INFORME DEL

COMITE CIENTIFICO DE LAS NACIONES UNIDAS

PARA EL ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LAS

RADIACIONES ATOMICAS

ASAMBLEA GENERAL

DOCUMENTOS OFICIALES: VIGESIMO CUARTO PERIODO DE SESIONES

SUPLEMENTO No. 13 (A/7613)

NACIONES UNIDAS

(181 p.)

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

ASAMBLEA GENERAL

DOCUMENTOS OFICIALES: VIGESIMO CUARTO PERIODO DE SESIONES

SUPLEMENTO No. 13 (A/7613)



NACIONES UNIDAS

Nueva York, 1969

NOTA

Las signaturas de los documentos de las Naciones Unidas se componen de letras mayúsculas y cifras. La mención de una de tales signaturas indica que se hace referencia a un documento de las Naciones Unidas.

INDICE

Capítulo		*Página*
I.	Introducción	1
II.	Contaminación radiactiva del medio por efecto de los ensayos nucleares	3
III.	Efectos de las radiaciones ionizantes en el sistema nervioso	5
IV.	Aberraciones cromosómicas radioinducidas en células humanas	9

ANEXOS

A.	Contaminación radiactiva del medio por los ensayos nucleares	15
B.	Efectos de las radiaciones ionizantes sobre el sistema nervioso	74
C.	Aberraciones cromosómicas radioinducidas en células humanas	105
D.	Lista de informes recibidos por el Comité	166
E.	Carta dirigida a petición del Comité, por su Secretario, a los Estados Miembros de las Naciones Unidas y a los miembros de los organismos especializados y del Organismo Internacional de Energía Atómica, el 30 de abril de 1968	173
Apéndice I.	Lista de expertos científicos, miembros de delegaciones nacionales	175
Apéndice II.	Lista de expertos científicos que han cooperado con el Comité en la preparación del informe	176

Capítulo I

INTRODUCCION

Constitución y atribuciones del Comité

1. El Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas fue creado por la Asamblea General en su décimo período de sesiones, el 3 de diciembre de 1955, en virtud de la resolución 913 (X), como consecuencia de los debates celebrados en la Primera Comisión del 31 de octubre al 10 de noviembre de 1955. Las atribuciones del Comité se establecieron en el párrafo 2 de esa resolución, por el que la Asamblea General encargó al Comité:

"*a*) Que reciba y reúna en forma adecuada y útil la siguiente documentación acerca de los efectos de las radiaciones que proporcionan los Estados Miembros de las Naciones Unidas o miembros de los organismos especializados:

"i) Informes sobre los niveles observados de radiación ionizante y de radiactividad en el medio ambiente;

"ii) Informes sobre las observaciones y los experimentos científicos acerca de los efectos de la radiación ionizante en el ser humano y en su medio ambiente, que ya estén preparando o que preparen más adelante órganos científicos nacionales o autoridades de los gobiernos nacionales;

"*b*) Que recomiende normas uniformes sobre los procedimientos para obtener muestras y sobre los instrumentos que han de utilizarse, así como sobre los procedimientos para medir la radiación que habrán de seguirse para el análisis de esas muestras;

"*c*) Que compile y reúna de una manera integrada los diversos informes mencionados en el apartado i) del inciso *a*) *supra* acerca de los niveles de radiación observados;

"*d*) Que examine y coteje los informes nacionales mencionados en el apartado ii) del inciso *a*) *supra*, evaluando cada informe a fin de determinar su utilidad para los propósitos que persigue el Comité;

"*e*) Que presente informes anuales sobre la marcha de los trabajos y que, para el 1º de julio de 1958, o antes de esa fecha si los datos reunidos lo justifican, prepare un resumen de los informes recibidos sobre los niveles de radiación y los efectos de las radiaciones en el ser humano y su medio ambiente, junto con las evaluaciones previstas en el inciso *d*), y que indique los proyectos de investigación que requieren un estudio más profundo;

"*f*) Que transmita al Secretario General, cada vez que el Comité lo considere conveniente, los documentos y las evaluaciones mencionadas para su publicación y difusión entre los Estados Miembros de las Naciones Unidas o miembros de los organismos especializados."

2. El Comité está formado por la Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Checoslovaquia, Estados Unidos de América, Francia, India, Japón, México, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, República Arabe Unida, Suecia y la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas.

Actividades del Comité

3. El Comité ha celebrado 19 períodos de sesiones desde que se creó. En la introducción a los informes que presentó a la Asamblea General en 1958, 1962, 1964 y 1966[1] se analizaron sus actividades durante los 16 primeros períodos.

4. El Comité celebró respectivamente sus períodos de sesiones 17º y 18º, en la Oficina de las Naciones Unidas en Ginebra, del 26 de agosto al 6 de septiembre de 1967, y en la Sede, del 8 al 17 de abril de 1968. Además de examinar los materiales preliminares que se incluirían después en el presente informe, el Comité pasó revista a la información que necesitaba para continuar evaluando los niveles mundiales de radiación resultantes de los ensayos nucleares. Como algunos de los datos que había solicitado resultaban menos pertinentes para el problema de estimar los riesgos de las poblaciones humanas, el Comité describió en líneas generales sus necesidades permanentes en una carta dirigida a los Estados Miembros de las Naciones Unidas o miembros de los organismos especializados o del Organismo Internacional de Energía Atómica. El texto de la carta, de fecha 30 de abril de 1968, que el Secretario del Comité envió a esos Estados, figura adjunto como anexo E.

5. El Comité aprobó en ambos períodos de sesiones informes anuales a la Asamblea General sobre la marcha de los trabajos. La Asamblea General tomó nota de ellos con reconocimiento en su vigésimo segundo y vigésimo tercer períodos de sesiones, mediante las resoluciones 2258 (XXII), del 25 de octubre de 1967, y 2382 (XXIII), del 1º de noviembre de 1968. En esta última, también elogió al Comité Científico por las útiles contribuciones que había aportado desde sus comienzos para un conocimiento y comprensión más amplios de los efectos y niveles de las radiaciones atómicas; señaló a la atención de los Estados Miembros el examen de la información necesaria para que el Comité Científico continuara su evaluación de los niveles mundiales de radiación resultantes de los ensayos nucleares, según se indicaba en la carta que figuraba en el anexo al informe del Comité; pidió al Comité Científico que completara su actual programa de trabajo y que examinara

[1] *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), *e ibid., vigésimo primer período de sesiones, Suplemento No. 14* (A/6314). De aquí en adelante esos documentos se citarán como los informes de 1958, 1962, 1964 y 1966 respectivamente.

sus actividades futuras y formulara planes al respecto, y tomó nota de que el Comité Científico se proponía celebrar su 19º período de sesiones en mayo de 1969 y presentar un nuevo informe a la Asamblea General.

6. El 19º período de sesiones del Comité tuvo lugar en la Sede del 5 al 16 de mayo de 1969. En dicho período el Comité aprobó el presente informe a la Asamblea General. Examinó asimismo sus futuras actividades y formuló planes al respecto. Decidió continuar manteniendo bajo examen y evaluando los niveles de radiación a que se encuentra o puede encontrarse expuesta la población mundial, incluida la proveniente de la contaminación radiactiva del ambiente debida tanto a las aplicaciones militares como a las pacíficas de la energía nuclear, la proveniente del creciente uso industrial y médico de la radiación y de los radionúclidos y la procedente de fuentes naturales presentes en el ambiente. El Comité continuará también proporcionando a la Asamblea General una evaluación de los riesgos que entraña la exposición a la radiación y de los mecanismos participantes y evaluará la significación de cualquier nuevo efecto de la radiación que llegue a su conocimiento. El Comité consideró que podía preparar un informe sobre algunos aspectos especiales de los temas mencionados para presentarlo a la Asamblea General en su vigésimo séptimo período de sesiones, advirtió que presentaría informes anuales sobre la marcha de sus trabajos y solicitó que se dispusiera lo necesario para celebrar un período de sesiones en septiembre de 1970 en la Oficina de las Naciones Unidas en Ginebra.

Organización de los trabajos del Comité

7. Igual que en otras ocasiones, el Comité se reunió en grupos especiales de expertos, que sostuvieron la mayoría de sus debates técnicos en reuniones oficiosas antes de presentar sus conclusiones al pleno del Comité para que las examinara.

8. El Dr. A. R. Gopal-Ayengar (India) y el Dr. G. C. Butler (Canadá) actuaron como Presidente y Vicepresidente, respectivamente, durante el 17º período de sesiones. El Dr. G. C. Butler (Canadá), el Profesor B. Lindell (Suecia) y el Dr. Vladimir Zelený (Checoslovaquia) actuaron como Presidente, Vicepresidente y Relator, respectivamente, en los períodos de sesiones 18º y 19º. En el 19º período de sesiones el Profesor B. Lindell (Suecia), el Dr. V. Zelený (Checoslovaquia) y el Profesor L. R. Caldas (Brasil) fueron elegidos Presidente, Vicepresidente y Relator, respectivamente, para actuar durante los períodos de sesiones 20º y 21º. En el apéndice II figuran los nombres de los científicos que asistieron a los períodos de sesiones 17º, 18º y 19º como miembros de delegaciones nacionales.

Fuentes de información

9. En el anexo D figuran los informes que el Comité ha recibido de los Estados Miembros de las Naciones Unidas y miembros de los organismos especializados y del Organismo Internacional de Energía Atómica, así como de los propios organismos, entre el 8 de junio de 1966 y el 16 de mayo de 1969. Los informes recibidos antes del 8 de junio de 1966 se enumeran en los informes anteriores del Comité a la Asamblea General. Los datos recibidos oficialmente por el Comité se complementaron con la información disponible en la literatura científica reciente o con la obtenida de comunicaciones privadas inéditas de hombres de ciencia, y se interpretaron a la luz de tal información.

Ayuda científica

10. El Comité contó en sus trabajos con la ayuda de un pequeño grupo de científicos y consultores designados por el Secretario General. El personal científico y los consultores se encargaron del examen y evaluación preliminares de la información técnica que había recibido el Comité o había sido publicada en la literatura especializada.

11. Aunque el Comité asume plena responsabilidad por el informe, desea agradecer la ayuda y el asesoramiento prestado por los hombres de ciencia cuyos nombres figuran en al apéndice II. Su colaboración y buena voluntad le fueron muy útiles.

Relaciones con organismos de las Naciones Unidas y otras organizaciones

12. Concurrieron a los períodos de sesiones del Comité celebrados durante el período que se examina representantes de la Organización Internacional del Trabajo (OIT); de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO); de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), así como de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) y la Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas (CIUR). El Comité desea tomar nota con reconocimiento de la contribución que hicieron a sus debates.

Alcance y objetivos del informe

13. El presente informe no pretende abarcar todo el campo que interesa al Comité. Se limita a analizar la contaminación radiactiva del medio resultante de ensayos nucleares, las aberraciones cromosómicas radioinducidas en las células humanas y los efectos de las radiaciones ionizantes en el sistema nervioso. Por lo tanto, no constituye un documento amplio ni autónomo, y debe examinarse en el contexto de los estudios que ha hecho con anterioridad el Comité.

14. A continuación del texto figuran anexos técnicos, en los que el Comité comenta en detalle la información científica que respalda sus conclusiones. El Comité desea subrayar, como en ocasiones anteriores, que, por basarse sus conclusiones en los datos científicos de que se dispone actualmente, no se pueden considerar definitivas y tendrán que irse modificando a medida que avancen los conocimientos.

Capítulo II

CONTAMINACION RADIACTIVA DEL MEDIO POR EFECTO DE LOS ENSAYOS NUCLEARES

1. Los residuos de los ensayos nucleares realizados en la atmósfera continúan siendo el principal agente artificial de contaminación del medio. Aunque se han realizado varios ensayos desde que el Comité presentó su informe en 1966, éstos sólo han añadido un 2% a las cantidades de núclidos radiactivos de período largo que aún se encuentran en el medio como consecuencia de ensayos efectuados a principio del decenio de 1960. No obstante, estos ensayos han elevado al doble aproximadamente el bajo contenido actual de la estratosfera, contribuyendo así muy considerablemente al depósito observado desde mediados de 1967.

2. En algunos ensayos subterráneos han llegado hasta la superficie pequeñas cantidades de material radiactivo, mientras que el accidente sufrido en enero de 1968 por un avión que transportaba armas nucleares tuvo por consecuencia la dispersión de plutonio 239 frente a las costas del norte de Groenlandia. Estos acontecimientos sólo aportaron una contribución mínima a las existencias globales.

3. Desde que se preparó el informe de 1966, las concentraciones de núclidos de período largo en los alimentos y en los tejidos humanos han seguido disminuyendo, salvo en el segundo semestre de 1968, cuando se observó un ligero incremento de las concentraciones de cesio 137 en los alimentos en el hemisferio boreal, debido a ensayos recientes.

4. La mayoría de los núclidos de período largo inyectados en la estratosfera a raíz de ensayos anteriores se había depositado hacia mediados de 1967. Sin embargo, de las dosis totales a que ha quedado expuesta la población restan fracciones considerables por ser administradas y son las correspondientes a las cargas corporales y a las substancias radiactivas depositadas en tierra, que seguirán pasando a los alimentos. Así sucede en particular con el estroncio 90, que continúa en condiciones de ser absorbido por las raíces de las plantas y permanece largo tiempo en el esqueleto humano. Los cálculos actuales indican que a finales de 1967 la población había recibido aproximadamente una octava parte de la dosis total prevista debida al estroncio 90, mientras que había recibido de dos tercios a tres cuartos de la dosis debida al total de cesio 137 susceptible de depositarse en el organismo. En cambio, hasta la fecha sólo ha recibido una pequeña fracción de la dosis prevista debida al carbono 14, cuyo período es mucho mayor, y para el año 2000 habrá recibido poco menos de una décima parte de dicha dosis. Por el contrario, ya se ha recibido más de la mitad de la contribución al compromiso de dosis de fuentes exteriores.

5. Como en sus informes anteriores, el Comité ha evaluado los riesgos relativos de daños biológicos a toda la población mundial por medio del concepto de "compromisos de dosis" derivados de la suma de dosis de radiación que ha recibido y se prevé que recibirá la población mundial como resultado de las explosiones nucleares que se han efectuado ya. Como antes, se han calculado los compromisos de dosis para las gónadas, para las células que recubren las superficies óseas y para la médula ósea, ya que éstos son los tejidos en que la radiación puede causar efectos hereditarios, tumores óseos y leucemia, respectivamente. El Comité no ha calculado de un modo especial los compromisos de dosis aplicables a poblaciones limitadas, tales como las de países determinados, a no ser en unos pocos casos de poblaciones que han sufrido exposiciones mucho más altas que los valores promedios.

6. En el presente informe el Comité ha empleado con más amplitud que hasta ahora, con el propósito de calcular los compromisos de dosis, las concentraciones de radionúclidos de período largo medidas de hecho en los tejidos humanos. Se ha procedido así especialmente en el caso del estroncio 90, que plantea problemas especiales a causa de su prolongada permanencia en el suelo y en los huesos y su complejo metabolismo en los tejidos humanos. Usando las concentraciones medidas en los tejidos, el Comité ha podido prescindir de algunas de las hipótesis que antes eran necesarias. Aunque todavía se requieren otras muchas hipótesis, comunes por lo demás a todos los métodos de cálculo, el procedimiento que ahora se aplica permitirá al Comité emplear con más eficacia los resultados de las futuras mediciones para verificar y, en caso necesario, modificar tales hipótesis.

7. Respecto del compromiso de dosis en todo el mundo, el principal factor de incertidumbre sigue siendo la falta de datos sobre las concentraciones de los núclidos radiactivos en los alimentos y en los tejidos de casi dos terceras partes de la población mundial. En sus informes anteriores, el Comité supuso que las constantes numéricas que describen la transferencia de radionúclidos de período largo eran las mismas que las determinadas respecto de zonas sobre las que se dispone constantemente de mediciones.

8. En este informe el Comité se ha limitado a calcular el compromiso de dosis que corresponde en concreto a aquellas poblaciones de las que se han recibido suficientes medidas. Para el resto de la población mundial, se ha calculado un límite superior para el compromiso de dosis.

9. Aunque no es probable que la incertidumbre respecto del cálculo que se aplica a gran parte de la población mundial haya hecho que se subestime por mucho el compromiso de dosis para el mundo entero, el Comité cree que tal incertidumbre constituye un inconveniente y reconoce que, como el movimiento del estroncio 90 en los huesos de adultos es muy lento, sería posible, mediante el muestreo de huesos humanos de las zonas del mundo sobre las que no se dispone todavía de datos, calcular el compromiso de dosis de la población de dichas zonas. El Comité toma nota con satisfacción de que la

Organización Mundial de la Salud, de conformidad con la recomendación que hizo el Comité en su 18º período de sesiones, lleva adelante un programa limitado de muestreo de huesos, cuyo resultado se dará a conocer en un futuro próximo.

10. Los radionúclidos de período corto constituyen una fuente de irradiación de la población durante un tiempo relativamente breve a partir del momento en que se descargan en el medio, y las dosis externas debidas a núclidos de período corto producidos por ensayos realizados en 1966, 1967, 1968, no han aumentado apreciablemente el compromiso de dosis para el mundo entero. Después de los ensayos efectuados en el hemisferio austral se han comunicado concentraciones mensurables de yodo 131 en la leche, principalmente en ese hemisferio.

11. Desde que se preparó el último informe ha habido un continuo interés por las dosis que reciben las poblaciones de las regiones subárticas donde, debido a condiciones ecológicas peculiares, es mayor la transferencia de cesio 137 del depósito al organismo, principalmente por el consumo de grandes cantidades de carne de reno y caribú. En estas regiones las dosis individuales debido al cesio 137 interno son hasta cien veces mayores que el promedio para el hemisferio boreal. Hay además indicios de que en estas regiones las concentraciones de estroncio 90 en los alimentos y tejidos pueden ser bastante mayores que el promedio para el hemisferio boreal, aunque no en el mismo grado que las concentraciones de cesio 137.

12. Existen otras varias regiones limitadas del mundo en las que se ha comprobado que las concentraciones de cesio 137 en los alimentos y en el organismo humano son mucho mayores que el promedio correspondiente a la latitud respectiva. Esto se ha atribuido a grandes precipitaciones y a condiciones especiales del suelo, que hacen que exista una mayor cantidad de cesio 137 susceptible de ser absorbido por las plantas.

13. En el cuadro I se resumen los compromisos de dosis calculados. El cuadro incluye cálculos para las zonas templadas de los hemisferios boreal y austral. Una tercera columna indica los valores aplicables al conjunto de la población mundial. Aunque el Comité ha empleado métodos nuevos y menos indirectos para calcular los compromisos de dosis, los actuales cálculos difieren poco de los señalados en el informe anterior.

14. Del mismo modo que en los informes de 1964 y 1966, los riesgos comparativos se expresan como los períodos en que habría que elevar al doble la radiactividad natural del ambiente para que se recibiese una dosis adicional igual a la fracción del compromiso de dosis que se recibirá hacia el año 2000. De acuerdo con los cálculos de los compromisos de dosis aplicables al conjunto de la población mundial, estos períodos son aproximadamente de 11, 26 y 18 meses para las gónadas, las células que recubren las superficies óseas y la médula ósea, respectivamente.

15. El Comité tiene ahora mayor confianza en que sus cálculos corresponden a los compromisos de dosis contraídos por los seres humanos, especialmente las poblaciones de los países y regiones sobre los que se dispone de medidas.

CUADRO I. COMPROMISOS DE DOSIS PROCEDENTES DE LOS ENSAYOS NUCLEARES REALIZADOS ANTES DE 1968

Tejidos		*Fuente de radiación*	*Compromisos de dosis (mrad)*		
			Zona templada boreal	*Zona templada austral*	*Todo el mundo*
Gónadas	Externa	Período corto	36	8	23
		^{137}Cs	36	8	23
	Interna	^{137}Cs	21	4	21[a]
		^{14}C[b]	13	13	13
		TOTAL[c]	110	33	80
Células que recubren las superficies óseas	Externa	Período corto	36	8	23
		^{137}Cs	36	8	23
	Interna	^{90}Sr	130	28	130[a]
		^{137}Cs	21	4	21[a]
		^{14}C[b]	16	16	16
		^{89}Sr	<1	<1	<1
		TOTAL[c]	240	66	220
Médula ósea	Externa	Período corto	36	8	23
		^{137}Cs	36	8	23
	Interna	^{90}Sr	64	14	64
		^{137}Cs	21	4	21[a]
		^{14}C[b]	13	13	13
		^{89}Sr	<1	<1	<1
		TOTAL[c]	170	51	140

[a] Se considera que los compromisos de dosis debidos al estroncio 90 y al cesio 137 depositados internamente que se indican para la zona templada septentrional, representan los límites máximos de los compromisos de dosis respectivos para la población mundial.

[b] Como en los informes de 1964 y 1966, se indican para el carbono 14 únicamente las dosis acumuladas hasta el año 2000; para esa época se habrán recibido esencialmente las dosis completas de los demás núclidos. El compromiso total de dosis para las gónadas y la médula ósea debido al carbono 14 proveniente de las pruebas realizadas hasta fines de 1967 es de unos 180 mrads y el correspondiente a las células que recubren las superficies óseas es de unos 230 mrads.

[c] Se han redondeado los totales a dos cifras significativas.

Capítulo III

EFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES EN EL SISTEMA NERVIOSO

1. El sistema nervioso cumple diversas funciones en el organismo. En primer lugar, suministra los medios de relacionar al organismo con el ambiente externo mediante la percepción por los órganos de los sentidos y el control de los músculos del esqueleto. El sistema nervioso es también el instrumento mediante el cual se expresa el comportamiento inmediato o diferido, y en el hombre es responsable de las más complejas funciones intelectuales.

2. Respecto de funciones tales como la digestión, respiración, circulación de la sangre y excreción, el sistema nervioso, frecuentemente en unión con las glándulas de secreción interna, desempeña un papel regulador esencial al adaptar estas funciones a las cambiantes necesidades del organismo y contribuye de ese modo a mantener la constancia del ambiente interno. Esta tarea es realizada en gran parte por el sistema nervioso autónomo, cuyos centros de control se hallan situados en la médula espinal y en ciertas estructuras del cerebro.

3. Los actos reflejos suponen de ordinario una progresión ordenada de sucesos, a saber, una iniciación de la actividad en los receptores sensoriales, una retransmisión de impulsos a un centro nervioso y una transmisión final a un músculo o a otro efector. Si bien los actos reflejos son fáciles de analizar, la actividad nerviosa relacionada con las principales funciones integradoras del organismo, tales como el comportamiento complejo, es mucho más difícil de evaluar.

4. La importancia y diversidad de estas funciones pone de manifiesto la necesidad de estudiar los efectos de las radiaciones ionizantes en el sistema nervioso. Aunque en último término puedan ser más importantes los efectos funcionales, es necesario estudiar tanto los efectos estructurales como los funcionales. Las investigaciones de las funciones y estructuras han sido realizadas por lo general por investigadores distintos y se han hecho relativamente pocos intentos de integrar los dos enfoques. Dado que la reacción del sistema nervioso es tan diferente según que la irradiación se efectúe durante su desarrollo o después del mismo, se acostumbra y es conveniente considerar sucesivamente los efectos durante estos dos períodos.

Irradiación del sistema nervioso durante el desarrollo

5. Las observaciones hechas con animales de laboratorio indican que la irradición prenatal puede producir graves anomalías del desarrollo. Entre ellas se destacan las del sistema nervioso. Cuando estas anomalías son lo bastante graves, impiden el desarrollo ulterior del feto y sobreviene la muerte. Se producen anomalías del sistema nervioso únicamente si la irradiación tiene lugar durante el período en que se están diferenciando el sistema nervioso y sus diversas partes. Anomalías específicas tales como la microcefalia, encefalocele e hidrocefalia se presentan en este período solamente después de la irradiación en ciertos momentos llamados críticos.

6. La frecuencia y gravedad de las anomalías de tipo determinado dependen de las dosis de irradiación; sin embargo, no hay datos suficientes sobre ninguna de las malformaciones que afectan al sistema nervioso para que se puedan establecer relaciones dosis-efecto. Es probable que la inducción de malformaciones graves del sistema nervioso exija dosis superiores a un umbral que para los ratones y ratas es probablemente de unos 100 rads.

7. En ratas a las que se administra una dosis de 20 rads de rayos X en el decimosexto día de vida prenatal, se observa una desorganización de las capas celulares de la corteza cerebral que todavía se advierte cuando los animales llegan a la madurez. Cambios menos marcados se producen también después de administrar 10 rads en el primer día después del nacimiento, pero los indicios de lesión desaparecen progresivamente a medida que el animal crece. Estas alteraciones se han observado por medio de estudios laboriosos que es necesario proseguir sistemáticamente con dosis diversas y distintos momentos de irradiación y observación y habría que tratar de correlacionarlos con los efectos funcionales que se han registrado también después de la irradiación prenatal.

8. Se han aplicado diversos métodos para estudiar el deterioro funcional de los animales irradiados prenatalmente, sobre todo en los roedores. Las alteraciones electroencefalográficas parecen reflejar perturbaciones en las funciones corticales inhibitorias de los centros inferiores. También resultan afectados los procesos de aprendizaje y discriminación visual, olfatoria y de la distancia. Estos cambios se han observado en ratas adultas que han recibido dosis del orden de los 100 rads o más durante la segunda y tercera semana de gestación.

9. Se ha informado sin embargo que en algunos estudios de los reflejos condicionados se observan alteraciones de los procesos de aprendizaje con dosis mucho más bajas. Se han visto ligeras alteraciones en la actividad refleja condicionada en el adulto luego de la administración de apenas un rad en el decimoctavo día de la vida prenatal. La evaluación de la importancia de éstas y otras alteraciones del comportamiento en relación con el problema de la estimación del riesgo en el hombre exige un mayor conocimiento de la comparabilidad de los resultados de los estudios realizados en los animales y en el hombre.

10. Una serie de observaciones de los hijos de madres irradiadas por razones médicas durante el embarazo demuestran que también en el hombre es posible inducir graves daños al sistema nervioso. Se desconocen las dosis pero se cree que fueron elevadas. Se han dado entre estos niños varios casos de reducción del tamaño de la cabeza acompañada con frecuencia de grave retardo mental, como resultado de la irradiación recibida entre el segundo y sexto mes de gestación. No obstante, y en contra de lo que los experimentos con animales

harían esperar, pocas veces se han observado alteraciones estructurales de importancia del sistema nervioso, quizás por ser éstas incompatibles con una supervivencia lo suficientemente prolongada del embrión humano para poder advertirse el daño en el momento del nacimiento.

11. Se han hecho observaciones análogas entre los hijos de mujeres expuestas durante el embarazo a las explosiones de Hiroshima y Nagasaki. Se ha observado claramente reducción del tamaño medio de la cabeza y mayor incidencia del retardo mental en los hijos de mujeres que se hallaban dentro de un radio de 1,5 kilómetros del hipocentro entre el segundo y sexto mes del embarazo, y la frecuencia del retardo mental puede ser también superior a la normal a mayores distancias, en que las dosis fueron del orden de unos pocos rads.

12. Limita el valor de esta última observación el hecho de que el número de casos registrados entre los hijos de mujeres irradiadas con tan bajas dosis es sumamente pequeño y de que no puede excluirse por completo la intervención de otros factores. De presentarse la oportunidad, sería muy de desear que se realizasen investigaciones adicionales sobre personas irradiadas antes del nacimiento, a fin de determinar con mayor seguridad el grado de radiosensibilidad del feto.

13. Los exámenes de niños cuyas madres fueron irradiadas por razones médicas durante el embarazo muestran un aumento correlativo (40%) en la incidencia de enfermedades malignas, incluidas las del tejido nervioso. El exceso resulta perceptible después de dosis que, según se supone, fueron del orden de unos pocos rads; pero no se puede descartar enteramente la posibilidad de una asociación de dicho exceso con la dolencia de la madre que había motivado la irradiación, más bien que con esta última. No se ha registrado tal incremento entre los sobrevivientes a la irradiación *in utero* debida a los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki; sin embargo, debe tenerse en cuenta que el número previsible de casos inducidos en esta población era muy bajo.

14. Se ha observado también un aumento en la incidencia de tumores del tejido nervioso en varios estudios de niños irradiados por razones médicas en los primeros años de la infancia. Uno de estos estudios sugiere que, con las dosis absorbidas por los tejidos respectivos, la incidencia de estos tumores malignos aumenta en el mismo orden de magnitud que la incidencia de la leucemia. Este mismo estudio también ha puesto de relieve una mayor incidencia de perturbaciones mentales graves relacionadas con una irradiación previa del cerebro a los siete años de edad aproximadamente. Se calcula que la mayor parte del encéfalo había recibido dosis de unos 140 rads. No obstante, como no puede evaluarse por ahora el papel de una serie de variables que podrían haber contribuido a este exceso, es preciso disponer de los resultados de nuevos análisis de estas observaciones antes de que se pueda considerar comprobada la relación entre la irradiación y los desórdenes mentales. Deben proseguirse activamente otras investigaciones actualmente en curso sobre niños cuyo cerebro ha sido irradiado.

15. Los datos disponibles inducen al Comité a señalar a la atención los riesgos particulares que pueden resultar de la irradiación de fetos y niños.

Irradiación del sistema nervioso en el adulto

16. En el adulto, la dosis de radiación necesaria para provocar graves perturbaciones estructurales del sistema nervioso en los casos de irradiación de todo el cuerpo es mayor que la dosis necesaria para causar alteraciones considerables de otros sistemas tales como el conducto gastrointestinal y el sistema hematopoyético. En condiciones de irradiación a corto plazo la dosis letal mediana para el hombre es de unos 400 rads y en los casos de muerte la misma se debe principalmente a que se han visto afectados ambos sistemas. La muerte súbita debida principalmente a la afección del sistema nervioso, en cambio, ocurre luego de dosis del orden de varios miles de rads.

17. Se han comunicado únicamente casos aislados de tumores malignos del tejido nervioso en el cráneo luego de irradiaciones de personas adultas. Por consiguiente, parece improbable que la inducción de tumores malignos sea un riesgo sustancial de la irradiación del sistema nervioso del hombre adulto.

18. Se observan efectos funcionales y de comportamiento en animales de laboratorio después de administrarles altas dosis (por encima de 50 rads). Entre estos efectos se cuentan algunas alteraciones electroencefalográficas y algunos trastornos de ciertos reflejos condicionados. La realización de muchas tareas que exigen aprendizaje y determinado desempeño se ve afectada poco o nada. Las alteraciones radioinducidas desaparecen con el tiempo pero la repetición de irradiaciones con la misma dosis tiende a producir mayores alteraciones. Existen informes tanto positivos como negativos sobre la inducción de alteraciones funcionales semejantes, aunque más leves, mediante dosis bajas de radiación.

19. No está claro hasta qué punto los efectos funcionales que se han observado luego de administrar a todo el cuerpo dosis de 50 rads o más son consecuencia primordial del daño causado al sistema nervioso o provienen de estímulos diferentes originados en otros tejidos y sistemas dañados, tales como los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y endocrino, o de productos tóxicos liberados por los mismos. No obstante, sean primarios o secundarios, estos efectos sobre el sistema nervioso desempeñan probablemente un papel al nivel de dosis a que puede ocurrir el síndrome de radiopatía aguda.

20. Se dispone de datos sobre personas que han trabajado durante varios años con materiales radiactivos a niveles medios de radiación que, según se calcula, han sido superiores a las dosis máximas permitidas actualmente por las normas de protección contra las radiaciones. Se han comunicado casos de molestias subjetivas tales como cefalalgia y perturbación del sueño, acompañadas de alteraciones neurológicas y cardiovasculares leves y reversibles. No se observaron alteraciones importantes entre los trabajadores expuestos, incluso durante varios años, a niveles de radiación compatibles con los límites de dosis aceptados actualmente.

21. Incluso a dosis muy bajas, las radiaciones ionizantes pueden actuar como estímulo no específico. Prueba de ello es la posibilidad de emplear la radiación como estímulo condicionante, la capacidad de la radiación para despertar a un animal, el hecho de que un animal evite una fuente de radiación y el hecho de que las radiaciones puedan servir como estímulo visual u olfativo. En determinadas circunstancias, la retina humana puede percibir la radiación ionizante a dosis de unos pocos milirads. No hay prueba de que estas dosis produzcan lesiones en los respectivos órganos sensoriales.

22. En resumen, parece que el hecho más significa-

tivo que surge del examen de los efectos de la radiación ionizante sobre el sistema nervioso es que el tipo e intensidad de los efectos dependen decididamente de la edad en el momento de la irradiación. En el adulto, a no ser que se trate de dosis excesivamente altas, los efectos que se han observado, ya sean estructurales o funcionales, parecen ser de importancia secundaria en comparación con aquellos que pueden producirse en otros tejidos y sistemas. Las reacciones funcionales del sistema nervioso pueden tener lugar también con dosis muy bajas (10 rads o menos). No obstante, son de carácter fisiológico y no se ha observado ningún daño del sistema nervioso. En los niños, por el contrario, los datos sugieren que, al menos respecto de la producción de tumores malignos, el tejido nervioso puede ser no menos susceptible que otros tejidos tales como el tiroideo y los tejidos hematopoyéticos. Sin embargo, la vulnerabilidad del sistema nervioso es máxima durante el período prenatal. Hay indicios claros de que, del segundo al sexto mes de gestación, dosis de 50 rads o más van asociadas a una mayor incidencia de retardo mental y de microcefalia. Los datos disponibles sobre los efectos de dosis inferiores durante este mismo período de la gestación son todavía poco firmes pero no permiten excluir la posibilidad de que la mayor incidencia de los mismos efectos sea resultado de la exposición a dosis bajas. Los datos disponibles sugieren que incluso las dosis bajas administradas al feto en la última parte del embarazo pueden aumentar la incidencia de tumores del sistema nervioso lo mismo que la de otros tumores malignos.

Capítulo IV

ABERRACIONES CROMOSOMICAS RADIOINDUCIDAS EN CELULAS HUMANAS

1. Las células de cada especie tienen un número característico de cromosomas, y cada cromosoma tiene una estructura y tamaño característicos. Se llaman aberraciones cromosómicas las modificaciones de los cromosomas visibles mediante alguna clase de microscopio óptico. Pueden dividirse en aberraciones que representan un cambio en la estructura—las aberraciones cromosómicas estructurales—y las que consisten en cambios en el número de cromosomas. Dado que los cromosomas contienen material genético, los diversos tipos de aberraciones cromosómicas pueden tener efectos genéticos.

2. El hombre, al igual que las demás especies animales y vegetales, presenta una reducida frecuencia de aberraciones cromosómicas tanto en las células somáticas como en las germinativas en poblaciones que no han estado expuestas a radiaciones de nivel superior al de la radiación natural ambiente. Esas aberraciones espontáneas consisten en cambios que a veces pueden transmitirse a las células descendientes. En otros casos, los cambios son de tal magnitud que ocasionan la muerte de las células portadoras. Evidentemente, existen diferencias entre la importancia relativa de tales cambios en las células somáticas y en las germinativas.

3. En una considerable proporción de casos, las aberraciones cromosómicas van asociadas a los abortos espontáneos, de los cuales pueden ser causa. Cuando las aberraciones son compatibles con la viabilidad del individuo, pueden ocasionar toda una serie de anormalidades congénitas. Es más, como se indicó en el informe de 1966, se ha estimado que uno de cada 200 niños nacidos vivos presenta una anomalía cromosómica constitucional causante de alguna anormalidad física o mental importante. Menos clara es la importancia de las aberraciones cromosómicas en las células somáticas, si bien hay datos de que un tipo determinado de anomalía cromosómica puede tener una relación causal con la aparición de la leucemia granulocítica crónica en el ser humano. Por otra parte, en el caso de individuos sanos normales, los linfocitos de sangre periférica pueden presentar alguna aberración cromosómica (menos de una por cada 2.000 para un tipo específico de aberración). La existencia de tales aberraciones por sí sola no parece influir en el bienestar del individuo.

4. La irradiación puede ocasionar un aumento del número de aberraciones cromosómicas, pero no de su diversidad. Esas aberraciones revisten evidentemente importancia genética y, de hecho, pueden ser el principal componente del daño genético causado por la irradiación. Por lo tanto, se han realizado bastantes trabajos sobre el mecanismo de la radioinducción de tales aberraciones, el comportamiento de los cromosomas aberrantes en la división celular y las consecuencias genéticas de las aberraciones.

5. Hasta hace relativamente poco, la mayoría de esos trabajos se efectuaban con organismos especialmente aptos para el análisis citológico por poseer un número pequeño de cromosomas relativamente grandes. Sin embargo, en el último decenio, y especialmente en los últimos cuatro o cinco años, se han hecho bastantes estudios sobre la inducción de aberraciones en el hombre. Esos estudios han podido realizarse gracias al descubrimiento de técnicas simples y seguras para el cultivo de células humanas *in vitro* y a la utilización y perfeccionamiento de técnicas citológicas empleadas anteriormente por los especialistas en fitocitogenética.

6. Como resultado de los avances de la citogenética humana, se ha hecho posible observar las aberraciones cromosómicas inducidas en las células humanas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Se han efectuado estudios en personas irradiadas en el curso de su trabajo o para fines diagnósticos o terapéuticos, así como en las irradiadas accidentalmente o a consecuencia de explosiones nucleares. Además, se han llevado a cabo considerables trabajos sobre la reacción de los cromosomas humanos en las células irradiadas *in vitro*. Esos estudios han demostrado que la dotación de cromosomas humanos es sensible a la radiación y que pueden observarse efectos tras una dosis de rayos X de apenas 10 rads administrada a una proporción considerable del organismo en poco tiempo.

