermatogonias de una especie de mono tití, Callithrix jacchus, presentan una sensibilidad similar a la del macaco rhesus. No obstante, ambas especies son mucho menos sensibles que otro tití, Saguinus fuscicollis. El mono cangrejero, Macaca fascicularis, presenta una sensibilidad intermedia entre la del macaco rhesus y la de Callithrix jacchus y Saguinus fuscicollis, estudiados hace más de 10 años. Los cambios en la técnica pueden haber causado en parte estas diferencias. El recientemente estudiado mono cangrejero, Macaca fascicularis, es aproximadamente dos veces más sensible que el macaco rhesus frente a la irradiación aguda, pero los datos más recientes sugieren que la primera de las especies tal vez sea menos sensible a la irradiación crónica con rayos gamma.

27. Los datos sobre la inducción de anomalías congénitas mediante rayos X en la progenie de ratones irradiados han demostrado que la incidencia de estas anomalías, (que se detectan por examinación en el útero) es significativamente mayor tras la irradiación de las células germinativas postmeióticas en los machos. La frecuencia de estas anomalías también tiende a aumentar tras la exposición de los espermatogonios.

28. Se dispone ahora de nuevos datos acerca de la inducción de tumores hereditarios en ratones mediante irradiación. Los espermatidos en los machos y los oocitos en estado de maduración en las hembras parecen ser las etapas más sensibles para la inducción de cambios genéticos conducentes a la formación de tumores en la progenie; también los espermatogonios pueden verse afectados. El modo de transmisión de estos tumores es acorde con el de la transmisión hereditaria de caracteres dominantes con penetración de un 40%, y escasa expresividad.

29. Para calcular los riesgos que entraña la irradiación asociada con la inducción de translocaciones recíprocas en células germinativas humanas, se han realizado estudios utilizando como modelo linfocitos sanguíneos y fibroblastos irradiados con rayos X. La ubicación de los puntos de ruptura de la translocación, la longitud de los segmentos afectados, etc., fueron determinados mediante preparados de cromosomas en bandas. La información así obtenida fue utilizada: a) para averiguar el menor desequilibrio posible que generaría cada una de estas translocaciones, en caso de presentarse en células germinativas; y b) para comparar estos cálculos estimados con los que se encuentran en estudios que se comunicaron en la literatura acerca de casos de trisomía y monosomía parcial (es decir, pérdida o adición, respectivamente, de pequeños segmentos cromosómicos). La conclusión principal era de que aproximadamente dos quintos de estas translocaciones podrían generar desequilibrios viables en términos de una progenie anormal. Se necesitan más datos antes de usar estos datos dentro del marco de la evaluación de los riesgos.

30. Sobre la base de los limitados datos de que se disponía en la oportunidad acerca de la incidencia de reajustes estructurales desequilibrados en neonatos y abortos espontáneos, el Comité estimó en su informe de 1972 que aproximadamente el 6% de todas las concepciones humanas con complementos cromosómicos estructuralmente desequilibrados podrían tener por resultado nacidos vivos con anomalías congénitas. Este valor fue también utilizado en los informes de 1977 y 1982 del informe. Recientemente se señaló a la atención del Comité un error en estos cálculos, que al corregirse resultó en un valor de 3,5%. No obstante, un nuevo cálculo en que se utilizaron los datos más completos de que se dispone en la actualidad condujo a una estimación revisada de un 9% de productos desequilibrados de translocaciones recíprocas equilibradas que sobreviven, llegan al nacimiento, y tienen por resultado niños con malformaciones congénitas.

31. En su informe de 1982, el Comité estimó que el riesgo de inducción de mutación es dominante por la irradiación de machos (que conduce a enfermedades genéticas en la progenie de primera generación) se produce en el orden de uno a dos casos de individuos afectados por millón de nacidos vivos por miligray (mGy) de irradiación de ionización escasa y de dosis baja; el cálculo estimado general del riesgo proveniente de la irradiación de hembras en condiciones similares fue de 0 a 1 caso por millón de nacidos vivos. Estos cálculos se basaron en la inducción de mutaciones esqueléticas dominantes y de cataratas en ratones. La nueva información disponible acerca de la reducción del tamaño de la camada en ratones mediante radiaciones tras la exposición de los progenitores machos a rayos X o rayos gamma sugiere la inducción de cambios genéticos con efectos dominantes en la primera generación, que se manifiesta tras el nacimiento y en una etapa más temprana que la correspondiente a los estudios de mutaciones esqueléticas y cataratas. La tasa de inducción en estos cambios parece ser de aproximadamente la mitad de la mencionada antes para los machos. Es probable que también en la especie humana estos factores letales actúen en una etapa temprana de la vida.

32. En sus informes de 1977 y 1982, el Comité estimó que el riesgo de la inducción de mutaciones autosómicas recesivas (es decir mutaciones en los genes localizados en cromosomas distintos del X), que condujeran a una enfermedad genética recesiva era mínimo, y no se realizaron más ensayos para cuantificar ese riesgo. Un estudio reciente ha demostrado que es posible estimar cuantitativamente este tipo de trastornos. Estos cálculos, que se basan en la combinación de datos de observaciones sobre poblaciones humanas y sobre experimentos con ratones, han demostrado que una exposición única a una dosis baja, del orden de 1 mGy de irradiación de ionización escasa en la generación paterna no se asocia con riesgo alguno de inducción de enfermedades genéticas recesivas para la primera generación, con lo cual se confirman las conclusiones anteriores del Comité. No obstante, en

las diez generaciones siguientes, esa misma exposición puede tener por resultado un caso adicional por millón de nacidos vivos hasta la décima generación.

33. En 1982, el riesgo asociado con la inducción de aberraciones estructurales cromosómicas masculinas y femeninas (en forma predominante translocaciones recíprocas) fue calculado en valores de entre 0,03 y 1 para los varones y de 0 a 0,3 para las niñas (casos por millón), de niños congénitamente anormales, por mGy de radiación de ionización escasa y dosis baja recibidos. Utilizando todos los datos de que se dispone actualmente sobre primates, el Comité estima ahora que el número de niños con anomalías congénitas oscila entre 0,1 y 1,5, y entre 0 y 0,5 de los irradiados, varones y mujeres, respectivamente (todas las tasas están expresadas en millones de nacidos vivos por mGy).

34. Los cálculos de riesgo que se analizaron hasta ahora fueron obtenidos mediante la utilización de los así llamados métodos directos, y corresponden a los efectos esperados en la primera generación, tras exposición de la generación paterna a una sola irradiación. En cambio, el método de doble dosis se utiliza esencialmente para cuantificar los riesgos que se producen bajo condiciones de exposición a radiaciones continuas. Con este método, los riesgos esperados se vinculan y expresan como una fracción de la incidencia espontánea de trastornos mendelianos y cromosómicos, y otros de etiología más compleja. El Comité no encuentra motivos para modificar sus cálculos de 1982 sobre trastornos autosómicos dominantes, trastornos vinculados al cromosoma X, y alteraciones cromosómicas en general. Estos cálculos se recapitulan brevemente a continuación (todos los cálculos se expresan en miligray (mGy) de dosis de irradiación baja de escasa ionización en la generación paterna referidos a una población de un millón de nacidos vivos):

a) Trastornos de los autosomas dominantes y alteraciones vinculadas al cromosoma X: diez casos de individuos afectados, en equilibrio, y de uno a dos casos en la primera generación; y

b) Trastornos cromosómicos (principalmente los que surgen como consecuencia de anomalías estructurales desequilibradas): 0,4 casos en equilibrio y 0,3 en la primera generación. En estos cálculos, las cifras supuestas de incidencia espontánea son de 1,0% para los trastornos dominantes y vinculados al cromosoma X; 0,25% para los recesivos autosómicos; y 0,3% para trastornos cromosómicos. Además, la doble dosis hipotética era de 1 Gy.