Estudios *in vitro*

7. El método de cultivo de los leucocitos de la sangre ofrece la posibilidad de experimentar con células humanas recién obtenidas, que pueden reunirse en gran número, con facilidad y en forma indolora, sin ningún efecto perjudicial para el dador, y cultivarse durante períodos breves utilizando técnicas relativamente sencillas. Las ventajas evidentes que ofrece ese método para los estudios sobre la reacción *in vitro* de las células humanas a la irradiación han sido aprovechadas por varios grupos de especialistas, que han obtenido un volumen considerable de datos sobre las aberraciones cromosómicas radioinducidas en esas células.

8. Se han efectuado distintos estudios sobre la influencia de diversos factores, como la calidad de la radiación, la dosis, la intensidad de la dosis y el momento del muestreo, sobre el número de aberraciones cromosómicas radioinducidas en las células de sangre periférica humana. En general se ha encontrado que, para cualquier conjunto dado de factores, existe una relación cuantitativa entre el número de aberraciones y la dosis, como se ha observado en todos los demás sistemas celulares de mamíferos y no mamíferos estudiados.

9. Si bien los etudios efectuados en diversos laboratorios sobre la relación existente entre el número de aberraciones y la dosis han demostrado que los distintos experimentos producen resultados congruentes, se han observado diferencias importantes entre distintos laboratorios. No obstante, es evidente ahora que los principales factores que contribuyen a las diferencias cuantitativas observadas en estos resultados son: *a*) las diferencias en la calidad de las radiaciones empleadas; *b*) el uso de cultivos irradiados en contraposición a la

irradiación de células de la sangre *in vitro* antes del cultivo; y *c*) la utilización de cultivos de distinta duración. Cuando se tienen en cuenta estos factores, se observa claramente un estrecho acuerdo entre los diferentes laboratorios. Con todo, sería muy de desear una mayor uniformidad de los métodos para asegurar una mejor comparabilidad.

10. Estos trabajos revisten gran importancia por la posibilidad de emplear las relaciones dosis-número de aberraciones determinadas *in vitro* para tratar de calcular las dosis de radiación absorbidas *in vivo* y como índice de su probable importancia biológica. En teoría, pueden estimarse las dosis con esa técnica estudiando el número de aberraciones cromosómicas en los individuos irradiados y extrapolando para las cifras equivalentes obtenidas *in vitro* en condiciones definidas de irradiación. Varios laboratorios han tenido bastante éxito en la estimación de las dosis de radiación en personas irradiadas accidentalmente, con el empleo de ese criterio de "dosimetría de las aberraciones cromosómicas". No obstante, hay varias cuestiones importantes sin resolver, sobre todo en relación con los problemas que plantea la irradiación no homogénea del cuerpo. En la actualidad parece evidente que el empleo de las aberraciones cromosómicas con fines de dosimetría biológica ofrece bastantes posibilidades, pero aún queda mucho por hacer.

Estudios *in vivo*

11. Los estudios de linfocitos de la sangre periférica de pacientes irradiados con rayos X para fines diagnósticos y de individuos irradiados durante un largo período por razones de ocupación han revelado claramente aumentos significativos del número de aberraciones después de la administración de dosis del orden de unos pocos rads. Estos efectos de dosis bajas pueden detectarse gracias a la sensibilidad relativamente alta de la dotación de cromosomas humanos, la alta calidad de las preparaciones citológicas de linfocitos y la frecuencia sumamente baja de aberraciones cromosómicas espontáneas en dichas células.

12. Para relacionar el número de aberraciones con la dosis de irradiación *in vivo*, son convenientes, pero rara vez asequibles, datos obtenidos con diferentes grados de irradiación, preferiblemente en condiciones uniformes. No obstante, se han hecho varios estudios sobre individuos irradiados con diversas dosis y en diversas condiciones, sea por accidente o con fines terapéuticos. En algunos de los estudios sobre individuos irradiados accidentalmente, se ha estimado la dosis absorbida integral a partir del número de aberraciones, obteniéndose valores que concuerdan satisfactoriamente con los obtenidos por medios físicos.

13. En estas condiciones, la evaluación de la dosis no es segura, ya que las células (linfocitos pequeños) que se muestrean para estudiar el número de aberraciones, aunque están ampliamente distribuidas por todo el cuerpo, tienden a migrar, de manera que en un momento dado puede encontrarse sólo una pequeña proporción en la sangre periférica. Así, en el caso de la exposición corta de parte del cuerpo a radiaciones de determinada calidad, el número de aberraciones observado en las células muestreadas dependerá de una serie de factores, entre ellos el volumen irradiado, la proporción de linfocitos pequeños en el volumen irradiado y, puesto que hay considerable mezcla entre los linfocitos de diferentes tejidos, el momento en que se tome la muestra de sangre después de la irradiación. Se presentan dificultades semejantes en casos en que se han irradiado zonas limitadas del cuerpo con fines médicos, y las muestras de sangre se toman a intervalos fijos y cortos después de la irradiación.

14. Como por lo menos algunas de las células muestreadas para determinar el número de aberraciones tienen vida larga, recientemente se han podido calcular las dosis a partir de células sanguíneas de sobrevivientes de Hiroshima que habían sido expuestos a las radiaciones de una explosión nuclear 22 años antes. Estos cálculos concuerdan razonablemente con los cálculos indirectos de la irradiación obtenidos por métodos físicos.

15. Puede concluirse que, de acuerdo con los estudios actuales, el recuento de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos de la sangre en circulación constituye un complemento biológico potencialmente importante para la dosimetría física. Surgen, sin embargo, dificultades especiales en el caso de irradiaciones restringidas a ciertas partes del cuerpo a causa de la mezcla de linfocitos de partes irradiadas y no irradiadas del cuerpo. Este método permite obtener, por tanto, sólo un efecto promedio en los linfocitos irradiados en diversas partes del cuerpo. Se requieren con urgencia nuevos datos para acrecentar la validez y ampliar el campo de aplicación de este método.

Posible importancia biológica de las aberraciones

16. La posible importancia biológica de las aberraciones cromosómicas presentes en las células germinativas ha sido objeto de examen continuo por el Comité, y las opiniones expresadas en el informe de 1966 en gran medida siguen siendo válidas. Todavía no hay observaciones directas sobre las consecuencias genéticas de las aberraciones cromosómicas radioinducidas en las células germinativas del hombre, aunque se dispone de información sobre las consecuencias genéticas de las anomalías cromosómicas en mamíferos de laboratorio, información que se examinó en detalle en el informe de 1966. Evidentemente es necesario proseguir las investigaciones sobre las células meióticas humanas, especialmente para obtener cálculos más exactos de la frecuencia de translocaciones espontáneas en el hombre y para entender mejor sus consecuencias genéticas.

17. En el nivel somático, el interés de las anomalías cromosómicas procede principalmente de su posible papel en la producción de cambios malignos, con los que suelen ir asociadas. Sin embargo, este papel sigue siendo poco claro. Sólo en el caso de la leucemia mielógena crónica los datos atribuyen claramente a una aberración cromosómica específica (la del cromosoma Ph[1]) un papel significativo en la iniciación de la enfermedad si aparecen en la médula ósea células portadoras de esta aberración. Aunque es posible que otras anomalías cromosómicas específicas estén vinculadas con otros tipos de cambios neoplásicos, las pruebas son insuficientes, y por otra parte la presencia de una amplia gama de aberraciones cromosómicas en la mayoría de los tumores y su completa ausencia en otros indican que no se trata de una relación causal simple. Las aberraciones cromosómicas bien pueden ser fenómenos secundarios respecto del cambio neoplásico o independientes de éste, aunque está claro que la mayoría de los agentes y condiciones que producen aberraciones cromosómicas también producen tumores.

18. La incidencia de aberraciones cromosómicas y la de tumores aumenta con el aumento de la dosis, pero la relación entre los dos efectos es compleja. Aunque hay cierta correlación entre las aberraciones cromosómicas radioinducidas y las enfermedades malignas, la observación demuestra que, de los individuos ex[illegible]s a dosis bajas de radiaciones y que presentan aberraciones en muchas de sus células, son muy pocos los que contraen enfermedades malignas.

19. El interés considerable que ha suscitado la posibilidad de que las aberraciones cromosómicas radioinducidas contribuyan a acortar la vida y a disminuir la inmunidad no ha producido hasta ahora ninguna conclusión clara con respecto a la relación entre las aberraciones cromosómicas y estos efectos. Aunque las radiaciones pueden producir acortamiento de la vida y deficiencia aguda de la inmunidad, el papel que desempeñan las aberraciones cromosómicas, aparte de contribuir a la muerte celular en el caso de la deficiencia de inmunidad, no está nada claro.

20. La información sobre el número y los tipos de aberraciones cromosómicas en células somáticas todavía no proporciona un nuevo método de investigar los riesgos o de evaluarlos mejor, excepto en el caso concreto del cambio del cromosoma Ph^1, que se correlaciona con la leucemia granulocítica crónica. Saber que en los linfocitos de la sangre periférica de un individuo irradiado se hacen más frecuentes las aberraciones cromosómicas no permite hacer ninguna afirmación cuantitativa sobre el riesgo de que contraiga enfermedades neoplásicas, defectos de inmunidad u otros estados clínicos. Por el momento, los cálculos del riesgo de contraer enfermedades somáticas deben, pues, seguir basándose en gran medida en relaciones establecidas empíricamente entre dosis e incidencias observadas en grupos de personas irradiadas, como los cálculos hechos antes por el Comité.

ANEXOS

Anexo A

CONTAMINACION RADIACTIVA DEL MEDIO POR LOS ENSAYOS NUCLEARES

INDICE

	Párrafos
I. INTRODUCCIÓN	1-5
II. DATOS RECIENTES SOBRE LA CONTAMINACIÓN DEL MEDIO	6-34
A. Radiactividad artificial suspendida en el aire y depositada	6-26
1. Inyecciones en la atmósfera	6-9
2. Existencias	10-13
a) Estroncio 90 y cesio 137	10-11
b) Carbono 14	12
c) Plutonio 238	13
3. Depósito	14-26
a) Generalidades	14-20
b) Depósito relativo en tierra firme y en el mar	21-26
B. Radiactividad artificial en los alimentos y en los tejidos	27-34
1. Estroncio 90	27-29
2. Cesio 137	30-31
3. Yodo 131	32-33
4. Carbono 14	34
III. EVALUACIÓN DE LAS DOSIS DE RADIACIÓN DEBIDAS A LA CONTAMINACION DEL MEDIO	35-238
A. Generalidades	35-52
1. Concepto del compromiso de dosis	35-39
2. Definición del compromiso de dosis	40-43
3. Problemas generales de la estimación de los compromisos de dosis	44-52
B. Funciones generales de transferencia	53-89
1. Introducción	53-58
2. Funciones específicas de transferencia	59-89
a) Transferencia de la fuente primaria a la atmósfera (P_{01})	59-60
b) Transferencia desde la atmósfera a la superficie de la tierra (P_{12})	61-64
c) Transferencia del depósito a la dieta (P_{23})	65-75
d) Transferencia de la dieta al tejido (P_{34})	76-80
e) Transferencia del tejido a la dosis (P_{45})	81-87
f) Dosis proveniente de la radiación externa (P_{25})	88-89
C. Transferencia de determinados núclidos	90-218
1. Estroncio 90	90-162
a) Metabolismo en el hombre	90-115
i) Distribución del estroncio 90 en el organismo	91-94
ii) Funciones de retención del estroncio	95-105
iii) Relación observada	106-115
b) Mecanismos de la cadena alimentaria	116-121
c) Funciones de transferencia	122-162
i) Coeficiente de transferencia del depósito a la dieta	122-140
ii) Coeficiente de transferencia de la dieta a la dosis	141-151
iii) Factor de intensidad de dosis	152-162
2. Cesio 137	163-192
a) El cesio 137 en las cadenas alimentarias	165-168
b) Transferencia del depósito a los alimentos	169-177
c) Metabolismo del cesio 137 en el organismo	178-181
d) Transferencia de los alimentos al organismo	182-189
e) Factor de intensidad de dosis	190
f) Regiones subárticas	191-192
3. Radiación externa	193-199
4. Carbono 14	200-211
5. Yodo 131	212-216
a) Yodo 131 en las cadenas alimentarias	214
b) Metabolismo del yodo 131 en el organismo	215
c) Factor de intensidad de la dosis	216
6. Otros núclidos	217-218
D. Compromisos de dosis debidos a la contaminación externa e interna	219-238
1. Introducción	219-222
2. Distribución del depósito mundial de radionúclidos de período largo	223
3. Compromisos de dosis para el grupo de población I *a)*	224-230
a) Compromisos de dosis interna	224-228
i) Estroncio 90	224
ii) Cesio 137	225
iii) Carbono 14	226-227
iv) Estroncio 89	228
b) Compromisos de dosis externa	229-230
i) Cesio 137	229
ii) Núclidos de período corto	230
4. Compromisos de dosis para las poblaciones de los grupos I *b)* y II	231-238

	Página
CUADROS	48
REFERENCIAS	63

I. Introducción

1. Los residuos de los ensayos de artefactos nucleares en la atmósfera continúan siendo el principal agente artificial de contaminación radiactiva del medio. En comparación, las cantidades limitadas de desechos gaseosos y líquidos que descargan actualmente en el medio los reactores y plantas de regeneración de combustible, o que resultan del uso de radioisótopos para fines industriales, médicos o de investigación, contribuyen mucho menos a la contaminación radiactiva y, por lo tanto, no las estudiaremos en este informe.

2. Aunque se han ensayado varios dispositivos nucleares desde que el Comité presentó su último informe[1], no han incrementado apreciablemente las existencias globales de material radiactivo de largo período en la biosfera. Además, después de preparado el último informe (junio de 1966), la tasa de depósito de residuos nucleares de la atmósfera ha decrecido considerablemente, con lo que se simplifica apreciablemente el problema de predecir las concentraciones futuras de radionúclidos de largo período en los alimentos y en los tejidos humanos que cabe esperar teniendo en cuenta los ensayos realizados hasta ahora.

3. Por otra parte, los extensos y amplios estudios realizados en varios países han resultado muy eficaces para ampliar nuestros conocimientos de las concentraciones de radionúclidos de largo período en el hombre y en las cadenas alimentarias en esos países, así como la mejor comprensión de los muchos y complejos procesos de la transferencia de radiactividad al cuerpo humano.

4. En este informe examinaremos en detalle los efectos de estos acontecimientos recientes en la evaluación de las consecuencias que tiene para el hombre la precipitación radiactiva. En particular, basándonos en los resultados de la serie de mediciones disponibles, calcularemos las dosis de radiación que recibirá la humanidad.

5. Aunque los valores así calculados para las dosis no difieren mucho de los que se han estimado antes, el Comité está más convencido ahora de que son representativas de las dosis que el hombre recibirá inevitablemente, el menos en lo que se refiere a las poblaciones de los países y zonas para los que se dispone de los resultados de las mediciones.

II. Datos recientes sobre la contaminación del medio

A. Radiactividad artificial suspendida en el aire y depositada

1. *Inyecciones en la atmósfera*

6. En 1966-1968 se hicieron estallar seis artefactos nucleares en la atmósfera en el Asia central. Después de cada ensayo de 1966 y 1967, a los pocos días, se observó una mayor actividad en las capas inferiores de la atmósfera del Japón[2-7] y de América del Norte[8-11] y durante las dos primeras semanas en Europa[12, 13]. En cambio, los residuos de la explosión de junio de 1967 se observaron en la superficie algunos meses más tarde. Todavía no se dispone de informes donde se describa el comportamiento de los residuos originados por el ensayo de 1968.

7. En las Islas Tuamotu, situadas en el Pacífico meridional, se hicieron estallar en la atmósfera cinco artefactos nucleares durante el segundo semestre de 1966, tres a mediados de 1967 y otros cinco entre julio y septiembre de 1968. Antes de transcurrido un mes de cada explosión, se observó una mayor actividad en las capas inferiores de la atmósfera en la América del Sud[14, 15], Sudáfrica[12, 13, 16], Australia[17-22] y Nueva Zelandia[23-25].

8. Ocasionalmente se ha observado transitoriamente una mayor actividad en las capas inferiores de la atmósfera. La composición del material radiactivo parece indicar que procede de explosiones subterráneas[26-28].

9. En enero de 1968, un avión que transportaba armas nucleares se estrelló contra el hielo en una zona poco poblada cerca de Thule, frente a la costa septentrional de Groenlandia. La mayor parte del material radiactivo, que era principalmente plutonio 239, se dispersó en una zona de unos 12.000 m^2. No hubo explosión nuclear y no hay pruebas de que la radiactividad se haya difundido más allá de las proximidades inmediatas del lugar del accidente[29].

2. *Existencias*

a) *Estroncio 90 y cesio 137*

10. Entre 1963 y mediados de 1967 no se inyectaron en la atmósfera cantidades apreciables de residuos nucleares, por lo que ha disminuido constantemente el contenido de núclidos de período largo en la estratosfera. Así, en el período comprendido entre 1963 y 1966, el contenido total de estroncio 90 en la atmósfera disminuyó a una tasa bastante constante, con un período aparente de semipermanencia de un año[30, 31]. Se observó el mismo período para el manganeso 54, que, según se supone, fue producido en la serie de ensayos de 1961 y 1962, mientras que el cadmio 109 inyectado a gran altura en 1962 exhibió un ritmo de desaparición algo más lento, con un semiperíodo de unos 17,5 meses. Se calcula que las explosiones de 1967 agregaron 170 kilocurios y 0,6 kilocurios de estroncio 90 a la estratosfera en los hemisferios boreal y austral, respectivamente, mientras que las de 1968 añadieron otros 160 kilocurios y 240 kilocurios[32, 33] (figura 1). A causa de la pequeña cantidad de residuos provenientes de ensayos anteriores que permanecían todavía en la estratosfera en 1968, estas adiciones recientes han aumentado las existencias estratosféricas en cerca del 50%. No obstante, han añadido únicamente una cantidad igual a un 4% de la existencia mundial (depositada más estratosférica) debida a los ensayos anteriores.

11. La relación Cs^{137}/Sr^{90} en los residuos nucleares puede variar en cierta medida, de acuerdo no solamente con los procesos particulares que tengan lugar en los artefactos nucleares sino también según los fenómenos de fraccionamiento. No obstante, las observaciones sobre las relaciones Cs^{137}/Sr^{90} en la atmósfera y en depósito durante los años 1966 a 1968 no han revelado ninguna tendencia sistemática y, con el propósito de calcular las existencias globales, puede suponerse que su valor es de 1,6[12, 13, 34-36].

b) *Carbono 14*

12. El contenido estratosférico de carbono 14 producido por medios artificiales disminuyó de $(36 \pm 8)10^{27}$ átomos a principios de 1963 a $(17 \pm 4)10^{27}$ átomos a principios de 1965[37]. No se dispone de datos recientes sobre el contenido de la estratosfera en el hemisferio austral, pero todo indica que la disminución ha sido lenta desde 1965. El contenido troposférico de carbono 14 en el

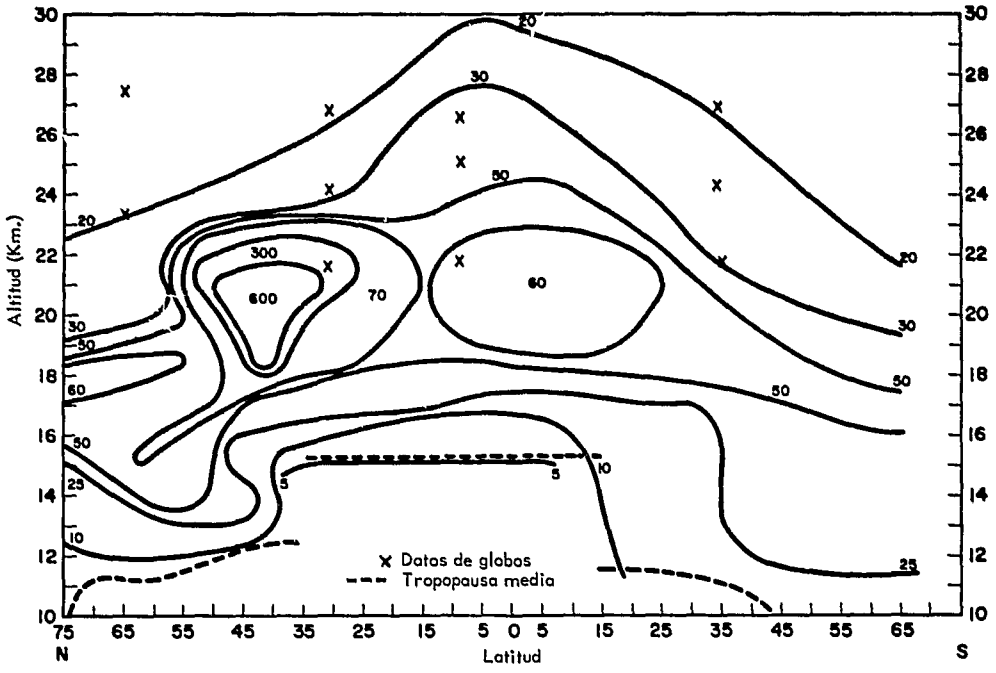


Figura 1. Curvas de concentración del Sr^{90}: pCi (100 m^{-3} a.c.n.), donde 1 m^3 de aire (en condiciones normales) = 1,226 kg., agosto de 1967[39]

hemisferio boreal ha disminuido gradualmente desde 1963-1964, cuando se observaron concentraciones máximas de 100% del nivel natural, hasta 1967, año en que alcanzó un 65%[38]. En el hemisferio austral, la concentración ha aumentado paulatinamente como consecuencia del intercambio entre hemisferios, así que en 1967 las concentraciones hemisféricas eran apxoximadamente iguales[38]. No se han comunicado datos sobre los efectos de las explosiones de 1967 y 1968 en la concentración de carbono 14.

c) *Plutonio 238*

13. En abril de 1964, la combustión de la fuente de energía radioisotópica SNAP-9A en las capas superiores de la atmósfera liberó 17 kilocurios de plutonio 238[38, 40]. Debido a la gran altitud a que tuvo lugar la inyección y al pequeño tamaño de las partículas residuales, el ritmo de agotamiento en las capas superiores de la estratosfera fue lento durante los primeros años, con un período aparente de semipermanencia de unos 10 años[41]. Este ritmo de agotamiento se ha acelerado gradualmente, y se calcula que después de 1966 el semi-período aparente en la estratosfera ha sido de dos a tres años[42, 43]. A mediados de 1967 las concentraciones medidas en las capas superiores del aire representaban unos 3 kilocurios en el hemisferio boreal y 8 kilocurios en el hemisferio austral[42], y el depósito acumulado hasta fines de 1967 se calculaba en 2,2 kilocurios y 4,7 kilocurios en los hemisferios boreal y austral, respectivamente[43].

3. *Depósito*

a) *Generalidades*

14. En el período comprendido entre 1965 y 1967, la cantidad de estroncio 90 depositada anualmente se redujo en un 50% al año en el hemisferio boreal, y en una proporción algo menor en el hemisferio austral[13, 44]. Por lo general, se mantuvo la misma variación según la latitud que se había registrado antes, y los mayores depósitos se observaron en las latitudes medias de cada hemisferio (fig. 2). En el hemisferio boreal se observó durante este período una acentuada variación estacional, con máximos en la primavera (figs. 3 y 4). En el hemisferio austral se observó una variación análoga, aunque menos pronunciada.

15. La mayor parte del estroncio 90 y del cesio 137 depositados hasta mediados de 1967 provino de explosiones efectuadas antes de 1963. En el segundo semestre de 1967, un constante aumento de la relación Ce^{144}/Cs^{137} en el hemisferio boreal indició que una proporción mayor de los múclidos de largo período procedían de explosiones recientes[13]. Se ha calculado que alrededor de la mitad de los núclidos de largo período depositados en el hemisferio boreal en 1968 provenían de explosiones recientes[13].

16. Todas las explosiones nucleares ocurridas en la atmósfera entre 1966 y 1968 han tenido por consecuencia el depósito de productos de fisión de corto período. Un estudio que ha hecho Hardy[45] sobre la relación Sr^{89}/Sr^{90} en los depósitos revela que la mayoría de los residuos que se depositan dentro del primer semestre siguiente a una explosión lo hacen en el hemisferio donde ocurrió la explosión. Sin embargo, en ocasiones se han observado en el hemisferio boreal cantidades pequeñas de residuos recientes de explosiones realizadas en el hemisferio austral y viceversa[13, 45, 46].

17. Los residuos nucleares recientes consisten en una mezcla de gran número de núclidos que emiten radiación beta y gamma. La composición varía con el tiempo, y puede afectarla también el fraccionamiento de los residuos. Por esta razón, ni la actividad beta total ni la cantidad de un núclido dado proporcionan una medida cuantitativa del depósito que se produce poco después de una explosión. Sin embargo, puede emplearse el contenido de bario 140 en el aire o la precipitación a nivel del suelo como indicador conveniente de la magnitud de un depósito reciente, ya que es posible medirlo con facilidad recurriendo a métodos de espectrometría gamma y tiene, además, un perído de semidesintegración aná-

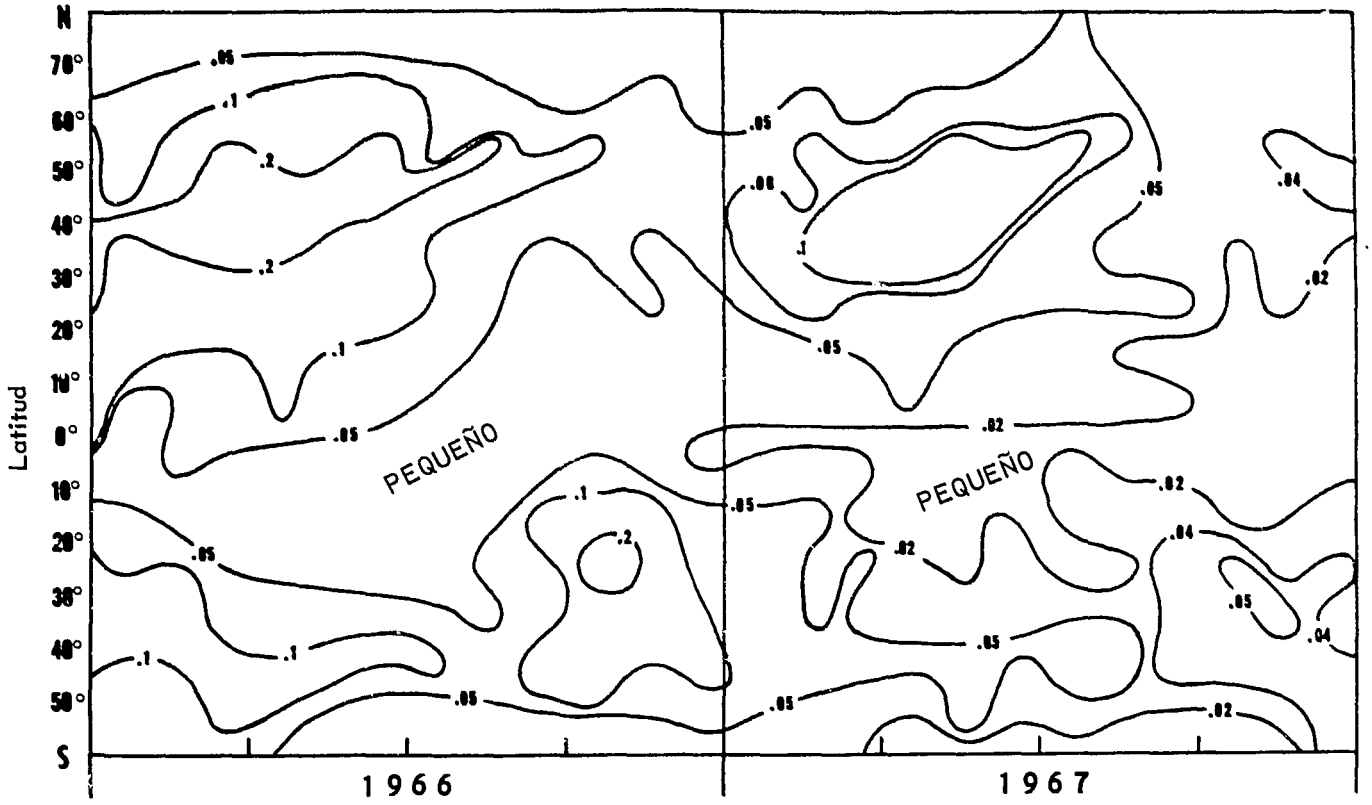


Figura 2. Depósito medio zonal por mes de Sr^{90} por latitud y tiempo, 1966-1967[44] (mCi km^{-2} por mes)

logo al del yodo 131, que es el núclido que más interesa al estudiar las dosis procedentes de depósitos nuevos. Durante los primeros meses después de cada explosión en el Asia central se han encontrado generalmente residuos a nivel del suelo en el hemisferio boreal[13, 45]. Las concentraciones han sido moderadas, observándose en el Reino Unido entre 1966 y 1968 valores máximos para el bario 140 que oscilaban entre 0,01 y 0,1 pCi kg^{-1} en aire a nivel del suelo. La actividad a nivel del suelo en el hemisferio austral por efecto de las explosiones en el Pacífico meridional ha acusado valores máximos para el bario 140 del orden de 1 pCi kg^{-1} en Sudáfrica[13], Australia[19] y la Argentina[15]. Ocasionalmente se ha observado una elevada actividad beta total en el aire a nivel del suelo en el Japón[5-7] y América del Norte[9].

18. La cantidad global de estroncio 90 depositada anualmente se ha calculado basándose en datos obtenidos por dos redes mundiales que mantienen el Establecimiento de Investigaciones de Energía Atómica del Reino Unido (AERE) y el Laboratorio de Sanidad y Seguridad de la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos (HASL). Los análisis estadísticos de los datos sobre el depósito indicaron que la segunda de dichas redes había subestimado hasta en un 20% la cantidad depositada[47], lo que ahora se ha confirmado[48, 49]. A fines de 1966 el depósito acumulativo global llegaba, según la red de la AERE, a 12,5 megacurios[48], mientras que según la otra red y teniendo en cuenta el factor eficiencia en la reunión de muestras, llegaba a 12,6 megacurios [48] (fig. 5).

19. A partir de los resultados de un programa mundial de muestreo del contenido de estroncio 90 en los suelos[50], el depósito acumulativo se ha calculado por separado en 13 megacurios. En las figuras 5 y 6 y el cuadro I aparecen los depósitos acumulativos de 1958

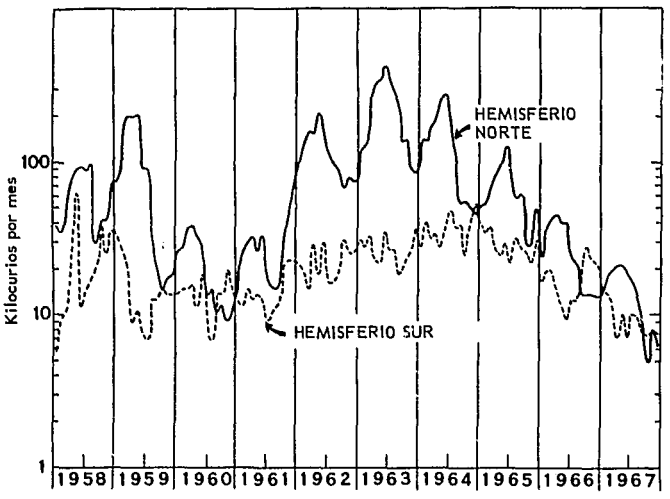


Figura 3. Depósito mensual de Sr^{90} [44]

a 1967. En el cuadro II se hace el inventario del estroncio 90 de 1963 a 1967, a base de datos relativos a las capas superiores del aire y a los depósitos.

20. En cuanto al depósito total de cesio 137, no se dispone de datos completos que permitan compararlo con el estroncio 90. Para la mayoría de los fines prácticos, basta suponer una relación constante Cs^{137}/Sr^{90}, y calcular luego el depósito de cesio 137 a partir del depósito de estroncio 90. El valor de la relación que ha de usarse para calcular los inventarios mundiales de cesio 137 ya se ha examinado en el párrafo 11.

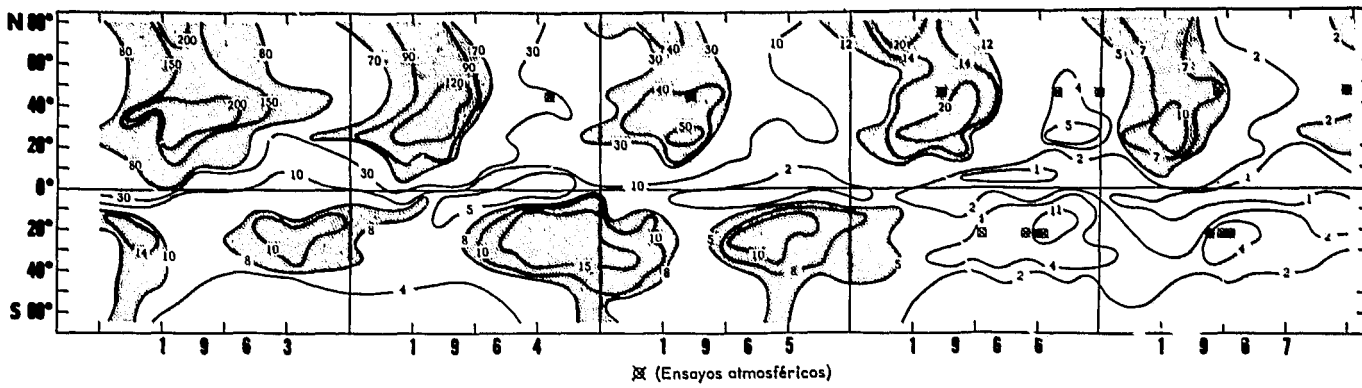


Figura 4. Concentración de Sr^{90} en el aire próximo al suelo según observaciones hechas entre los 35° de longitud oeste y los 155° de longitud oeste[175] (dpm por 1.000 m^3 a.c.n., donde 1 m^3 a.c.n. = 1,226 kg.)

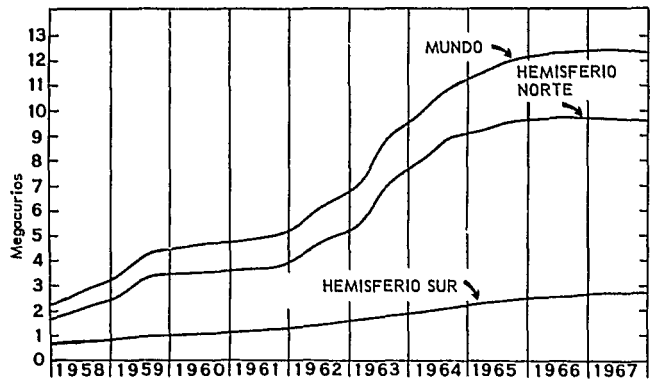


Figura 5. Depósitos acumulativos de Sr^{90} [44]

b) *Depósito relativo en tierra firme y en el mar*

21. El depósito en el mar se estudió con todo detalle en el informe de 1966 del Comité[51]. La principal preocupación al respecto era que las grandes diferencias entre las tasas de depósito en los océanos y en tierra firme pudiesen ocasionar, en caso de que no se tuviesen presentes, errores de importancia al calcular el inventario mundial. Aunque esto no afectaba directamente los cálculos de los compromisos de dosis para la población mundial, se creyó que debía estudiarse con atención la posibilidad de que se deslizasen graves errores sistemáticos en la evaluación del inventario. Los datos experimentales al respecto siguen siendo algo contradictorios.

22. La conclusión de que la precipitación de estroncio 90 es mayor en los océanos se deriva principalmente de las mediciones del agua de mar, que, una vez integradas para el volumen total de los océanos, dan por resultado un inventario estimado muchísimo mayor que el extrapolado a partir de las mediciones en tierra. Asimismo, las observaciones sistemáticas de las concentraciones de estroncio 90 en las aguas de superficie del Atlántico septentrional han llevado a suponer que la tasa de depósito es mayor en los océanos que en tierra firme[52, 53].

23. Sin embargo, otras consideraciones hacen improbable que existan grandes diferencias entre las tasas de depósito en los océanos y en tierra firme. La más convincente es que los cálculos del inventario global de estroncio 90[54], una vez corregidos para tener en cuenta la desintegración radiactiva, se han mantenido casi constantes durante el período comprendido entre 1963 y 1967 (cuadro II). Como los cálculos del depósito se basaban en mediciones hechas en estaciones de tierra firme, una tasa de depósito mas elevada en los océanos habría teni-

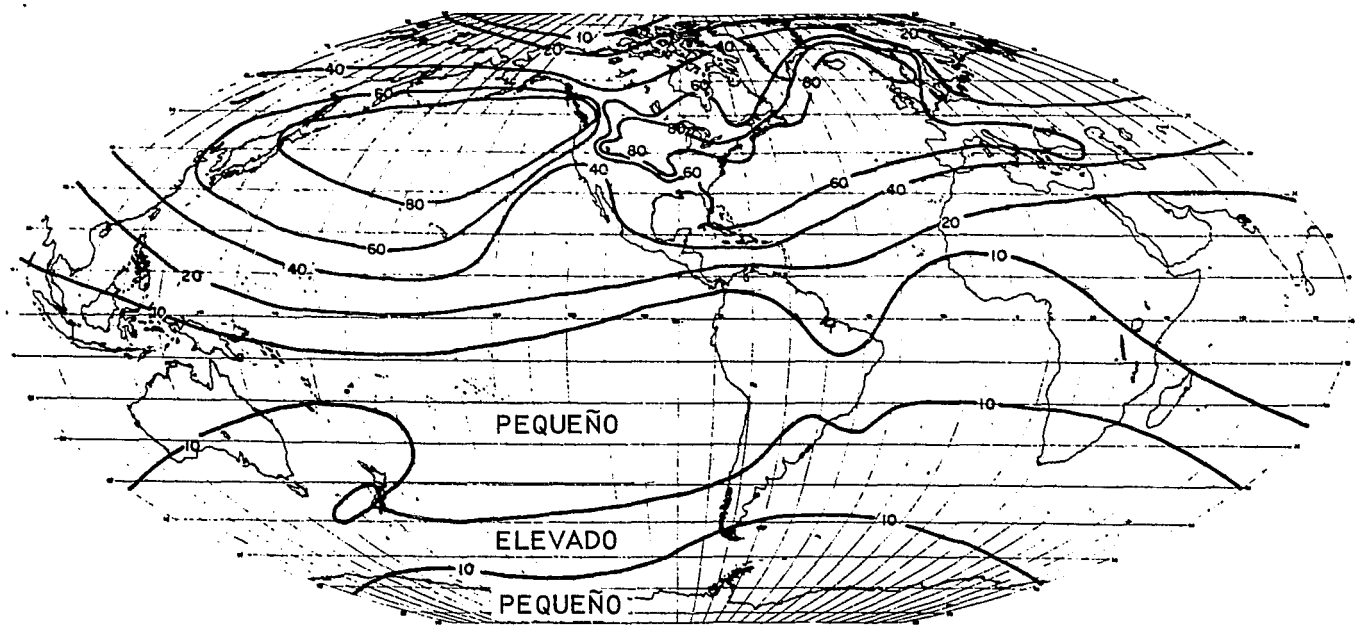


Figura 6. Isópletas del depósito acumulativo de Sr^{90} según análisis de muestras de suelo recogidas en 1965-1967[50] (mCi km^{-2})

do por consecuencia una disminución sistemática del inventario total estimado.

24. Los estudios del depósito acumulativo de estroncio 90 en las costas oceánicas de Noruega e Islandia[55] no revelan tampoco ninguna diferencia apreciable entre el depósito cercano al mar y el que se registra algunos kilómetros tierra adentro. Además, un experimento realizado en Crater Lake, Oregón, Estados Unidos, demostró que no existía ninguna diferencia mensurable entre el depósito de estroncio 90 en una superficie de agua dulce de unos 60 kilómetros cuadrados y en la tierra firme adyacente[56]. Estos resultados sugieren que si existe un depósito mayor de estroncio 90 en los océanos, ello no puede deberse a condiciones diferentes de eliminación del estroncio 90 de la troposfera inferior sobre los océanos y sobre tierra.

25. Karol[57] estudió el depósito de aerosoles radiactivos de la troposfera sobre las superficies terrestres y marinas empleando un modelo meteorológico cuantitativo y datos sobre las concentraciones en las superficies y en el aire. Sus cálculos basados en el modelo indican que, dentro de una misma franja, la tasa media de depósito debe ser la misma en la tierra y en el mar.

26. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se supone, como en los informes anteriores y para los fines del Comité, que la precipitación sobre el océano por unidad de superficie para cada banda de latitud es la misma que sobre tierra.

B. Radiactividad artificial en los alimentos y en los tejidos

1. *Estroncio 90*

27. En los cuadros III y IV se indican, respectivamente, las concentraciones de estroncio 90 en la leche y en la dieta total durante el período comprendido entre 1966 y 1968. En el hemisferio boreal, las concentraciones han disminuido constantemente desde los máximos registrados en 1963. Sobre la base de los promedios anuales, el factor de disminución total hasta 1968 se calcula entre 3 y 4. En el hemisferio austral, los niveles máximos de contaminación se alcanzaron algo después y la disminución ulterior ha sido menos pronunciada. En general, las concentraciones todavía se mantienen más altas en el hemisferio boreal que en el austral, si bien la diferencia se había reducido mucho hacia 1968. En algunas zonas, sobre todo las Islas Feroe e Islandia, las concentraciones de estroncio 90 en la leche y en la dieta son significativamente superiores a los valores medios típicos para la mayor parte de la zona templada del hemisferio boreal. Como ya indicamos en informes anteriores, estos niveles elevados se deben principalmente al régimen de lluvias más abundantes y a la deficiencia de los suelos, especialmente su bajo contenido de calcio.

28. La disminución de las concentraciones de estroncio 90 refleja la declinación de la tasa anual de depósito, que hacia 1968 era muy baja, así que las concentraciones de estroncio 90 en los alimentos durante ese año se debieron principalmente a la absorción de los depósitos acumulados en el suelo. Cabe prever que la nueva disminución de los niveles de concentración en lo sucesivo será mucho más lenta, puesto que obedecerá a los procesos de desintegración y lixiviación del estroncio 90 en el suelo.

29. También están disminuyendo las concentraciones de estroncio 90 en los huesos humanos (cuadro V). Como se preveía, la mayor tasa de disminución se ha observado en los huesos de los grupos más jóvenes (fig. 7), pero las mediciones en vértebras de adultos del hemisferio boreal también han acusado una disminución de las concentraciones desde los máximos que se registraron en 1965 y 1966. Por ejemplo, en Dinamarca se registraron durante 1968 relaciones Sr^{90}/Ca que

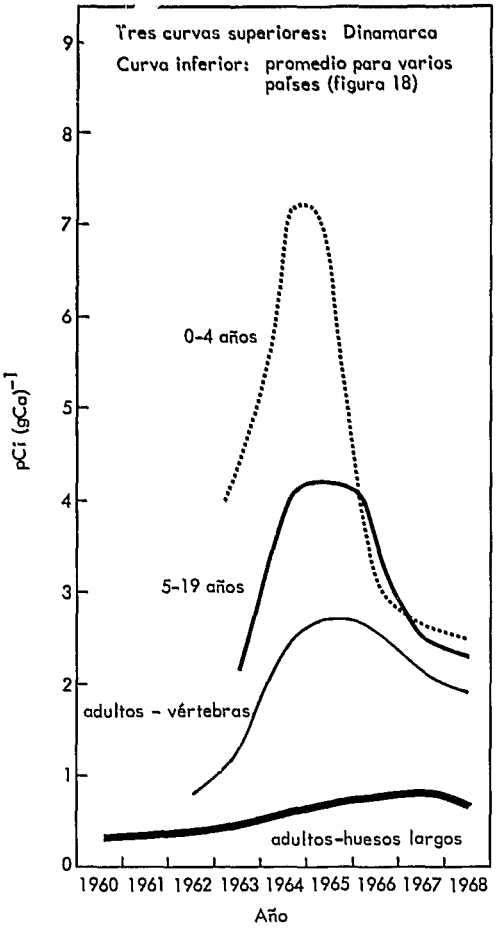


Figura 7. Variación con el tiempo de la relación Sr^{90}/Ca en el hueso humano en diversos grupos de edad

eran inferiores en un 25% a los niveles máximos observados en 1965. Aunque las mediciones de las concentraciones en otros huesos (en especial en los huesos largos, de metabolismo más lento) son menos abundantes, existen indicios de que los niveles de 1968 quizá resulten algo más bajos que los de 1967 (fig. 7).

2. *Cesio 137*

30. Las concentraciones anuales medias de cesio 137 en la leche disminuyeron constantemente en el hemisferio boreal entre 1965 y 1967 (cuadro III). Las concentraciones de 1967 fueron del orden del 10% al 20% de los valores máximos registrados en 1964. La disminución ha sido menor en el hemisferio austral. Los datos disponibles para 1968 indican que en algunos países del hemisferio boreal las concentraciones en la leche han aumentado desde mediados del año como consecuencia del depósito originado por explosiones nucleares recientes[57, 58]. De las observaciones del contenido de cesio 137 en las dietas totales, que se resumen en el cuadro IV, se desprende que éstas han variado en la misma forma que las de la leche. En algunas regiones del mundo (por ejemplo, en algunas partes de Florida (Estados Unidos)[59], Nueva Zelandia[23-25], Noruega[61], la República Socialista Soviética de Ucrania[60] y el Reino

Unido[7], y en las Islas Feroe[62] y en Jamaica[63]), las concentraciones de cesio 137 en la leche, y en algunas zonas (por ejemplo, Florida[59] y la RSS de Ucrania) las concentraciones en la carne, son sustancialmente superiores a los promedios correspondientes según la latitud. Es posible que estas concentraciones mayores se deban, como en el caso del estroncio 90, a una combinación de alta precipitación pluvial y condiciones especiales del suelo.

31. Los cambios en la contaminación de la dieta se han reflejado en variaciones de las concentraciones de cesio 137 en el hombre (cuadro VI). Por lo general, las cargas corporales medias fueron en 1967 del 30% de los valores de 1964. Esta disminución menor de las cargas corporales, en comparación con la de los valores para la leche, se debe principalmente a que parte de la dieta se produce un año antes de consumirse. Aún persisten las cargas corporales elevadísimas observadas en las regiones subárticas y parece que la tasa relativa de disminución es menor allí que en las regiones templadas tomadas globalmente.

3. *Yodo 131*

32. Los ensayos atmosféricos realizados en el hemisferio austral entre 1966 y 1968 produjeron concentraciones mensurables de yodo 131 en la leche en la América del Sur, Africa y el Pacífico meridional (cuadro VII). La concentración integrada más alta provocada por una serie de explosiones se registró en la zona de Buenos Aires en el segundo semestre de 1966 y alcanzó a 27 nCi d/l^{-1}.

33. En el hemisferio boreal se observaron concentraciones detectables de yodo 131 en el Japón después de las explosiones ocurridas en la atmósfera en 1966 y 1967[5, 7], y en el Reino Unido en enero de 1967[65].

4. *Carbono 14*

34. La concentración de carbono 14 en el cuerpo humano se ha ido aproximando constantemente a los niveles troposféricos. Desde 1966, el contenido en el cuerpo humano se ha mantenido en equilibrio aproximado con los niveles troposféricos, ahora en lenta disminución, que originaron las inyecciones ocurridas antes de 1963 (fig. 8)[66].

III. Evaluación de las dosis de radiación debidas a la contaminación del medio

A. Generalidades

1. *Concepto del compromiso de dosis*

35. Cuando un grupo de personas resulta irradiado, conviene a menudo calcular la frecuencia previsible de los efectos nocivos posibles. Si la relación entre la dosis y los efectos es una función lineal y no existe umbral, no es necesario conocer las dosis individuales ni la distribución de la dosis en el tiempo, y la frecuencia se puede obtener multiplicando la dosis media de radiación recibida por la tasa de inducción del efecto biológico pertinente por unidad de dosis. Esta frecuencia se denomina riesgo absoluto y representa la probabilidad de que el individuo medio exhiba el efecto tras recibir una dosis determinada.

36. Sin embargo, puesto que la tasa de inducción de ciertos efectos puede variar con la dosis y la intensidad de la dosis, no siempre pueden determinarse las tasas reales de inducción a los niveles de radiación a que están expuestas las poblaciones humanas, por lo cual no se pueden estimar las tasas absolutas.

37. No obstante, para dosis de un orden similar de magnitud y mientras pueda suponerse una función lineal, es posible establecer una comparación aproximada de los riesgos resultantes de dos fuentes estudiando la relación de las dosis de radiación administradas al mismo tejido por cada fuente durante el mismo intervalo. La intensidad de dosis procedente de la radiación natural constituye una referencia conveniente para este fin.

38. No obstante, si una fuente produce radiación con una intensidad variable, es conveniente integrar las intensidades medias de la dosis per cápita para un período infinito. Mientras la dosis así calculada sea finita, podrá obtenerse cierta indicación del riesgo relativo a partir de la relación de dicha dosis con la administrada durante un intervalo finito de tiempo (por ejemplo, un año) por una fuente de referencia, tal como el ambiente natural.

39. Como medida de la dosis integrada media, el Comité adoptó en su informe de 1962[67] el concepto de compromiso de dosis propuesto por Lindell[68].

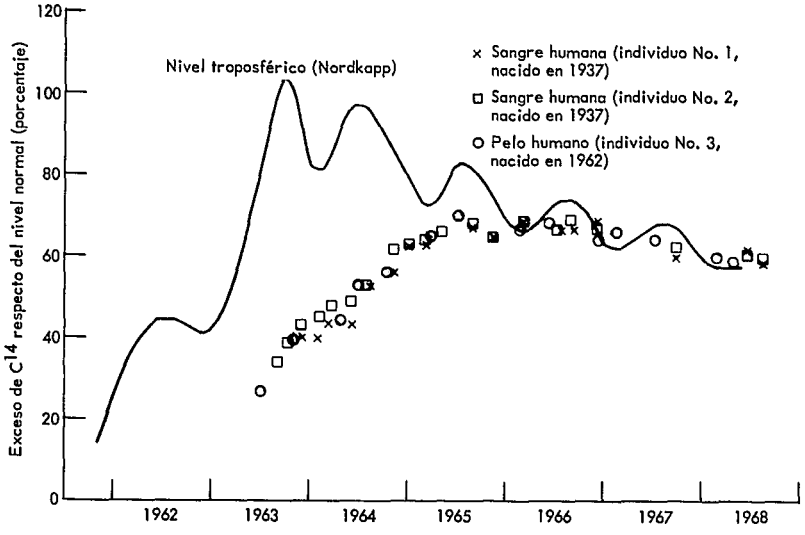


Figura 8. Tendencias de la concentración de C^{14} en la troposfera y en la sangre y el pelo humanos en Escandinavia[66]

2. *Definición del compromiso de dosis*

40. El concepto de compromiso de dosis fue definido por el Comité en los anexos de sus informes de 1964[69] y 1966[70]. En este último informe, el concepto se definía del modo siguiente: "El compromiso de dosis a un tejido dado se define como la integral en un tiempo infinito de la intensidad media de irradiación resultante para la población del mundo de una práctica determinada; por ejemplo, de una serie dada de explosiones nucleares. La irradiación efectiva puede producirse a lo largo de muchos años después de haber ocurrido las explosiones y pueden recibirla individuos que todavía no habían nacido en la época de esas explosiones."

41. Cuando una población es expuesta a radiaciones ionizantes, los tejidos de cada individuo de esa población reciben dosis de radiación cuya magnitud depende de complejos factores físicos y biológicos. Si $R_i\ (t)$ es la intensidad de dosis administrada al tejido considerado en un tiempo t de un individuo i nacido en el tiempo t_i, la dosis recibida en el tiempo t es.

$$D_i(t) = \int_{t_i}^{t} R_i(\tau)d\tau, \tag{1}$$

donde $R_i\ (\tau)$ sólo puede tomar valores distintos de cero durante la vida del individuo considerado.

42. Si en el tiempo τ la población consta de $N(\tau)$ individuos, la intensidad media de dosis en ese tiempo será, sumando todas las *ies,*

$$R(\tau) = \frac{1}{N(\tau)}\Sigma R_i(\tau), \tag{2}$$

y la dosis media recibida en el tiempo t por la población será

$$D_p(t) = \int_{-\infty}^{t} R(\tau)d\tau. \tag{3}$$

El empleo del signo $-\infty$ como expresión del límite inferior de integración en la ecuación (3) permite eludir la necesidad de definir la escala de tiempo relativa a la exposición.

43. La dosis media recibida por la población, acumulada durante un tiempo infinito, es

$$D_p(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} R(\tau)d\tau. \tag{4}$$

y se denomina compromiso de dosis.

3. *Problemas generales de la estimación de los compromisos de dosis*

44. La estructura de una población por edades está determinada por tres funciones de tiempo:

$N(t)$ = número total de personas de la población en el tiempo t;

$\gamma(t)$ = tasa de natalidad en el tiempo t;

$f(t,\theta)$ = probabilidad de que una persona nacida en el tiempo θ siga viviendo en el tiempo t.

A los efectos de este análisis se considerará que las tres funciones son continuas.

45. El tamaño de una cohorte nacida en un intervalo pequeño de tiempo $d\theta$ durante el tiempo θ será entonces

$$N(\theta)v(\theta)d\theta, \tag{5}$$

y el tamaño en un tiempo posterior t será

$$f(t,\theta)N(\theta)v(\theta)d\theta. \tag{6}$$

46. Si $R(\tau,\theta)$ es la intensidad media de dosis a los miembros de una cohorte en un tiempo, la dosis media acumulada en un tiempo t será

$$D(t\theta) = \int_{\theta}^{t} R(\tau,\theta)f(\tau,\theta)d\tau. \tag{7}$$

En el tiempo t cada cohorte θ contribuye con una fracción

$$\frac{f(t,\theta)N(\theta)v(\theta)\,d\theta}{N(t)} \tag{8}$$

a la población total, y la intensidad media de dosis de la población será, por lo tanto,

$$R(t) = \int_{-\infty}^{t} \frac{R(t,\theta)f(t,\theta)N(\theta)v(\theta)d\theta}{N(t)} \tag{9}$$

de donde se obtiene el compromiso de dosis (definido en el párrafo 43).

47. La ecuación (9) permite una simplificación considerable en el caso especial de una población estacionaria cuya tasa de natalidad, γ, y duración media de la vida, u_m, son constantes y están en la relación

$$v = \frac{1}{u_m} \tag{10}$$

de manera que

$$D_p(\infty) = \frac{1}{u_m}\int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty} R(t,\theta)f(t,\theta)d\theta dt = \frac{1}{u_m}E_c(\infty), \tag{11}$$

donde

$$E_c(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} D(\infty,\theta)d\theta \tag{12}$$

es la integral de la dosis media infinita para todas las cohortes. En la hipótesis de un solo individuo, $D_i(\infty) = E_i(\infty)$.

48. Los valores numéricos de $E_c(\infty)/u_m$ y de $D_p(\infty)$ en las poblaciones reales son prácticamente los mismos para todos los núclidos de interés en este contexto, a excepción del estroncio 90, en el que la diferencia es, a lo sumo, del 20%. La expresión mencionada puede emplearse, por tanto, como una aproximación para el compromiso de dosis, y se obtienen así algunas ventajas. En primer lugar, su valor es más fácil de calcular que el de compromiso de dosis en sí y, en segundo lugar, los cálculos numéricos que se obtienen son menos sensibles a las hipótesis sobre las características demográficas de la población.

49. El compromiso de dosis a tejidos determinados puede requerir un trato especial. Por ejemplo, la dosis a las gónadas entraña riesgos genéticos sólo hasta el final del período de reproducción. Por lo tanto, el compromiso de dosis genética se obtiene sustituyendo la función de supervivencia $f(u)$ por la correspondiente función de fecundidad $f_g(u)$. Suponiendo que todos los nacimientos se produzcan en la edad reproductiva media u_g de los padres, tendremos

$$f_g(u) = 1, \quad \text{cuando } u \leqslant u_g; \qquad f_g(u) = 0, \quad \text{cuando } u > u_g. \tag{13}$$

50. En muchos casos existe un intervalo apreciable entre la recepción de la dosis y la manifestacion directa del daño biológico. El efecto de este intervalo puede calcularse aproximadamente sustituyendo la duración media de la vida, u_m, por $u_m - \partial$. Sin embargo, en la práctica la distribución de los intervalos de tiempo, particularmente a intensidades de dosis bajas, no se conoce lo suficiente para que sea posible prever este efecto en el cálculo, y por tal motivo se suele prescindir de él.

51. Las dosis de radiación recibidas por los fetos no están comprendidas normalmente en el compromiso de dosis. No sólo su contribución es pequeñísima, sino que además el tipo de daño sufrido, así como la sensibilidad relativa de los tejidos, pueden no ser en esta fase de la vida iguales que en otra posterior. Por ello, quizá convenga disponer de un concepto separado de compromiso de dosis para la subpoblación fetal. Así,

$$D_f(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} R_f(\tau) d\tau, \tag{14}$$

donde $R_f(\infty)$ es la intensidad media de dosis administrada al feto durante un intervalo de edad Δu, en el cual el feto es susceptible a una determinada clase de lesión; en caso contrario, $R_f(\tau) = 0$. El tamaño de la subpoblación es $\gamma N \Delta u$. Las intensidades de dosis fetales de fuentes enternas y de fuentes internas distribuidas de manera razonablemente uniforme serán aproximadamente iguales a las recibidas por la madre, así que, por lo que se refiere a estas fuentes, $D_f(\infty) \approx D_p(\infty)$. Para cualcular la intensidad de las dosis administradas a los fetos por determinados radionúclidos, debe conocerse la distribución de estas fuentes radiactivas en la madre y en el feto.

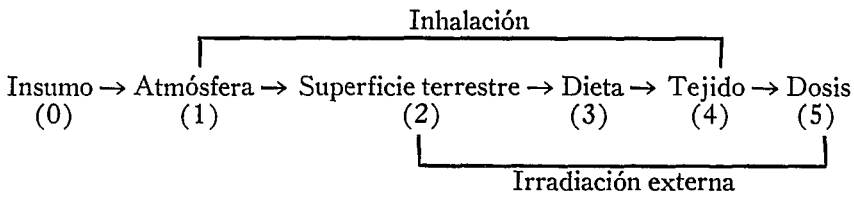
52. Aunque el concepto de compromiso de dosis se ha aplicado principalmente a la hipótesis de la población mundial expuesta a radiaciones procedentes de ensayos nucleares, el concepto también es aplicable en principio a otros casos. Para calcular el valor del compromiso de dosis, empero, quizá haya que tener en cuenta diversas propiedades específicas que afectan a la distribución de las dosis entre los individuos que integran la población. Así se obtiene el compromiso de dosis como promedio de los compromisos de las subpoblaciones respectivas, debidamente ponderados por el tamaño de la subpoblación.

B. Funciones generales de transferencia

1. *Introducción*

53. Las dosis debidas a la contaminación del medio que originan los ensayos nucleares son administradas a los tejidos por fuentes situadas dentro y fuera del cuerpo. En este último caso, el compromiso de dosis puede calcularse en principio directamente, empleando los procedimientos generales examinados en la sección anterior. En el caso de dosis resultantes de radionúclidos depositados en el cuerpo, los cálculos se complican porque no hay ningún medio práctico de medir las dosis administradas directamente a los tejidos por esas fuentes. Por lo tanto, la medición primaria es la carga del núclido en el cuerpo o tejido y no la intensidad de la dosis, y ésta debe calcularse a base de los principios físicos y según la distribución de la fuente dentro del cuerpo.

54. El cálculo del compromiso de dosis se convierte entonces principalmente en el problema de predecir los cambios de la cantidad y distribución dentro del cuerpo de los radionúclidos pertinentes. En la práctica ello puede entrañar no sólo consideraciones del metabolismo de los núclidos en diversos órganos y tejidos, sino también en los alimentos. La serie de procesos que van desde la inyección primaria del material radiactivo en la atmósfera a la irradiación de los tejidos puede representarse esquemáticamente como sigue:



En el diagrama se ponen de manifiesto algunas de las posibles trayectorias simultáneas, que indican la posibilidad de evitar varias etapas.

55. Dado que el compromiso de dosis procedente de una determinada fuente es la integral durante un tiempo infinito de la intensidad de la dosis per cápita media resultante de dicho insumo, las etapas de la serie que va desde el insumo al compromiso de dosis final pueden describirse en forma conveniente en función de los cocientes entre las integrales infinitas de cantidades adecuadas en la etapa j de la serie y la integral infinita de la cantidad adecuada en la etapa precedente i. Estos cocientes definen los coeficientes de transferencia P_{ij} que aparecen como eslabones en la cadena entre el insumo de radiactividad en la atmósfera y la posterior irradiación del hombre.

56. La dosis recibida por un tejido de una fuente determinada que actúa a través de una serie o cadena dada de procesos es el producto del insumo de esa fuente y de todos los coeficientes de transferencia pertinentes. La intensidad total de la dosis recibida por el tejido será entonces la suma de las dosis aportadas en cada etapa. Por ejemplo:

$$Dosis = Insumo\ [(P_{01}P_{12}P_{23}P_{34}P_{45}) + (P_{01}P_{14}P_{45}) + (P_{01}P_{12}P_{25})] \tag{15}$$

57. A veces se hará referencia al valor del coeficiente obtenido al integrar el numerador y el denominador respecto del tiempo finito. En ese caso, se indicará entre paréntesis el símbolo general t o un año concreto, inmediatamente después del símbolo P. En algunas

series puede no haber etapas intermedias, y esto se indicará mediante sufijos numéricos agregados al símbolo P. Por ejemplo, el caso de irradiación externa en que no existan las etapas de la dieta y el tejido se indicará con el símbolo P_{25}. Por otra parte, habrá casos en que, aunque exista una etapa intermedia, en la práctica no se incluirá por separado en los cálculos. Esto se indicará utilizando un solo símbolo P, con un sufijo que muestre los números de todas las etapas implícitamente incluidas. Por ejemplo, P_{234} indica la relación entre la integral respecto del tiempo con límite superior infinito de los niveles en el tejido y la integral respecto del tiempo con límite superior infinito del depósito de precipitación.

58. Las unidades en que se expresen los valores de los coeficientes de P variarán según el núclido de que se trate y según la naturaleza de las cantidades que se encadenen.

2. *Funciones específicas de transferencia*

a) *Transferencia de la fuente primaria a la atmósfera* (P_{01})

59. Una fuente de contaminación radiactiva del medio, tal como una explosión nuclear, se caracteriza por la tasa de producción U del núclido considerado. Según las condiciones, se inyectan en el ambiente cantidades variables de materiales radiactivos. Si la tasa de inyección en la atmósfera es W, al coeficiente de transferencia P_{01} se define por

$$P_{01} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} W dt}{\int_{-\infty}^{\infty} U dt} = \frac{IW}{IU} . \qquad (16)$$

(En adelante, I se empleará como notación abreviada para la integración a lo largo del tiempo desde $-\infty$ hasta $+\infty$.)

60. En el caso de las explosiones nucleares se carece con frecuencia de información sobre P_{01} y, en la práctica, el compromiso de dosis se calcula a base de IW, es decir, la cantidad total de material radiactivo inyectado en la atmósfera.

b) *Transferencia desde la atmósfera a la superficie de la tierra* (P_{12})

61. Las existencias atmosféricas posteriores dependen de la velocidad de eliminación por depósito sobre la superficie terrestre y de la desintegración radiactiva. El coeficiente de transferencia P_{12} se define por

$$P_{12} = \frac{IF_r}{IW} , \qquad (17)$$

en donde F_r es el ritmo de depósito en unidades de radiactividad por unidad de tiempo y, por consiguiente, IF_r es el depósito integrado total.

62. El valor numérico de P_{12} depende del intervalo de tiempo entre la inyección y el depósito. Si este intervalo de tiempo es pequeño en comparación con el período de semidesintegración radiactiva del núclido considerado, el valor P_{12} se acerca a uno. Como el tiempo medio de permanencia de los residuos inyectados en la estratosfera es, a lo sumo, de unos pocos años y el tiempo de permanencia en la troposfera de pocas semanas, el valor de P_{12} para los núclidos de período largo, tales como el estroncio 90 y el cesio 137, puede considerarse, con fines prácticos, igual a la unidad. Para los núclidos de período corto la potencia de la explosión, la altura de inyección, el tamaño de las partículas de los residuos, etc., tienen una influencia considerable sobre el valor numérico de P_{12}. Para los núclidos que aparecen en forma gaseosa, como el carbono 14, no puede definirse ningún P_{12} que tenga sentido.

63. El depósito integrado hasta el tiempo t se define por

$$F(t) = \int_{-\infty}^{t} F_r(\tau) d\tau \qquad (18)$$

y el depósito acumulativo por

$$F_d(t) = \int_{-\infty}^{t} F_r(\tau) e^{-(t-\tau)/T_p} d\tau, \qquad (19)$$

donde T_p es el período radiactivo medio.

64. El depósito y la densidad de población varían ampliamente sobre la superficie de la tierra, y por esta razón deben emplearse factores de ponderación al relacionar los depósitos medios con el compromiso de dosis. Si $\overline{F}_A$ es el depósito medio en una zona A formada por varias regiones i con un depósito F_i y una población N_i, se define un factor demográfico por

$$Z_A = \frac{\Sigma F_i N_i}{\overline{F}_A \Sigma N_i} \qquad (20)$$

el que puede emplearse, si la zona A es todo el mundo, para calcular el compromiso de dosis a partir del depósito medio mundial. La relación $G_i = F_i/\overline{F}_A$ recibe el nombre de factor geográfico y puede emplearse para describir las variaciones locales del depósito.

c) *Transferencia del depósito a la dieta* (P_{23})

65. El nivel y distribución temporal de la radiactividad en los alimentos quedan determinados por una serie de procesos complejos que tienen lugar en la biosfera. El efecto total de estos procesos se resume por el coeficiente de transferencia P_{23} definido por

$$P_{23} = \frac{IC}{IF_r} , \qquad (21)$$

donde C es el contenido medio del núclido considerado en el alimento, e IC, por consiguiente, es el contenido integrado total de la dieta. Con frecuencia no puede calcularse directamente P_{23} y entonces es necesario examinar más de cerca los procesos que intervienen. Para este fin es conveniente emplear una función de transferencia.

66. Si $\partial C(t,\tau)$ es aquella parte de la concentración radiactiva en la dieta en el momento t atribuible a la cantidad de radiactividad $F_r(\tau)\partial\tau$, depositada durante el intervalo ∂_τ en el momento τ, la función de transferencia está definida por

$$K(t,\tau) = \frac{1}{F_r(\tau)} \frac{\partial C(t,\tau)}{\partial \tau}, \qquad (22)$$

en la que la expresión $K(t,\tau)$ queda únicamente sujeta

a la hipótesis de que los procesos de transferencia no son afectados por las dosis subsiguientes de radiación que recibe la biosfera. Como equivale a la suma de las restantes porciones de todos los depósitos anteriores, el nivel de actividad en los alimentos en el momento t es, por lo tanto,

$$C(t) = \int_{-\infty}^{t} K(t,\tau)F_r(\tau)d\tau. \qquad (23)$$

67. Muchos procesos importantes que afectan la transferencia a través de la biosfera tienen un pronunciado ciclo anual. Los efectos de esa periodicidad pueden anularse en gran parte tomando promedios anuales de $C(t)$ y $F_r(t)$. Cuando $K(t,\tau)$ queda determinado por el tiempo transcurrido $t-\tau = u$. El nivel integrado en los alimentos se obtiene entonces sumando para la totalidad del tiempo las cantidades medias anuales en la dieta, es decir

$$IC = \int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt = \int_{0}^{\infty} K(u)du \int_{-\infty}^{\infty} F_r(t)dt = IF_r \int_{0}^{\infty} K(u)du. \qquad (24)$$

68. Si se emplean promedios anuales y se desea obtener una forma explícita para la función $K(u)$ a partir de los niveles medidos en distintos alimentos y el depósito anual, deben elegirse con cuidado los períodos para establecer el promedio. Por ejemplo, si se elige el año civil, puede resultar necesario introducir términos adicionales para tomar en cuenta el hecho de que el forraje empleado en un año puede haber sido producido durante el año precedente. Pueden surgir también problemas similares en el hemisferio austral debido a que la época de la cosecha abarca parte de dos años civiles. Semejantes términos adicionales son necesarios para lograr pronósticos fidedignos de los futuros niveles de contaminación en un país, pero para calcular las funciones de transferencia aplicables a zonas de mayor extensión sobre las que no se dispone de mediciones, debe darse gran preferencia al promedio de los resultados obtenidos durante períodos de mucho más de un año.

69. Cuando el depósito ocurre en un plazo menor de un año, la concentración consiguiente en los alimentos puede depender de la estación del año en que ocurra el depósito y del tiempo transcurrido. En ese caso,

$$K(t,\tau) \approx K(t_1,t-\tau) \approx K(t_1,u), \qquad (25)$$

donde t_1 corresponde al punto medio de período de depósito. La concentración integrada en los alimentos es entonces

$$IC = IF_r \int_{0}^{\infty} K(\tau_1,u)du. \qquad (26)$$

70. Se ha definido el coeficiente de transferencia $K(t,\tau)$ para la dieta total. En la práctica, las dietas se componen de diversas clases de alimentos a los que pueden aplicarse distintas funciones de transferencia. Es posible obtener funciones análogas para cada componente de la dieta. Si se designan por $K_i(u)$, entonces

$$K(u) = \Sigma\, a_i K_i(u) \qquad (27)$$

y

$$IC = IF_r\, \Sigma a_i \int_{0}^{\infty} K_i(u)du, \qquad (28)$$

donde a_i es la fracción que el componente i aporta a la dieta total y las sumas son los componentes globales.

71. La concentración de un núclido radiactivo en la dieta puede expresarse en cualquier unidad conveniente, como actividad por unidad de masa, actividad ingerida por día o actividad de masa de algún elemento estable.

72. Muy poco se sabe desde el punto de vista cuantitativo sobre la forma de la función de transferencia $K(u)$, especialmente cuando u pasa de unos cuantos años, que puede ser un plazo mucho menor que el período que interesa. En sus informes anteriores, el Comité supuso que

$$K(u) = p_r + p_d\, e^{-\lambda u} \quad 0 < u < 1 \text{ año} \qquad (29)$$

$$= p_d\, e^{-\lambda u} \quad u > 1 \text{ año} \qquad (30)$$

y

$$P_{s3} = p_r + p_d\, T_m, \qquad (31)$$

donde p_r y p_d son factores constantes de proporcionalidad relativos a la transferencia a los alimentos del depósito actual y el depósito acumulado en el suelo, respectivamente, y λ es el valor constante del proceso exponencial hipotético por el que se elimina el núclido del suelo.

73. En el informe del Comité para 1962 y en los siguientes se estudiaron los métodos disponibles para determinar los valores de p_r y p_d, así como las limitaciones resultantes de aplicar un modelo excesivamente simplificado. Se demostró que en general las contribuciones hasta ahora han sido causadas en gran parte por el depósito corriente. Esto significa que no pueden calcularse con seguridad los valores de p_d y T_m.

74. Desde que se presentó el último informe del Comité, la cantidad anual de precipitación radiactiva ha disminuido lo suficiente para tornar insignificantes los efectos a corto plazo, y ahora es más fácil determinar el valor numérico de P_{s3}. Así,

$$\int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt = \int_{-\infty}^{t'} C(t)dt + \int_{t'}^{\infty} C(t)dt, \qquad (32)$$

y si t' se elige de forma que $F_r(t') \approx 0$, entonces, siguiendo las hipótesis anteriores del Comité,

$$C(t') = p_d F_d(t'), \tag{33}$$

y los niveles en los alimentos algún tiempo después, τ, son entonces

$$C(\tau) = p_d F_d(t') e^{-\lambda(\tau - t')} \tag{34}$$

de manera que

$$\int_{t'}^{\infty} C(\tau)d\tau = p_d F_d(t') \lambda^{-1} = C(t') T_m \tag{35}$$

y

$$IC = \int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt = \int_{-\infty}^{t'} C(t)dt + C(t') T_m. \tag{36}$$

El primer témino del segundo miembro se obtiene sumando los niveles medidos en los alimentos hasta el momento t'[71].

75. La presente expresión ofrece las importantes ventajas de que: *a*) el cálculo de IC obtenido de este modo es menos susceptible a los errores introducidos por las hipótesis y se hace cada vez más independiente de ellas a medida que aumenta t', y *b*) la integral del segundo miembro de la ecuación puede considerarse el valor mínimo de IC, en tanto que, si en el segundo término del segundo miembro se considera a T_m como el período radiactivo medio, la suma de los dos términos es el valor máximo que podría alcanzar IC. Por lo tanto, pueden aplicarse límites a la estimación numérica de P_{23}, ya que

$$\int_{-\infty}^{t'} C(t)dt/F(t') < P_{23} < \left[\int_{-\infty}^{t'} C(t)dt + C(t') T_m\right] /F(t'). \tag{37}$$

d) *Transferencia de la dieta al tejido* (P_{34})

76. El coeficiente de transferencia P_{34} se define como

$$P_{34} = \frac{IQ}{IC}, \tag{38}$$

donde Q es el nivel medio de radiactividad en la población en un determinado órgano o tejido. El nivel de radiactividad puede expresarse de distintas formas, como la cantidad total de radiactividad, la actividad por unidad de masa del órgano o la actividad por unidad de masa de algún núclido estable en el órgano.

77. Cuando una cantidad determinada de un radionúclido entra en el cuerpo, se depositan en los órganos y tejidos cantidades variables del mismo. Después disminuye el nivel en las distintas partes del cuerpo debido a la desintegración radiactiva y a la eliminación biológica. Si $\delta Q(t,\tau)$ es la fracción de radiactividad en un órgano o tejido determinado en el momento t tras la ingestión de una cantidad $C(\tau)\delta\tau$ durante el intervalo $\delta\tau$ en el momento τ, la función general de transferencia $m_i(t,\tau)$ puede definirse como:

$$m_i(t,\tau) = \frac{1}{C(\tau)} \frac{\partial Q(t,\tau)}{\partial \tau} \tag{39}$$

78. El nivel de actividad en el órgano o tejido en el momento t se obtiene sumando las aportaciones de todas las ingestiones anteriores, es decir,

$$Q_i(t) = \int_{-\infty}^{t} C(\tau) m_i(t,\tau) d\tau. \tag{40}$$

Como puede suponerse que, al bajo nivel de actividad dentro del cuerpo resultante de los ensayos de armas nucleares, los diversos procesos metabólicos no son afectados por las dosis de radiación recibidas, la ecuación (40) es en general válida.

79. Análogamente puede definirse una función media de transferencia $m(t,\tau,\theta)$ para los miembros de una cohorte, de modo que

$$Q(t,\theta) = \int_{\theta}^{t} C(\tau) m(t,\tau,\theta) d\tau, \tag{41}$$

donde $Q(t,\theta)$ es el nivel medio del núclido en el momento t en los miembros de la cohorte.

80. El nivel medio ponderado según la población en el momento t es, por analogía con la intensidad media de dosis a la población que se define en la ecuación (9),

$$Q(t) = \int_{-\infty}^{t} \frac{Q(t,\theta) f(t,\theta) N(\theta) \nu(\theta) d\theta}{N(t)} \tag{42}$$

e) *Transferencia del tejido a la dosis* (P_{45})

81. Si un nivel integrado de radiactividad IQ da por resultado un compromiso de dosis $D_p(\infty)$, el coeficiente de transferencia P_{45} es

$$P_{45} = \frac{D_p(\infty)}{IQ} \tag{43}$$

En este caso la función de transferencia correspondiente es la función de la intensidad de dosis g.