35. Los datos más recientes acerca de las anomalías congénitas y sobre otros trastornos de etiología compleja sugieren que su incidencia espontánea (especialmente de los de etiología compleja) es más elevada que lo que indican los cálculos estimados en el informe de 1982 (véanse párrs. 13 y 14 *supra*). Esta diferencia se debe principalmente a la inclusión en los estudios recientes de datos sobre individuos de hasta 70 años de edad, mientras que el estudio anterior sólo contenía datos sobre personas de hasta 21 años de edad (los cálculos estimados sobre estos últimos se utilizaron en los informes de 1977-1982). Aún se tienen dudas considerables acerca de los problemas siguientes: a) si la duplicación de la dosis hipotética de 1 Gy (sobre la base de los datos obtenidos con ratones sobre puntos terminales genéticos claramente definidos, tales como las mutaciones en locus específicos y las translocaciones visibles dominantes y recíprocas) resulta valedera para los trastornos de etiología compleja; y b) si el cálculo estimado del 5% para el componente de mutaciones, utilizado en los informes de 1977-1982, resulta realista para estos trastornos. A falta de información adicional, particularmente acerca de los mecanismos de mantenimiento de estos trastornos en la población, que sirvieran de base para predecir un posible incremento inducido por la irradiación y su incidencia, el Comité no se encuentra en posición de poder facilitar cálculos estimados acerca del riesgo de que se presenten estos trastornos.

36. El Comité continuó prestando atención al detrimento (impedimentos, años de vida perdidos, años de vida en condiciones de minusvalía) asociado con los trastornos genéticos o parcialmente genéticos de origen espontáneo, con miras a formular eventualmente un marco de referencia adecuado para considerar este aumento de los casos de detrimento a nivel individual y de la sociedad, como resultado de una exposición a radiaciones. Ciertas informaciones y datos limitados acerca de estudios complementarios realizados en niños con anomalías cromosómicas y autosómicas sexuales con reagrupamientos estructurales autosómicos equilibrados han demostrado que: a) ningún individuo con anomalías de los cromosomas sexuales presenta retardación mental grave; y b) que los reagrupamientos estructurales equilibrados probablemente resulten menos nocivos que lo que se suponía en informes previos (sobre la base de estudios citogenéticos en individuos mentalmente retardados y reclusos de prisiones).

37. Los resultados del estudio sobre el cálculo estimado del detrimento asociado con anomalías congénitas espontáneas en seres humanos ya fueron publicados. En dicho estudio, los autores utilizaron los datos obtenidos en Hungría sobre la incidencia en nacidos vivos de estas anomalías (aproximadamente 60.000 por millón de nacidos vivos) para calcular el detrimento en términos de años de vida perdidos, años de vida posiblemente disminuidos y años de impedimento real. Para el período y la población a que corresponden estos cálculos, el promedio de esperanza de vida es de 70 años. Los cálculos han demostrado que, con una incidencia total de 60.000 por millón de nacidos vivos (es decir 60.000 personas por millón afectadas con uno u otro tipo de anomalías congénitas aisladas o múltiples), se han perdido aproximadamente unos 480.000 años de vida, con 2,0 a 3,7 millones de años de vida potencialmente disminuida y, de estos últimos, 450.000 años de vida con impedimentos reales, siempre para un millón de nacidos vivos.

38. En términos del promedio del número de años de vida perdidos (un índice del detrimento a nivel individual), las anomalías del sistema nervioso central causan el mayor grado de detrimento (55 años), a lo que siguen las anomalías de los sistemas respiratorio y cardiovascular y las anomalías cromosómicas (aproximadamente 25 años para cada uno de ellos), y demás. Las anomalías del oído, la cara y el cuello (incluso el labio leporino, con o sin paladar hendido), de los órganos genitales y del sistema musculoesquelético tienen un efecto limitado o escaso a este respecto. No obstante, cuando el agrupamiento se hace de conformidad con el número total de años de vida perdidos (el índice de detrimento a nivel de la población), las anomalías del sistema cardiovascular se asocian con el nivel más elevado de detrimento (unos 180.000 años por millón de nacidos vivos), al que siguen las anomalías del sistema nervioso central (aproximadamente 120.000 años por millón de nacidos vivos), del sistema alimentario (43.000 años por millón de nacidos vivos) y otros.

39. Una posible forma aproximada de expresar el detrimento está dada en términos del número de años de vida con impedimentos reales. Si se las expresa de esta manera, las anomalías del sistema cardiovascular se asocian con el mayor número de detrimentos (98.000 años por millón de nacidos vivos), y le siguen las que afectan a los órganos genitales (72.000 años por millón de nacidos vivos), las anomalías cromosómicas (56.000 años por millón de nacidos vivos) y otras.

40. Sobre la base del mencionado análisis, la comparación del detrimento causado por las anomalías congénitas con el causado por los trastornos monogénicos (que se examinan en el informe de 1982) revela que el detrimento es mucho mayor en el caso de las anomalías congénitas.

III. RELACIONES DE RESPUESTA A LA DOSIS EN CANCER INDUCIDO POR IRRADIACION

41. El Comité examinó la índole de la relación entre la dosis y la respuesta para diversos efectos celulares y subcelulares radiobiológicos in vitro e in vivo. En virtud de una serie de hipótesis para la simplificación, la información cuantitativa que se obtuvo se ajustó a diversos modelos de acción de las radiaciones con datos sobre la inducción de cánceres en animales de experimentación y en seres humanos, tratándose de predecir las posibles características de las curvas de dosis de inducción para el cáncer en dosis y tasas bajas que, aunque fueran las más interesantes desde el punto de vista práctico, no se pueden estudiar en forma directa. Estos procedimientos permitieron al Comité formular la hipótesis de la relación más probable entre los diversos tipos de cáncer bajo las condiciones y el tipo de sesgo que podría afectar los cálculos de los coeficientes de riesgo en dosis bajas y tasas bajas de irradiación en caso de aplicarse uno u otro modelo. Este ejercicio se considera un paso preliminar importante hacia la nueva evaluación de los cálculos de riesgo de cáncer inducido por las radiaciones, que el Comité proyecta publicar en un futuro próximo.

42. A fin de estimar el coeficiente de riesgo, es decir la frecuencia del cáncer inducido por irradiación o el incremento relativo de la frecuencia de tumores por unidad de dosis sobre la incidencia natural de dosis y tasas bajas de irradiación, se requieren dos tipos de información: en primer lugar, datos científicos acerca de la incidencia de varias formas de patologías malignas causadas por dosis relativamente elevadas, en que se hayan realizado observaciones reales; y en segundo lugar, el conocimiento acerca de la forma que adoptan las relaciones que vinculan la incidencia del cáncer con la dosis de irradiación. Estos datos permitirían formular predicciones acerca de la incidencia de cánceres en dosis y tasas de irradiación mucho más bajas que las de las observaciones directas de que se dispone en seres humanos.

43. Cuando la incidencia de un determinado tumor en animales o en poblaciones humanas expuestas se examina en función del incremento de la dosis, se manifiestan varias características. Con dosis relativamente bajas (de aproximadamente 0,1 gray de irradiación escasamente ionizante) sólo raras veces (y en ese caso principalmente en experimentos animales controlados) se puede demostrar un incremento estadísticamente significativo del cáncer o de la leucemia. Con dosis superiores (de unos pocos grays, con diferencias considerables entre los distintos tipos de tumores), puede demostrarse estadísticamente que la incidencia de estas formas malignas excede el nivel observado en las poblaciones del grupo no expuesto, y que el exceso aumenta en función de la dosis. Tratándose de dosis aún más elevadas (muchos Gy) la incidencia comienza a declinar gradualmente, debido a la muerte celular. Las relaciones de este tipo entre la dosis y la respuesta, que llegan a un máximo con cierta dosis intermedia, se presentan a menudo en animales de experimentación.