82. Si $Q_i(t)$ es el nivel de un radionúclido en un órgano o tejido determinado de una persona en el momento t y $R_i(t)$ es la intensidad de la dosis recibida por el órgano o tejido que interesa, la función de intensidad de la dosis se define como

$$g_i(t) = \frac{R_i(t)}{Q_i(t)}. \tag{44}$$

Ese órgano o tejido no tiene que ser necesariamente el mismo que contiene el núclido. La función de intensidad de la dosis es válida sólo para una distribución determinada del núclido en el cuerpo. Si las distintas partes del cuerpo tienen diferentes propiedades metabólicas que originan cambios dependientes del tiempo en la distribución del núclido, la función de intensidad de la dosis también variará con el tiempo. Más adelante se examinará un ejemplo de esta clase de comportamiento en relación con el estroncio 90 en el esqueleto.

83. La función media de intensidad de la dosis de una cohorte se define en forma análoga como

$$g(t,\theta) = \frac{R(t,\theta)}{Q(t,\theta)}, \tag{45}$$

donde $Q(t,\theta)$ y $R(t,\theta)$ son, respectivamente, el nivel del núclido en el órgano o tejido que interesa y la intensidad de la dosis en el momento t promediada para los miembros vivos de la cohorte θ.

84. En la mayoría de los casos, $g(t,\theta)$ puede considerarse con fines prácticos como una constante g, de manera que

$$P_{45} = g\,. \tag{46}$$

Cuando $g(t,\theta)$ varía considerablemente con la edad, de ordinario conviene más calcular P_{345} directamente.

$$E_c(t) = \int_{-\infty}^{t} D(t,\theta)d\theta = \int_{-\infty}^{t}\int_{\theta}^{t} C(t')\left[\int_{t'}^{t} f(\tau,\theta)g(\tau,\theta)m(\tau,t',\theta)d\tau\right]dt'd\theta. \tag{51}$$

Cuando la supervivencia fraccional del miembro de una cohorte depende únicamente de la edad y es, por lo tanto, independiente de θ, $f(\tau,\theta) = f(\tau-\theta) = f(u)$, en donde u es la edad de la cohorte en el momento t. De manera análoga, cuando los procesos fisiológicos y los hábitos alimentarios son constantes en el tiempo y dependen exclusivamente de la edad de la cohorte

$$g(\tau,\theta) = g(\tau-\theta) = g(u) \tag{52}$$

y

$$m(\tau,t'\theta) = m(\tau-\theta,t'-\theta) = m(u,u'), \tag{53}$$

en donde u' es la edad de la cohorte en el momento t'. Tras de integrar todas las cohortes hasta el infinito, la ecuación (51) puede expresarse entonces:

$$E_c(\infty) = \int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt \int_{0}^{\infty}\int_{u'}^{\infty} f(u)g(u)m(u,u')dudu', \tag{54}$$

en donde la doble integral es constante en el tiempo, así que

$$E_c(\infty) = A_1 \int_{-\infty}^{\infty} C(t)dt \tag{55}$$

con

$$A_1 = \int_{0}^{\infty}\int_{u'}^{\infty} g(u)f(u)m(u,u')dudu'. \tag{56}$$

85. La intensidad media de la dosis a la cohorte se obtiene de la ecuación (45), por

$$R(t,\theta) = Q(t,\theta)g(t,\theta), \tag{47}$$

y de este modo, por la ecuación (41),

$$R(t,\theta) = g(t,\theta)\int_{\theta}^{t} C(\tau)m(t,\tau,\theta)d\tau \tag{48}$$

y de la ecuación (7)

$$D(t,\theta) = \int_{\theta}^{t} f(t'\theta)g(t',\theta)\left[\int_{\theta}^{t'} C(\tau)m(t',\tau,\theta)d\tau\right]dt' \tag{49}$$

en la que conviene cambiar el orden de integración para obtener la expresión equivalente

$$D(t,\theta) = \int_{\theta}^{t} C(t')\left[\int_{t'}^{t} f(\tau,\theta)g(\tau,\theta)m(\tau,t',\theta)d\tau\right]dt' \tag{50}$$

86. La suma de las dosis medias de todas las cohortes de una población da

87. Así pues, el valor de $E_c(\infty)$ puede estimarse en principio si se conoce el valor de la constante A_1 y la concentración acumulada del núclido en la dieta y si las propiedades fisiológicas y demográficas de la población considerada al obtener la ecuación (54) son generalmente válidas. Al combinar las ecuaciones (11) y (55) y teniendo en cuenta las consideraciones del párrafo 48 se obtiene el siguiente resultado:

$$P_{345} = \frac{D_p(\infty)}{IC} \approx \frac{E_c(\infty)}{u_m IC} = \frac{A_1}{u_m}. \tag{57}$$

Los problemas prácticos que plantea la valoración de la constante A_1 y la aplicación de la ecuación (57) a poblaciones reales varían mucho según los radionúclidos que intervienen y su estudio se abordará en secciones posteriores.

f) *Dosis proveniente de la radiación externa (P_{25})*

88. Si un depósito IF_r da por resultado un compromiso de dosis debido a la radiación externa de $D_{pext}(\infty)$, el coeficiente de transferencia P_{25} es

$$P_{25} = \frac{D_{pext}(\infty)}{IF_r} \tag{58}$$

89. La función de transferencia correspondiente se define como

$$h(t,\tau) = \frac{1}{F_r(\tau)}\,\frac{\partial R(t,\tau)}{\partial \tau}. \tag{59}$$

por analogía con las funciones de transferencia examinadas anteriormente. En la práctica, $h(t,\tau)$ se calcula en forma aproximada por

$$h(t,\tau) = h_{0t} e^{-\lambda_i(t-\tau)}, \qquad (60)$$

en donde h_{0t} es un factor de conversión de la intensidad de la dosis, que toma en cuenta los efectos promedios de las condiciones meteorológicas, protección debida a los edificios, etc., de los que dependen las propiedades de $h(t,\tau)$ de una manera complicada.

C. Transferencia de determinados núclidos

1. *Estroncio 90*

a) *Metabolismo en el hombre*

90. En informes anteriores se calculó la carga corporal integrada a lo largo del tiempo del estroncio 90 a partir de las integrales a lo largo del tiempo de los niveles del núclido en la dieta empleando un modelo teórico de asimilación y eliminación del calcio en los huesos junto con un factor de proporcionalidad (relación observada) que tomaba en cuenta la transferencia diferencial del calcio y el estroncio de la dieta a los huesos. En el presente informe, por el contrario, se calcula la carga corporal integrada a lo largo del tiempo a partir de los niveles de estroncio 90 medidos en esqueletos humanos. Este método se basa de un modo más crítico en el conocimiento del modo en que se distribuye y conserva en el esqueleto el estroncio 90. En los párrafos siguientes se examina la base experimental de los valores de los parámetros que se emplearán en el nuevo método de cálculo. Más adelante se mostrará que los cálculos del coeficiente de transferencia de la dieta a los huesos, P_{sj}, obtenido por los dos métodos, concuerdan entre sí. Para permitir una más fácil comparación de las ventajas relativas de los dos métodos, en las secciones siguientes también se examinan brevemente la utilidad y limitaciones del concepto de relación observada y otros aspectos de la transferencia relativa del calcio y el estroncio a través de las cadenas de alimentos.

i) *Distribución del estroncio 90 en el organismo*

91. Más del 99% del calcio, estroncio estable y estroncio 90 contenidos en el organismo se encuentra en el esqueleto[71]. Los pocos datos experimentales de que se dispone permiten suponer que el estroncio estable se distribuye de una manera uniforme por los diversos huesos del esqueleto[72]. De manera análoga, y aunque no se han realizado estudios sistemáticos en gran escala, puede suponerse que el estroncio 90 contenido en el esqueleto de niños adolescentes también se encuentra distribuido uniformemente; en cambio no es uniforme la distribución del estroncio 90 en el esqueleto de los adultos, en quienes la relación Sr^{90}/Ca más elevada se encuentra en huesos que, como las vértebras y costillas, son de carácter predominantemente trabecular y la proporción más baja en huesos que, como la diáfisis del fémur, consisten en tejido compacto.

92. Para comparar la relación Sr^{90}/Ca medida en huesos de adultos de países en los que se han obtenido diferentes tipos de huesos, se precisan factores de normalización. El factor de normalización de un hueso determinado es la razón entre la relación Sr^{90}/Ca de dicho hueso y la relación Sr^{90}/Ca, ya sea de otro hueso que sirva de módulo o de todo el esqueleto. Varios investigadores han medido los factores de normalización y sus resultados se comparan en el cuadro VIII y la figura 9.

93. En algunos casos el número de muestras es pequeño, las relaciones intraesqueléticas no siempre se han medido en los mismos individuos y ha habido diferencias en los métodos de cálculo utilizados por diversos científicos, de manera que estas observaciones son difíciles de interpretar.

94. Existen grandes diferencias entre los individuos, como lo demuestra, por ejemplo, un reciente estudio hecho en Checoslovaquia[73], en el que se compararon las relaciones Sr^{90}/Ca en las vértebras y la diáfisis del fémur de un mismo individuo. En los 54 individuos examinados, la correlación entre la relación Sr^{90}/Ca de ambos huesos sólo fue de 0,3, que, si bien es significativa en el contexto de una probabilidad del 95%, indica que los factores de normalización medidos en un número reducido de muestras y aplicados a ellas pueden ser equívocos.

ii) *Funciones de retención del estroncio*

95. *Adultos.* Los experimentos realizados con seres humanos en los que se midió directamente la retención del estroncio mediante un recuento del Sr^{85} en todo el cuerpo, o se infirió de la excreción total, junto con las mediciones hechas en personas contaminadas accidentalmente con estroncio 90, demuestran que la retención del estroncio puede describirse mediante una suma de exponenciales como la siguiente:

$$R(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + A_3 e^{-\lambda_3 t}. \qquad (61)$$

96. Las dos primeras constantes de tiempo corresponden a períodos de semieliminación de dos o tres días y de diez a veinte días, respectivamente, y el tercer término a un período de varios centenares de días como mínimo. Sin embargo el período físico de semidesintegración del Sr^{85} es de 65 días y la retención sólo puede seguirse experimentalmente para períodos de hasta 500 días.

97. Müller y sus colaboradores[75, 76] y Wenger y Soucas[77] han seguido retenciones por más tiempo usando un grupo de pintores de esferas luminosas de reloj contaminados accidentalmente con Sr^{90}. Wenger y Soucas encontraron un individuo que inmediatamente después de cesar la ingestión excretaba Sr^{90} con un semiperíodo de unos 300 días, mientras que en otro estudiado 940 días después de cesar la ingestión presentaba un semiperíodo de 2.500 días. Müller estudió un grupo de 52 personas durante unos 2.500 días (poco más de seis años) y encontró que la curva de excreción podía separarse en una fracción con un semiperíodo de unos 700 días y otra con un semiperíodo de 6.000 días. Rundo[78] describe mediciones efectuadas en un hombre con un historial de veinte años de exposición a materiales radiactivos. Cuando su contenido calculado de estroncio 90 se representó en escala semilogarítmica proyectándolo sobre el período comprendido entre 1957 y 1967, se obtuvo una línea bastante recta que correspondía a un semiperíodo efectivo de 4,2 años e indicaba un período de semieliminación de 5,1 años (1.870 días).

98. Aunque esta diferencia en los cálculos se debe en parte a variaciones individuales, también es probable que existan diferencias en los métodos de cálculo usados por los distintos investigadores, así como diferencias en el historial de contaminación de los sujetos.

99. De otro modo, los resultados de los experimentos sobre retención pueden ajustarse a una función de la forma

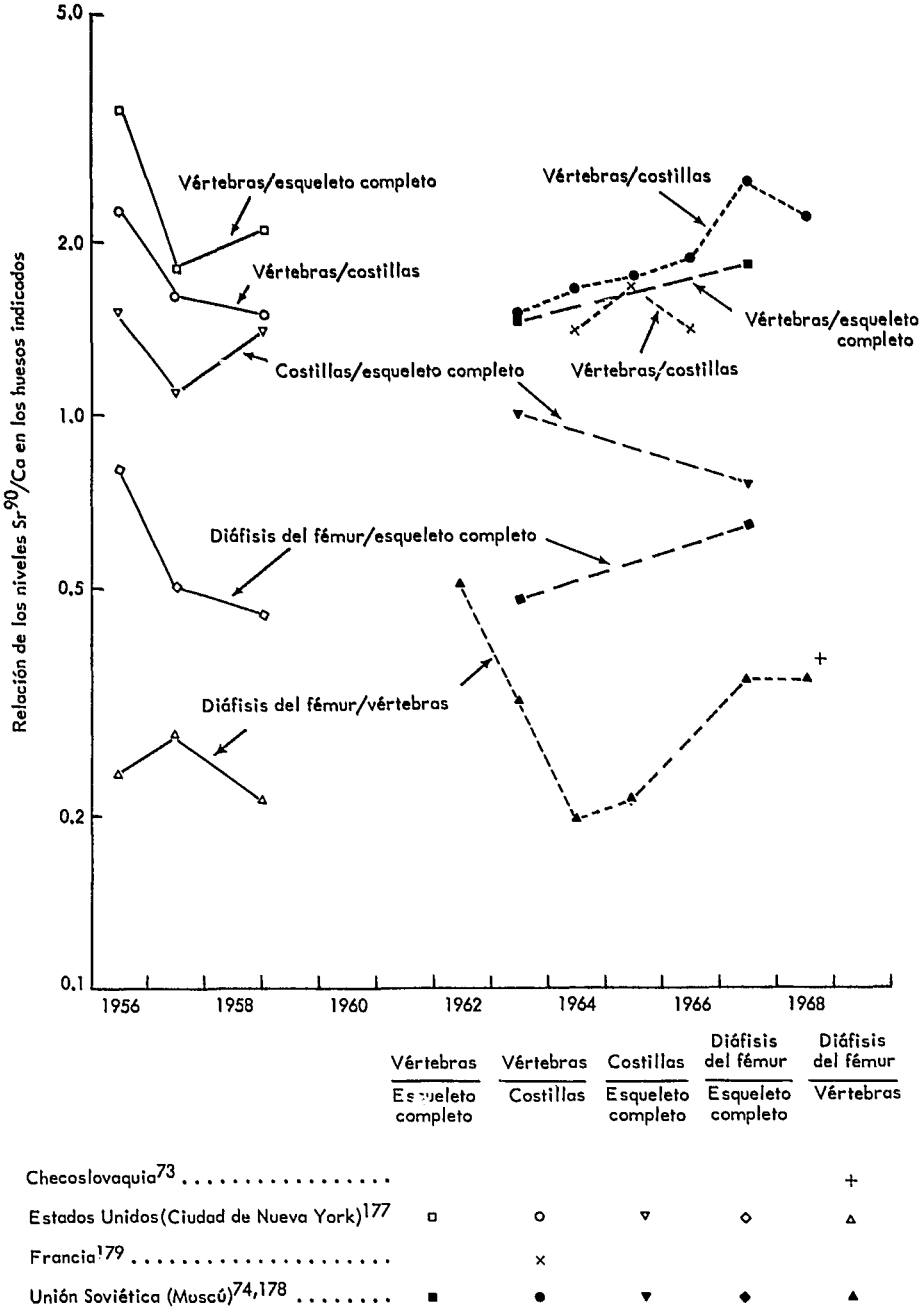


Figura 9. Variabilidad de los factores de normalización indicados por diversos investigadores

(Las líneas unen medidas comparables para facilidad de la lectura pero no tienen el propósito de indicar ninguna variación sistemática a lo largo del tiempo.)

$$R(t) = Ae^{-\lambda t} + Bt^{-C}, \qquad (62)$$

donde $R(t)$ es la retención t un número de días después de la absorción, B la fracción de la ingestión retenida en un día y eliminada como función potencial del tiempo y C una constante menor que la unidad. Respecto al compromiso de dosis, el término exponencial es insignificante, puesto que λ corresponde a un semiperíodo de unos cuantos días solamente. La función potencial sola da un buen ajuste de la retención del Sr^{85} para períodos que van de 20 a 30 días después de la ingestión hasta unos 500 días. Müller comunica que el ajuste es bueno incluso después de 2.500 días.

100. Como B varía según que el núclido se inyecte directamente o se ingiera por vía oral, la mejor representación de la función potencial es

$$R(t) = f'_a Bt^{-C}, \qquad (63)$$

donde f'_a es la fracción que ha pasado a la sangre desde el tracto gastrointestinal. Los valores experimentales de los parámetros f'_a, B y C varían de una persona a otra en los datos de un mismo investigador, y también de un investigador a otro.

101. Varios investigadores[79, 80] han estudiado pequeños grupos de individuos y han obtenido cálculos de B, f'_a y del producto $f'_a B$. Las variaciones considerables observadas en los resultados de diversos investigadores se deben probablemente no solamente a la pequeñez de las muestras estudiadas, sino también, en casos de ingestión, a diferencias en las condiciones experimentales. Los valores típicos de los parámetros son $f'_a = 0{,}2$, $B = 0.5$, $C = 0{,}2$.

102. Las mediciones del estroncio estable en los adultos[72] sugieren que se establece el equilibrio metabólico, lo cual sería incompatible con una función de carácter potencial. Marshall[81] postuló que hay una transición de una función potencial a una función monoexponencial que ocurre t_y años después de una absorcion única y que la constante tiempo de la función exponencial λ está vinculada a la constante C de la función potencial por la relación $\lambda = C/t_y$. Marshall estimó que para los seres humanos t_y era de unos 3.000 días, lo cual, combinado con un valor de $C = 0{,}2$, da $\lambda = 0{,}025\ y^{-1}$.

103. Bryant y Loutit[82] y Rivera y Harley[83] calcularon que el ritmo de renovación fraccional del estroncio estable en las vértebras y en la diáfisis del fémur de los adultos era de 0,08 por año y de 0,02 por año, respectivamente. Si el organismo se halla en equilibrio respecto del estroncio, estos valores deben ser iguales a las tasas de excreción del elemento de estos huesos, lo que quiere decir que la función monoexponencial final que sigue a una absorción única tiene una constante biológica de tiempo de 0,02 por año, que concuerda de cerca con el cálculo de Marshall. No obstante, durante un período de absorción crónica de estroncio 90, la excreción a largo plazo tendrá componentes correspondientes a la tasa constante de eliminación de 0,08 por año para los huesos análogos a las vértebras y de 0,02 por año para los huesos análogos a la diáfisis del fémur. Sin embargo, en un estudio reciente[84], se ha introducido un modelo algo diferente del empleado para calcular las tasas de renovación de 0,08 por año y 0,02 por año, y el mismo ha dado por resultado tasas de renovación que oscilan entre 0,03 y 0,04 por año para las vértebras y entre 0,02 y 0,03 para las costillas.

104. Si los niveles de estroncio 90 en los huesos se integran a lo largo de decenios, como se hace de ordinario al calcular el compromiso de dosis, las contribuciones provenientes de términos que tengan constantes de tiempo correspondientes a semiperíodos inferiores a un año aproximadamente, son pequeñas y pueden omitirse. Por otra parte, la evaluación de la constante de la tasa de excreción, a largo plazo, a partir de las variaciones de un año para otro de los niveles medios anuales de estroncio 90 en los huesos debidos a los ensayos nucleares, es difícil a causa de la rápida excreción inicial.

105. *Jóvenes.* Todo lo dicho hasta ahora se aplica a los adultos y no se sabe hasta qué punto son válidas estas consideraciones para los niños y los adolescentes (de menos de 20 años de edad). Se han hecho tentativas para calcular las tasas de excreción del estroncio 90 en los niños a partir de los datos relativamente escasos de que se dispone sobre los niveles en los huesos y en la dieta[83, 85, 86]. En la figura 10 se indican los resultados obtenidos. En estos estudios se supone implícitamente que las tasas anuales de excreción están en función de la edad únicamente y que, a una edad determinada, el estroncio 90 se elimina al mismo ritmo, cualquiera sea la época en que se produjo la absorción original del estroncio 90. Estos supuestos serían estrictamente correctos con una función exponencial simple de la excreción, pero podrían tener un valor apenas aproximado si la excreción siguiese una ley potencial.

(iii) *Relación observada*

106. La relación observada entre los tejidos óseos y la dieta es el factor de proporcionalidad que expresa la razón en condiciones de equilibrio entre la relación Sr^{90}/Ca del hueso y la relación en que los dos elementos

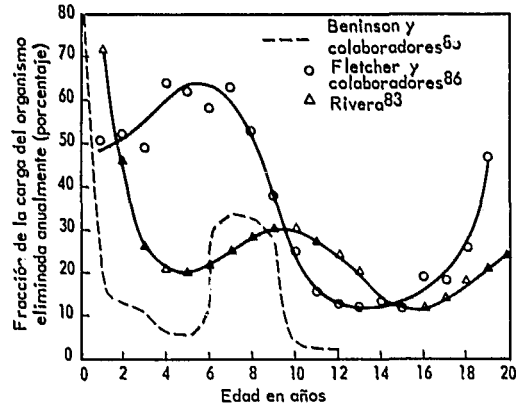


Figura 10. Fracción de la carga del organismo eliminada anualmente, en función de la edad

son asimilables en la dieta de la que es consecuencia el tejido óseo. La relación observada es, dentro de ciertos límites, independiente de la concentración calcio.

107. El interés de la relación observada estriba fundamentalmente en la posibilidad de que mediante su empleo pueda calcularse la concentración de Sr^{90}/Ca en el hueso a partir de niveles conocidos en la dieta. La relación observada sólo puede medirse en los sistemas en equilibrio o en que las cantidades de estroncio y de calcio que se introduzcan no puedan confundirse con las que ya están presentes. Para estimar la relación observada en los adultos se han seguido dos métodos[87]: *a*) medir la relación entre el estroncio estable y el calcio en la dieta y en el tejido óseo, y *b*) administrar simultáneamente radioisótopos de estroncio y de calcio. En estos métodos se supone que la persona ha consumido una dieta en la que existe una relación estable y constante entre estroncio y calcio y que el sistema está en equilibrio.

108. La relación observada que se obtiene de los experimentos con trazadores dobles (administración simultánea de isótopos radiactivos de calcio y estroncio) no depende esencialmente del intervalo entre la ingestión y la medición, siempre que se deje transcurrir tiempo suficiente para que se eliminen las fracciones asociadas más bien a los tejidos blandos que al hueso.

109. En el cuadro IX aparecen los valores de la relación observada calculados a partir de las relaciones estroncio estable/calcio en el hueso y en la dieta en varios países. Estos valores van desde 0,15 hasta 0,33, con un promedio de 0,22.

110. Los valores de la relación observada como función de la edad en los jóvenes se han calculado a partir de la relación entre el estroncio 90 y el calcio, y en la figura 11 se indican los resultados obtenidos. No obstante, estos cálculos han sido derivados de las estimaciones de las tasas anuales de excreción que se mencionan en el párrafo 105, por lo cual la validez de los resultados así obtenidos depende de que la excreción sea una función del tiempo monoexponencial más bien que potencial.

111. *Efecto de la composición de la dieta en las relaciones observadas.* Se han estudiado experimentalmente en animales de laboratorio[67] una serie de factores asociados a la composición de la dieta que pueden modificar el valor de la relación observada. Sin embargo, las tentativas para demostrar la existencia de efectos análogos en el hombre no han dado en general resultados concluyentes. Cuando se mide el nivel de estroncio 90 procedente de la precipitación radiactiva, pocas veces

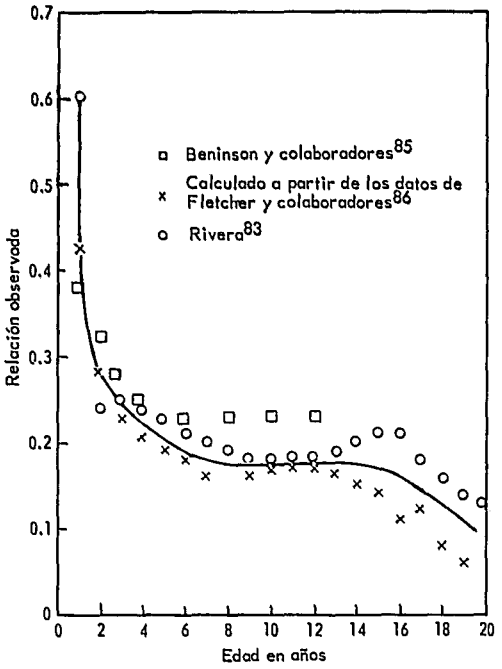


Figura 11. Valor de la relación observada entre los jóvenes

pueden definirse bien las condiciones experimentales y los resultados son difíciles de interpretar.

112. Knizhnikov y Marei[88] han medido las relaciones observadas para el estroncio estable y el estroncio 90 entre los huesos de mortinatos y las dietas de las madres en la Unión Soviética, y han encontrado un valor de 0,08 para el estroncio estable, en comparación con 0,05 para el estroncio 90. Los autores creen que la diferencia se debe a la distinta disponibilidad del estroncio absorbido por conducto del suelo y el depositado en la superficie del grano de los cereales. Cabe, sin embargo, una interpretación diferente si se supone[84] que sólo una fracción del estroncio y calcio depositado en el feto proviene de la dieta materna, y que el resto procede del esqueleto materno.

113. Carr y sus colaboradores[80] midieron las relaciones Sr^{90}/Sr^{85} en la orina de individuos alimentados durante cuatro semanas con una dieta que contenía pan integral hecho con trigo cultivado en suelos muy contaminados con estroncio 90, y leche procedente de una vaca a la que se le había inyectado estroncio 85 antes de ordeñarla. La estrecha concordancia entre las relaciones isotópicas de la orina y de la dieta indica que la composición de la dieta no influye en la disponibilidad del estroncio. Este resultado del experimento no contradice la tesis de Knizhnikov y Marei, ya que el estroncio 90 del cereal procedía del suelo, en lugar de haberse depositado directamente sobre el grano.

114. En la figura 12 se representan las relaciones Sr^{90}/Ca de la dieta en Moscú y Nueva York. Los niveles medios de la dieta en las dos ciudades durante los años 1963-1966 se encuentran en la relación 2,5, pero los niveles medios en las vértebras de los adultos durante el mismo período (también indicado en la figura 12) está solamente en la relación 1,3, lo cual implica que la relación observada en Moscú para el estroncio 90 es casi la mitad de la correspondiente a Nueva York. En cambio, las relaciones observadas del estroncio estable en ambas ciudades son casi iguales (cuadro IX).

115. Knizhnikov y Marei[88] también creen que el flúor presente en el agua potable puede disminuir el valor de la relación observada. Sus mediciones muestran una disminución de las relaciones observadas del estroncio estable a partir de 0,18 cuando el contenido de flúor es pequeño, y hasta la mitad de su valor cuando la concentración de flúor es aproximadamente de 1,5 partes por millón. Con todo, otros investigadores han obtenido resultados contrarios[90], y no es posible todavía emitir un juicio razonable.

b) *Mecanismos de la cadena alimentaria*

116. Dada la diversidad de sustancias que integran la alimentación humana y las muchas formas en que se producen, preparan y combinan en diferentes regiones del mundo, sería una labor complicada hacer una descripción cuantitativa y completa de la transferencia de estroncio 90 a través de la cadena alimentaria. En la práctica se tropieza con otras limitaciones debido a la falta de información detallada sobre la ingestión de calcio de una gran parte de la población mundial, sobre la concentración del estroncio 90 en las distintas sustancias comestibles y sobre el efecto de las prácticas agrícolas y condiciones climatológicas locales en los procesos de transferencia.

117. Para resolver estos problemas, en su informe de 1962 el Comité clasificó los alimentos en cuatro clases generales (leche, cereales, raíces feculentas y verduras) para cada una de las cuales so obtuvo a partir de los datos entonces disponibles un valor representativo del coeficiente de transferencia. De igual modo, se clasificaron las dietas totales en tres tipos principales, que dependían de las proporciones en que entraban las distintas clases de alimentos. Así se obtuvieron coeficientes medios ponderados de transferencia para cada tipo de dieta. Una vez ponderados por la magnitud de la población consumidora y el nivel del depósito de estroncio 90 en la latitud en que se producían los alimentos, estos coeficientes podían combinarse para obtener un coeficiente medio global ponderado de transferencia.

118. En el informe de 1962 y en los informes sucesi-

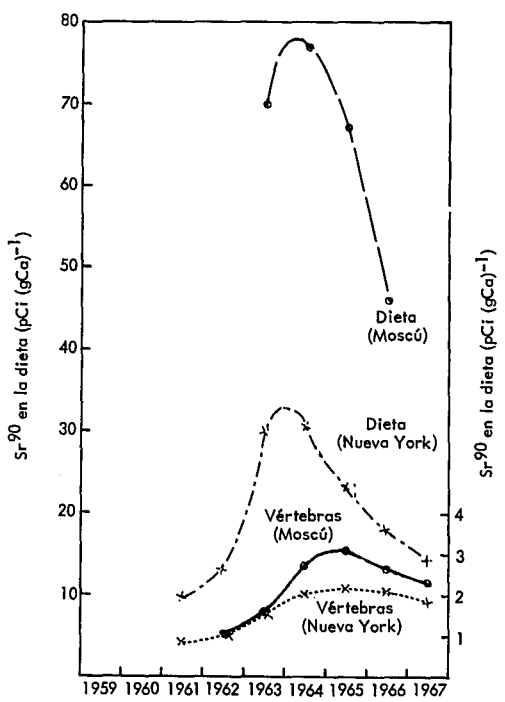


Figura 12. Relación Sr^{90}/Ca en la dieta total y en vértebras humanas de adultos en Moscú[74, 180] y en la ciudad de Nueva York

vos, se utilizó el coeficiente de transferencia global así obtenido para calcular la relación Sr^{90}/Ca en el tejido óseo nuevo procedente del depósito medio mundial y la relación observada entre el hueso y la dieta. En el informe de 1962 se examinaron las limitaciones de este método (anexo F, párrs. 12 y 18) y se señalaron las incertidumbres inherentes.

119. En su informe de 1962, el Comité también destacó que los coeficientes de transferencia sólo ofrecían seguridad cuando se aplicaban a grandes zonas. Esto significaba, a la inversa, que los coeficientes de transferencia sólo podían calcularse con seguridad a base de los resultados promediados en zonas amplias. Para ello es preciso utilizar medias ponderadas por la producción o la población, ya que la media aritmética simple de los resultados de las investigaciones en zonas amplias donde se aplican diferentes métodos de cultivo y existen condiciones climatológicas diferentes puede ser equívoca.

120. Surgen dificultades respecto de los alimentos obtenidos de las plantas a causa de la diversidad de los resultados que se han comunicado sobre las mediciones del contenido de calcio y de estroncio 90, y la experiencia reciente ha demostrado que los niveles de contaminación expresados como actividad por unidad de masa de calcio sufren con frecuencia más variaciones que si se los expresa como actividad por unidad de masa del producto. Es indudable que contribuyen a la variabilidad una serie de factores, entre los que figuran especialmente los errores de muestreo, pues el contenido de calcio de las plantas difiere según las variedades, condiciones del suelo local, métodos de cultivo y clima de la localidad.

121. En las zonas tropicales y subtropicales son comunes los suelos con deficiencia de calcio[91]. A pesar de su poca fertilidad, estos suelos se explotan para producir alimentos. La relación Sr^{90}/Ca en los productos vegetales de dichos suelos puede ser notablemente mayor que la que cabría predecir mediante las relaciones empíricas establecidas en las zonas templadas. Este efecto queda, con todo, probablemente compensado por ser notablemente inferior el depósito de estroncio 90 acumulado en la zona tropical y, para los fines de este informe, se supondrá que los niveles integrados de la dieta no excederán a los calculados para las poblaciones que viven en las zonas templadas septentrionales donde alcanzan su valor máximo los depósitos medios de estroncio 90.

c) *Funciones de transferencia*

i) *Coeficiente de transferencia del depósito a la dieta*

122. Cuando se conoce la relación Sr^{90}/Ca en los distintos alimentos, pueden calcularse los valores de P_{23} por el método descrito en el párrafo 74.

123. *Leche.* La relación Sr^{90}/Ca en la leche de zonas o países situados en latitudes septentrionales templadas se indica en el cuadro X. Hay cierta dispersión entre los resultados, individuales, que reflejan las modalidades cambiantes de las tasas de depósito y del clima de un año a otro, y de un lugar a otro. No obstante, si se toma un promedio durante un período razonablemente largo los efectos de las variaciones quedan compensados en gran parte.

124. El valor de P_{23} (leche) ha sido calculado a

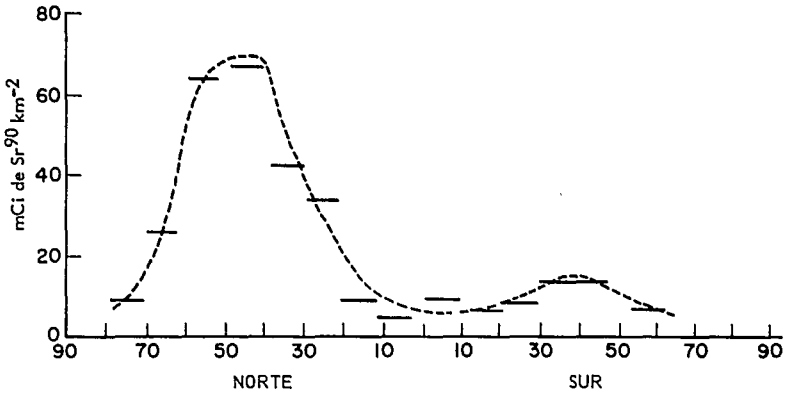


Figura 13. Distribución media según la latitud del Sr^{90} depositado, según análisis de muestras de suelos recogidas en 1965-1967[50]

partir de los niveles medios anuales que figuran en la última columna del cuadro X y del depósito medio integrado en la franja latitudinal, de 65 mCi km^{-2} (figura 13). El nivel medio en la leche integrado hasta 1967 es 137 pCi año $(gCa)^{-1}$. Tomando el nivel observado en 1967—9 pCi $(gCa)^{-1}$—y atribuyendo al estroncio 90 una vida media en el suelo de 21 años, el nivel integrado en la leche después de 1967 será de 189 pCi año $(gCa)^{-1}$. Por consiguiente, el nivel integrado en la leche en todo el tiempo, a consecuencia de los ensayos realizados antes de 1963 es de 137 + 189 = 326 pCi año $(gCa)^{-1}$, que corresponde a P_{23} (leche) = 5 pCi año $(gCa)^{-1}$ por mCi km^{-2}.

125. El cálculo precedente se basa en datos de cuencas lecheras relativamente grandes pero bien definidas o bien, en el caso de los países más grandes, en niveles medios ponderados según la producción o la población. Se han omitido otros casos en los que no se ponderaron los niveles medios, ya que los resultados no son necesariamente ilustrativos del volumen de leche consumido por la población en general. También se omiten de los cálculos los niveles de Sr^{90}/Ca en la leche del Japón, que, a causa del empleo de forraje especial para el ganado, no son típicos de la franja latitudinal en su totalidad.

126. Los países incluidos en el cálculo representan alrededor del 58% de la producción total europea y el 46% de la producción total del hemisferio boreal. Si los valores de la relación Sr^{90}/Ca observada en la leche de Moscú y de la República Socialistas Soviética de Ucrania pudieran considerarse representativos de la leche producida en la Unión Soviética, la estimación de P_{23} (leche) representaría un 70% aproximadamente de la producción lechera total del hemisferio boreal, la mayor parte de la cual se produce en la franja latitudinal de los 40° a los 60° N.

127. Los cálculos análogos para el hemisferio austral no resultan muy útiles en la actualidad, porque allí la tasa de depósito anual era en 1967 todavía importante en comparación con el depósito acumulado en le suelo. Sólo un 10% aproximadamente de la producción lechera mundial proviene del hemisferio austral, y cerca de la mitad de ese porcentaje corresponde a la franja de depósito máximo (30° a 50°S), que comprende sobre todo a la Argentina, Nueva Zelandia y la región de mayor densidad demográfica de Australia. Las relaciones entre los niveles acumulativos (medias no ponderadas) en la leche y los depósitos acumulativos en esos países son comparables a las correspondientes a las latitudes intermedias del hemisferio boreal, lo cual sugiere que los valores de $P_{2,3}$ (leche) en el Sur son también comparables a los obtenidos para el Norte.

128. *Otros alimentos.* Entre otros alimentos, principalmente de origen vegetal, se encuentran los cereales, las verduras y las raíces feculentas. Como estas últimas revisten poca importancia no se estudiarán más a fondo. El arroz es el alimento básico de la mitad aproximadamente de la población mundial; casi 1.000 millones de personas dependen de él para satisfacer casi todas sus necesidades de calorías. Sin embargo, el único estudio sistemático sobre la contaminación del arroz es uno dado a conocer por el Japón[95], cuya producción asciende a un 7% aproximadamente de la cifra total mundial. Resulta especialmente difícil tomar muestras representativas del arroz, pues, por ser predominantemente un cultivo de subsistencia, más de la mitad de la cosecha mundial y hasta tres cuartas partes de la cosecha de los distintos países no llegan nunca al mercado, sino que se consumen en las explotaciones agrícolas donde se cultiva el arroz.