44. La interpretación corriente de esa característica postula la presencia conjunta de dos fenómenos diferentes: a) un incremento, vinculado a la dosis, de la proporción de células normales que se transforman en células malignas; y b) una disminución, también vinculada a la dosis, de la probabilidad que estas células puedan sobrevivir la exposición a la irradiación. Ambos fenómenos operan normalmente en el ámbito de las dosis para las cuales se dispone de datos, pero en grado diferente para las diferentes dosis y distintos tipos de cáncer. Según esta interpretación algunas de las células que de otra manera sufrirían una

transformación mueren, y la fracción en que realmente se observa una transformación se reduce debido a la dosis elevada. Lo que ocurre en el caso de las dosis bajas, en que se carece de información directa, sólo se puede desprender de una combinación de datos empíricos e hipótesis teóricas, vinculadas entre sí mediante algún tipo de modelo de acción de las radiaciones.

45. Los modelos a que se hace referencia son representaciones simplificadas semicuantitativas de fenómenos biológicos complejos. El conocimiento actual acerca de los mecanismos de carcinogénesis, que comprende la carcinogénesis por irradiación, no es suficientemente adecuado como para elaborar modelos completos que representen todos los factores físicos y biológicos conocidos que influyen sobre la inducción del cáncer. Para evitar algunas de las complicaciones del caso, el Comité sugiere que el rango de las dosis en que se realicen extrapolaciones de valores significativos se limite a dosis bajas e intermedias, por debajo de unos 2 Gy de radiación ionizante aislada. En esas condiciones, parece probable que no se producirían distorsiones graves provenientes de los efectos no estocásticos de la radiación que se observan cuando las dosis exceden umbrales relativamente elevados, que son específicos para cada tejido y cada efecto.

46. La formulación y análisis de los modelos de la carcinogénesis por irradiación deberá basarse en unas pocas hipótesis básicas, como sigue:

a) Las relaciones observadas entre la dosis y la respuesta in vivo en el caso de tumores clínicamente visibles reflejan aproximadamente la relación existente entre la dosis y la iniciación del cáncer a nivel celular, a pesar de las reacciones del huésped y el efecto del estado latente, que pueden modificar esta relación en alguna medida. Esta suposición se basa en la similitud general de las curvas de respuesta a la dosis para la inducción del cáncer con la correspondiente a varios otros efectos celulares de la radiación. El Comité propone que este concepto se adopte simplemente como hipótesis de trabajo;

b) Se estima que la iniciación del cáncer es un proceso unicelular que se produce al azar en células aisladas. Esta es también una hipótesis de trabajo que no ha sido probada aún en forma definitiva. No obstante, las pruebas en el sentido opuesto, es decir de que la iniciación del cáncer tuviera lugar en distintas células, resultan menos convincentes, aunque ciertos datos aislados también parecerían corroborar esta idea. La teoría unicelular de la inducción del cáncer resulta compatible con la noción de que algunas influencias aún poco definidas, causadas por la irradiación de las células vecinas o de otros órganos, podrían modificar la probabilidad de que una célula iniciada adquiriera un estado manifiestamente maligno. Las pruebas biológicas valederas para confirmar este último concepto son aún muy fragmentarias;

c) La ausencia de una dosis umbral para la inducción resulta característica de muchos, cuando no de todos los tumores. En ciertos tumores en los animales (por ejemplo, los tumores del ovario o el linfoma del timo del ratón), se observan relaciones de respuesta a la dosis de tipo umbral. En otros casos (por ejemplo, los tumores de la piel) solamente se puede inducir el cáncer con gran dificultad, es decir después de dosis elevadas de irradiación. En otros casos (por ejemplo, en el cáncer epidermoide humano de pulmón), los datos son poco claros, debido quizá a un período demasiado corto del examen complementario de los pacientes. Sin embargo, y a pesar de esas excepciones la ausencia de una dosis umbral es aceptada por el momento en el Comité como una hipótesis de trabajo;

d) La susceptibilidad de un animal irradiado o de una población humana a la inducción de tumores parece seguir una distribución estadística en forma de campana. Si bien la predisposición genética a desarrollar algunas formas de las enfermedades malignas está bien documentada, el esfuerzo por demostrar que estos fenómenos también se aplican al cáncer humano inducido por irradiación no se ha visto hasta ahora coronado por el éxito. Por consiguiente, y a la espera de estudios ulteriores, la misma distribución y susceptibilidad a la inducción del cáncer en poblaciones irradiadas y no irradiadas se acepta también en forma provisional como una hipótesis de trabajo.

47. Según los antecedentes que se mencionan supra, es posible dilucidar las posibles formas de la relación entre la respuesta y la dosis para la inducción del cáncer por irradiación. Las conclusiones dependen del análisis de varios otros efectos de la radiación que se observan a nivel celular. Dichos efectos abarcan el material genético celular, que también se considera el primer punto vulnerable en la iniciación del cáncer. La producción de mutaciones y aberraciones cromosómicas en las células somáticas y germinales, y la transformación oncogénica in vitro de cepas de cultivos celulares de mamíferos constituyen ejemplos de estos efectos. Si la inducción del cáncer in vivo obedece a mecanismos similares, o vinculados a los que gobiernan los efectos que ya se mencionaron, cabe esperar que estos fenómenos respondan en forma similar a los cambios en la tasa, la dosis y el fraccionamiento. Como se han observado realmente estas semejanzas, tal vez resulte posible extrapolar el contorno estadístico de la respuesta a la dosis para los efectos mencionados en párrafos anteriores y para el fenómeno de la inducción del cáncer.

48. Se han examinado tres modelos básicos no liminales de acción de las radiaciones en función de la dosis con respecto a sus efectos celulares y de iniciación del cáncer: el modelo lineal, el lineal cuadrado y el cuadrado puro. A pesar de algunas excepciones, estos modelos pueden proporcionar un marco general para las curvas de respuesta a la dosis de diversos puntos terminales inducidos por irradiación a nivel celular, así como para la inducción de tumores en animales de experimentación y en poblaciones humanas.

49. La vasta mayoría de las curvas de respuesta a la dosis para el desarrollo de mutaciones puntuales y aberraciones cromáticas mediante rayos X escasamente ionizantes y rayos gamma, se puede describir mediante un modelo lineal cuadrado. Para los mismos puntos finales, tomando en cuenta la muerte celular, se aplica corrientemente un modelo lineal a radiaciones densamente ionizantes tales como las partículas alfa o los neutrones. Como regla general, para cierto número de anomalías cromosómicas estructurales la curvilinealidad (de concavidad superior) se observa en radiaciones escasas e ionizantes. Para iguales efectos y en una amplia gama de dosis, predomina la linealidad para las partículas densamente ionizantes. La linealidad de la respuesta a la dosis para las mutaciones somáticas y la eliminación de elementos cromosómicos terminales ha sido hallada en algunas cepas celulares, aún para radiaciones escasamente ionizantes, aunque esto resulte infrecuente.

50. Se pueden obtener en forma experimental cálculos aproximados de las constantes de proporcionalidad que vinculan los efectos cromosómicos con la dosis o su cuadrado; esto permite predecir la frecuencia de esos casos en dosis bajas y las tasas de las dosis mediante las observaciones de dosis más elevadas. Sin embargo, para inducir el cáncer sólo se cuenta con información de índole fragmentaria

en apoyo del concepto de que también tendrían validez aquí las relaciones cuantitativas similares respecto de la dosis. El Comité ha estimado que, si el riesgo de inducir tumores a 1 ó 2 Gy de radiaciones escasamente ionizantes (a una dosis elevada) se extrapolara en forma lineal hasta descender a la dosis cero, este procedimiento sobrestimaría el riesgo por un factor de hasta cinco, en el caso de situaciones típicas.

51. Durante los últimos años, se ha obtenido abundante información acerca de la transformación oncogénica inducida por radiaciones en las células de los mamíferos. La índole cancerosa de las células transformadas queda demostrada por el hecho de que después de transformarse in vitro pueden formar tumores malignos cuando se las vuelve a trasplantar en animales bajo condiciones apropiadas. Por consiguiente, la transformación in vitro se considera como un modelo, si bien algo simplificado, de la carcinogénesis por irradiación a nivel celular. Las células expuestas in vitro a radiaciones escasamente ionizantes 24 horas después de sembrarlas, se transforman según una compleja cinética que no puede ajustarse a los modelos utilizados para otros efectos celulares tales como la muerte celular. Además, el fraccionamiento de la dosis (menos de 1,5 Gy en total) en algunos casos parecería aumentar la transformación, lo que es contrario a lo que cabía predecir para un método cuadrado lineal; sin embargo, en otros casos no se trataba claramente de un aumento de la transformación.

52. Será necesario realizar nuevas investigaciones para poder ajustar observaciones tan opuestas acerca de la índole de la respuesta que se produce tras el fraccionamiento a dosis bajas. Diversos experimentos indican que se pueden producir resultados anómalos en condiciones atípicas de crecimiento celular poco después de sembrar el cultivo. De hecho, la irradiación de células no divididas o de células en condiciones de crecimiento exponencial (que se consideran más representativas de una población de células in vivo que se dividen en forma no sincrónica) produce resultados compatibles con los correspondientes a otros efectos celulares; así por ejemplo, la irradiación con rayos gamma a dosis alta tiene por resultado una mayor frecuencia de transformación que la exposición a una tasa de dosis baja de irradiación.

53. Existen indicios de que cuando se irradian las células con neutrones, la dosis baja o el fraccionamiento de la dosis pueden aumentar la tasa de transformación, aun cuando se trate de dosis pequeñas. No obstante, mientras que algunas observaciones sobre la inducción de tumores en animales de experimentación claramente apoyan estos resultados, otras en cambio no los corroboran. En muchos experimentos, la transformación aumentada por el fraccionamiento o la protraction de los neutrones sólo se observó con dosis intermedias o elevadas. En vista de la escasez de tales datos y la incertidumbre de lo que representan, es necesario efectuar investigaciones adicionales antes de poder aceptar el concepto de la inducción del cáncer mediante el fraccionamiento y la protraction de neutrones (relativa a una dosis de exposición aislada o alta) para los fines de una evaluación de los riesgos. No obstante, habrá que tener en cuenta esa posibilidad, aun cuando la base teórica para explicar esos fenómenos resulte por momento incierta.

54. Ciertos datos experimentales recientes sobre la inducción de tumores mediante la irradiación en animales de experimentación no han cambiado fundamentalmente las principales conclusiones que figuran en el anexo I del informe del año 1977. La mayoría de los datos apoyan el concepto de que la relación entre la respuesta y la dosis para rayos X y rayos gamma tiende a ser curvilínea y de concavidad superior

en las dosis bajas. Bajo estas condiciones, la inducción de tumores depende de la dosis, puesto que la reducción de dicha dosis o su fraccionamiento, disminuye la producción de tumores. Por lo tanto, con una extrapolación lineal del riesgo proveniente de las dosis elevadas transmitidas a alto nivel hasta la dosis cero, como regla general, se sobrestimaría el riesgo real que entrañan las dosis y tasas de dosis bajas. No obstante, en un sistema experimental de tumor de mama (corroborado por datos epidemiológicos sobre el cáncer de pecho humano) la irradiación con rayos X y rayos gamma produjo una respuesta lineal a la dosis con escasa dependencia frente a los efectos del fraccionamiento y de la tasa de dosis.

55. Para la irradiación neutrónica de ionización densa, la inducción de tumores en animales sigue en general una curva aproximadamente lineal en el extremo inferior de la escala de la dosis y evidencia escasa dependencia frente a la tasa de dosis. Sin embargo, en algunos casos se observó incremento por fraccionamiento (y posiblemente por protracción). Por encima de aproximadamente 0,1 Gy, la curva tiende a formar una concavidad inferior, en algunos casos muy marcada. En estas condiciones, una extrapolación lineal del riesgo en forma decreciente respecto de las dosis y tasas de dosis intermedias o altas traería consigo un grado variable de subestimación.

56. El Comité examinó los datos existentes sobre las relaciones de respuesta a la dosis para tumores inducidos por irradiación en el hombre. Toda esta cuestión debe ser vista con cautela debido a que hasta el momento actual, sólo se cuenta con resultados muy fragmentarios, se carece totalmente de observaciones en cuanto a los neutrones, y aún no se han completado los datos definitivos acerca de los sobrevivientes de los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki. Por ejemplo, no se cuenta con datos sobre la respuesta a la dosis para radiaciones de escasa ionización en el caso de tumores de pulmón y óseos, y no se han comunicado datos sobre el efecto de las radiaciones de ionización densa en cáncer de tiroides y mama. Para las radiaciones de escasa ionización, los datos de que se dispone en algunos casos (sobre cáncer de pulmón, de tiroides y carcinoma de mama) corresponden a los modelos lineal o lineal cuadrados. No obstante, para el carcinoma de mama, la linealidad tal vez predomine en vista de que la incidencia se ve escasamente afectada por el fraccionamiento de la dosis. La linealidad de la respuesta para el cáncer de pulmón tras la exposición a partículas filiales alfa de radón no contradice la afirmación anterior, debido a que el componente de partículas alfa del cuadrado de la dosis resulta mínimo. En cambio persisten ciertas dudas acerca de la inducción de osteosarcomas por radionúclidos que emiten radiaciones alfa o beta dirigidas contra el hueso. De esta manera a pesar del carácter fragmentario de los datos provenientes de seres humanos, se esboza un cuadro general del que se pueden extrapolar ciertas conclusiones preliminares.

57. Tratándose de radiaciones escasamente ionizantes, la extrapolación lineal hacia abajo desde aproximadamente 2 Gy no sobrestimaría el riesgo de contraer cáncer de mama y posiblemente de tiroides, sobrestimaría ligeramente el riesgo de leucemia y decididamente arrojaría un cálculo sobrestimado en cuanto al riesgo de contraer sarcoma óseo. La falta de datos directos no permite realizar ningún tipo de evaluación acerca de la magnitud del grado de sobrestimación en cuanto al riesgo de contraer cáncer de pulmón.

58. En el caso de las radiaciones de ionización densa, el riesgo de contraer cáncer de pulmón debido a la exposición acumulada de productos de degradación del radón en dosis que corresponden aproximadamente a valores de 20 a 50 sieverts no estaría ni sobrestimado ni subestimado mediante una extrapolación lineal a dosis

sumamente bajas. No obstante, la extrapolación de las observaciones realizadas en las exposiciones acumulativas a valores elevados podría resultar en una subestimación significativa debido al aplanamiento (o saturación) de la curva de respuesta a la dosis a este nivel. Cabe hacer hincapié en que los coeficientes de riesgo absoluto obtenidos de mineros varones, que en su gran mayoría son fumadores, no se deberían aplicar al público en general sin introducir correcciones para varios factores (intensidad de fumar, tasa de ventilación pulmonar, presencia de otros contaminantes, etc.) que se considera que aumentan el riesgo tratándose de mineros.

59. La incidencia de sarcoma óseo tras irradiación interna con partículas alfa por radionúclidos de larga vida con afinidad por el tejido óseo está distorsionada por la existencia de una relación marcadamente inversa entre la dosis acumulada y el período latente, que tiene por resultado un aparente umbral a una dosis baja. Si esta explicación resulta correcta para la concavidad superior de la curva de relación de respuesta a la dosis, una extrapolación lineal de una dosis esquelética media de unas pocas decenas de Gy, hasta llegar a la región de los miligray también sobrestimaría marcadamente el riesgo.