129. Es posible que los resultados obtenidos en el Japón no sean típicos del Lejano Oriente en general. La mayor parte del arroz consumido en el mundo pertenece a la variedad *índica*, de grano largo, en tanto que la que se cultiva en el Japón es la *japónica*, de grano redondo o corto, y los métodos japoneses de cultivo son singulares. Los niveles de contaminación varían mucho. En 1961, cuando las tasas de depósito eran bajas, las distintas mediciones en el Japón variaban en un factor de dos si se expresaban en función de la unidad de masa y en un factor de 4,5 si se expresaban en función del contenido de calcio. En 1963 y 1964, la gama variaba en un factor de siete para los niveles expresados en función de la unidad de masa, pero no se dieron datos sobre el contenido de calcio. El arroz es descascarillado y pulido, y esos procesos eliminan algunos de los minerales, sobre todo gran parte del contenido de estroncio 90. Los resultados obtenidos en el Japón indican que de esa forma puede eliminarse un 90% del mismo.

130. El Japón es el único país donde pueden compararse los niveles de contaminación con estroncio 90 del trigo y del arroz. Los resultados indican que, en función de la unidad de masa, el arroz pulido contiene entre un treintavo y un cuarentavo de la cantidad de estroncio 90 del trigo entero, en tanto que los contenidos relativos por gramo de calcio varían entre la quinta y la décima parte de dicha cantidad.

131. El contenido de estroncio 90 del trigo entero comunicado por varios países de la zona templada septentrional se da en la figura 14. Los niveles observados en América del Norte son en general inferiores en un factor de dos a los de Europa. Pocos conjuntos de datos sobre los niveles en el trigo y el depósito correspondiente abarcan un período suficiente para permitir una integración que tenga sentido. Dado que el empleo de los niveles elevados de Dinamarca llevaría a un cálculo moderado de $P_{2,3}$ (trigo), y ya que dicho país ha proporcionado informaciones suficientemente completas, el cálculo de $P_{2,3}$ (trigo) se ha basado en dichos datos. Si se toma un valor de 40 pCi kg^{-1} para cada uno de los años del período 1955-1958, los niveles acumulativos hasta 1967 son 1.050 pCi año kg^{-1}. En 1967 el nivel de 34 pCi kg^{-1}, que, con una vida media de 21 años para el estroncio 90 en el suelo, representa futuros niveles integrados hasta un tiempo infinito de 700 pCi año kg^{-1}. Así pues, la contaminación total prevista en el trigo es de 1.750 pCi año kg^{-1}, y ello, junto con un depósito medio de 65 mCi km^{-2} para la franja latitudinal, da un valor de $P_{2,3}$ (trigo) = 27 pCi año kg^{-1} por mCi km^{-2}. Un valor medio de 0,33 gCa kg^{-1} en el trigo da, pues, $P_{2,3}$ (trigo) = 81 pCi año (gCa)$^{-1}$ por mCi km^{-2}.

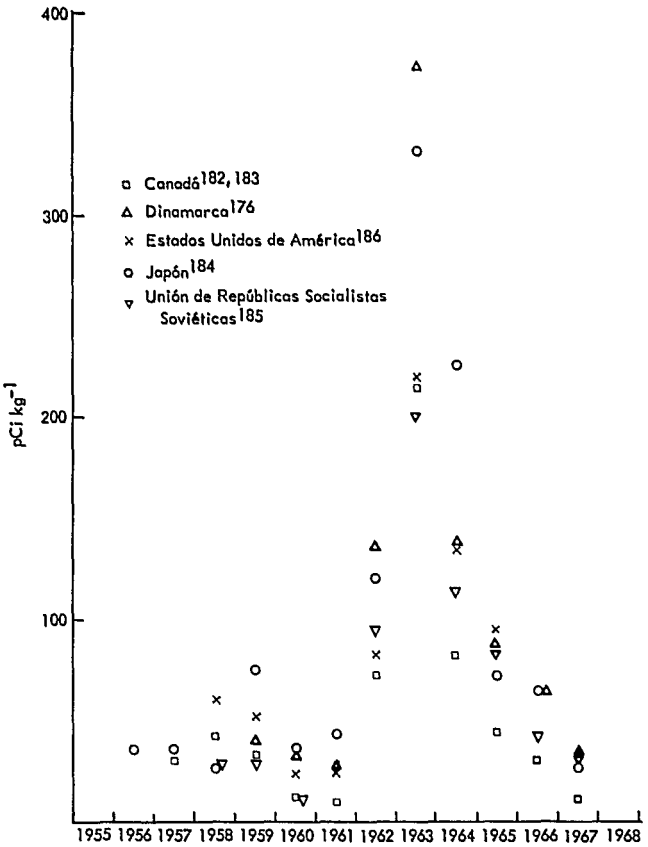


Figura 14. Concentración de Sr^{90} en el grano de trigo entero en la zona templada septentrional

132. Un estudio amplio de contaminación de los demás cereales—centeno, avena y cebada—procede asimismo de Dinamarca. Sus resultados implican que el valor de $P_{2,3}$ es el mismo para los cuatro cereales cuando la contaminación viene expresada por unidad de masa, en tanto que para la avena es elrededor de la mitad del correspondiente al trigo, el centeno y la cebada, cuando se expresa en función de la relación Sr^{90}/Ca.

133. Si bien la molienda elimina alrededor del 80% de la contaminación con estroncio 90 adquirida por depósito directo, y un 50% del calcio, sólo desaparecen en ella dos terceras partes aproximadamente del estroncio estable[96-99], lo cual significa que, cuando la mayor parte del estroncio 90 proceda del suelo, se reducirá la descontaminación resultante. Dado que la molienda elimina dos terceras partes del estroncio estable, el nivel futuro

integrado en la harina blanca será, si se supone una extracción del 70%,

$$700\ \frac{1/3}{0.7} = 333\ \text{pCi año kg}^{-1}.$$

Del mismo modo, ya que la molienda elimina unas cuatro quintas partes del estroncio 90, el nivel integrado correspondiente hasta 1967 es

$$1{,}050\ \frac{1/5}{0.7} = 300\ \text{pCi año kg}^{-1}.$$

Así, pues, combinando las dos contribuciones y dividiendo el resultado por el depósito medio integrado para la zona templada septentrional (65 mCi km^{-2}) se obtiene un valor de $P_{2,3}$ (harina blanca) de aproximadamente 10 pCi año kg^{-1} por mCi km^{-2}, correspondiente a 50 pCi año (gCa)$^{-1}$ por mCi km^{-2} si se supone que el contenido de calcio de la harina blanca es de 0,2 g kg^{-1}. Se desprenden valores similares para $P_{2,3}$ de los resultados de las medidas del estroncio 90 en la Argentina y Australia; sin embargo, la evaluación cuantitativa es difícil a causa de las tasas de depósito relativamente altas en el hemisferio austral durante el año en que se realizaron las observaciones (1967).

134. Se han medido los niveles de contaminación con estroncio 90 de las verduras en unos pocos países de Europa, y en Australia, el Japón y la Unión Soviética (figura 15). Sin embargo, algunos estudios se interrumpieron antes de que las tasas de depósito llegaran a ser insignificantes. La mayor parte de ellos se emprendieron al comienzo del decenio de 1960, omitiendo así la parte de la aportación de años anteriores, y todos ellos se limitaron a un número relativamente pequeño de tipos de verduras. Sólo se dispone de los resultados del

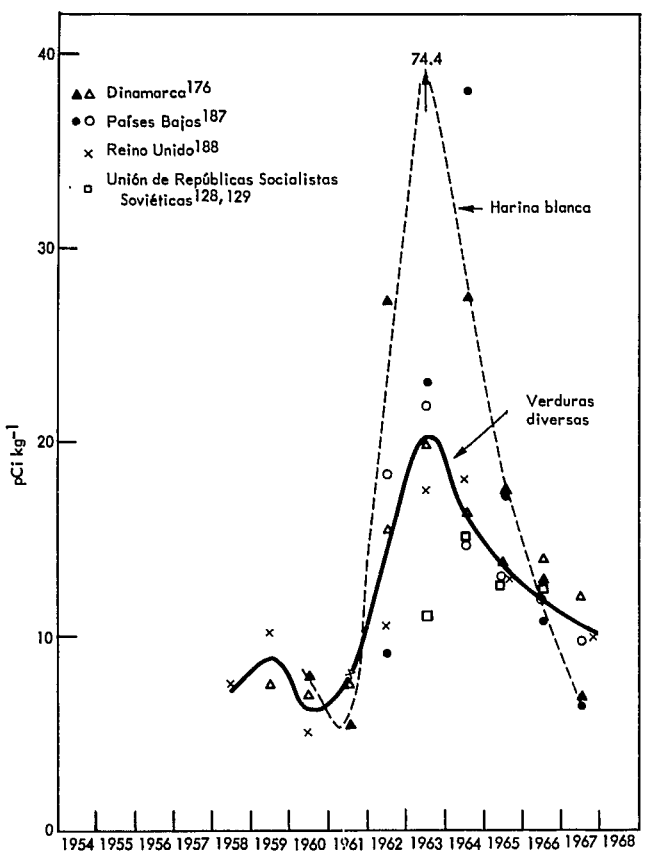


Figura 15. Concentración de Sr^{90} en las verduras y la harina blanca en la zona templada septentrional

Japón y de la Unión Soviética por unidad de masa. Resulta dificilísimo obtener muestras representativas debido al gran número de variedades producidas, al distinto volumen de verduras cultivadas y cosechadas en diversas épocas del año en diferentes países y al variable contenido de calcio de la distintas clases de verduras.

135. En la figura 15 aparecen también los niveles medidos de estroncio 90 en la harina blanca de Dinamarca y los Países Bajos. Las mismas sugieren que en las épocas de elevado depósito las verduras contendrán mucho menos estroncio 90 por unidad de masa que la harina blanca, si bien parece ocurrir lo contrario cuando la contaminación procede principalmente del suelo. Cabe prever, por consiguiente, que en el futuro los niveles de contaminación por unidad de masa serán mayores en las verduras que en la harina. Se encontrarán, sin embargo, variaciones, en un factor de tres o cuatro, entre los distintos tipos de verduras, y variará en consecuencia la relación exacta según la composición de la mezcla de verduras. Si se supone que los niveles de contaminación han aumentado en forma lineal desde cero, a principos de 1954, hasta las primeras medidas registradas, podrá advertirse que los datos que aparecen en la figura 15, si se les aplica el método expuesto en el párrafo 74, corresponden a un valor de $P_{2,3}$ (verduras) igual a unos 5 pCi año kg^{-1} por mCi km^{-2}. El contenido de calcio de las verduras es variable, pero para nuestros fines resulta adecuado un valor de 0,33 gCa kg^{-1}, de manera que $P_{2,3}$ (verduras) es igual a unos 15 pCi año (gCa)$^{-1}$ por mCi km^{-2}.

136. Con todo, los valores mencionados en el párrafo 135 no pueden utilizarse en otras zonas donde los tipos de plantas consumidas, el suelo, el clima, el número de cultivos y la época de la cosecha sean diferentes.

137. *Dieta total.* Las hipótesis en que se basan los cálculos antes citados implican que las cantidades relativas de estroncio 90 observadas en los diversos tipos de alimentos en 1967 seguirán siendo constantes en lo sucesivo. La relación entre el cociente Sr^{90}/Ca en la dieta y en la leche en diversos países oscilaba en 1967 entre 1 y 1,5 (cuadro XI). A base de dichas hipótesis puede calcularse que el valor de $P_{2,3}$ (dieta) se encuentra entre el de $P_{2,3}$ (leche) y un valor una vez y media superior, o sea entre 5 y 7,5 pCi año (gCa)$^{-1}$ por mCi km^{-2}.

138. El coeficiente de transferencia $P_{2,3}$ para la dieta total puede calcularse también a partir de los factores $P_{2,3}$ para cada uno de los alimentos y de la contribución de cada alimento al total de calcio ingerido. En una dieta típica de elevado consumo de leche, estas contribuciones son, en líneas generales, de 80% para la leche, 5% para la harina blanca y 15% para las verduras. El valor de $P_{2,3}$ (dieta) puede, por tanto, calcularse a partir de la ecuación (28) y el valor de $P_{2,3}$ para los tres tipos de alimentos se calcula en 9 pCi año (gCa)$^{-1}$ por mCi km^{-2}, lo que concuerda razonablemente con los cálculos presentados en el párrafo 137.

139. Los cálculos de $P_{2,3}$ (dieta total) para una dieta de elevado consumo de leche resultan poco afectados por los errores en el cálculo de $P_{2,3}$ para los cereales y las verduras. Pero evidentemente, en las dietas en que la leche es un componente menos predominante, los cálculos son más sensibles a esos errores. De manera semejante, los errores introducidos al utilizar, con fines de simplificación, el supuesto de que el estroncio 90 se agota de las reservas del suelo mediante un proceso

exponencial que tiene una tasa media constante de 4,5% de eliminación por año, no pueden exceder, en el peor de los casos, un factor cercano a dos. Por tanto, en el caso de la leche, por ejemplo, los niveles del estroncio 90 ya observados conducirían a un valor de $P_{2,3}$ igual a 2,1 pCi año $(gCa)^{-1}$ por mCi km^{-2} (párrafo 124), aun cuando no se produjese ninguna otra salida del núclido del suelo. Por otra parte, si la desintegración radiactiva (un 2,5% por año) fuese el único proceso eliminatorio, el valor de $P_{2,3}$ no podría exceder de 8 pCi año $(gCa)^{-1}$ por mCi km^{-2}. Menor es todavía el margen de error respecto de otros alimentos a causa de que la fracción de los niveles integrados a lo largo del tiempo obtenidos mediante extrapolación son menores.

140. Para los fines de este informe, se asigna al coeficiente de transferencia $P_{2,3}$ (dieta total) para la dieta de elevado consumo de leche un valor de 9 pCi año $(gCa)^{-1}$ por mCi km^{-2}.

ii) *Coeficiente de transferencia de la dieta a la dosis*

141. Para estimar el coeficiente de transferencia P_{34}, Lindell[68] introdujo cinco hipótesis básicas:

a) El estroncio se incorpora al hueso a un ritmo directamente proporcional al de incorporación del calcio;

b) La relación Sr^{90}/Ca en el hueso nuevo es proporcional a la relación Sr^{90}/Ca en la dieta de la cual se deriva. El factor de proporcionalidad es independiente de la edad y, para los fines del cálculo, se considera igual a la relación observada (RO) en los adultos en condiciones estables;

c) El estroncio 90 se elimina en forma exponencial con una constante de tiempo independiente de la edad;

d) La vida de todos los miembros de la población tiene la misma duración media u_m, de tal manera que

$$f(u) = 1 \qquad 0 < u < u_m$$
$$f(u) = 0 \qquad u \geqslant u_m;$$

e) La función de intensidad de dosis γ es constante.

142. Si los niveles de estroncio 90 en la dieta y en el hueso se expresan como relaciones Sr^{90}/Ca, las tres primeras hipótesis implican que

$$m(u,u') = OR\,\frac{a(u')}{B(u)}\,e^{-k_1(u-u')}, \qquad (64)$$

donde u' es la edad en el momento de la absorción; u la edad en algún momento posterior; $B(u)$ las masa de calcio en el esqueleto a la edad u; $k_1 = k_{Sr} + \lambda$ la constante de velocidad de eliminación del estroncio 90, y α la tasa de incorporación del calcio dada por

$$a(u') = k_0 B_a \qquad u' > 20$$
$$a(u') = \phi(u')(1 + k_0 u') \qquad 0 < u' \leqslant 20$$

donde k_0 es una constante, $\theta(u')$ es una función de crecimiento y B_a es la masa de calcio en el esqueleto adulto. La constante A_1, definida por la ecuación (56) como

$$A_1 = \int_0^\infty \int_{u'}^\infty f(u)g(u)m(u,u')\,du\,du',$$

puede entonces, después de introducir las hipótesis de *d*) y *e*), escribirse como

$$A_1 = \int_0^{u_m} \int_{u'}^{u_m} m(u,u')\,du\,du' = \gamma \int_0^{u_m} F_m(u')\,du', \qquad (65)$$

donde

$$F_m(u') = \int_{u'}^{u_m} m(u,u')\,du, \qquad (66)$$

y se llama factor de incremento de dosis.

143. Lindell definió un factor de incremento de dosis medio como

$$\bar{F}_m = \frac{1}{u_m} \int_0^{u_m} F_m(u')\,du' \qquad (67)$$

de manera que

$$\bar{F}_m = \frac{A_1}{\gamma u_m OR} \qquad (68)$$

Dado que, según la ecuación (57), $P_{34}\,P_{45} = A_1/u_m$, y que $\gamma = P_{45}$, entonces $P_{34} = \bar{F}_m\,RO$. En sus informes anteriores el Comité adoptó los valores de 0,6 y 0,25 para $\bar{F}_m$ y RO respectivamente, correspondientes a $P_{34} = 0{,}15$. Lindell[68] demostró que $\bar{F}_m$ no depende mucho del valor de la duración media de la vida ni de los valores numéricos asignados a k_0 y k_{Sr}, siempre que sean aproximadamente del mismo orden de magnitud.

144. Como alternativa, si se dispone de mediciones de las relaciones Sr^{90}/Ca en huesos humanos para todos los grupos de edades de la población, P_{34} puede calcularse directamente y es posible evitar las dos primeras hipótesis de Lindell. El nivel de estroncio 90 integrado hasta algún momento t está dado por

$$G_t = \frac{1}{u_m} \int_{-\infty}^{t} \int_0^{u_m} S(t',u)\,du\,dt'. \qquad (69)$$

El estroncio 90 que se encuentra en los huesos en el tiempo t seguirá contribuyendo a la exposición de manera que, aunque se suponga que la eliminación del núclido se hace en forma exponencial, los niveles futuros integrados debidos a las cantidades ingeridas hasta el tiempo t serán

$$H_t = \frac{1}{u_m} \int_0^{u_m} \int_{u''}^{u_m} S(t,u'')\,\frac{B(u'')}{B(u)}\,e^{-k_1(u-u'')}\,du\,du'', \qquad (70)$$

siendo u'' la edad en el momento t y u la edad en algún momento posterior.

145. Se deduce, pues, que el nivel integrado de estroncio 90 en el hueso debido a las cantidades absorbidas por conducto de los alimentos hasta el momento t es $G_t + H_t$. En consecuencia

$$P_{34} = \frac{G_t + H_t}{C_t}, \qquad (71)$$

donde

$$C_t = \int_{-\infty}^{t} C(t')dt'. \qquad (72)$$

La ecuación (70) puede escribirse

$$H_t = \frac{1}{u_m} \int_{0}^{u_m} S(t,u'')W'(u'')du'', \qquad (73)$$

donde

$$W(u'') = \int_{u''}^{u_m} \frac{B(u'')}{B(u)} e^{-k_1(u-u'')} du \qquad (74)$$

y se llama factor de ponderación integral. Este factor se ha calculado para varios valores de k_1 en los adultos, combinado con varias funciones de excreción en los niños. Los resultados se dan en la figura 16.

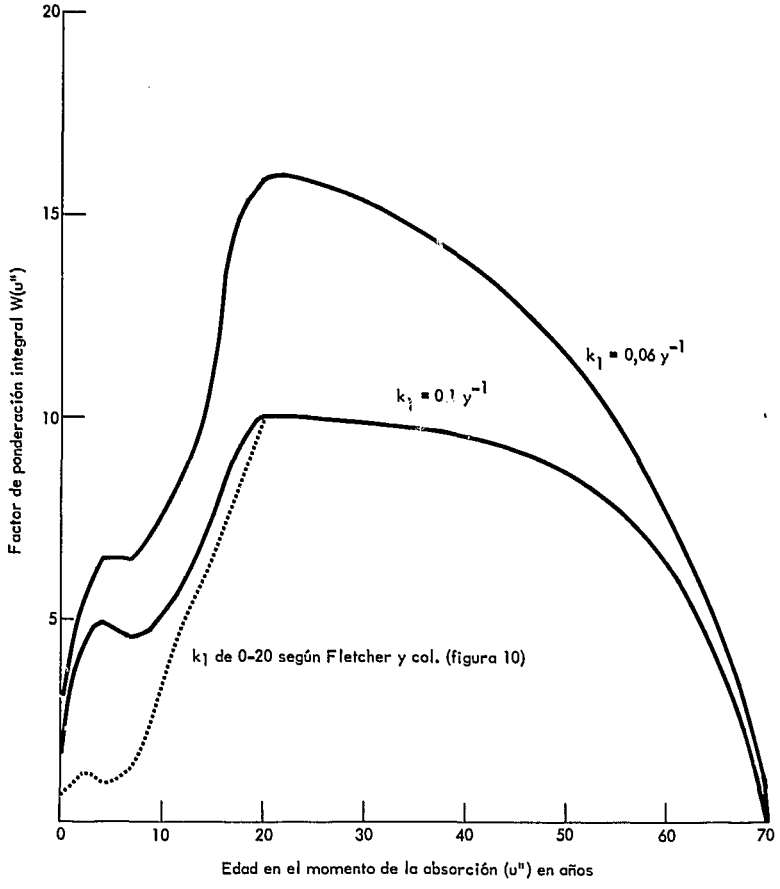


Figura 16. Variaciones del factor de ponderación integral $W(u'')$ con la edad de absorción u'' y la constante de excreción de Sr^{90}

146. Los factores de ponderación integrales son las cargas óseas de estroncio 90 integradas a lo largo del resto de la vida para una carga inicial de estroncio 90 de 1 pCi $(gCa)^{-1}$ a la edad u''. Puede obtenerse en consecuencia el valor de H_t para cualquier año multiplicando los factores de ponderación integrales pertinentes por las relaciones Sr^{90}/Ca correspondientes observadas en el hueso en cada grupo de edades, sumando los productos en toda la población y dividiendo la suma por u_m, como en la ecuación (73).

147. En la práctica el número de muestras de huesos disponibles para cada grupo de edades anual es demasiado pequeño y en consecuencia se calculan factores de ponderación integrales medios para grupos de edades. De este modo se combinan todas las muestras provenientes de personas con edades no inferiores a los 20 años para obtener un solo valor medio para los adultos y análogamente se combinan las muestras provenientes de niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 5 y los 19 años. Para las edades comprendidas entre cero y 4 años es preferible tener resultados de análisis de huesos para cada año aislado de edad y se dispone de éstos para varios países.

148. Se han calculado valores de H_t para las vértebras de adultos suponiendo que $k_{Sr} = 0{,}1\ y^{-1}$ para este tipo de hueso. Las razones para elegir las vértebras en lugar de todo el esqueleto se examinan en el párrafo 159. Se supuso que k_{Sr} tenía el mismo valor para los niños. Aunque no hay pruebas experimentales que apoyen esta hipótesis, el valor de H_t obtenido no depende mucho de él debido a que el efecto de la acumulación de calcio durante el crecimiento es grande y a que los niveles integrados hasta los 20 años contribuyen menos del 25% a los niveles integrados de toda la población.

149. Los valores de P_{34} para cada uno de los años de que se dispone de datos se han calculado para vértebras provenientes de Australia y están tabulados junto con los valores de G_t, H_t y C_t en el cuadro XII. De esto se deduce que, con la excepción del primer año o los dos primeros, P_{34} es razonablemente constante, según se suponía, y el valor medio de 1961 a 1967 es

0,21. Aparte de los posibles errores (debidos principalmente al muestreo) en los datos originales, la mayor fuente de incertidumbre es el valor de la tasa de eliminación del estroncio 90. Si no hay nuevos ensayos en gran escala, pronto se pondrá de manifiesto si el valor de 0,1 año^{-1} es razonable o no, porque si el valor verdadero es mayor o menor que éste, los valores de P_{34} obtenidos en años futuros disminuirán o aumentarán sistemáticamente.

150. También se calculó un valor de P_{34} para los países de las latitudes septentrionales templadas en los que la leche aporta un elevado porcentaje de la ingestión total de calcio con los alimentos. Para esto se promediaron las relaciones Sr^{90}/Ca comunicadas para cada grupo de edades entre todos los países para los cuales se disponía de datos suficientes (fig. 17) y los niveles integrados en la dieta se obtuvieron a partir de los niveles medios en la leche de los países de la misma región geográfica (cuadro X) multiplicados por la relación media entre la dieta y la leche para este tipo de dieta (cuadro XI). En el cuadro XIII se indican los resultados.

151. El valor medio de 0,2 obtenido así para P_{34} concuerda con el calculado anteriormente a base de los datos australianos. Las relaciones Sr^{90}/Ca medidas en las vértebras procedentes de Polonia y la Unión Soviética, y que aparecen también en la figura 17, se encuentran dentro de los límites de variación de las relaciones correspondientes en países en que la leche constituye un elemento más importante de la dieta. A

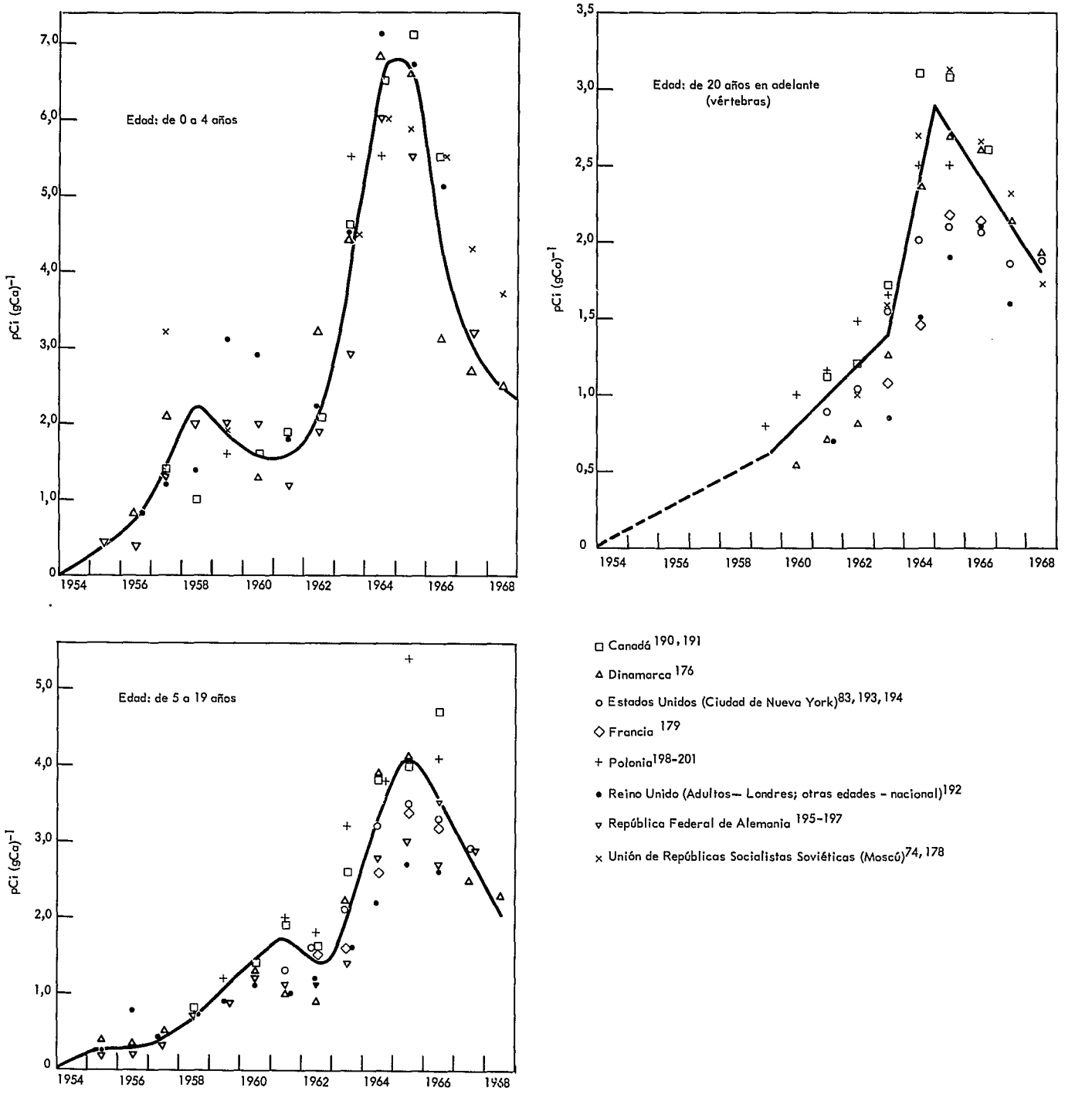


Figura 17. Relación Sr^{90}/Ca en muestras de hueso humano en la zona templada septentrional

pesar de las diferencias en los niveles de contaminación de las dietas de estos dos países, los niveles correspondientes de estroncio 90 en los huesos, ponderados según la población e integrados hasta 1967, son también más o menos los mismos, aunque el valor correspondiente de P_{34} sería inferior por un factor de tres. Los niveles relativos de estroncio 90 en los esqueletos de adultos para países en que se han tomado muestras de huesos distintos de las vértebras pueden calcularse a partir de los datos que aparecen en las figuras 18 y 19. Así, por ejemplo, los niveles en las tibias procedentes de Finlandia son muy similares a los medidos en fémures del Reino Unido y la Unión Soviética (fig. 18). Por otra parte, si se comparan los niveles de estroncio 90 en las costillas procedentes del Japón con los de las procedentes de Francia y la Unión Soviética (fig. 19), puede deducirse que los niveles de estroncio 90 en los esqueletos en el Japón tienden a ser un tanto inferiores al promedio para la banda de latitud en conjunto.

iii) *Factor de intensidad de dosis*

152. *Adultos.* Las intensidades de dosis medias que reciben la médula ósea activa y el endostio en caso de contaminación uniforme del esqueleto con estroncio 90 han sido calculadas por Spiers[817]. Sin embargo, en los experimentos realizados hasta el pres nte, la contaminación del esqueleto en los adultos no ha sido en absoluto

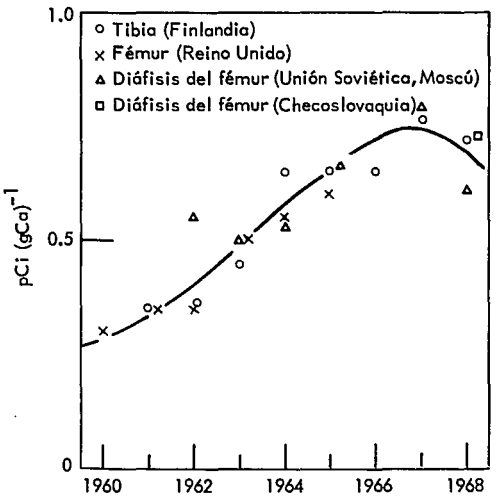


Figura 18. Relaciones Sr^{90}/Ca en los huesos largos pCi $(gCa)^{-1}$

uniforme, ya que las relaciones Sr^{90}/Ca en huesos trabeculares típicos (cuerpos de vértebras) son más de tres veces mayores que las encontradas en huesos compactos típicos (diáfisis de fémures). Como las intensidades de dosis que reciben la médula ósea y las células del endostio se deben principalmente al estroncio 90 que contiene el hueso trabecular al hacer el promedio de la carga corporal de estroncio 90 en todo el esqueleto se estima por defecto la relación Sr^{90}/Ca, y en consecuencia la dosis.

153. La magnitud del error introducido cuando el esqueleto no es irradiado uniformemente puede determinarse fácilmente distinguiendo las contribuciones a la dosis del estroncio 90 en huesos trabeculares y corticales y ponderándolas luego según las relaciones Sr^{90}/Ca en los dos tipos de huesos.

154. Los resultados de los cálculos se dan en los cuadros XIV y XV para la médula ósea y endostio, respectivamente. Se ve en el cuadro XIV que las intensidades de dosis que recibe la médula ósea provienen de

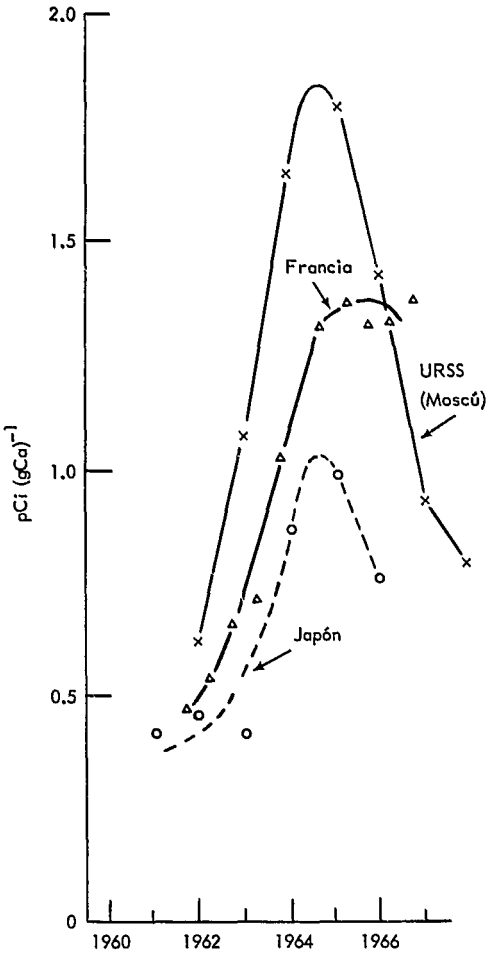


Figura 19. Relaciones Sr^{90}/Ca en las costillas de adultos pCi $(gCa)^{-1}$

dos fuentes distintas, a saber, del estroncio 90 de los tipos de huesos, el trabecular y el compacto:

0,369 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en el hueso trabecular
0,180 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en el hueso compacto

De manera similar, en el cuadro XV se ve que las intensidades de dosis que reciben las células del endostio son

0,678 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en el hueso trabecular
0,206 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en el hueso compacto

Si el esqueleto es irradiado uniformemente con 1 pCi $(gCa)^{-1}$, las intensidades de dosis que reciben la médula ósea y las células del endostio son, respectivamente, $0{,}369 + 0{,}180$ o sea 0,55 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$, y $0{,}678 + 0{,}206$ ó 0,88 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$. A la ultima cifra Spiers añadió una contribución (0,25 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$) debida a la dosis administrada al endostio en la diáfisis de los huesos largos. Dado que esta corrección no se basaba en datos experimentales directos, debe considerársela como un factor arbitrario de seguridad que conduce a un cálculo exagerado del factor de intensidad de dosis.

155. Para el esqueleto irradiado no uniformemente se supone que la relación Sr^{90}/Ca que se encuentra en los cuerpos de las vértebras es representativa de los niveles en el hueso trabecular en todo el esqueleto, en tanto que la que se encuentra en la diáfisis de fémures

es representativa del hueso compacto. Utilizando los factores de normalización observados empíricamente en 1967 (cuadro VIII), los niveles en los cuerpos de las vértebras y en la diáfisis de los fémures son, con una cifra significativa, 2 y 0,6 pCi $(gCa)^{-1}$, respectivamente, cuando la relación Sr^{90}/Ca media en todo el esqueleto es de 1 pCi $(gCa)^{-1}$.

156. La media ponderada de la constante de intensidad de dosis que recibe toda la médula ósea activa cuando la relación Sr^{90}/Ca media en todo el esqueleto es de 1 pCi $(gCa)^{-1}$ se calcula de la manera siguiente:

Contribución del hueso trabecular $= 2{,}0 \times 0{,}369 = 0{,}74$ mrad/año

Contribución del hueso compacto $= 0{,}6 \times 0{,}180 = 0{,}11$ mrad/año

TOTAL 0,85 mrad/año

de manera que con una concentración de pCi $(gCa)^{-1}$ en los cuerpos de las vértebras, la intensidad de dosis a toda la médula activa es de 0,43 mrad/año.

157. Se aplican argumentos similares a la dosis que recibe todo el endostio (salvo el de las diáfisis); la intensidad de dosis tisular media ponderada se calcula en este caso de la manera siguiente:

Contribución del hueso trabecular $= 2{,}0 \times 0{,}678 = 1{,}36$ mrad/año

Contribución del hueso compacto $= 0{,}6 \times 0{,}206 = 0{,}12$ mrad/año

TOTAL 1,48 mrad/año

de manera que, con una concentración de 1 pCi $(gCa)^{-1}$ en los cuerpos de las vértebras, la intensidad de dosis para las células del endostio es de 0,74 mrad/año. Si se añade la contribución al endostio en la diáfisis de los huesos largos, se hallará que el factor medio de intensidad de dosis es de 1,63 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ como promedio para todo el esqueleto, o de 0,82 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en los cuerpos de las vértebras.

158. Las intensidades de dosis para todo el esqueleto y toda la médula ósea son entonces:

	Médula ósea	*Endostio*
a) No uniformes ..	0,43 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en los cuerpos de las vértebras	0,74 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en los cuerpos de las vértebras
b) Uniformes[a] ...	0,55 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en cualquier hueso	1,13 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$ en cualquier hueso

[a] Los factores de intensidad de dosis para la distribución uniforme del estroncio 90 que aparecen aquí son los mismos que figuran en el cuadro 6 de la publicación No. 11 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica.

siendo aplicables los factores no uniformes por lo menos durante alguna parte de las vidas de los integrantes de la población que eran adultos o se encontraban en los últimos años de la adolescencia durante los períodos de máximos niveles de precipitación radiactiva, y los factores uniformes a los integrantes de la población que eran niños o no habían nacido aún en ese momento. Para los propósitos actuales, empero, los factores de intensidad de dosis para la distribución uniforme pueden aplicarse sin errores serios a lo largo de todo el período para el cual se calcula el compromiso de dosis.

159. Sin embargo el uso de los niveles de estroncio 90 en los cuerpos de las vértebras para calcular el compromiso de dosis reporta varias ventajas. Los cuerpos de las vértebras son una fuente conveniente de material óseo proveniente de autopsias y se han usado ampliamente en varios países. Como se discutió anteriormente, hay incertidumbre respecto de los valores de los factores de normalización y especialmente respecto de su variación futura con el tiempo. La aplicación de los factores de intensidad de dosis correspondientes a los cuerpos de las vértebras permite usar la mayor parte de los datos directamente, sin multiplicar los resultados por factores que tienden a ser arbitrarios, que pueden variar con el tiempo y que requieren nuevas hipótesis. Según los datos dados por Spiers, los cuerpos de las vértebras contienen más del 40% de la médula ósea activa en los adultos y alrededor de la misma fracción del endostio. En consecuencia, los cuerpos de las vértebras contienen una fracción mayor de los tejidos críticos que cualquier otro grupo de huesos, aunque la mayor contribución fraccional a la intensidad de dosis proviene de los huesos planos—pelvis, clavículas y omoplatos—que sin embargo no se han usado en los estudios sobre huesos. La contribución de las vértebras a la intensidad de dosis sólo es ligeramente inferior y estos dos tipos de huesos juntos contribuyen un 60% de las intensidades de dosis totales que reciben la médula ósea y el endostio.