60. No se cuenta en la actualidad con datos acerca de la inducción del carcinoma de mama y la leucemia en seres humanos mediante radiaciones de ionización densa y, por consiguiente, no se puede deducir nada acerca de la extrapolación del riesgo cuando se trata de dosis bajas. Sobre la base de los conocimientos generales, si se pudiera dilucidar el riesgo que entrañan las dosis intermedias a partir de los datos sobre las radiaciones de ionización escasa (con datos corregidos en forma acorde con la mayor eficacia de las partículas de ionización densa), mediante una extrapolación hasta llegar a las dosis bajas, o bien se subestimaría o se estimaría correctamente el riesgo verdadero que se presenta en estos casos.

61. En cuanto a los cánceres inducidos por irradiación en otros órganos, sólo se cuenta con datos sobre animales de experimentación. Tratándose de radiaciones de escasa ionización, generalmente se producen relaciones de respuesta a la dosis en curvas cóncavas curvilíneas superiores con un marcado efecto de tasas de dosis y fraccionamiento. Si se aplican curvas similares al cáncer humano, una extrapolación lineal de los coeficientes de riesgo (de la región de la dosis intermedia tras irradiación aguda) a dosis y tasas de dosis bajas muy probablemente se sobrestimaría el riesgo real, posiblemente por un factor de hasta cinco. Para las radiaciones de ionización densa y en caso de que se pudiera contar con los valores pertinentes, probablemente se subestimaría el riesgo al aplicar una extrapolación de dosis altas a intermedias.

62. Con el examen a fondo de los datos, parecen destacarse algunos elementos constantes que podrían ayudar indirectamente a evaluar el carácter de las relaciones de respuesta a la dosis en los seres humanos. Se observó una similitud en las características de las relaciones entre los casos humanos y de animales de experimentación en cuanto atañe a tumores de distintos órganos para los cuales se cuenta con información razonablemente adecuada: cáncer de mama y de tiroides (por radiaciones escasamente ionizantes) y cáncer de pulmón y óseo (por radiaciones de ionización densa). En caso de confirmarse estas pautas, los conocimientos derivados de los estudios epidemiológicos en seres humanos sometidos a dosis intermedias o altas y de las características de la relación de la respuesta frente a las dosis en diferentes especies animales haría posible evaluar el sesgo que se introduce al proceder a la extrapolación lineal de los coeficientes de riesgo a las dosis bajas.

IV. EFECTOS BIOLOGICOS DE LA IRRADIACION PRENATAL

63. El Comité examinó los siguientes aspectos: los conocimientos modernos acerca de los acontecimientos pertinentes al desarrollo, en particular del cerebro, de embriones y fetos de mamíferos; datos recientes acerca de los efectos sufridos por animales sometidos a irradiación en el útero; y los datos acerca de los niños que estuvieron expuestos a irradiación intrauterina durante los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki. Estos resultados y un gran volumen de datos más antiguos se utilizaron para obtener cálculos cuantitativos del riesgo para una serie de efectos de la irradiación en el útero, que pueden causar la muerte, deformaciones mentales graves y cáncer. En cuanto a las dosis y la tasa de irradiación bajas que más probablemente se encuentren en la práctica, se considera que el riesgo es limitado si se lo compara con la incidencia natural de anomalías congénitas en los individuos no irradiados.

64. Las consecuencias de la exposición a la irradiación prenatal han llamado gran atención después del último examen sobre este tema, realizado por el Comité en 1977. Nueva información proveniente de animales de experimentación irradiados en el útero, los resultados más recientes de la embriología humana (en particular en cuanto atañe al sistema nervioso central) y un examen de los datos dosimétricos y químicos de niños expuestos antes de nacer durante las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, han motivado la realización de nuevos estudios sobre este tema. También fue necesario hacer una nueva evaluación detallada de los efectos tales como la inducción de tumores malignos tras la irradiación en el útero, que no se habían analizado a fondo en el informe de 1977.

65. El Comité ya había reconocido y descrito las consecuencias principales de la exposición prenatal en mamíferos y hasta las había clasificado en forma general como sigue:

a) Los efectos letales inducidos por dosis relativamente pequeñas antes o inmediatamente después de la implantación del embrión tras la pared uterina, o inducidos después con dosis cada vez mayores durante todas las etapas del desarrollo intrauterino, que se expresarían ya sea antes o después del nacimiento;

b) Las malformaciones características de los períodos en que se forman las principales estructuras somáticas y especialmente la etapa más activa de la multiplicación celular en las estructuras correspondientes;

c) Los trastornos del crecimiento sin malformaciones que se inducen en todas las etapas del desarrollo, pero en particular en la última etapa de la preñez; y

d) Efectos varios sobre diversas estructuras y funciones somáticas. El Comité llegó a la conclusión, sobre la base del considerable número de pruebas experimentales de que disponía en esa oportunidad, de que la muerte celular, particularmente causada por la inducción de aberraciones cromosómicas, era el mecanismo común subyacente para todos estos efectos; todas las diferencias estaban vinculadas particularmente al período del desarrollo en que se producía el ataque de la irradiación.

66. Cabe tener en cuenta que las anomalías congénitas se producen en todas las especies animales aún con ausencia de irradiación distinta de la procedente de fuentes naturales. Las malformaciones humanas pueden clasificarse según su causa

en: los que se pueden referir a la mutación de genes aislados (que representan aproximadamente el 6% de todas las malformaciones determinadas al nacer); las que se originan en la interacción incorrecta de numerosos factores genéticos (aproximadamente el 50%); aquellas que se deben a la presencia de anomalías cromosómicas (aproximadamente un 5%); y las causadas por algún agente teratológico ambiental conocido (aproximadamente el 6%). No se conoce la causa aparente para aproximadamente un tercio de todas las malformaciones. La incidencia de anomalías congénitas depende en gran medida del momento en que se han producido. Si se considera un nivel de aproximadamente el 6% de niños deformados al nacer (incidencia natal) como el valor medio para la especie humana, correspondería un valor más alto a los embriones y fetos antes del nacimiento, debido a que los neonatos malformados son solamente portadores de las formas relativamente menos nocivas, que resultan compatibles con la vida. Algunas malformaciones desaparecen después del nacimiento, si bien muchas que pasan desapercibidas al nacer se tornan evidentes más tarde. De esta forma la incidencia general de malformaciones se duplica si se examinan niños ya mayores, en lugar de recién nacidos. Las cifras de incidencia general son, sin embargo, muy dependientes de una gran variedad de factores al igual que las cifras pertinentes a las diferentes clases de malformaciones. Toda evaluación de la eficacia de las radiaciones para inducir daños en el útero deberá tomar en cuenta este nivel natural de defectos congénitos y su variable expresión.

67. El Comité examinó buena parte de la información obtenida en seres humanos y experimentos en los primates no humanos, y logró establecer con una medida creciente de detalle y precisión los acontecimientos del desarrollo embriológico que revisten importancia por sus consecuencias radiobiológicas. La embriología morfológica gradualmente nos proporciona una descripción ajustada de las etapas del desarrollo embrionario humano, acordes con los resultados obtenidos mediante mediciones clínicas no invasivas. Los resultados más recientes señalan cada vez más a la corteza cerebral como una estructura extremadamente sensible durante el desarrollo humano, particularmente (aunque no exclusivamente) en las etapas iniciales de la vida prenatal, de la octava a la decimoquinta semana después de la fecundación. A la vez, el estudio microscópico de la corteza cerebral proporciona un cuadro muy detallado de los acontecimientos celulares conducentes a la formación de esta estructura a medida de que avanza el proceso de desarrollo. Estos análisis morfológicos se integran con estudios bioquímicos, que ayudan a proporcionar una descripción general de la estructura y función del cerebro en desarrollo.

68. Estos estudios muestran la formación de la corteza cerebral como una secuencia singular cuidadosamente programada de acontecimientos en que la división, la migración y la maduración celulares se realizan en forma concomitante. Las relaciones numéricas, espaciales y temporales dentro de esos tipos de células debe mantenerse con un alto grado de precisión para que la corteza cerebral se estructure en la forma correcta y para que su función se desarrolle de manera normal. La alteración de este programa de fenómenos celulares y tisulares mediante la irradiación, a lo que se suma la limitada capacidad de reparación de las neuronas, las células cerebrales funcionales, pueden causar daños irreversibles. Si la radiación actúa sobre la capacidad reproductiva de las células primitivas del cerebro, interfiere con la migración ordenada a su posición final en la corteza o inhibe la creación de las conexiones celulares apropiadas, el resultado esencial de la lesión de irradiación se manifiesta mediante una pérdida de función cerebral, en particular mental. Este es el cuadro, si bien muy esquemático, que se desprende de los datos de que se dispone. No obstante, la complejidad morfológica y funcional de

la corteza cerebral en desarrollo desafía una interpretación simple de los efectos de la radiación sobre la base de los criterios que se aplican a los otros tejidos autorrenovables del organismo.

69. El desarrollo prenatal intrauterino de los mamíferos puede dividirse en forma general en tres períodos: la etapa de preimplantación, que se extiende desde la fertilización hasta el asentamiento del embrión en la pared uterina; la organogénesis principal, caracterizada por la formación de las principales estructuras somáticas, y el período fetal, durante el cual tiene lugar el crecimiento de las estructuras ya formadas. Existe una gran variabilidad en la duración relativa de estos períodos entre las distintas especies animales, así como en la duración total de la vida intrauterina. También en cualquier etapa dada del desarrollo el estado de diferenciación y la maduración de estas estructuras, con respecto a todas las demás, varía considerablemente en las distintas especies.

70. No se han obtenido nuevos resultados en la especie humana sobre los efectos de la radiación durante la etapa previa a la implantación, presuntamente debido a la dificultad de obtener información durante esta etapa. No obstante, en animales se cuenta con numerosos datos nuevos obtenidos por análisis in vitro e in vivo. Estos datos han confirmado esencialmente la particular propensión a morir del embrión antes de la implantación, y su creciente sensibilidad con el aumento de la complejidad de su desarrollo, con amplia oscilación entre sus respuestas en función del tiempo, particularmente durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario. En los roedores, las dosis del orden de un décimo de gray o menos han demostrado aumentar la mortalidad por irradiación en forma significativa durante el período previo a la implantación.

71. En cuanto a la irradiación durante la fase principal de la organogénesis, nuevos datos obtenidos con animales de experimentación han sumado detalles al cuadro anteriormente conocido, pero no han alterado en mucho sus principales características. En esta etapa, las malformaciones se perfilan como las consecuencias más conspicuas de la irradiación, a veces acompañadas por trastornos en el crecimiento de diversas estructuras somáticas en su totalidad. La presencia de períodos de máxima sensibilidad en momentos de la mayor diferenciación de las diversas estructuras tiene por resultado una notable dependencia frente al tiempo para la aparición de los varios tipos de malformaciones. Algunas de estas malformaciones, particularmente las esqueléticas, han sido bien estudiadas en función de la dosis, confirmando en general una tendencia curvilínea; otras, especialmente las del sistema nervioso central, han sido analizadas con cuidado en términos de los procesos celulares y las reacciones conducentes a su formación.

72. Contrariamente a lo que se observa en los animales de experimentación, las malformaciones inducidas por la irradiación de estructuras somáticas distintas de las correspondientes al sistema nervioso central son infrecuentes en los seres humanos. El Comité ha examinado las razones para esa diferencia. No obstante, más allá de toda explicación, las discrepancias entre las diferentes especies deben considerarse como una advertencia contra los intentos indiscriminados de proyectar los resultados en forma transespecífica, sin dar la debida consideración a las características embriológicas de cada una de las especies; en caso contrario toda extrapolación, particularmente de índole cuantitativa, no estaría justificada.

73. Los daños inducidos por la irradiación del sistema nervioso central en los seres humanos se observan primero hacia el final de la organogénesis (fijado por convención a unas ocho semanas después de la fertilización) y se extiende bastante

durante el período fetal (hasta 25 semanas). Un nuevo examen de los datos dosimétricos y clínicos de personas que fueron irradiadas in utero en oportunidad de las explosiones atómicas del Japón ha permitido realizar un nuevo e importante paso adelante en el análisis de los efectos y la determinación de un cálculo del riesgo para los seres humanos. Al mismo tiempo, los estudios morfológicos y bioquímicos sobre muestras humanas han establecido una relación bien definida entre el momento de mayor sensibilidad en las estructuras cerebrales y la etapa de la división y migración más intensa de las neuronas en la corteza cerebral, de manera que se extiende al hombre un concepto de reconocida validez en los animales de experimentación.

74. Un estudio realizado sobre unos 1.600 niños, que estuvieron expuestos durante su vida intrauterina a diversas dosis de radiaciones y durante diversos estados de su desarrollo en Hiroshima y Nagasaki han confirmado que aproximadamente 30 de estos niños han evidenciado formas clínicas de retardación mental grave, una incidencia mucho más elevada que la que cabría esperar en condiciones normales. Cuando se estudió la incidencia de esta afección en función de la etapa de desarrollo alcanzada al producirse el bombardeo, se determinó que no se había producido retardación mental antes de las ocho semanas después de la concepción, que llegaba a un punto máximo entre las ocho y 15 semanas, cuando la proliferación neuronal en la corteza está en su punto más activo, y que su incidencia resultaba algo inferior entre las semanas 16 a 25, cuando se desarrollan los tejidos de apoyo en el cerebro y se establecen las conexiones entre las células neuronales. Se ha determinado que la incidencia de retardación mental en función de la dosis es aparentemente lineal, sin un umbral entre las ocho a 15 semanas, con un coeficiente de riesgo de 0,4 por gray. La incidencia es aproximadamente cuatro veces inferior entre las 16 y 25 semanas. También existen indicaciones de que además de estos daños mentales extremos, se producen en los niños que fueron irradiados en el útero, otras deficiencias funcionales del cerebro que son menos conspicuas, y cabe esperar que este grupo nos brinde eventualmente más información útil. Mientras que algunos aspectos de estos resultados no se pueden explicar aún sobre la base de los conocimientos radiobiológicos de que se dispone, no caben dudas acerca de su interés general, en particular en lo que respecta a la cuantificación del riesgo que entraña.

75. Se han documentado diversos efectos causados en los animales de experimentación tras recibir irradiación en las etapas fetales, incluso la acción sobre el sistema hematopoyético, el hígado y el riñón, que sin embargo se produce después de haber recibido dosis de radiaciones relativamente elevadas. Los efectos sobre las gónadas en desarrollo se han documentado particularmente bien, tanto el punto de vista morfológico como del funcional. Parece actualmente que existe escasa correspondencia entre los daños celulares y funcionales en función de la dosis, pero resulta necesario recurrir a dosis de unas pocas décimas de gray, como mínimo, para producir cambios en la fecundidad en diferentes especies de animales.

76. Los datos sobre los efectos in utero tras la introducción de sustancias radiactivas en la madre y su paso al feto en desarrollo son sumamente fragmentarios, particularmente en vista de las distintas variables que pueden influir sobre la dosis que eventualmente reciba el feto. Entre las variables más importantes cabe mencionar las siguientes: las características físicas y químicas de los radionúclidos, la vía y el modo de administración, la cinética de la transferencia y el metabolismo en la madre, a través de la placenta para llegar al feto. Solamente en el caso de algunos núclidos de importancia práctica (tritio,

plutonio e iodo) se cuenta con información ligeramente más amplia, pero ciertamente existe la necesidad de aumentar en forma sistemática la base de datos en cuanto a otros núclidos e investigar una gama adecuada de concentraciones y dosis tisulares.