160. Se supone que el estroncio 90 está uniformemente distribuido en los esqueletos de los niños y adolescentes, de manera que en el pasado se han aplicado factores de normalización sólo a las mediciones obtenidas con huesos de personas de más de 20 años. Esto significó que las relaciones Sr^{90}/Ca medias para esqueletos enteros han revelado una marcada discontinuidad a la edad de 20 años, lo cual no es verosímil desde el punto de vista fisiológico. El uso de las relaciones Sr^{90}/Ca en los cuerpos de las vértebras de los adultos elimina en gran medida la discontinuidad de una manera racional.

161. *Niños.* Spiers ha aplicado métodos análogos a los usados con adultos para calcular los factores de intensidad de dosis para los niños. Sin embargo, el material experimental de que disponía era mucho menor y consistía sólo en una vértebra y un fémur de un niño de cinco años.

162. El factor de intensidad de dosis calculado por Spiers para la médula ósea en un niño de cinco años era 0,82 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$, o sea alrededor de 1,5 veces el valor correspondiente para los adultos con esqueletos uniformemente irradiados. No se sabe cómo varía este valor para otras edades comprendidas entre el nacimiento y los 20 años. No se indica el cálculo correspondiente del factor de intensidad de dosis para las células del endostio de los niños. Sin embargo, al estimar el compromiso de dosis de toda la población puede considerarse con poco error que el valor de la función de intensidad de dosis para los adultos es constante con la edad.

2. *Cesio 137*

163. El compromiso de dosis debido al cesio 137 ingerido es más sencillo de calcular que el del estroncio 90 porque, a efectos de dosimetría, puede considerarse que el cesio 137 se distribuye de modo uniforme en el organismo y se excreta rápidamente. En contraste con la del estroncio 90, la entrada a largo plazo de cesio 137 procedente del suelo en los alimentos es, en las regiones templadas, generalmente menos importante que el depósito directo sobre la vegetación. Puede

calcularse, por tanto, con más seguridad la ingestión total de cesio 137 con los alimentos a partir de los niveles medidos directamente, ya que sólo se necesita dejar un pequeño margen para la entrada a largo plazo.

164. El cesio 137 y el estroncio 90 producidos por las explosiones nucleares en la atmósfera son transportados a la superficie de la tierra sin fraccionamiento, como indica la relativa uniformidad de la relación Cs^{137}/Sr^{90} observada en el aire y en los depósitos [12, 13, 34-36, 101].

a) *El cesio 137 en las cadenas alimentarias*

165. Las principales fuentes de cesio 137 en la dieta son la leche, la carne y los cereales[64]. En algunas regiones reviste importancia local el pescado procedente de lagos interiores[102, 316]. En general, empero, los valores tienden a alcanzar su máximo en la carne y los cereales y el mínimo en las verduras[103]. En consecuencia, para la comparación directa de la absorción en diferentes regiones se precisan datos correspondientes a dietas representativas (cuadro IV).

166. En zonas de depósito bastante uniforme y de suelos de tipo similar, los niveles que se registran en distintos alimentos presentan una correlación relativamente estrecha[60, 104]. Por lo tanto, pueden utilizarse mediciones practicadas en un solo producto para identificar las regiones que pueden presentar grandes desviaciones de los valores normales. La leche se presta bien a ello, pues es fácil obtener muestras representativas y el análisis de las mismas es sencillo. Se ha comunicado un gran número de análisis de leche de diferentes regiones (cuadro III).

167. Una vez que se han tomado en cuenta las diferencias en el depósito, los niveles de cesio 137 en la dieta y en la leche en las diferentes regiones para las que se ha dispuesto de datos suelen variar en cantidades relativamente pequeñas. Sin embargo, son escasas las observaciones en regiones con dietas no occidentales, de manera que no es posible llegar a conclusiones definitivas respecto de los niveles medios en dichas regiones.

168. Se han registrado valores excepcionalmente altos en la carne de reno y de caribú en las regiones subárticas. Las condiciones especiales que imperan en dichas regiones se examinan separadamente en los párrafos 191 y 192. Se han observado también grandes concentraciones en la leche en otras zonas (párrafo 30) donde la mayor absorción parece deberse principalmente al predominio de suelos con escaso contenido de arcilla micácea y potasio intercambiable de manera que los pastizales son pobres o de elevado contenido orgánico, o ambas cosas a la vez. Además, la lluvia abundante puede producir en algunos casos (por ejemplo, en zonas montañosas) un aumento del depósito y absorción de cesio 137. Experimentos con marcadores indican que la absorción de cesio 137 de los suelos rojos, lateríticos y aluviales comunes en las zonas tropicales y subtropicales es considerablemente superior a la de los suelos arcillosos de las regiones templadas, pero no se dispone de mediciones de los niveles en los productos alimenticios locales ni en la población de los trópicos[64, 105].

b) *Transferencia del depósito a los alimentos*

169. La transferencia del cesio 137 a los alimentos se caracteriza normalmente por una elevada absorción durante los primeros años siguientes al depósito y por una absorción relativamente baja más tarde[64]. Hasta la fecha, no se ha intentado preparar ninguna descripción cuantitativa de la transferencia del depósito a la dieta total. No obstante, en su informe de 1964 el Comité reconoció que la transferencia a la leche podía expresarse mediante la ecuación que sigue, que fue aplicada en un principio por Bartlett y Mercer a los datos británicos[106]:

$$C(t) = p'_r F_r(t) + p'_{2c}\,[F_r(t-1) + F_r(t-2)], \quad (75)$$

en la que $C(t)$ es la concentración de cesio 137 en la leche; $F_r(t)$, la tasa media de depósito en el año t, y p'_r y p'_{2c} son constantes determinadas en forma empírica a partir de los niveles registrados. La ecuación (75) da un coeficiente de transferencia $P_{23} = p'_r + 2p'_{2c}$ y corresponde a una función de transferencia (párrafo 66) en la que $K(0) = p'_r$, $K(1) = K(2) = p'_{2c}$ y $K(t > 2) = 0$. De este modo, la absorción se desprecia formalmente pasados dos años.

170. Bartlett, Russell[107, 108] y otros[104], han utilizado modelos más complejos para describir la relación entre los niveles en los depósitos y en la leche. En estos modelos, el componente a largo plazo se ha tomado en cuenta explícitamente al suponer que $K(u \geqslant 2) = p_d e^{-u/T_m}$ donde p_d es una constante derivada de los experimentos con marcadores.

171. Aunque los niveles en la leche exhiben un pronunciado ciclo anual que obecede a las tasas de depósito y a las prácticas agrícolas, el nivel medio anual es representativo de la ingestión con los alimentos durante el año respectivo. Los productos de la carne y los cereales, a los que corresponde alrededor de la mitad de la ingestión de cesio 137 con una dieta de tipo occidental, se almacenan a menudo, por lo que pueden ser representativos de la situación de la precipitación radiactiva en una época anterior. En consecuencia, las aportaciones relativas de los diferentes tipos de alimentos ingeridos varían con las tasas de depósito, si bien permanecen invariables en cualquier año dado al nivel de la producción. Si las concentraciones en los alimentos se integran para varios años, los efectos de tales variaciones se neutralizan; no obstante, en caso de haber diferencias reales en la captación del suelo entre las distintas plantas, tal vez se mantenga una modificación a largo plazo en las aportaciones relativas de los diferentes tipos de alimentos a la dieta.

172. Si se dispone de observaciones de los niveles en la dieta para la mayor parte del período de depósito, P_{23} puede calcularse directamente por medio de la relación

$$P_{23} = -\frac{\int_{-\infty}^{t} C(\tau)d\tau}{F(t)} + \frac{\int_{t}^{\infty} C'(\tau)d\tau}{F(t)}, \quad (76)$$

donde C' es la parte de la concentración en la dieta que proviene del depósito anterior al tiempo t. El primer término de la derecha se llamará $P_{23}(t)$. No se dispone en ninguna región de datos de la dieta total para todo el período de interés, pero éstos pueden deducirse de observaciones del contenido en el organismo, ya que éste, integrado para un período razonablemente prolongado, es directamente proporcional a la ingestión con alimentos (párrafo 182). Gustafsson y Miller[109, 316], por ejemplo, calculan la ingestión integrada de cesio 137 con los alimentos para los años 1961 a 1967 en la zona de Chicago en 180 pCi año $(gK)^{-1}$. La ingestión total puede estimarse luego multiplicando este valor por la relación entre las concentraciones integradas en el organismo para los años 1953 a 1967 y las concentra-

ciones en el período 1961 a 1967, lo que da por resultado 275 pCi año $(gK)^{-1}$. El depósito total medio de cesio 137 en Chicago hasta 1967 fue de unos 85 mCi km^{-2}, por lo que P_{23} (1967) = 3,25 pCi año $(gK)^{-1}$ por mCi km^{-2}.

173. A fin de calcular el segundo término del segundo miembro de la ecuación (76), es preciso hacer algunas hipótesis en lo que se refiere a la absorción a largo plazo. Por lo general, se supone que la concentración en los alimentos procedente de un depósito dado disminuye con el tiempo, por lo menos a una tasa correspondiente a la desintegración radiactiva. Esto permite obtener un límite máximo del valor multiplicando C(67) por la vida media radiactiva T_m, lo que, con los datos de Chicago, arroja un valor de 4,4 para el segundo término de modo que $P_{23} = 7{,}65$ pCi año $(gK)^{-1}$ por mCi km^{-2}.

174. Puesto que gran parte de las concentraciones observadas en la dieta en 1967 se debían a la absorción de cesio 137 depositado entre 1965 y 1967, con este método se sobreestima el segundo término. En los párrafos siguientes se hará una evaluación de la parte de la concentración observada en la dieta en 1967 proveniente de los depósitos de 1965 y años anteriores, tomando en cuenta la pauta especial de depósito durante los años 1964 a 1967. Podrá entonces obtenerse el valor integrado de la concentración en la dieta debida al depósito anterior a 1965 extrapolando dicha fracción. Dado que el depósito acumulativo aumentó muy poco durante el período comprendido entre 1965 y 1967, este término extrapolado puede emplearse como estimación de

$$\int_{1968}^{\infty} C'(\tau)d\tau.$$

175. La relación entre los niveles en la dieta en 1966 y 1967 puede expresarse como sigue:

$$\frac{C(66)}{C(67)} = \frac{L(66) + K(2)\,F_r(64) + K(1)\,F_r(65) + K(0)\,F_r(66)}{L(67) + K(2)\,F_r(65) + K(1)\,F_r(66) + K(0)\,F_r(67)}, \qquad (77)$$

donde L(66) es la absorción en 1966 del depósito de 1963 y años anteriores, y L(67) es la absorción en 1967 del depósito de 1964 y años anteriores. Se supondrá que estos términos son directamente proporcionales al depósito acumulativo de 1963 y 1964, respectivamente. El depósito anual en el hemisferio boreal disminuyó en un 50% al año[110], aproximadamente, de 1964 a 1967. El hecho de que

$$\frac{F_r(64)}{F_r(65)} \approx \frac{F_r(65)}{F_r(66)} \approx \frac{F_r(66)}{F_r(67)} \qquad (78)$$

implica que

$$\frac{C(66)}{C(67)} \approx \frac{F_d(63) + k[F_r(64) + F_r(65) + F_r(66)]}{F_d(64) + k[F_r(65) + F_r(66) + F_r(67)]}, \qquad (79)$$

siendo k una constante que refleja la tasa de absorción a partir de un depósito relativamente reciente. A fin de evitar los efectos retardados que se examinan en el párrafo 171, se emplea la leche, en lugar de la dieta total, para calcular k.

176. Si se sustituyen en la ecuación (79) los datos pertinentes del depósito y de la leche para los Estados Unidos, se obtiene $k = 33$, lo cual indica que algo menos del 20% de la concentración en la leche en 1967 se debía a depósitos anteriores a 1965. El contenido futuro en la dieta debido a los depósitos anteriores a 1965 puede calcularse, por tanto, en 0,2 C(67) T'_m, donde T'_m es el tiempo medio de permanencia efectiva en el suelo. La suma de este término y del contenido observado de la dieta integrado hasta 1967 da una sobreestimación del contenido integrado total de la dieta debido a los depósitos anteriores a 1965, ya que se incluye el efecto en la dieta durante los años 1965 a 1967 resultante del depósito en este período. Dado que el depósito integrado aumentó muy poco entre 1965 y 1967, esta sobreestimación es, sin embargo, pequeña. Se halla el valor de P_{23} dividiendo el contenido total de la dieta así obtenido por el depósito integrado a fines de 1964. En consecuencia, con la hipótesis pesimista de que T'_m es igual a la vida media radiactiva (44 años), se obtiene una estimación de $P_{23} = 4{,}1$ pCi año $(gK)^{-1}$ por mCi km^{-2}.

177. Se dispone de un número bastante considerable de observaciones del contenido de cesio 137 en el organismo, lo cual permite estimar el compromiso de dosis, sin conocer el valor de P_{23}, a partir de la relación $P_{23}/P_{23}(t)$ (párrafos 172 y 186). Dado que

$$\frac{P_{23}}{P_{23}(t)} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} C'(\tau)d\tau}{\int_{-\infty}^{t} C(\tau)d\tau}, \qquad (80)$$

es posible calcular esta relación para diferentes regiones del hemisferio boreal, empleando, por ejemplo, datos relativos a la leche y el método que se expone en los párrafos 172 a 174. Este método ofrece la ventaja de que no se precisan datos sobre el depósito local.

c) *Metabolismo del cesio 137 en el organismo*

178. El cesio 137 que ingiere el hombre se distribuye rápidamente por el organismo, depositándose alrededor de un 80% en los músculos y un 8% en el esqueleto[100]. Un 10%, aproximadamente, se excreta pronto, y el resto se excreta a una tasa más lenta, pero constante. El período de semieliminación observado en individuos adultos oscila entre menos de 50 y más de 200 días, y parece depender del peso, el sexo y el régimen alimentario[111, 112]. Incluso dentro de un grupo relativamente homogéneo, el período de semieliminación presenta considerables variaciones[113]. Este período es menor en los niños que en los adultos, y es del orden de 10 días en los recién nacidos[100]. Basándose en datos publicados, McGraw[114] ha dado la ecuación empírica $T_{½} = 12{,}8\,(u^{½} + e^{-u})$ días, en que u es la edad expresada en años. Se han observado indicios de que una pequeña fracción del cesio puede fijarse en los huesos y permanecer allí durante un período prolongado[109], pero no se han comunicado observaciones cuantitativas.

179. El contenido medio de cesio 137 en el organismo en una población y en un momento dado varía con los valores individuales del período de semieliminación y los hábitos dietéticos. Se ha observado que las concen-

traciones de cesio 137 (en pCi $(gK)^{-1}$) son menores en un 20% a 30% en las mujeres que en los hombres[115-119]. Por lo general, los niños acusan niveles más bajos que los adultos[109, 116, 117]. Para calcular el compromiso de dosis, se supondrá que el nivel de cesio 137 (en pCi $(gK)^{-1}$) es igual en niños y adultos, hipótesis que probablemente lleve a estimar ligeramente por exceso el promedio para la población.

180. Aunque las determinaciones más precisas de la carga corporal de cesio 137 se obtienen mediante el recuento en todo el organismo, este método adolece de limitaciones, ya que la mayoría de los contadores para el organismo son fijos. Por este motivo, las mediciones en la sangre, la orina, etc., pueden servir como útil complemento del recuento corporal total en las regiones en que no se pueden obtener mediciones representativas de todo el organismo. Además, tales métodos permiten emplear un conjunto de muestras obtenidas de un gran número de individuos, lo que tal vez revista importancia en las regiones en que hay motivos para sospechar la presencia de grandes variaciones causadas por factores ecológicos desconocidos.

181. Yamagata[120] ha estudiado la relación entre la concentración de cesio 137 en la sangre y la carga corporal, y ha hecho también un vasto estudio de las cargas corporales empleando muestras de sangre[121, 122]. Un estudio reciente de Jaakkola y colaboradores[123] ha revelado una excelente correlación entre las cargas corporales expresadas en nCi $(gK)^{-1}$ y la concentración en la sangre, y una correlación mucho peor con las concentraciones de cesio 137 en muestras de orina de 24 horas. Sin embargo, los resultados indican que con un conjunto de muestras de orina de 20 individuos, como mínimo, puede obtenerse una estimación razonable de la carga corporal media. Investigaciones similares de Ramzaev y colaboradores[125] han confirmado estos resultados. Asimismo, se ha comprobado que la concentración de cesio 137 en el cabello humano se correlaciona bien con el contenido en el organismo[126, 318].

d) *Transferencia de los alimentos al organismo*

182. El breve tiempo de permanencia del cesio 137 en el cuerpo humano (T''_m) implica que la relación entre el contenido integrado en el organismo y la ingestión total con los alimentos durante un período prolongado (por ejemplo, más de dos años) constituirá una buena estimación del coeficiente de transferencia P_{34}, es decir,

$$P_{34} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} Q(\tau)d\tau}{\int_{-\infty}^{\infty} C(\tau)d\tau} \approx \frac{\int_{t_1}^{t_1+\Delta t} Q(\tau)d\tau}{\int_{t_1}^{t_1+\Delta t} C(\tau)d\tau}, \qquad (81)$$

siendo $\Delta t \geqslant 2$ años.

183. El coeficiente P_{34} puede calcularse directamente, empleando datos de los Estados Unidos[103, 109] y de Dinamarca[124]. Expresado en picocurios de cesio 137 por gramo de potasio, el contenido integrado del cuerpo de los adultos en los Estados Unidos durante los años 1961 a 1967 fue de 500 pCi año $(gK)^{-1}$ y la ingestión correspondiente en la dieta fue de 180 pCi año $(gK)^{-1}$, de manera que $P_{34} = 2{,}8$. Para Dinamarca, el contenido integrado del cuerpo durante los años 1963 a 1967 fue de 533 pCi año $(gK)^{-1}$ y la ingestión en la dieta de 184 pCi año $(gK)^{-1}$, lo que da por resultado $P_{34} = 2{,}9$. En este caso, puede considerarse que P_{34} carece de dimensión.

184. Existe también la posibilidad de expresar los contenidos en el organismo y la ingestión en la dieta en función de la actividad total. Dado que el contenido integrado en el cuerpo es igual, cuando así se lo expresa, a la ingestión total en la dieta multiplicada por la ingestión fraccional f_1 y por la permanencia media del cesio 137 en el organismo T''_m,

$$P_{34} = f_1 T''_m \qquad (82)$$

y se expresa, por tanto, en unidades de tiempo. Dado que la ingestión fraccional se aproxima a la unidad[71], P_{34} se aproxima al tiempo medio de permanencia en el organismo. Si se supone un contenido total de potasio en el organismo de 140 gramos y una ingestión anual de 1.400 gramos, y si se emplean los mismos datos que en el párrafo anterior, los valores P_{34} son entonces de 0,27 y 0,31 años para los Estados Unidos y Dinamarca, respectivamente, lo que corresponde a un período medio de permanencia en el organismo de unos 100 días. El valor del coeficiente de transferencia obtenido de esta manera difiere del obtenido en el párrafo anterior según la relación existente entre el contenido de potasio del cuerpo y la ingestión anual de potasio, o sea aproximadamente, 0,1/año.

185. Cuando se dispone de observaciones del depósito total y de cargas corporales integradas no se precisan estimaciones numéricas de los factores P_{23} y P_{34} si cabe suponer que hay equilibrio entre el organismo y la dieta, puesto que en este caso puede omitirse la etapa de la dieta y vincularse el depósito a la carga corporal por medio de un coeficiente de transferencia P_{234}. En los informes del Comité correspondientes a 1964 y 1966, P_{234}, se calculó a partir de la siguiente ecuación, en la que se relacionaban la carga corporal y el depósito:

$$Q(t) = P_r F_r(t) + P_{2c}(F_r(t-1) + F_r(t-2)), \qquad (83)$$

siendo P_r y P_{2c} constantes empíricas. Esta ecuación es similar a la ecuación (75) y

$$P_{234} = P_r + 2P_{2c}. \qquad (84)$$

186. Es posible obtener una estimación más directa de P_{234} como sigue:

$$P_{234} = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} Q(\tau)d\tau}{F(\infty)} = \frac{P_{23}}{P_{23}(t)} \frac{\int_{-\infty}^{t} Q(\tau)d\tau}{F(t)}. \qquad (85)$$

187. Con los datos relativos a los Estados Unidos que se examinan en los párrafos 172 a 175 se obtiene, por parte baja, el resultado siguiente:

$$P_{234} = \frac{4.1}{3.25} \frac{744}{85} = 11 \text{ pCi año } (gK)^{-1} \text{ por mCi km}^{-2}, \qquad (86)$$

que es compatible con el valor obtenido multiplicando P_{23}, como figura en el párrafo 176, por P_{34}, según se obtiene en el párrafo 183.

188. Comparando las cargas corporales integradas puede estudiarse la variación de P_{234} en distintas partes del hemisferio boreal. Dado que en este hemisferio las

tasas de depósito han variado de una manera bastante uniforme con el tiempo, y que hasta 1967 las cargas corporales se han debido principalmente a la ingestión a corto plazo, las relaciones entre las cargas corporales en diferentes partes del hemisferio en los mismos períodos deben ser directamente proporcionales a $F(67)\ P_{234}(67)$.

189. Las cargas corporales en diferentes regiones y las relaciones pertinentes a los valores de Gustafsson y Miller se dan en el cuadro VI, en el que se observa que, con la excepción de las regiones examinadas en el párrafo 168, las relaciones en el hemisferio boreal oscilan entre 1 y 2 y que, en su mayoría, los valores se acercan a 1,5, siendo la única excepción el Japón, con un valor de 0,6. Es de interés que las relaciones para Europa septentrional tiendan a aumentar al final del período, lo que indica que la aportación a largo plazo es algo mayor que en los Estados Unidos. Sin embargo, dicho aumento es reducido, y parece razonable suponer que la aportación a largo plazo después de 1967 sea del orden del 25% del total, como en los Estados Unidos. Los estudios de la ingestión con los alimentos en varias partes de la Unión Soviética [127, 128], indican que los niveles en las zonas de Moscú y Leningrado, para las que se han comunicado cargas corporales, son bastante representativos de toda la Unión Soviética.

e) *Factor de intensidad de dosis*

190. Según Spiers[100], un contenido de cesio 137 en el organismo de 1 pCi $(gK)^{-1}$ da por resultado una intensidad de dosis de 18 μrad/año para un hombre de 70 kilogramos de peso, y de 15 μrad/año para un niño de ocho kilogramos. Así, pues, si el contenido de cesio 137 en el organismo se expresa como pCi $(gK)^{-1}$, la función de intensidad de dosis $g(u)$ es casi independiente de la edad, y puede suponerse que

$$P_{45} = 18\ \mu\text{rad/año por pCi } (gK)^{-1} \qquad (87)$$

lo cual, combinado con la estimación de P_{234} a partir de los datos para los Estados Unidos, da

$$P_{2345} = P_{234} \times P_{45} = 0{,}20\ \text{mrad por mCi km}^{-2} \qquad (88)$$

f) *Regiones subárticas*

191. Los niveles de cesio 137 en los alimentos que se producen en las regiones subárticas son, por lo general, más altos que los que cabría esperar de las cantidades del núclido depositadas por unidad de superficie y son especialmente altos en la carne de reno y caribú, lo mismo que en el pescado procedente de lagos en los que el agua tiene escaso contenido mineral[129]. Las cargas corporales de cesio 137 en las personas que comen gran cantidad de carne de reno o caribú son más de diez veces superiores al promedio de la población local[130–132], como se ve en el cuadro VI.

192. Los niveles de cesio 137 en el reno y caribú son elevados debido a que los líquenes, que constituyen un alimento importante de estos animales durante el invierno, capturan eficientemente y retienen una parte substancial de los depósitos que reciben. El período aparente de semipermanencia del cesio 137 en los líquenes debido al apacentamiento y lixiviación va de 2,5 a 15 años[133–135] de manera que los cálculos del compromiso de dosis para estas regiones son inciertos. Miettinen y Rahola[131] han calculado un promedio de cargas corporales integradas de unos 30 nCi año $(gK)^{-1}$ para los lapones de Finlandia (criadores de renos) durante los años 1961 a 1968. Si se supone que el período aparente de semipermanencia oscila entre 2,5 y 15 años, la aportación a largo plazo después de 1968 variará entre 12 y 75 nCi año $(gK)^{-1}$. Por lo tanto, la carga corporal integrada total debe ser de 40 a 100 nCi año $(gK)^{-1}$, es decir unas 100 veces más que el promedio del hemisferio boreal.

3. *Radiación externa*

193. La irradiación por núclidos emisores de radiación gamma depositados en el suelo se examinó extensamente en los informes de 1962 y 1966 del Comité, y los métodos empleados entonces para calcular el correspondiente compromiso de dosis siguen siendo válidos.

194. Gracias a estudios teóricos y experimentales sobre la transmisión de la radiación gamma de los depósitos radiactivos, es posible calcular las dosis aéreas resultantes, a condición de que se conozcan las propiedades del suelo y la distribución de la radiactividad en la capa superior[136–139]. No obstante, debido a que por lo general se carece de tal información, las estimaciones de las dosis aéreas sólo son aproximaciones. No se han comunicado nuevos datos sobre el efecto protector de los edificios ni sobre el de pantalla del cuerpo humano que exijan modificaciones en el cálculo anterior por el Comité[140] de un factor combinado de protección y pantalla de 0,2.

195. El efecto de la distribución de la radiactividad en la capa superior del suelo sobre el factor de conversión de la intensidad de dosis ha sido evaluado para el caso en que la actividad decrece en forma exponencial con la profundidad[137–139]. Cuando la longitud de disminución l (que corresponde a la profundidad en que la actividad ha disminuido por un factor de e) aumenta a partir de cero (es decir, una fuente plana) el factor de intensidad de dosis disminuye en un principio rápidamente pero después en forma más bien lenta. Cuando l aumenta de 1 a 3 centímetros, el factor de intensidad de dosis para el cesio 137 disminuye de 60% a 40% del valor correspondiente a la fuente plana[137]. A base de tales cálculos y de los estudios de la distribución efectiva[141, 142], puede llegarse a la conclusión de que la rugosidad del suelo y los efectos de la intemperie dan por resultado un factor de reducción que va de 1 a 0,3 respecto de una fuente plana.

196. Dado que los núclidos de período corto aportan la mayor parte de su contribución a la dosis dentro de un lapso relativamente breve, no se requiere ningún factor de reducción para tener en cuenta la penetración en el suelo. En el caso del cesio 137 la principal contribución a la dosis tiene lugar después de que el núclido ha penetrado en el suelo. Para tener esto en cuenta se aplica al cesio 137 un factor de blindaje del suelo. Se atribuye a este factor un valor de 0,5. Se emplean los factores de intensidad de dosis dados por Beck[138] (cuadro XVI). La mayor aportación de fuentes externas de radiación al compromiso de dosis proviene del cesio 137. Como las relaciones Cs^{137}/Sr^{90} en los depósitos son más bien constantes, el compromiso de dosis externa de cesio 137 puede calcularse a partir de los datos relativos al depósito ya sea del cesio 137 o del estroncio 90.

197. En Japón[143, 144], el Reino Unido[145] y Suecia[146] se han comunicado mediciones de dosis aéreas debidas al depósito procedente de explosiones nucleares. La irradiación anual media, de 4 a 12 milirroentgens en el Japón y de 4 a 6 milirroentgens en el Reino Unido y

de 6 a 9 milirroentgens en Suecia, no varió apreciablemente entre 1965 y 1967. En el Japón se observaron irradiaciones comparativamente más intensas durante diciembre de 1966 y enero de 1967, tal vez por efecto de los nuevos residuos procedentes de los ensayos en el Asia central.

198. Se han comunicado estimaciones de dosis externas basadas en mediciones del depósito en la Argentina[15] y Australia[17-19]. En la Argentina, las dosis recibidas por las gónadas y la médula ósea de núclidos de período corto depositados a raíz de los ensayos de 1966, 1967 y 1968 en el Pacífico meridional se calcularon en 4,9, 0,9 y 1,3 milirrads, respectivamente. En Australia, las dosis correspondientes fueron muy inferiores a 1 milirrad.

199. En tanto que todo el depósito de núclidos de período corto en 1965-1967 procedía de los ensayos realizados en ese período, el de los núclidos de período más largo comprendía una aportación de ensayos anteriores que no es fácil de aislar y que ya se ha incluido en la estimación del compromiso de dosis externa que figura en el informe de 1966. El Comité calcula que el compromiso mundial de dosis externa debido a los núclidos de período corto por efecto de los ensayos realizados entre 1965 y 1967 representa, a lo sumo, un 2% del compromiso de dosis externa debido a los ensayos efectuados hasta 1964.

4. *Carbono 14*

200. Como el carbono 14 circula en la naturaleza y su período de semidesintegración radiactiva es largo en comparación con el de los otros núclidos de período largo, el estroncio 90 y el cesio 137, la dosis procedente del carbono 14 se recibirá a lo largo de un período de mucha mayor duración. Por consiguiente, conviene examinar el compromiso de dosis debido al carbono 14 en dos formas, a saber, el propio compromiso total de dosis y la fracción del mismo que se administrará hasta el año 2000, cuando se habrá administrado la mayor parte del compromiso de dosis de los demás núclidos de período largo. El valor numérico de esa fracción se agrega normalmente a los compromisos de dosis debidos a los demás núclidos para obtener el compromiso de dosis global de los ensayos con armas realizados hasta ahora, pero debe recordarse que habrá una nueva y mayor aportación de carbono 14 que será administrada después del año 2000.

201. La mayor parte del carbono 14 producido en las explosiones nucleares fue inyectado en la estratosfera, donde también tiene su origen el carbono 14 producido naturalmente. Así pues, los procesos de transporte son esencialmente idénticos para el carbono 14 natural y el producido artificialmente. Si se supone que las concentraciones actuales de carbono 14 natural en la tierra reflejan una situación estable y que el equilibrio del carbono no cambiará en forma apreciable en el futuro, puede calcularse el compromiso de dosis sin hipótesis concreta alguna respecto de los procesos de transporte, la estructura de la población, etc., por medio de la expresión

$$D_p(\infty) = \gamma_0 \frac{W}{B}, \qquad (89)$$

donde γ_0 es la intensidad de la dosis debida al carbono 14 natural, B es la tasa de producción de carbono 14 natural y W la cantidad de carbono 14 producido artificialmente[67].

202. Los procesos de canje que determinan las concentraciones biosféricas se caracterizan por un intercambio rápido, con constantes de tiempo del orden de unos pocos años, como máximo, entre las distintas partes de la atmósfera, la biosfera y las aguas superficiales del océano. La transferencia a las aguas profundas del océano y al humus es un proceso más lento con constantes de tiempo del orden de las decenas de años, y el retorno a la atmósfera es todavía más lento, con constantes de tiempo de muchos cientos de años[147-148]. Así pues, las concentraciones atmosféricas y biosféricas debidas a una inyección en la atmósfera disminuirán en pocos años a un ritmo determinado principalmente por la transferencia a las aguas profundas del océano y al humus, y el efecto del retorno será muy pequeño, al menos durante los primeros cincuenta años. Esa es la situación actual, ya que desde 1962 no se ha efectuado ninguna adición importante al inventario de carbono 14 artificial.

203. Los estudios cuantitativos de los procesos de transferencia se basan normalmente en modelos de compartimientos con cinética de primer orden. Se han utilizado modelos complicados[149-151], pero, a los efectos de calcular el compromiso de dosis hasta el año 2000, basta con un modelo de cuatro compartimientos, a saber: *a*) estratosfera; *b*) troposfera y biosfera; *c*) aguas superficiales del océano; y *d*) aguas profundas del océano y humus[152]. Los errores introducidos al utilizar este modelo simplificado son de pequeña magnitud en comparación con los ocasionados por las incertidumbres en las estimaciones de los coeficientes de intercambio.

204. El intercambio de carbono 14 artificial entre distintas partes de la atmósfera y el océano ha sido estudiado recientemente por Nydal[149], quien calculó que el coeficiente de intercambio entre la estratosfera y la troposfera era de 0,5 año^{-1}, cifra que concuerda con las estimaciones anteriores[152]. Obtuvo además un tiempo medio de permanencia en la troposfera de cuatro años, cifra obtenida asimismo por Young y Fairhall[150]. A partir de las estimaciones de la tasa neta de producción de carbono por las plantas terrestres[153], puede llegarse a la conclusión de que la mayor parte del bióxido de carbono de la atmósfera es absorbida por los océanos.

205. En la actualidad, las estimaciones del ritmo de absorción por las aguas profundas del océano y el humus se basan principalmente en las observaciones del equilibrio natural del carbono 14[147, 148]. Los coeficientes de intercambio así obtenidos se refieren a compartimientos perfectamente mezclados, y no puede suponerse que sean aplicables de manera cuantitativa a la materia que se examina.

206. Cuando se aplican los coeficientes de intercambio examinados en los párrafos 203 a 205 al modelo de cuatro compartimientos, el resultado es que una inyección de 10^{27} átomos de carbono 14 en la estratosfera da origen a una concentración en la troposfera (expresada en porcentaje del nivel natural) de

$$l(t) = 0.16\, e^{-0.00012t} + 1.96\, e^{-0.029t} + 2.84\, e^{-0.35t} - 4.96\, e^{-0.68t}, \qquad (90)$$

siendo t el tiempo transcurrido desde la inyección expresado en años. En el primer término se tiene en cuenta la desintegración radiactiva. Las constantes de tiempo de los dos últimos términos de la expresión vienen determinadas principalmente por los rápidos procesos de intercambio en la atmósfera, la biosfera y las aguas superficiales del océano, en tanto que la constante de tiempo del segundo término del segundo miembro es

función de los procesos más lentos examinados en el párrafo 205.

207. En el periodo de cuatro años que terminó a fines de 1967 no se efectuó ninguna inyección importante de carbono 14 en la atmósfera. De la ecuación (90) se desprende que el segundo término del segundo miembro representa alrededor del 80% de $I(t)$ cuando t oscila entre cuatro y cuarenta años, y por lo tanto la concentración troposférica integrada aproximada para los años 1968-2000 se obtiene suponiendo que $C(t)$ se desintegra con una constante de tiempo de 0,029 año^{-1} en ese período. Así pues,

$$\int_{1968}^{2000} I(t)dt \approx C(1967) \int_{0}^{32} e^{-0.029t}\,dt = 21\, I(1967) \qquad (91)$$

208. Como se indicó en el párrafo 205, los coeficientes de intercambio que determinan la constante de tiempo 0,029 son de carácter provisional. No obstante, la concentración troposférica integrada no depende mucho del valor de la constante de tiempo. Si su valor real está entre 0,01 y 0,06, se observará que

$$\int_{1968}^{2000} I(t)dt = (20 \pm 7)\, C(1967). \qquad (92)$$

209. Las concentraciones troposféricas integradas hasta 1967, inclusive, pueden estimarse a partir de los datos resumidos en el informe del Comité de 1964[152] y de los de Nydal[149] (figura 20) en 510% y 390% por año del carbono 14 natural en los hemisferios boreal y austral, respectivamente. En 1967 las concentraciones en ambos hemisferios eran de cerca del 65% del nivel natural. Así pues, la concentración integrada hasta el año

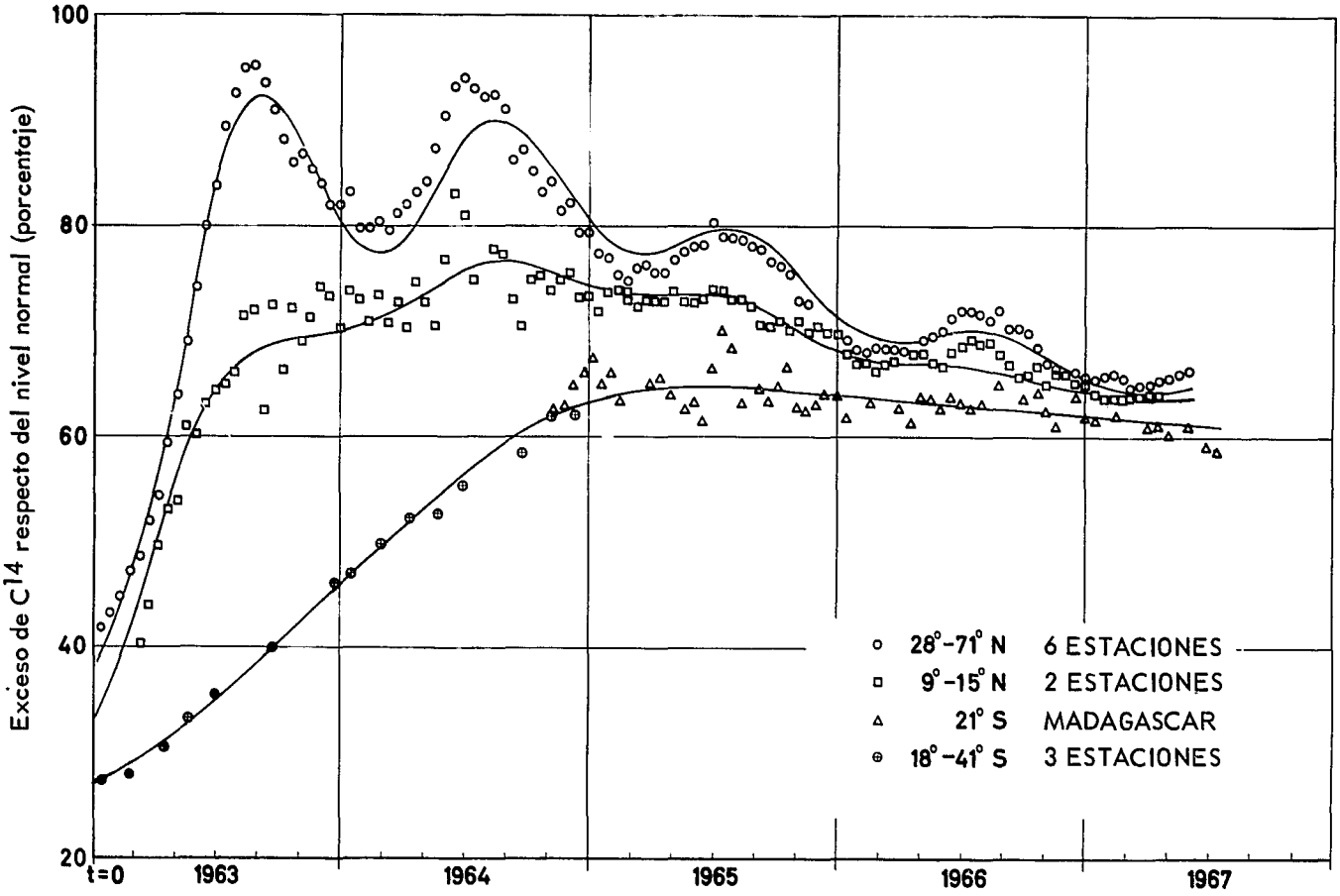


Figura 20. Variación del C^{14} en la troposfera[149]

2000 se estima en alrededor de $510 + 21 \times 65 = 1.875$ en el hemisferio boreal y de 1.750 en el hemisferio austral, es decir, cerca de 1.800% por año de carbono 14 en todo el mundo.

210. Como el intercambio entre el aire troposférico, las plantas alimenticias y los animales terrestres es rápido, las concentraciones en el cuerpo humano han seguido los niveles troposféricos con un retraso de uno a dos años[154, 155]. Las mediciones en la sangre y el cabello humanos indican que desde 1965[156] (figura 8), se ha establecido virtualmente el equilibrio, y puede suponerse por consiguiente que la carga corporal integrada hasta el año 2000 será idéntica al contenido integrado de la troposfera. Así pues, el compromiso de dosis hasta el año 2000 se obtiene a partir de la ecuación (92), multiplicando por la constante de intensidad de dosis γ_0.

211. La intensidad de dosis debida al carbono 14 natural producido anualmente es de 0,7 mrad/año en la médula ósea y el tejido blando y de 0,9 mrad/año en las células que recubren la superficie de los huesos[100].

5. *Yodo 131*

212. El yodo 131 tiene un breve período de semidesintegración radiactiva, de forma que su existencia en la biosfera sólo es importante durante los primeros meses inmediatamente después de una explosión nuclear. Ello significa que no hay mezcla apreciable antes del depósito y que la modalidad efectiva de la precipitación

depende mucho de las condiciones atmosféricas durante la primera semana, aproximadamente, después de la explosión. Como las modalidades de depósito son tan variables e imprevisibles, sólo pueden calcularse las dosis midiendo directamente las concentraciones del núclido en los alimentos o si se conocen los coeficientes de transferencia y el depósito locales. Como muchas veces no se dispone de esa información para extensas zonas del mundo, no es posible estimar los compromisos de dosis a escala mundial, sino únicamente los correspondientes a grupos locales de personas cuyos alimentos han sido observados debidamente.

213. Si se requieren los compromisos de dosis, es esencial tener en pie un sistema de observación con el que puedan obtenerse y analizarse rápidamente muestras representativas de la dieta. En las zonas en que la leche es un componente importante de la dieta, se ha observado que, dentro de una región determinada, existe normalmente una estrecha correlación entre la concentración de bario 140 en el aire al nivel del suelo y la de yodo 131 en la leche. Como es relativamente sencillo obtener muestras de aire, puede utilizarse tal medición para poner en marcha sistemas completos de muestreo de leche.

a) *Yodo 131 en las cadenas alimentarias*

214. En aquellos lugares donde es un importante componente de la dieta, la leche ocupa un primerísimo lugar como vehículo de ingestión del yodo 131. En las zonas donde se consume poca leche, el principal vehículo de ingestión del yodo 131 son probablemente las plantas[64, 213]. Una vez depositado en la hierba, el yodo es eliminado por varios procesos tales como la decalvación, la lixiviación y la volatilización. Varios estudios han indicado un período efectivo de semieliminación de tres a seis días[157]. La eficiencia de la transferencia de la hierba a la leche depende de muchos factores relacionados con las prácticas agrícolas locales. Evidentemente la transferencia será insignificante en invierno en zonas donde las vacas se alimenten con forraje almacenado. La raza del ganado, la estación del año, la densidad de la hierba y el rendimiento lechero pueden afectar considerablemente a la transferencia[64, 158, 159].

b) *Metabolismo del yodo 131 en el organismo*

215. El yodo 131 se concentra en la glándula tiroides humana, que recibe una dosis superior en varios órdenes de magnitud a la recibida por cualquier otro órgano[100]. Para una ingestión determinada con los alimentos, la dosis resultante para la tiroides es por lo menos diez veces mayor en los niños de seis meses que en los adultos, aunque el contenido total de yodo 131 en la tiroides es aproximadamente el mismo[160, 162].

c) *Factor de intensidad de la dosis*

216. En el informe del Comité de 1964[163], se estimó que una concentración integrada en la leche de 1 nCi dl^{-1} da origen a una dosis en la tiroides de 11,5 milirrads en los niños de uno a dos años de edad, lo cual concuerda bien con las estimaciones posteriores. Según los datos de Neill y de Robinson[162], las dosis medias correspondientes para las personas de los grupos de edad de cero a 10, 10 a 20 y 20 a 70 años son 6,1, 2,5 y 0,7 milirrads, respectivamente.

6. *Otros núclidos*

217. En las series de ensayos nucleares realizadas en 1961 y 1962 se produjeron cantidades relativamente grandes de hierro 55. Como el hierro es fácilmente transferido en la biosfera y absorbido por el hombre, se han observado niveles de actividad relativamente elevados en los años siguientes. Se han dado a conocer varias investigaciones sobre el hierro 55 en las cadenas alimentarias y en el hombre [164-170]. Aunque las cargas corporales son comparables a la de cesio 137, la intensidad de la dosis resultante es mucho más pequeña, ya que el factor de intensidad de dosis del hierro 55 es bastante bajo[165].

218. Los estudios sobre otros núc s producidos en las explosiones nucleares, como el sodio 22, el manganeso 54, el criptón 85, el plutonio 239 y tritio indican que los compromisos de dosis interna creados por estos núclidos revisten poca importancia[171-174].

D. Compromisos de dosis debidos a la contaminación externa e interna

1. *Introducción*

219. Con el objeto de calcular los compromisos de dosis, en especial los debidos al cesio 137 y estroncio 90 depositados internamente, la población mundial se ha dividido en tres grupos:

I a) *Poblaciones que viven en regiones sobre las que se dispone de una cantidad relativamente grande de datos sobre la contaminación por estos núclidos de período largo y en donde los procesos de transferencia se conocen lo bastante bien para poder hacer pronósticos razonablemente seguros de los niveles futuros.* Las regiones incluidas son aquellas en las que la fuente principal del cesio 137 y estroncio 90 en la dieta está constituida por los productos lácteos, tales como Europa occidental y América del Norte en la zona templada septentrional y Argentina, Australia y Nueva Zelandia en la zona templada del hemisferio austral.

I b) *Poblaciones que viven en regiones de la zona templada septentrional sobre las que se dispone también de una cantidad relativamente grande de datos ambientales pero en las que los procesos de transferencia difieren de los del inciso I* a). Esas regiones incluyen partes de la Unión Soviética y otras zonas de Europa oriental en las que la fuente principal del cesio 137 y estroncio 90 en la dieta son el trigo entero y el centeno. Este grupo incluye también la población del Japón, que difiere de las poblaciones de Europa oriental en que las fuentes principales de estroncio 90 y cesio 137 son el arroz y las legumbres.

II. *Poblaciones de las restantes regiones del mundo sobre las que casi no se dispone de datos ambientales y se conocen poco los procesos de transferencia a través de las cadenas alimentarias.* Para esas regiones se necesita, por tanto, no solamente predecir los niveles futuros sino también calcular los niveles pasados. Esas regiones incluyen, en particular, las zonas tropical y subtropical.

220. Además de estos amplios grupos de población existen grupos importantes de individuos en los que las intensidades de dosis pueden ser mucho mayores que los valores típicos de la zona templada a causa de factores especiales en el clima o la alimentación. Un ejemplo importante es el de las regiones ártica y subártica donde la población incluye en su dieta carne de reno y caribú y pescado de agua dulce. Dado que estos grupos constituyen una pequeña fracción de la población mundial, las dosis mayores que reciben no contribuyen en forma significativa al compromiso de dosis mundial.

221. El compromiso de dosis debido al carbono 14, en cambio, no depende mayormente de los hábitos alimentarios y sociales y, dado que el depósito de carbono 14 es más o menos uniforme en todo el mundo, el compromiso de dosis será igual para todas las poblaciones.

222. Se calcularán en primer lugar los compromisos de dosis para la población perteneciente al grupo I *a*) empleando la ecuación (16) y los valores de los coeficientes de transferencia correspondientes a cada caso, según se han calculado en los párrafos anteriores. Los problemas especiales que surgen respecto de las poblaciones que pertenecen a los grupos I *b*) y II se considerarán después por separado.

2. *Distribución del depósito mundial de radionúclidos de período largo*

223. La distribución del depósito sobre la superficie de la tierra aparece en el cuadro XVII. El depósito integrado promedio de estroncio 90 en las latitudes templadas septentrionales a fines de 1967 es de unos 65 mCi Km^{-2}, en tanto que el de cesio 137, que se obtiene multiplicando el valor correspondiente al estroncio 90 por 1,6 (párrafo 20), es de 104 mCi Km^{-2}. Los valores correspondientes en las latitudes templadas meridionales son de 14 mCi Km^{-2} y de 22 mCi Km^{-2} para el estroncio 90 y el cesio 137, respectivamente.

3. *Compromisos de dosis para el grupo de población I* a)

a) *Compromisos de dosis interna*

i) *Estroncio 90*

224. Se emplean los siguientes valores de los coeficientes de transferencia

a) $P_{23} = 9$ pCi año $(gCa)^{-1}$ por mCi Km^{-2} (párrafo 140)

b) P_{34} (vértebras) $= 0{,}2$ pCi año $(gCa)^{-1}$ por pCi año $(gCa)^{-1}$ (párrafo 151)

c) P_{45} (médula ósea) $= 0{,}55$ mrad $año^{-1}$ por pCi $(gCa)^{-1}$ (párrafo 158)

P_{45} (células del endostio) $= 1{,}1$ mrad $año^{-1}$ por pCi $(gCa)^{-1}$ (párrafo 158)

De este modo se obtiene

$D_p\ (\infty)$ (médula ósea) $= 64$ mrad en el hemisferio boreal
$= 14$ mrad en el hemisferio austral

$D_p\ (\infty)$ (células del edostio) $= 128$ mrad en el hemisferio boreal
$= 28$ mrad en el hemisferio austral

ii) *Cesio 137*

225. Dado que $P_{234}\ P_{45} = 0{,}2$ mrad por mCi Km^{-2} (párrafo 190),

$D_p\ (\infty) = 21$ mrad en el hemisferio boreal
$= 4$ mrad en el hemisferio austral

iii) *Carbono 14*

226. El compromiso de dosis total del carbono 14 se calcula a partir de la ecuación (89). La tasa de producción de carbono 14 natural es de $2{,}6 \times 10^{26}$ átomos por año y la cantidad de carbono 14 inyectada por los ensayos realizados hasta 1967 es de 650×10^{26} átomos, de manera que

$$D_p(\infty) = \gamma_0 \frac{650}{2{,}6}. \qquad (93)$$

Como γ_0 equivale a 0,7 mrad/año en la médula ósea y los tejidos blandos y a 0,9 mrad/año en las células que recubren la superficie de los huesos (párrafo 211), los compromisos de dosis correspondientes son de 180 y 230 milirrads, respectivamente.

227. La fracción de los compromisos de dosis que se habrán recibido en el año 2000 se obtiene a partir de la ecuación (92) y de los valores pertinentes de γ_0, equivaliendo a 13 milirrads para la médula ósea y los tejidos blados y a 16 milirrads para las células que recubren la superficie de los huesos.

iv) *Estroncio 89*

228. Las dosis internas debidas al estroncio 89 son insignificantes en comparación con las procedentes de otras fuentes de radiación.

b) *Compromisos de dosis externa*

i) *Cesio 137*

229. Según el cuadro XVI, el factor de conversión de la intensidad de la dosis áerea para el cesio 137 es de 0,04 mrad $año^{-1}$ por mCi Km^{-2} de manera que, suponiendo una vida media del cesio 137 de 44 años y, al igual que en el informe de 1966, un factor de blindaje igual a 0,2, el factor de intensidad de dosis es de 0,35 mrad por mCi Km^{-2} para las gónadas, médulas óseas y células que recubren las superficies óseas. Los compromisos de dosis correspondientes son de 36 y 5 milirrads en la zona templada septentrional y meridional, respectivamente.

ii) *Núclidos de período corto*

230. Se supone que el compromiso de dosis externa debido a los núclidos de período corto es igual al correspondiente al cesio 137 según aparece en el informe de 1966. El Comité reconoce que esto constituye una aproximación y que puede sobreestimar el compromiso de dosis procedente de esta fuente.

4. *Compromisos de dosis para las poblaciones de los grupos I* b) *y II*

231. Aunque hasta 1968 los niveles de estroncio 90 y cesio 137 en las dietas de Europa oriental (representada por la Unión Soviética y Polonia) han sido constantemente superiores por un factor de dos a tres a los niveles correspondientes de las dietas de Europa occidental, los niveles respectivos en los tejidos humanos han diferido sólo en fracciones.

232. Dado que no se comprende del todo la diferencia que esta observación pone de manifiesto entre los valores de los coeficientes de transferencia de la dieta al tejido en las dos poblaciones, existe cierta duda acerca de los pronósticos sobre las variaciones futuras de las cargas corporales, si continúan siendo dispares los niveles en la dieta de los dos grupos. No obstante, puesto que los niveles futuros deben seguir disminuyendo, los niveles integrados para el tiempo futuro en las poblaciones del grupo I *b*) no pueden exceder con mucho a los pronosticados para el grupo I *a*) toda vez que la tasa de disminución de los niveles en el futuro no puede ser inferior a la determinada por la tasa de desintegración radiactiva. Hay mayor incertidumbre respecto del estroncio 90, ya que en el caso del cesio 137 queda por administrarse una porción menor de la dosis total prevista.

233. En el caso del Japón, los niveles medidos de ambos núclidos de período largo en los tejidos humanos han sido un tanto inferiores a los hallados en los tejidos correspondientes de las poblaciones pertenecientes al grupo I *a*) en el hemisferio boreal. De esta manera, la aplicación al Japón de los compromisos de dosis del estroncio 90 y el cesio 137 calculados para las poblaciones del grupo I *a*) que viven en las zonas templadas septentrionales lleva a cierta sobreestimación. Por consiguiente, y mientras no se disponga de mejor información, el Comité tiene seguridad de que los compromisos de dosis calculados para la zona templada septentrional se aplican también sin grave error a las poblaciones pertenecientes al grupo I *b*).

234. Respecto de los valores de los compromisos de dosis para las poblaciones pertenecientes al grupo II no caben sino especulaciones. En sus informes anteriores, el Comité había supuesto que los niveles de cesio 137 en los tejidos humanos serían proporcionales a los niveles de depósito, aunque se carecía de pruebas al respecto. Se suponía que las cargas corporales de estroncio 90 eran proporcionales a los niveles de contaminación en los alimentos, los que a su vez se calculaban a partir de los niveles de depósito empleando los coeficientes de transferencia del depósito a la dieta calculados en las latitudes templadas y dejando un margen para las diversas proporciones en que cada alimento contribuía a la dieta. Los coeficientes de transferencia del depósito a la dieta, tanto para el cesio 137 como para el estroncio 90, pueden ser mayores en las zonas tropicales y subtropicales que en las zonas templadas a causa de las diferencias en el clima, composición del suelo y prácticas agrícolas. No obstante, en las regiones que pertenecen al grupo II, el depósito acumulado es inferior por un factor que oscila entre dos y diez al de la zona templada septentrional. De este modo, aunque los coeficientes de transferencia del depósito a la dieta para determinados alimentos puedan ser varias veces mayores que los valores correspondientes en las zonas templadas, parece poco probable que los niveles de contaminación en los componentes de la dieta del grupo II superen con mucho a los observados en el grupo I *a*). Si se deja un margen para tener en cuenta la diversa composición de la dieta, el supuesto más pesimista es el de que los niveles en la dieta completa serán, a lo sumo, tan altos como los observados en las poblaciones de Europa oriental. El Comité cree, por consiguiente, que los compromisos de dosis calculados para el estroncio 90 y el cesio 137 depositados internamente en la zona templada septentrional pueden tomarse con razonable seguridad como límites máximos para la población del grupo II.

235. Los cálculos de la dosis por unidad de depósito debida a fuentes externas se basan en medidas y parámetros apropiados a la zona templada septentrional y pueden ser demasiado bajos para las poblaciones que viven en otras zonas a causa del distinto efecto protector de diversos modos de vida. No obstante, el error máximo debido a este efecto no puede superar a un factor de dos y, ya que no se dispone de datos exactos, se supondrá para los fines de este documento, como en informes anteriores, que el compromiso de dosis debido a fuentes externas es proporcional al depósito integrado.

236. El promedio mundial de compromisos de dosis procedente de fuentes externas se calcula, por tanto, del modo siguiente. La distribución de la población mundial y de la precipitación radiactiva según la latitud aparece en el cuadro XVII, a partir del cual se ha calculado que el depósito medio sobre la superficie terrestre es de 26 mCi Km^{-2}. Como el factor de ponderación demográfica Z es de 1,56 (cuadro XVIII), el depósito promedio de estroncio 90 ponderado según la población es de 40 mCi Km^{-2} y el de cesio 137, luego de aplicarse la relación 1,6 (párrafo 10), de 64 mCi Km^{-2}. Empleando los mismos factores que se indican en el párrafo 227, esto corresponde a un compromiso de dosis procedente del cesio 137 externo de 23 milirrads. Se supone que el compromiso de dosis correspondiente debido a los radionúclidos de período corto también es de 23 milirrads (párrafo 230).

237. Se supone que los compromisos de dosis de la población mundial debidos al carbono 14, al estroncio 90 y al cesio 137 depositados internamente son los mismos que los calculados para la zona templada septentrional (párrafos 222 a 228). Como se advierte en el párrafo 234, se considera que las dosis obtenidas para el estroncio 90 y el cesio 137 representan los límites máximos de los compromisos de dosis para las poblaciones que viven fuera de la zona templada septentrional.

238. En el cuadro XIX se resumen los compromisos de dosis calculados para las zonas templadas septentrional y meridional, lo mismo el promedio mundial, ponderado según la población.

CUADRO I. DEPÓSITO ANUAL Y ACUMULATIVO MUNDIAL DE Sr^{90} [44]

(*Valores en megacurios*)

	Depósito anual			*Depósito acumulativo*		
	Hemisferio norte	*Hemisferio sur*	*Total*	*Hemisferio norte*	*Hemisferio sur*	*Total*
Antes de 1958.				1,7	0,6	2,3
1958.....	0,74	0,31	1,05	2,39	0,83	3,22
1959.....	1,10	0,19	1,29	3,41	0,99	4,40
1960.....	0,26	0,17	0,43	3,59	1,14	4,73
1961.....	0,35	0,19	0,54	3,84	1,28	5,12
1962.....	1,45	0,31	1,76	5,16	1,55	6,71
1963.....	2,62	0,33	2,95	7,62	1,84	9,46
1964.....	1,66	0,44	2,10	9,06	2,21	11,27
1965.....	0,78	0,36	1,14	9,61	2,51	12,12
1966.....	0,33	0,21	0,54	9,70	2,65	12,35
1967.....	0,17	0,11	0,28	9,62	2,69	12,31

CUADRO II. INVENTARIO DEL ESTRONCIO 90^{54}

(Valores en megacurios)

	1963			1964			1965			1966			1967			
	Mar.	*Jul.*	*Nov.*	*Mar.*	*Jul.*	*Nov.*	*Mar.*	*Jul.*	*Nov.*	*Mar.*	*Jul.*	*Oct.*	*En.*	*Abr.*	*Jul.*	*Oct.*
Estratosfera	6,5	5,1	3,8	3,0	2,1	1,7	1,3	0,9	0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4
Troposfera	0,5	0,2	0,2	0,4	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0
Precipitación local	2,4	2,4	2,4	2,3	2,3	2,3	2,3	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	2,1	2,1	2,1
Precipitación mundial	7,2	8,7	9,4	9,9	10,9	11,2	11,5	11,9	12,1	12,2	12,3	12,3	12,3	12,4	12,4	12,4
TOTAL	16,6	16,4	15,8	15,6	15,6	15,3	15,3	15,1	15,2	15,1	15,1	14,9	14,7	14,8	14,9	14,9
Cantidad corregida para tener en cuenta la desintegración hasta marzo de 1963	16,6	16,5	16,1	16,0	16,1	15,9	16,1	16,0	16,3	16,3	16,4	16,3	16,2	16,3	16,6	16,7

CUADRO III. Sr^{90} Y Cs^{137} EN LA LECHE

Región o país	*Relación Sr^{90}/Ca ($pCi\ g^{-1}$)*				*Concentración de Cs^{137} ($pCi\ l^{-1}$)*				*Referencias*
	1965	*1966*	*1967*	*1968*	*1965*	*1966*	*1967*	*1968*	
Argentina	6,5	5,2	5,2	3,8	20	21	11	10	15
Australia	9,2	7	5,3		47	28	20	15	247-250
Austria	31	23			138	70			212,236
Bélgica	19	13			73	36			214
Canadá	19	13	10	8	108	51	33	25	215-219
Checoslovaquia	18	16							220
Dinamarca	17	12	8		56	26	14		124,221,222
Estados Unidos	14	11	9		57	29	16		240
Alaska	14	12	6		57	34	20		186
Ciudad de Nueva York	19	12	10	9					241
Chicago	12	9	8						240
Hawaii	7	4,3	3		50	25	9		240
San Francisco	9								240
Finlandia	18	13	10	9	190	143	106	78	208,209
Francia	28	21	17	14	115	58	29		225,226
	30		15	12	130		34	24	227
Groenlandia	Leche en polvo importada de Dinamarca								205-207
India	11	11			24				246,251
Islandia	80				750				210
Islas Feroe	115	73	51		1.100	800	586		202-204
Israel	3,3	2,3	2,0		25	14	11		228,229
Italia	19	13			140	80			230
Jamaica	11	9			270	200	184		240
Japón	15	11				56			231,232
México	1,5				55				245
Noruega	40	28	16	11	360	234	181	146	211
Nueva Zelandia	12	7,9	6,4	5,2	60	40	31	23	25
Países Bajos	17	15	9		107	43	37		233
Panamá	4,9	4			37	21	22		240
Puerto Rico	8	6	4		42	21	14		240
Reino Unido	19	12	9		98	46	20		65,238
República Arabe Unida	15	13		6					242-244
República Federal de Alemania	24	16	12		107	61			223,224
República Socialista Soviética de Ucrania	10	8							237
Suecia		18	13	10	117	71	46	40	234,235
Suiza	39	28	15		69	28	15		236
Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	16	12	8		78	56			127,239
	20	16	13		215	90	51		185
Venezuela	4,3	4			20	14	9		240

CUADRO IV. Sr^{90} Y Cs^{137} EN TODOS LOS ALIMENTOS

Región, zona o país	Relación Sr^{90}/Ca (pCi/g^{-1}) 1965	1966	1967	1968	Cs^{137}—Absorción diaria ($pCi/día^{-1}$) 1965	1966	1967	1968	Referencias
HEMISFERIO SEPTENTRIONAL									
Austria	40	23			231	135			221,236
Dinamarca	23	14	10		193	79	44		124,221,222
Estados Unidos de América	22	16	12		105	55	30		240
Alaska	29	29	16		140				240
Ciudad de Nueva York	24	18	17	14	170				241
Chicago	19	15	12		130				254,255
Hawaii	21	10	6		65	65	35		240
San Francisco	11	6	5,5	4,3	108				241
Finlandia	34	21			340	260			28
Francia									
París	30	22	19	17					227
Sudeste	34	27	22	18					227,252
Groenlandia	27	15	9		194	89	297		205-207
India (Tarapur)	24				35				251
Islas Feroe	56	33	22		880	500	480		202-204
Israel	22				92				253
Japón (zonas urbanas)	25	24	18		34	18	14		257
Noruega	54	38			660	420			28
Países Bajos	29	21	12		160	87	47		233
Reino Unido	18	Estudio suspendido			106				256
República Arabe Unida		45		13					242,244
República Federal de Alemania	36	29	25		132	84			223,224
República Socialista Soviética de Ucrania	57	42			221				127
Suecia	32	22			221	132			28
Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	63	40	28		236	147			127,128
HEMISFERIO MERIDIONAL									
Argentina	9	7	7	5			24	18	15
Australia	11	7	6						249

CUADRO V. RELACIÓN Sr^{90}/Ca EN EL HUESO HUMANO

(El número de muestras se indica entre paréntesis)

Región o país	*Año*	*Neonato y/o mortinato*	*0-1 año*	*1 año*	*2 años*	*3 años*	*4 años*	*5-19 años*	*>19 años*	*Tipo de hueso (adultos)*	*Referencias*
					HEMISFERIO BOREAL						
Canadá	1965	2,9 (10)	7,4 (77)	8,6 (16)	10,0 (17)	7,5 (23)	6,3 (16)	4,0 (103)	3,1 (71)	V[a]	260
	1966	3,2 (20)	5,7 (151)	6,4 (32)	7,1 (28)	7,0 (17)	5,5 (18)	4,7 (125)	2,6 (15)	V	272
	1967	2,8 (9)	4,0 (141)	5,4 (44)	5,2 (35)	6,2 (20)	5,0 (15)	3,8 (138)	2,6 (59)	V	272
Checoslovaquia	1965	4,0 (37)	5,0 (51)	6,9 (10)	3,5 (5)	4,2 (8)	5,5 (3)	4,8 (56)	2,2 (141)	V	220
	1968								1,7 (54)	V	73
Dinamarca	1965	2,9 (14)				6,6 (25)		4,1 (31)	2,7 (23)	V	221
	1966	1,9 (19)	2,9 (34)	2,6 (2)	3,3 (3)	4,6 (2)	4,4 (2)	3,5 (35)	2,6 (32)	V	222
	1967	1,8 (22)	–			2,7 (32)		2,5 (31)	2,1 (42)	V	124
	1968	1,2 (10)				2,5 (51)		2,3 (19)	1,9 (34)	V	58
Estados Unidos											
Ciudad de Nueva York, N.Y.	1965	2,8 (6)	5,0 (5)	7,0 (3)	7,2 (2)	6,7 (6)	4,1 (2)	3,5 (39)	2,1 (16)	V	268
	1966		4,3 (80)	7,0 (2)	6,2 (3)		5,0 (1)	3,3 (19)	2,1 (22)	V	269
	1967		4,1 (9)	3,2 (5)	3,2 (5)	3,2 (3)	4,0 (4)	2,9 (31)	1,9 (54)	V	270
	1968		3,3 (8)	3,6 (4)				3,1 (42)	1,9 (33)	V	243
San Francisco, Cal.	1965	1,6 (13)	3,3 (13)	3,8 (6)	3,1 (1)	3,0 (3)	1,8 (5)	1,7 (19)	1,2 (30)	V	268
	1966	1,2 (18)	2,3 (14)	3,1 (4)	3,8 (2)	2,9 (4)	2,7 (3)	1,6 (16)	1,2 (9)	V	269
	1967	0,9 (27)	1,6 (19)	1,7 (3)		1,5 (2)	1,9 (2)	1,4 (11)		V	270
	1968	0,7 (20)	1,8 (1)	1,7 (5)				1,4 (14)	1,2 (23)	V	243
Todas las regiones	1965		3,9 (22)	4,1 (12)	4,8 (18)	4,3 (15)	3,0 (14)	2,6 (155)	1,8 (60)	V	186
	1966		3,9 (6)	4,1 (14)	4,1 (15)	4,3 (16)	3,2 (16)	2,6 (193)	2,1 (61)	V	186
	1967		1,3 (5)	3,3 (9)	4,6 (7)	3,6 (12)	4,5 (2)	2,7 (93)	1,7 (40)	V	186

CUADRO V. RELACIÓN Sr^{90}/Ca EN EL HUESO HUMANO (*continuación*)

(*El número de muestras se indica entre paréntesis*)

Región o país	*Año*	*Neonato y/o mortinato*	*0-1 año*	*1 año*	*2 años*	*3 años*	*4 años*	*5-19 años*	*>19 años*	*Tipo de hueso (adultos)*	*Referencias*
Finlandia	1965	4,8 (1)				5,1 (19)		2,9 (41)	0,65 (47)	T[b]	258
	1966	2,1 (2)				4,1 (22)		2,4 (46)	0,65 (78)	T	258
	1968	1,7 (10)				2,1 (14)		2,4 (23)	0,72 (131)	T	258
Francia	1965	2,92 (32)	6,8 (47)			7,6 (13)		3,3 (35)	2,2 (69)	V	179
	1966	2,21 (21)	4,8 (46)			5,3 (13)		3,2 (56)	2,1 (56)	V	179
Japón	1965	2,2 (12)				5,1 (13)		2,5 (27)	1,0 (20)	R[e]	262
	1966	1,9 (8)				3,3 (35)		2,1 (27)	0,8 (23)	R	262
Noruega	1965	5,4 (20)	11,4 (11)			11,8 (3)		7,4 (9)			259
	1966	3,0 (22)	6,3 (10)			10 (9)		5,6 (9)	3,1 (4)	V	259
	1967	2,8 (17)	4,4 (14)			6,5 (10)		5,7 (8)	4,3 (10)	V	259
	1968	2,9 (34)	4,2 (9)			6,2 (5)		5,0 (9)	3,7 (10)	V	259
Polonia	1965		6,8 (4)	4,0 (8)			3,5 (3)	5,4 (4)	2,5 (23)	V	263
	1966		5,0 (6)	6,1 (2)				4,1 (3)	2,9 (67)	V	263
Reino Unido	1965	2,5 (101)	7,1 (86)	9,1 (11)	6,1 (8)	6,8 (8)	4,5 (5)	2,7 (58)	0,9 (23)	F[d]	264
	1965	3,0 (2)				6,8 (20)		3,2 (5)	1,9 (48)	V	264
	1966	2,2 (90)	4,9 (74)	6,5 (8)	5,6 (6)	4,8 (9)	4,8 (7)	2,6 (74)	2,2 (53)	V	264
	1967	2,2 (87)	3,3 (60)	4,8 (12)	4,1 (7)	2,3 (1)	3,2 (6)	2,1 (74)	1,6 (108)	V	266
República Federal de Alemania	1965	2,5 (92)	6,2 (10)			5,5 (9)		2,7 (13)	1,1 (43)	T	261
	1966	2,1 (76)	5,5 (4)			5,1 (9)		2,7 (14)	1,0 (47)	T	261
	1967	1,5 (116)	2,9 (15)			3,6 (9)		2,9 (36)	0,9 (62)	T	261

Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	1965	3,5 (99)	5,0 (39)			5,8 (16)		3,7 (1.559)	1,6 (546)	Normalizado para todo el esqueleto[e]		178
	1966	2,5 (132)	4,1 (81)			5,5 (48)		4,0 (1.389)	1,6 (1.032)			178
	1967	2,0 (94)	3,0 (51)			4,3 (45)		2,5 (416)	1,6 (266)			178
	1968	1,7 (37)	2,6 (7)			3,7 (16)		2,10 (871)	1,0 (165)			178
					HEMISFERIO AUSTRAL							
Argentina (región litoral)	1965	1,6 (12)	2,0 (39)	2,3 (8)	2,0 (5)	1,7 (4)		1,5 (12)				15
	1966	1,4 (26)		2,0 (10)	2,2 (13)	2,0 (12)		1,5 (16)	1,6 (10)			15
	1967	1,5 (21)	2,1 (30)	2,0 (16)	2,7 (13)	1,6 (15)		1,7 (37)				15
	1968	1,4 (48)	1,5 (49)	1,8 (15)	2,1 (10)	1,9 (15)		1,8 (42)				15
Australia	1965	1,4 (53)	2,8 (121)	3,4 (23)	2,8 (13)	2,3 (11)	2,5 (9)	1,5 (102)	0,95 (460)	V		247
	1966	1,5	2,0 (171)	2,5 (14)	2,7 (16)	2,5 (7)	2,3 (10)	1,5 (78)	1,0 (381)	V		248
	1967	1,0 (65)	1,3 (120)	1,7 (18)	2,2 (8)	1,8 (8)	1,7 (9)	1,5 (65)	1,0 (276)	V		249

[a] V — Vértebras.
[b] T — Tibias.
[c] C — Costillas.
[d] F — Fémures.
[e] Los valores correspondientes a las vértebras de adultos (Moscú) para los años 1965 a 1968, fueron 3,1; 2,7; 2,3 y 1,8 pCi $(gCa)^{-1}$, respectivamente.

CUADRO VI. CARGAS CORPORALES DE Cs^{137}

(pCi $(gK)^{-1}$)

A. Carga corporal

B. Relación entre valores de los Estados Unidos y valores locales (ajustados, cuando corresponde, al promedio de adultos, suponiendo que la relación media entre los valores en varones y en mujeres es 1,3)

Región, zona o país	*Latitud*	*Sexo*		*1956*	*1957*	*1958*	*1959*	*1960*	*1961*	*1962*	*1963*	*1964*	*1965*	*1966*	*1967*	*1968*	*Referencias*
								HEMISFERIO BOREAL									
Promedio en los Estados Unidos[a]	30-50°N	MF	A	31,5	36,5	47,0	57,0	48,0	32,5	43,0	79,5	140,0	111,5	69,0	41,0		109
Bélgica	~ 50°N	MF	A					50	33	38	95	158	135	87	50	29	273
			B					1,04	1,02	0,91	1,20	1,13	1,21	1,26	1,22		
Canadá (Ottawa)	~ 45°N	MF	A										170				274
			B										1,52				
Dinamarca	55-60°N	MF	A									185	168	107	74	46	127
			B									1,32	1,51	1,54	1,81		
Finlandia	~ 60°N	MF	A								152	211	188	150			275-277
			B								1,91	1,51	1,69	2,18			
Francia	~ 50°N	MF	A								118	227	194				278
			B								1,48	1,62	1,74				
Israel	~ 35°N	M	A													48	279
Italia	40°N	MF	A								107						280
			B								1,35						
Japón	30-45°N	M	A									93	77	54			281-282
			B									0,58	0,60	0,68			
Noruega	~ 60°N	MF	A										430	290			28
			B										3,85	4,20			
Polonia	50-55°N	MF	A								157	164	185		71		263,283
			B								1,98	1,17	1,66		1,73		
Reino Unido	50-60°N	MF	A	32	37	48	58	49	36	35	81	155	150	77	38		285,290
			B	1,02	1,01	1,02	1,02	1,02	1,11	0,81	1,02	1,11	1,35	1,11	0,93		
Reino Unido	50-60°N	F	A			55	57	50	33	44	92	149	109	60	33		118
			B			1,32	1,13	1,17	1,15	1,15	1,31	1,21	1,10	0,99	0,92		
Reino Unido	50-60°N	M	A										148	89	45		118
			B										1,16	1,12	0,96		
República Arabe Unida	~ 30°N		A												23,5	14,5	288
República Federal de Alemania	47-55°N																
Karlsruhe		MF	A							28	75	151	114	83	49		117
										0,65	0,94	1,08	1,08	1,20	1,20		
Nordrhein-Westfalen												249	186	128	76		117
												1,55	1,45	1,62	1,64		
Suecia	~ 60°N		A				74	68	54	45	111	205	187	139	107	74	284,285
			B				1,30	1,42	1,66	1,05	1,40	1,46	1,68	2,02	2,61		
Suiza	~ 5	MF	A									185	161	92	50		116
			B									1,32	1,44	1,33	1,22		

Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas													
Moscú	~ 55°N	M	A										
			B	181 2,28	258 1,84								286
Leningrado		MF	A										
			B	145 1,83	174 1,24	142 1,27	92 1,33	68 1,66					115,287
Regiones subárticas[b]													
Alaska (Paso de Anaktuvuk)	65-70°N	M	A	3.000	4.500	9.100	6.600	4.900	4.300				291,292
Canadá	60-70°N												
(Esquimales del Artico oriental)		M	A					5.800					293
(Esquimales del Artico central)		M	A						11.000				293
Finlandia	65-70°N												
(Criadores de renos, Laponia)		M	A	3.600	4.600	8.900	10.300	8.900	6.300	5.900			131
Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	65-70°N												
(Criadores de renos, distrito de Nenets)		M	A				11.000						132
Hemisferio austral													
Argentina	30-40°S		A					31	20	16			15
Australia	30-40°S		A				65	42	37	18			294

[a] Las cargas corporales medias para los años 1953, 1954, 1955 fueron de 2,0; 7,0 y 14,5 pCi $(gK)^{-1}$.
[b] Valores promedio desde la primavera hasta el verano para los grupos que se alimentan principalmente de carne de reno o caribú.