77. Se han comunicado numerosos factores físicos y químicos que parecen modificar la respuesta en los mamíferos durante su desarrollo, pero también aquí se cuenta con información insuficiente como para elaborar generalizaciones amplias. Entre los factores físicos, tanto el tipo como la energía de la radiación, con valores de efectividad biológica relativa del orden de cinco tratándose de neutrones en las dosis intermedias, fueron examinadas con cierto detalle. El fraccionamiento y la prostración de la dosis también fueron investigados en el caso de radiaciones ionizantes, tanto escasas como densas, y han producido constantemente un efecto limitado si se lo compara con las dosis administradas en forma aislada. El cuadro que se forma con estos datos es aún incompleto y nos deja notables brechas en nuestros conocimientos. Entre los factores químicos, el oxígeno y diversas drogas radioprotectivas y radiosensibilizantes se han aplicado por lo menos cualitativamente y tienen el efecto de modificar los tejidos en desarrollo, en forma similar a lo visto en los tejidos adultos. También ha habido algunos resultados aislados provenientes de tratamientos combinados de la radiación con otros agentes, si bien se requerirán muchos más trabajos sistemáticos para corroborar algunas afirmaciones, en particular las de los tratamientos sinérgicos en su actuación.

78. El Comité examinó con cierto detalle los datos de que dispone sobre la inducción de tumores en animales irradiados en forma prenatal, tratando de comparar su susceptibilidad con la de animales irradiados después de nacer. Sin embargo, estas comparaciones resultan particularmente difíciles, debido a las variaciones de especie, cepa y sexo, la falta de análisis de respuesta a las dosis por períodos prolongados, y la interacción de diversos puntos terminales biológicos. En la opinión del Comité, las pruebas de que se dispone no bastan para confirmar la existencia de una mayor susceptibilidad a la carcinogénesis inducida por irradiación en los animales durante la vida intrauterina e indica por el contrario, una susceptibilidad menor. Las diferencias en los tipos de tumores causados en animales irradiados antes o después del nacimiento son probablemente el resultado más consecuente en todos los trabajos que se han analizado, un resultado que no resulta inesperado, habida cuenta de las diferentes etapas de desarrollo en que se encontraban los animales sometidos a la irradiación.

79. En los seres humanos, las pruebas acerca de la inducción de tumores por irradiación prenatal provienen esencialmente de dos fuentes principales: en primer lugar, de los niños que sobrevivieron tras la irradiación intrauterina en Hiroshima y Nagasaki y que han continuado sin dar pruebas de un número excesivo de cánceres en los estudios realizados hasta el presente; y en segundo lugar, dos grandes estudios retrospectivos de niños que fueron expuestos in utero por razones médicas. Ese último grupo de niños ha demostrado en forma constante contar con número excesivo de casos de tumores y leucemia durante los primeros 10 a 15 años de su vida postnatal, a un nivel aproximadamente 50% mayor que la incidencia natural para las dosis bajas (aunque no muy bien conocidas) de que se trata. La corrección de los datos para una serie de factores sociales y médicos que puedan haber distorsionado la asociación entre la irradiación y la incidencia de tumores en estos niños resultó insuficiente para descartar la correlación en su totalidad.

El Comité ha examinado y debatido diferentes aspectos en que los datos humanos y los experimentales, no son consecuentes y entre los propios resultados epidemiológicos.

80. Más allá de la existencia de la propia correlación, que parece estar suficientemente bien establecida, la cuestión más significativa de este aspecto se refiere a la causalidad de la irradiación prenatal para aumentar la incidencia postnatal de leucemia y cáncer. El Comité estima que en estas cuestiones la consideración de importancia es la existencia de dicha correlación. Negar una relación de causa sobre la base de una irregularidad general de los resultados epidemiológicos y experimentales, significaría hacer mayor hincapié en consideraciones científicas por encima de la necesidad práctica de tomar en consideración todo posible riesgo. Por consiguiente, el Comité ha decidido aceptar en forma provisional y para fines prácticos la índole causal de la correlación a la vez que subraya que esto es simplemente una medida de prudencia y no obedece a bases científicas firmemente establecidas.

81. Al final de su revisión, el Comité trató de elaborar cálculos cuantitativos del riesgo de diferentes efectos in utero inducidos por las radiaciones (mortalidad, inducción de malformaciones, retardación mental, tumores y leucemia), y de atribuir el riesgo a los períodos del embarazo a que se refiere. En una serie de hipótesis modificantes es posible llegar a la conclusión de que, con las dosis relativamente bajas que se encuentran en la práctica, el riesgo es relativamente escaso (no más de 0,002 para el nacido vivo expuesto a 0,01 Gray) en relación con la incidencia natural de malformaciones en los individuos no irradiados, que es del orden de 0,06 para la especie humana.

APENDICE I

Lista de expertos que participaron en los períodos de sesiones 31°
a 35° del Comité en calidad de representantes oficiales o miembros
de delegaciones nacionales

ALEMANIA, REPUBLICA FEDERAL DE

A. Kaul (Representante), F.E. Stieve, U. Ehling, W. Jacobi, H. Kriegel, C. Streffer

ARGENTINA

D. Beninson (Representante), D. Cancio, A.J. Gonzalez

AUSTRALIA

K.H. Lokan (Representante)

BELGICA

M. Errera (Representante), J. Maisin (Representante), J.B.T. Aten, F.H. Sobels,
A.D. Tates

BRASIL

L.R. Caldas (Representante), E. Penna Franca (Representante)

CANADA

E.G. Letourneau (Representante), A.M. Marko (Representante), W.R. Bush,
G.C. Butler, D.K. Myers

CHECOSLOVAQUIA

M. Klímek (Representante)

EGIPTO

S. El-Din Hashish (Representante), M. El-Kharadly

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

R.D. Moseley (Representante), R.E. Anderson, R. Baker, C. Edington, J.H. Harley,
H.H. Rossi, W.L. Russell, P.B. Selby, W.K. Sinclair, J.W. Thiessen, H.O. Wyckoff

FRANCIA

H. Jammet (Representante), P. Pellerin, A. Bouville, R. Coulon, B. Dutrillaux,
J. Lafuma, R. Masse

INDIA

K. Sundaram (Representante)

INDONESIA

A. Baiquni (Representante), M. Ridwan (Representante), O. Iskandar (Representante)

JAPON

T. Kumatori (Representante), J. Inaba, R. Ichikawa, Y. Kameyama, A. Kasai, A. Yamato

MEXICO

J.R. Ortiz Magaña (Representante)

PERU

M. Zaharia (Representante), L.V. Pinillos Ashton (Representante)

POLONIA

Z. Jaworowski (Representante)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

J. Dunster (Representante), J.H. Edwards, K.E. Halnan, P.S. Harper, A. Searle

SUDAN

A. Hidayatalla (Representante), A.A. Yousif

SUECIA

B. Lindell (Representante), K. Edvarson, L.E. Holm, K.G. Lüning, S. Mattsson,
J.O. Snihs, J. Valentin, G. Walinder

UNION DE REPUBLICAS SOCIALISTAS SOVIETICAS

L.A. Ilyin (Representante), A. Guskova (Representante), E. Golubkin,
D.F. Khokhlova, A.A. Moiseev, Yu.I. Moskalev, V. Pavlinov, O. Pavlovsky,
V.V. Redkin, V.A. Shevchenko

APENDICE III

Lista de informes recibidos por el Comité

1. A continuación se enumeran los informes recibidos por el Comité, procedentes de gobiernos desde el 11 de noviembre de 1982 hasta el 14 de abril de 1986.
2. Los informes recibidos por el Comité antes del 11 de noviembre de 1982 figuran en los anexos a los anteriores informes presentados por el Comité a la Asamblea General.

Signatura del documento	País	Título
A/AC.82/G/L. 1673	Checoslovaquia	The values of strontium-90 concentration in vertebrae, 11 noviembre 1982
1674	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Ingestion of global strontium-90 and caesium-137 with the food ration of the population of the Soviet Union 1976-1979, 11 noviembre 1982
1675	Alemania, República Federal de	Environmental radioactivity and radiation levels - annual report 1979, 11 noviembre 1982
1676	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1981, 11 noviembre 1982
1677	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Environmental radioactivity surveillance programme: results for the UK for 1981, 11 noviembre 1982
1678	Suiza	25th report of the Federal Commission on Radioactivity for the year 1981, 15 noviembre 1982
1679	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Combined effects of radionuclides and external irradiation on the organism of rats, 23 noviembre 1982
1680	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Studies on the radiation health in the Russian Soviet Socialist Republic (RSFSR) following the stratospheric fallout of strontium-90 and caesium-137 1963-1978, 23 noviembre 1982

Signatura del documento	País	Título
1681	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Calculations of microdosimetry characteristics for heavy charged particles with energy levels of 2-10 MeV/nucleon, 23 noviembre 1982
1682	Checoslovaquia	The values of stable strontium in vertebrae, femoral diaphyses, and their ratio in different age groups (1970-1973), 26 noviembre 1982
1683	Alemania, República Federal de	Environmental radioactivity and radiation levels - annual report 1980, 14 febrero 1983
1684	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Combined effects of radiation and chemical factors, 13 abril 1983
1685	Francia	Surveillance de la radioactivité en 1981, 27 junio 1983
1686	Bélgica	Radioactivity measured at Mol 1980, 27 junio 1983
1687	Estados Unidos de América	Environmental Measurements Laboratory: environmental report, 1 May 1982, 27 septiembre 1983
1688	Estados Unidos de América	Environmental Measurements Laboratory: Worldwide deposition of strontium-90 through 1981, 27 septiembre 1983
1689	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1982, 27 septiembre 1983
1690	Nueva Zelanda	Environmental Radioactivity Annual Report 1982, 11 noviembre 1983
1691	Checoslovaquia	Lung cancer in exposed human populations and dose-effect relationship - July 1983, 29 febrero 1984
1692	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Environmental radioactivity surveillance programme: results for the UK for 1982, 29 febrero 1984

Signatura del documento	País	Título
1693	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Brief results of a study into the combined effect of ionizing radiation and other environmental factors in the Ukrainian SSR, 12 marzo 1984
1694	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Relative biological effectiveness of protons and heavy ions, 12 marzo 1984
1695	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Study of the vertical migrations of radionuclides in the bottom deposits and soil of a body of water with no through current, 12 marzo 1984
1696	Estados Unidos de América	Environmental Measurements Laboratory: Graphic presentation of strontium-90 fallout data 1954-1982, 19 marzo 1984
1697	Suiza	26th report of the Federal Commission on Radioactivity for the year 1982, 26 abril 1984
1698	Francia	Surveillance de la radioactivité en 1982, 30 abril 1984
1699	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Mechanisms of the competitive effect of iron on the exchange processes of plutonium-239 in the organism, 31 mayo 1984
1700	Nueva Zelanda	Environmental Radioactivity Annual Report 1983, 27 septiembre 1984
1701	Estados Unidos de América	Strontium-90 in the U.S. Diet, 1982, 5 octubre 1984
1702	Estados Unidos de América	Worldwide deposition of strontium-90 through 1982, 5 octubre 1984
1703	Japón	Radioactivity Survey Data in Japan, number 65, June 1983, 6 diciembre 1984
1704	Suiza	27th report of the Federal Commission on radioactivity for the year 1983, 11 enero 1985

Signatura del documento	País	Título
1705	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Environmental radioactivity surveillance programme: results for the UK for 1983, 25 enero 1985
1706	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	The radiation exposure of the UK population - 1984 review, 6 marzo 1985
1707	Estados Unidos de América	The high altitude sampling program: radioactivity in the stratosphere, 6 marzo 1985
1708	Alemania, República Federal de	Environmental radioactivity and radiation levels in the years 1981/82, 6 marzo 1985
1709	Estados Unidos de América	Strontium-90 in the human bone in the US, 1982, 6 marzo 1985
1710	Estados Unidos de América	Annual report of the surface air sampling program (EML-440), 24 junio 1985
1711	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1983, 24 junio 1985
1712	Japón	Radioactivity Survey Data in Japan, number 68, March 1984, 24 junio 1985
1713	Japón	Radioactivity Survey Data in Japan, number 69, June 1984, 24 junio 1985
1714	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Radiation doses of workers using radio-isotope devices in industry, 2 julio 1985
1715	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Justification of assessments of the carcinogenic risk associated with low-dose radiation, 2 julio 1985
1716	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Assessment of the possibility of using an iron preparation for optimal monitoring of the plutonium-239 content in the human body, 2 julio 1985

Signatura del documento	País	Título
1717	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Radiation loads from pharmaceutical preparations marked by radioactive iodine isotopes, 2 julio 1985
1718	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	The effect of differences in the radio-sensitivity of cells in certain persons to the accuracy of the extrapolation of dose ratios to low-dose values, 2 julio 1985
1719	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Quantitative evaluation of the diagnostic informativeness of the test for the absorption of radioiodine by the thyroid gland in various forms of thyroidal pathology, 2 julio 1985
1720	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Radiation exposure of the population of the USSR during 1981-1982 as a result of the use of ionizing radiation sources for medical diagnostic purposes, 2 julio 1985
1721	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Site approach in the simulation of survival curves as a function of radiation quality, 2 julio 1985
1722	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	On the assessment of the effect of incorporated radionuclides and external radiation on the basis of non-stochastic effects, 2 julio 1985
1723	Nueva Zelandia	Environmental Radioactivity Annual Report 1984, 15 julio 1985
1724	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	The influence of non-radiation factors on the kinetics of radioactive iodine metabolism in the thyroid, 22 agosto 1985
1725	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	Some problems of biological effects under the combined action of nitrogen oxides, their metabolites and radiation, 22 agosto 1985

Signatura del documento	País	Título
1726	Estados Unidos de América	Occupational exposure to ionizing radiation in the United States - a comprehensive review for the year 1980 and a summary of trends for the years 1960-1985, 29 agosto 1985
1727	Estados Unidos de América	Environmental Measurements Laboratory: Worldwide deposition of strontium-90 through 1983, 4 noviembre 1985
1728	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1984, 4 febrero 1986
1729	Suiza	28th report of the Federal Commission on Radioactivity for the year 1984, 27 marzo 1986
1730	Japón	Radioactivity Survey Data in Japan, number 70, September 1984 27 marzo 1986
1731	Japón	Radioactivity Survey Data in Japan, number 71, December 1984, 27 marzo 1986

كيفية الحصول على منشورات الأمم المتحدة

يمكن الحصول على منشورات الأمم المتحدة من المكتبات ودور التوزيع في جميع أنحاء العالم. استعلم عنها من المكتبة التي تتعامل معها أو اكتب إلى : الأمم المتحدة ، قسم البيع في نيويورك أو في جنيف .

如何购取联合国出版物

联合国出版物在全世界各地的书店和经售处均有发售。请向书店询问或写信到纽约或日内瓦的联合国销售组。

HOW TO OBTAIN UNITED NATIONS PUBLICATIONS

United Nations publications may be obtained from bookstores and distributors throughout the world. Consult your bookstore or write to: United Nations, Sales Section, New York or Geneva.

COMMENT SE PROCURER LES PUBLICATIONS DES NATIONS UNIES

Les publications des Nations Unies sont en vente dans les librairies et les agences dépositaires du monde entier. Informez-vous auprès de votre libraire ou adressez-vous à : Nations Unies, Section des ventes, New York ou Genève.

КАК ПОЛУЧИТЬ ИЗДАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ

Издания Организации Объединенных Наций можно купить в книжных магазинах и агентствах во всех районах мира. Наводите справки об изданиях в вашем книжном магазине или пишите по адресу: Организация Объединенных Наций, Секция по продаже изданий, Нью-Йорк или Женева.

COMO CONSEGUIR PUBLICACIONES DE LAS NACIONES UNIDAS

Las publicaciones de las Naciones Unidas están en venta en librerías y casas distribuidoras en todas partes del mundo. Consulte a su librero o diríjase a: Naciones Unidas, Sección de Ventas, Nueva York o Ginebra.