CUADRO VII. I^{131} EN LA LECHE Y DOSIS A LA TIROIDES

Región, zona o país	Integral de tiempo de la concentración de I^{131} en la leche ($pCi/día^{-1}$) 1966	1967	1968	Dosis recibidas por la tiroides de niños (mrad) 1966	1967	1968	Referencias
Archipiélago de la Sociedad (Papeete, Taití)					55		295
Argentina							
Bariloche	7.602	1.392		88	16		15
Buenos Aires	26.995	4.346	2.477	312	50	29	15
Salta	15.028	1.800		174	21		15
Australia							
Malanda (máximo)	11.000	10.360	4.540	127	120	53	22
Hobart-Launceston (mínimo)	1.500	380	790	17	4	9	22
Colombia (Bogotá)	400			5	5	<10	14,295
Chile (Santiago)	4.000			46	9	<10	14,295
Ecuador (Quito)	2.500			29		<10	14,295
Islas Viti (Suva)	12.600–15.000			146–174			23
Madagascar (Diego Suárez)	1? 300		6.500	150	22	80	14,295
Nueva Zelandia	1.000			12			23
Perú							
Lima	6.000		4.000	70	23	50	14,295
Tacna						120	
Samoa Occidental (Apia)	>7.300			>84			23

CUADRO VIII. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL Sr^{90} EN ESQUELETOS DE ADULTOS

A: Las muestras no siempre se han tomado de los mismos individuos

Fecha	Vértebras / Todo el esqueleto	Costillas / Todo el esqueleto	Diáfisis del fémur / Todo el esqueleto	Vértebras / Costillas	Vértebras / Diáfisis del fémur	Número de muestras	Referencias
1956	3,4	1,5	0,8	2,3	4,3	2	177
1957	1,8	1,1	0,5	1,6	3,6	9	177
1958/1959	2,1	1,4	0,45	1,5	4,7	59	177
1959	—	—	—	2,1	5,6	11	296
1961	—	—	—	1,6	3,1	4	296
1963	—	—	—	1,4	—	A	179
1963	1,5	1,0	0,5	1,5	3,1	A	74
1964	—	—	—	1,4	—	A	179
1965	—	—	—	1,7	—	A	179
1965	—	—	—	1,7	4,7	A	74
1966	—	—	—	1,4	—	A	179
1967	1,9	0,75	0,6	2,5	2,9	40	74
1968	—	—	—	—	2,7	54	73

CUADRO IX. RELACIONES OBSERVADAS HUESO/ALIMENTOS

Región o país	Relación observada	Referencias
Australia	0,33	[a]
Canadá	0,24–0,26	305
Dinamarca	0,33	[b]
Estados Unidos	0,18	310
Chicago	0,15	312
Nueva York	0,17	312
San Francisco	0,22	312
Japón	0,13–0,16	306,307
Reino Unido	0,23–0,25	308,309
Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (Moscú)	0,20	88

[a] Calculada a partir de datos publicados en las referencias 247-249, 297-303.

[b] El estroncio estable en los alimentos según la referencia 176; en el hueso, según la referencia 304.

CUADRO X. RELACIÓN MEDIA ANUAL Sr^{90}/Ca EN LA LECHE POR PAÍSES O LOCALIDADES DE LA ZONA TEMPLADA SEPTENTRIONAL

	Región o país															
				Estados Unidos de América								*República Federal de*				
Año	*Canadá*[218]	*Checoslovaquia*[220]	*Dinamarca*[176]	*Todo el país*[186]	*Chicago*[313]	*Ciudad de Nueva York*[313]	*Salt Lake City*[186]	*Finlandia*[209]	*Francia*[314]	*Países Bajos*[187]	*Reino Unido*[188]	*Alemania*[117]	*RSS de Ucrania*[237]	*URSS Moscú*[36]	*Media*
1955	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	3	—	—	3,5
1956	—	—	—	—	—	—	—	-	—	—	6	4	—	—	5,0
1957	—	—	—	—	—	5	4	—	—	—	6	6	—	—	5,3
1958	—	—	—	—	7	8	4	—	—	—	7	5	—	—	6,2
1959	—	—	9	—	7	11	6	—	—	—	10	9	—	8	8,5
1960	—	—	4	—	8	8	6	7	—	—	6	7	—	6	6,5
1961	—	—	4	7	6	7	4	6	—	—	6	6	—	4	5,6
1962	—	—	12	11	9	12	8	13	—	9	12	11	—	13	11,0
1963	26	21	24	19	17	26	19	22	—	25	26	26	27	23	23,2
1964	28	20	25	19	16	23	23	23	—	22	28	27	20	18	22,5
1965	19	18	17	14	12	19	17	18	24	17	19	24	11	14	17,4
1966	13	12	12	11	9	12	10	13	19	15	12	16	9	15	12,7
1967	10	—	9	9	8	10	5	10	14	9	9	12	—	8	9,4
1968	8	—	—	—	—	—	—	9	12	—	—	—	—	—	—
													TOTAL, 1955–1967		137

[a] V — Vértebras.
[b] T — Tibias.
[c] C — Costillas.
[d] F — Fémures.
[e] Los valores correspondientes a las vértebras de adultos (Moscú) para los años 1965 a 1968, fueron 3,1; 2,7; 2,3 y 1,8 pCi $(gCa)^{-1}$, respectivamente.

CUADRO XI. RELACIÓN ENTRE LOS COCIENTES Sr^{90}/Ca EN TODOS LOS ALIMENTOS Y EN LA LECHE[236]

País	1963	1964	1965	1966	1967	Media de 1963-1967
Argentina	1,8	1,5	1,3	1,3	1,3	1,4
Australia	1,1	1,0	0,9	0,9	1,2	1,0
Dinamarca	1,3	1,7	1,3	1,2	1,2	1,4
Estados Unidos	1,2	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4
Finlandia	—	—	1,8	1,6	—	1,7
Francia	—	—	—	1,0	1,3	1,2
Noruega	—	—	1,3	1,3	—	1,3
Reino Unido	0,9	0,9	1,0	—	—	0,9
República Federal de Alemania	1,3	1,6	1,7	1,8	—	1,6
Suecia	—	—	1,4	1,5	—	1,5
Hawaii	1,6	2,2	3,5	2,1	2,0	2,3
India	—	—	—	3,6	—	3,6
Japón	2,1	2,2	2,3	2,3	—	2,2
Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas	2,3	3,1	3,7	3,0	—	3,0

CUADRO XII. CÁLCULO DEL P_{34} A PARTIR DE MEDICIONES ÓSEAS HECHAS EN AUSTRALIA[a]

Año (t)	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967
Promedio de la población:												
Relación Sr^{90}/Ca	,26	,28	,19	,30	,32	,63	,66	,76	,84	1,21	1,26	
Niveles integrados hasta el año $t-1$: G_{t-1}		,26	,54	,73	1,03	1,35	1,98	2,64	3,40	4,24	5,45	6,71
Niveles integrados de t a ∞: H_t	1,63	1,92	1,22	1,91	2,14	4,45	4,64	5,30	5,83	8,40	8,87	8,31
$G_{t-1} + H_t$	1,63	2,18	1,76	2,64	3,17	5,80	6,62	7,94	9,23	12,64	14,32	15,02
Nivel alimentario integrado hasta t	4,5	8,3	12,4	17,2	21,6	26,3	32,1	38,5	47,6	58,3	65,5	71,5
P_{34}	,36	,26	,14	,15	,15	,22	,21	,21	,19	,22	,22	,21

[a] Según datos de las referencias 247-249, 297-303.

CUADRO XIII. CÁLCULO DE P_{34} A BASE DE LOS NIVELES MEDIDOS EN LOS HUESOS EN LAS LATITUDES TEMPLADAS SEPTENTRIONALES[a]

Año (t)	*1954*	*1955*	*1956*	*1957*	*1958*	*1959*	*1960*	*1961*	*1962*	*1963*	*1964*	*1965*	*1966*	*1967*	*1968*
Relación media Sr^{90}/Ca en la población	0	0,17	0,28	0,44	0,65	0,79	1,01	1,21	1,32	1,73	2,88	3,33	2,78	2,32	1,92
Niveles integrados hasta el año $t-1$: G_{t-1}	0	0	0,17	0,45	0,89	1,54	2,33	3,34	4,55	5,87	7,60	10,48	13,81	16,59	18,91
Niveles integrados desde t hasta ∞: H_t	0	1,14	1,89	3,00	4,23	5,46	7,10	8,60	9,42	11,95	19,57	23,06	19,91	16,73	13,92
$G_{t-1} + H_t$	0	1,14	2,06	3,45	5,12	7,00	9,43	11,94	13,97	17,82	27,17	33,54	33,72	33,32	32,83
Niveles en la dieta[b] integrados hasta t	—	4,90	11,90	19,30	28,00	40,00	49,00	57,00	72,50	104,50	135,30	158,50	175,90	188,10	200,00
P_{34}	—	0,23	0,17	0,18	0,19	0,18	0,19	0,21	0,19	0,17	0,20	0,21	0,19	0,18	0,16

[a] Según los datos que aparecen en la figura 17.
[b] Los niveles en la dieta se han obtenido a partir de los niveles en la leche (cuadro X) multiplicados por 1,4.

CUADRO XIV. VALORES DE D_m/D_o[a] EN HUESOS CORTICALES Y HUESOS TRABECULARES DEL ESQUELETO DE ADULTOS[317]

			Hueso trabecular				*Hueso cortical*			
Grupo de huesos	*Base del cálculo*	*Parte del hueso considerada*	*Contribución trabecular*	D_m/D_o *media*	*Fracción medular,* f_m	$f_m D_m/D_o$	*Contribución cortical*	D_m/D_o *media*	*Fracción medular,* f_m	$f_m D_m/D_o$
Hueso ilíaco	Hueso ilíaco	0,6	0,189	0,1134	0,287	0,0326	0,051	0,0306	0,287	0,0088
Escápulas										
Clavículas		0,4	0,114	0,0456		0,0131	0,072	0,0288		0,0083
Cráneo	Cráneo	1,0	0,120	0,1200	0,119	0,0143	0,272	0,2720	0,119	0,0324
Costillas	Costillas	1,0	0,138	0,1380	0,114	0,0157	0,136	0,1360	0,114	0,0155
Mandíbula										
Esternón										
Húmeros	Fémur	0,53	0,161	0,0853	0,057	0,0049	0	0	0,057	
Fémures		0,47	0,134	0,0630		0,0036	0,060	0,0282		0,0016
Vértebras	Vértebra lumbar	1,0	0,124	0,124	0,423	0,0525	0	0	0,423	0
Sacro										
					TOTAL	0,1367			TOTAL	0,0666

[a] D_o es la intensidad de dosis para una cavidad muy pequeña rellena de tejido. De ordinario se supone que es de 2,7 mrads/año por pCi $(gCa)^{-1}$. D_m es la intensidad media de dosis a la médula ósea. Por consiguiente, el factor de intensidad de dosis en la médula ósea debida al estroncio 90 en el hueso trabecular es de 0,1367 x 2,7 = 0,37 mrads/año por pCi $(gCa)^{-1}$ y el correspondiente al estroncio 90 en el hueso cortical es de 0,0666 x 2,7 = 0,18 mrad/año por pCi $(gCa)^{-1}$.

CUADRO XV. VALORES DE D_s/D_o[a] EN HUESOS CORTICALES Y HUESOS TRABECULARES EN EL ESQUELETO DE ADULTOS[317]

			Hueso trabecular				*Hueso cortical*			
Grupo de huesos	*Base del cálculo*	*Parte del hueso considerada*	*Contribución trabecular*	$\bar{D}_s/D_o$ *media*	*Fracción endóstea,* f_s	$f_s\bar{D}_s/D_o$	*Contribución cortical*	$\bar{D}_s/D_o$ *media*	*Fracción endóstea,* f_s	$f_s\bar{D}_s/D_o$
Hueso ilíaco	Hueso ilíaco	0,6	0,299	0,179	0,304	0,0545	0,051	0,0306	0,304	0,0093
Escápulas										
Clavículas		0,4	0,238	0,095		0,0288	0,072	0,0288		0,0088
Cráneo	Cráneo	1,0	0,200	0,200	0,140	0,0280	0,272	0,272	0,140	0,0381
Costillas	Costillas	1,0	0,229	0,229	0,134	0,0307	0,136	0,136	0,134	0,0182
Mandíbula										
Esternón										
Húmeros	Fémur	0,53	0,284	0,150	0,060	0,0090	0	0	0,060	0
Fémures		0,47	0,256	0,120		0,0072	0,060	0,0282		0,0017
Vértebras	Vértebra lumbar	1,0	0,258	0,258	0,362	0,0934	0	0	0,362	0
Sacro										
					TOTAL	0,2516			TOTAL	0,0761

[a] D_o es la intensidad de dosis para una cavidad muy pequeña rellena de tejido. Se supone de ordinario que es de 2,7 mrads/año por pCi $(gCa)^{-1}$. D_s es la intensidad media de dosis para los tejidos del endostio sobre la superficie de la trabécula. Por consiguiente, el factor de intensidad de dosis para las células que recubren la superficie ósea debida al estroncio 90 en el hueso trabecular es de 0,2516 x 2,7 = 0,68 mrads/año por pCi $(gCa)^{-1}$ y el procedente del estroncio 90 en el hueso cortical es 0,0761 x 2,7 = 0,21 mrads/año por pCi $(gCa)^{-1}$.

CUADRO XVI. FACTORES DE CONVERSIÓN DE LA DOSIS AÉREA PARA UNA FUENTE PLANA[138]

Núclido	Cs^{137}	Ce^{144}	Ru^{106}	Sb^{125}	Mn^{54}	Zr^{95}	Ba^{140}	Ce^{141}	Ru^{103}
Factor de conversión de la intensidad de dosis $K_i B_i$[a] mrad/año por mCi Km^{-2}.	0,079	0,006	0,032	0,063	0,109	0,358	0,349	0,009	0,073
Vida media T_{mi} años.....	44,0	1,13	1,44	3,90	1,24	0,257	0,051	0,129	0,157
$K_i B_i T_{mi}$.....	3,48	0,007	0,05	0,25	0,14	0,09	0,02	0,001	0,011

[a] Los factores de conversión incluyen las contribuciones a la dosis de los núclidos hijos.

CUADRO XVII. POBLACIÓN LATITUDINAL Y DISTRIBUCIÓN DE LA PRECIPITACIÓN RADIACTIVA[50, 315]

Latitud	*Superficie* (Mm^2)	*Población* (%)	*Depósito total de Sr^{90} 1964–1967* ($mCi\ km^{-2}$)	*Depósito acumulativo de Sr^{90} hasta 1967* ($mCi\ km^{-2}$)	*Depósito total de Sr^{89} de 1966 a mediados de 1968* ($mCi\ km^{-2}$)
70-80°N.....	11,6				1,7
60-70°N.....	18,9	0,4	8,8	26,1	3,5
50-60°N.....	25,6	11,9	18,9	63,8	4,9
40-50°N.....	31,5	17,7	20,1	66,6	10,5
30-40°N.....	36,4	23,4	14,6	42,4	9,2
20-30°N.....	40,2	25,2	11,1	34,0	7,6
10-20°N.....	42,8	8,4	8,9	9,1	4,2
0-10°N.....	44,1	4,0	5,7	4,7	5,6
0-10°S.....	44,1	4,2	3,5	9,4	3,8
10-20°S.....	42,8	1,7	2,9	6,4	14,1
20-30°S.....	40,2	1,5	5,1	8,1	30,7
30-40°S.....	36,4	1,4	6,2	13,6	19,7
40-50°S.....	31,5	0,1	7,6	13,6	11,9
50-60°S.....	25,6				1,8

CUADRO XVIII. CÁLCULOS DEL FACTOR Z

		Sr^{90}, 1964–1967	*Sr^{90}, acumulativo hasta 1967*	*Sr^{89}, de 1966 a mediados de 1968*
	Depósito medio, $\bar{F}$ (mCi km^{-2})	11,5	42,0	6,3
Hemisferio	$\Sigma N_i F_i / \Sigma N_i$	14,3	42,8	7,8
boreal	Z	1,24	1,02	1,24
	Depósito medio, $\bar{F}$ (mCi km^{-2})	4,4	9,0	12,3
Hemisferio	$\Sigma N_i F_i / \Sigma N_i$	4,2	9,3	12,9
austral	Z	0,95	1,04	1,04
	Depósito medio, $\bar{F}$ (mCi km^{-2})	7,9	25,5	9,3
Mundial	$\Sigma N_i F_i / \Sigma N_i$	13,4	39,8	8,3
	Z	1,69	1,56	0,89

CUADRO XIX. COMPROMISOS DE DOSIS DEBIDOS A LOS ENSAYOS NUCLEARES REALIZADOS ANTES DE 1968

Tejido	Fuente de radiación			Compromisos de dosis (mrad)			
				Cálculos actuales			Cálculos para 1966
				Zona templada septentrional	Zona templada meridional	Todo el mundo	Todo el mundo
Gónadas	Externa	De período corto		36	8	23	23
		^{137}Cs		36	8	23	25
	Interna	^{137}Cs		21	4	21[a]	15
		^{14}C[b]		13	13	13	13
			TOTAL[c]	110	33	80	76
Células que recubren las superficies óseas	Externa	De período corto		36	8	23	23
		^{137}Cs		36	8	23	25
	Interna	^{90}Sr		130	28	130[a]	156
		^{137}Cs		21	4	21[a]	15
		^{14}C[b]		16	16	16	20
		^{89}Sr		<1	<1	<1	0,3
			TOTAL[c]	240	66	220	240
Médula ósea	Externa	De período corto		36	8	23	23
		^{137}Cs		36	8	23	25
	Interna	^{90}Sr		64	14	64[a]	78
		^{137}Cs		21	4	21[a]	15
		^{14}C[b]		13	13	13	13
		^{89}Sr		<1	<1	<1	0,15
			TOTAL[c]	170	51	140	150

[a] Se considera que los compromisos de dosis debidos al Sr^{90} y al Cs^{137} depositados internamente que se dan para la zona templada septentrional representan los límites máximos de los compromisos de dosis correspondientes para la población mundial.

[b] Como en los informes de 1964 y 1966, para el C^{14} se dan únicamente las dosis acumuladas hasta el año 2000; para entonces, las dosis de otros núclidos habrán sido esencialmente administradas en su totalidad. El compromiso de dosis total para las gónadas y médula ósea debido al C^{14} procedente de los ensayos realizados hasta fines de 1967, es de unos 180 mrads, y el correspondiente a las células que recubren las superficies óseas es de unos 230 mrads.

[c] Los totales se han redondeado a dos cifras significativas.

REFERENCIAS

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
2. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the third nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 11 (May 1966) and No. 12 (Aug. 1966).
3. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the fourth nuclear test by the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 13: 8-18 (Nov. 1966).
4. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the fifth nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 14: 11-25 (Feb. 1967).
5. National Institute of Radiological Sciences, Japan, The special edition of survey results on the first to fifth nuclear explosion tests carried out by the People's Republic of China Radioactivity Survey Data in Japan No. 16 (Aug. 1967).
6. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the sixth nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 17: 23-30 (Nov. 1967).
7. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Data of the seventh nuclear test of the People's Republic of China. Radioactivity Survey Data in Japan No. 18: 23-31 (Feb. 1968).
8. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 7: 517-524 (1966).
9. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 8: 162-172 (1967).
10. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 8: 282-289 (1967).
11. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radioactivity in airborne particulates and precipitation. Radiological Health Data and Reports 9: 225-232 (1968).
12. Cambray, R. S., E. M. R. Fisher, W. L. Brooks *et al.*, Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1967. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-R 5575; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1211.
13. Cambray, R. S., E. M. R. Fisher, W. L. Brooks *et al.*, Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1968. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-R 5899; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1240.
14. République française, Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie — juin-décembre 1966; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1146.
15. Beninson, D., Personal communication.
16. Van As, D., J. K. Basson, Fallout over South Africa from nuclear weapons tested by France in 1966. Health Physics 14: 307-310 (1968).
17. Gibbs, W. J., D. J. Stevens, E. W. Titterton, Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France during July 1966. Nature 212: 1562-1564 (1966); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1131.
18. Gibbs, W. J., Moroney, D. J. Stevens *et al.*, Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia during June and July 1967. The Australian J. Sci. 30: 217-226 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC. 82/G/L. 1215.
19. Gibbs, W. J., J. R. Moroney, D. J. Stevens *et al.*, Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia from July to October 1966. The Australian J. Sci. 29: 407-417 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1154.
20. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, Iodine-131 levels in milk in Australia during the period July-December 1966. The Australian J. Sci. 29: 402-405 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1156.
21. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, Iodine-131 concentrations in Australian milk resulting from the 1967 French nuclear weapon tests in Polynesia. The Australian J. Sci. 30: 223-226 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1214.
22. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, Iodine-131 concentrations in Australian milk resulting from the 1968 French nuclear weapon tests in Polynesia. Manuscript (1969).
23. National Radiation Laboratory, New Zealand, Environmental radioactivity in New Zealand. Quarterly report October-December 1966 and Annual summary. Report N.R.L.-F 23 (1967).
24. National Radiation Laboratory, New Zealand, Environmental radioactivity in New Zealand. Annual summary 1967. Report N.R.L.-F 28 (1968).

25. National Radiation Laboratory, New Zealand, Environmental radioactivity in New Zealand, Annual summary 1968. Report N.R.L.-F 33 (1969).

26. Kauranen, P., A. Kulmala, R. Mattsson, Fission products of unusual composition in Finland. Nature 216: 238-241 (1967).

27. Persson, G., Fractionation phenomena in activity from an underground nuclear explosion. Health Physics 16: 515-523 (1969).

28. Hvinden, T., A. Aarkrog, O. Castrén *et al.*, The fallout situation in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1965-1966. Report from a meeting of Scandinavian experts on radiation protection. Helsinki, May 11-12 (1967). National Institute of Radiation Protection, Stockholm, report SSI: 1967-035 (Aug. 1967).

29. Koch, J., A preliminary report on the B-52 accident in Greenland on January 21, 1968, pp. 39-45 *in* Proceedings of a Symposium: Strahlenschutz der Bevolkerung bei einer Nuklearkatastrofe, Interlaken, 1968.

30. Feely, H. W., D. Katzman, C. S. Tucek, Sixteenth progress report on Project Stardust. Defense Atomic Support Agency report DASA 1905 (1966). Isotopes, Inc.

31. Fabian, P., W. F. Libby, C. E. Palmer, Stratospheric residence time and interhemispheric mixing of strontium 90 from fallout in rain. J. Geophysical Res. 73: 3611-3616 (1968).

32. Krey, P. W., Stratospheric inventories, 1967-1968, pp. I-247-258 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-197, 1 July 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.

33. Krey, P. W., Personal communication.

34. Hardy, E., N. Chu, The ratio of Cs^{137} to Sr^{90} in global fallout, pp. I-6-9 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-182, 1 July 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.

35. Cambray, R. S., E. M. R. Fisher, W. L. Brooks *et al.*, Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1966. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-R 5260; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1128.

36. Зыкова, А. С., Е. Л. Телушкина, В. П. Рублевский и др., Содержание стронция-90 и цезия-137 в некоторых объектах внешней среды и в организме людей в 1958-1967 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1248.

37. Feely, H. W., P. E. Biscaye, B. Davidson *et al.*, Eleventh progress report on Project Stardust. Defense Atomic Support Agency report DASA 1821 (1966). Isotopes, Inc.

38. Nydal, R., Further investigation on the transfer of radiocarbon in nature. J. Geophysical Res. 73: 3617-3635 (1968).

39. Harley, J. H., Possible Pu^{238} distribution from a satellite failure, pp. 138-142 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-149; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 971.

40. Krey, P. W., Atmospheric burnup of a plutonium-238 generator. Science 158: 769-771 (1967).

41. Volchok, H. L., The anticipated distribution of Cd-109 and Pu-238 (from SNAP-9A) based upon the Rh-102 tracer experience, pp. 312-331 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-165; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1058.

42. Telegadas, K., The seasonal stratospheric distribution of plutonium-238 and strontium-90, March through November 1967, pp. I-2-16 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-204; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1241.

43. Volchok, H. L., Fallout of Pu-238 from the SNAP-9A burnup. IV. pp. I-5-13 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-207; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.

44. Volchok, H. L., Worldwide deposition of Sr-90 through 1967, pp. I-2-13 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-200; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1235.

45. Hardy, E., Sr^{89} to Sr^{90} ratios in monthly fallout: some qualitative observations, pp. I-28-31 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-200; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1235.

46. Gustafson, P. F., D. M. Nelson, S. S. Brar, Possible evidence of radioactivity from southern hemisphere nuclear tests in surface air over the Central United States, pp. I-75-77 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 204, 1 January 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1241.

47. Пудовкина, И. Б., Сравнение результатов измерений атмосферных выпадений стронция-90 в разных странах. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1202.

48. Hardy, E., R. S. Cambray, Exchange of fallout collectors between the UKAERE and HASL, pp. I-259-265 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-197; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.

49. Volchok, H. L., Has the HASL ion-exchange column been seriously in error? pp. I-2-16 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-193; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1217.

50. Meyer, M. W., J. S. Allen, L. T. Alexander *et al.*, Strontium-90 on the earth's surface. IV. United States Atomic Energy Commission report TID-24341 (1968).

51. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly

document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966. Annex B, paragraphs 39-61.

52. Bowen, V. T., V. E. Noshkin, Fallout strontium 90 in Atlantic Ocean surface waters, pp. I-2-65 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 197, 1 July 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.

53. Bowen, V. T., V. E. Noshkin, H. L. Volchok *et al.*, Strontium-90: Concentrations in surface waters of the Atlantic Ocean. Science 164: 825-827 (1969).

54. Volchok, H. L., The global Sr-90 inventory, pp. I-29-32 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 207, 1 April 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.

55. Alexander, L. T., Does salt water spray trap strontium 90 from the air? pp. I-21-24 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 181, 1 April 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1136.

56. Volchok, H. L., Ocean fallout — the Crater Lake experiment. J. Geophysical Res. In press.

57. Кароль, И. Л., Стратосферные выпадения радиоактивных продуктов ядерных взрывов на материки и океаны в умеренных широтах северных полушарий. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1249.

58. Aarkrog, A., Personal communication.

59. Porter, C. R., C. R. Phillips, M. W. Carter *et al.*, The cause of relatively high cesium-137 concentrations in Tampa, Florida, milk, pp. 95-101 *in* Radioecological Concentration Processes, Proceedings of an International Symposium held in Stockholm, April 25-29 (1966). Pergamon Press, N.Y., 1966.

60. Моисеев, А. А., И. Е. Мухин, Р. И. Погодин и др., Особенности миграции глобального цезия-137 из дерново-подзолистых песчаных почв по пищевым цепочкам в организм человека. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1187.

61. Hvinden, T., A. Lillegraven, Cesium-137 and strontium-90 in Norwegian milk 1960-1966. FFIF Intern report F-489 (1967).

62. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1967. Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Risö report No. 181.

63. Rosenstein, M., Milk surveillance. Radiological Health Data and Reports 9: 730-746 (1968).

64. Russell, R. S., ed., Radioactivity and Human Diet. Pergamon Press, Oxford, 1966.

65. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual report, 1967. Report ARCRL 18 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1228.

66. Nydal, R., Personal communication.

67. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N.Y., 1962.

68. Lindell, B., An approach to the question of computing doses and effects from fall-out. Health Physics 2: 341-365 (1960).

69. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.

70. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex B, paragraph 126. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.

71. International Commission on Radiological Protection, Report of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation (1959). Pergamon Press, N.Y., 1959.

72. Thurber, D. L., J. L. Kulp, E. Hodges *et al.*, Common strontium content of the human skeleton. Science 128: 256-257 (1958).

73. Klener, V., Personal communication.

74. Марей, А. Н., Б. К. Борисов, К обоснованию методов массового контроля за содержанием стронция-90 в организме взрослых людей. Институт Биофизики Министерства Здравоохранения СССР, М., 1968 г.

75. Müller, J., A. David, M. Rejshova *et al.*, Chronic occupational exposure to strontium-90 and radium-226. Lancet ii: 129-132 (1961).

76. Müller, J., V. Klener, R. Tuscany *et al.*, Study of internal contamination with strontium-90 and radium-226 in man in relation to clinical findings. Health Physics 12: 993-1006 (1966).

77. Wenger, P., K. Soucas, Recherches sur l'accumulation et la toxicité du radium et du radiostrontium dans le corps humain. III. Helvetica Chimica Acta XLVI: 479-482 (1963).

78. Rundo, J., Retention of the alkaline earths — strontium, pp. 30-31 *in* Health Physics and Medical Division Progress Report, January-December, 1967. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-PR/HPM 12 (1968).

79. Cohn, S. H., H. Spencer, J. Samachson *et al.*, The turnover of strontium-85 in man as determined by whole-body counting. Rad. Res. 17: 173-185 (1962).

80. Rundo, J., A. L. Lillegraven, Uptake and retention of radioactive strontium in normal subjects. British, J. Radiol. 39: 676-685 (1966).

81. Marshall, J. H., Theory of alkaline earth metabolism. J. Theoret. Biol. 6: 386-412 (1964).

82. Bryant, F. J., J. F. Loutit, The entry of strontium-90 into human bone. Proc. Royal Soc. B. 159: 449-465 (1964).

83. Rivera, J., J. H. Harley, Specific activity studies, p. 25 *in* Health and Safety Laboratory report HASL-163. The HASL Bone Program 1961-1964, 16 August 1965.

84. Coulon, R., C. Madelmont, Etude comparée chez l'homme du rapport $^{90}Sr/Ca$ dans l'alimentation et le tissu osseux. Rapport CEA-R-3848 du Centre d'études nucléaires de Fontenay-aux-Roses. Département de la protection sanitaire (1969).

85. Beninson, D., E. Ramos, A. Migliori de Beninson *et al.*, Strontium-90 levels in the diets and bones of children — Progress report 1967, pp. I-22-27 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-183, Oct. 1, 1967; *v.è.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1160.

86. Fletcher, W., J. F. Loutit, D. G. Papworth, Interpretation of levels of strontium-90 in human bone. British Med. J. 2: 1225-1230 (1966).

87. Comar, C. L., R. S. Russell, R. H. Wasserman, Strontium-calcium movement from soil to man. Science 126: 485-492 (1957).

88. Knizhnikov, V. A., A. N. Marei, Strontium metabolism in man, pp. 71-82 *in* Strontium Metabolism. J. M. A. Lenihan, J. F. Loutit, J. H. Martin, eds., Academic Press, N.Y., 1967.

89. Carr, T. E. F., G. E. Harrison, J. F. Loutit *et al.*, Relative availability of strontium in cereals and milk. Nature 194: 200-201 (1962).

90. Loutit, J. F., Strontium in man. Paper presented at the FAO/IAEA/WHO Seminar on Agricultural and Public Health Aspects of Environmental Contamination by Radioactive Materials, Vienna, 24-28 March 1969. SM-117/25.

91. Food and Agriculture Organization, General considerations regarding calcium availability in the broad soil groups of the world in relation to the uptake of radiostrontium. Report FAO/58/1/625; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 165.

92. Andersen, A. J., Investigations on the plant uptake of fission products from contaminated soils. Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Risö report No. 170.

93. Fredriksson, L., Studies of plant absorption of Sr-90 and Cs-137 from some subtropical and tropical soils. Försvarets Forskningsanstalt FOA 4 Rapport A 4319-4623.

94. Milbourn, G. M., F. B. Ellis, R. S. Russell, The absorption of radioactive strontium by plants under field conditions in the United Kingdom. J. Nuclear Energy, Part A, 10: 116 (1959).

95. National Institute of Agricultural Sciences, Institute of Public Health, Strontium-90 and cesium-137 in rice, p. 5 *in* Radioactivity Survey Data in Japan No. 18 (Feb. 1968).

96. Anderson, R. A., V. F. Pfeifer, Strontium-90 in 1965 United States wheat. Radiological Health Data and Reports 7 (7): 381-382 (1966).

97. Grummitt, W. E., E. R. Robertson, Strontium-90 and cesium-137 in Canadian wheat (1957-1959). Atomic Energy of Canada Ltd. report CRER-1000 (1960); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 659.

98. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual Report 1961-62. Report ARCRL 8 (1962); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 806.

99. Grummitt, W. E., G. Lahaie, Strontium, barium and calcium in some components of human diet. Atomic Energy of Canada Ltd. report AECL-1680 (1963).

100. Spiers, F. W., Radioisotopes in the Human Body: Physical and Biological Aspects. Academic Press, N.Y., 1968.

101. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex B, table II. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.

102. Kauranen, P., J. K. Miettinen, ^{210}Po and ^{210}Pb concentrations in fish, pp. 68-73 *in* Radioactive foodchains in the subarctic environment — Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.

103. Gustafsson, P. F., The relation between Cs^{137} in man and his diet in the Chicago area, pp. 301-311 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-164, 1 October 1965; *v.e.* United Nations document A/AC.-82/G/L. 1036.

104. Magi, A., J. O. Snihs, G. A. Swedjemark, Some measurements on radioactivity in Sweden caused by nuclear test explosions, 1965-1968. Manuscript.

105. Fredriksson, L., Studies on plant absorption of ^{90}Sr and ^{177}Cs from some tropical and subtropical soils. Report FOA 4 A 4319-4623 (1963).

106. Bartlett, B. O., E. R. Mercer, Relationship between the deposition of caesium-137 and levels in milk and man in the United Kingdom, pp. 70-72 *in* Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory report ARCRL 12 (1964); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 964.

107. Bartlett, B. O., R. S. Russell, Prediction of future levels of long-lived fission products in milk. Nature 209: 1062-1065 (1966).

108. Bartlett, B. O., Reliability of predictions of the contamination of milk with long-lived fission products, pp. 12-13 *in* Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory Annual Report 1967. ARCRL 18 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1228.

109. Gustafsson, P. F., J. E. Miller, The significance of ^{137}Cs in man and his diet. Health Physics 16: 167-183 (1969).

110. Volchok, H. L., Worldwide deposition of Sr^{90} through 1967, pp. I-2-13 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-200, 1 October 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1235.

111. Eberhardt, L. L., Relationship of cesium-137 half-life in humans to body weight. Health Physics 13: 88-90 (1967).

112. Pendleton, R. C., C. W. Mays, R. D. Lloyd *et al.*, A trophic level effect on ^{137}C centration. Health Physics 11: 1503-1510 (1965).

113. Рамзаев, П. В., М. Н. Троицкая, С. С. Ибатуллин и др., Статистические параметры обмена цезия-137 глобального происхождения у жителей Арктических районов. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1183.

114. McGraw, T. F., The half-life of cesium-137 in man. Radiological Health Data 6: 711-718 (1965).

115. Белле, Ю. С., Э. М. Крисюк, О. В. Лебедев и др., Содержание цезия-137 и калия у населения СССР в 1962-1966 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1193.

116. Huber, P., 11. Bericht der Eidg. Kommission zur Überwachung der Radioaktivität für das Jahr 1967 zuhanden des Bundesrates. Bulletin des Eidg. Gesundheitsamtes vom 5. Oktober 1968, Beilage B, Nr.6/1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1236.

117. Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. Bericht IV/67 (1968).

118. Godfrey, B. E., J. Vennart, Measurements of caesium-137 in human beings in 1958-1967. Nature 218: 741-746 (1968).

119. Марей, А. Н., В. П. Столяров, В. М. Стяжкин и др., Цезий-137 в организме жителей г. Москвы. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1185.

120. Yamagata, N., T. A. Iinuma, Total body burden of cesium-137 in Japanese in 1964 as assessed by blood analysis. Health Physics 12: 901-907 (1966).

121. Yamagata, N., Blood concentrations of caesium-137 in people in the Far East and the Pacific region. Nature 213: 1152-1153 (1967).

122. Yamagata, N., Blood cesium-137 project 1967. Health Physics 15: 276-280 (1968).

123. Jaakkola, T., J. K. Miettinen, E. Häsänen *et al.*, ^{137}Cs and ^{90}Sr in blood and urine of Lapps and Southern Finns compared with the total body burden of ^{137}Cs and the estimated dietary intake of ^{90}Sr, pp. 35-41 *in* Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.

124. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Denmark 1967. Danish Atomic Energy Commission Research Establishment Risö report No. 180.

125. Рамзаев, П. В., М. Н. Троицкая, С. С. Ибатуллин и др., Статистические параметры обмена цезия-137 глобального происхождения у жителей Арктических районов. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1183.

126. Beasley T. M., H. F. Palmer, ^{137}Cs in Alaskan Eskimo hair. Health Physics 11: 454-only (1965).

127. Книжников, В. А., Э. В. Петухова, Ю. С. Степанов и др., Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1965-1966 гг. в результате стратосферных выпадений. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат. М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1186a.

128. Петухова, Э. В., В. А. Книжников, Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1966-1967 гг. в результате стратосферных выпадений. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1245.

129. Kolehmainen, S., E. Häsänen, J. K. Miettinen, ^{137}Cs in fish, plankton and plants in Finnish lakes during 1964-1965, pp. 913-919 *in* Radioecological Concentration Processes. B. Aberg, F. P. Hungate, eds., Pergamon Press, Oxford, 1967.

130. Fitzpatrick, D. E. P., Cesium-137 body burdens in Alaskan men, spring 1966. Radiological Health Data and Reports 7: 691-696 (1966).

131. Miettinen, J. K., T. Rahola, Body burden of ^{137}Cs in Finnish Lapps in spring 1968, pp. 42-52 *in* Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.

132. Моисеев, А. А., Уровни содержания глобального цезия-137 в организме людей различных групп коренного населения Ненецкого национального округа в 1965 г. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР. Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1188.

133. Liden, K., M. Gustafsson, Relationships and seasonal variation of cesium-137 in lichen, reindeer and man in Northern Sweden, 1961 to 1965, pp. 193-208 *in* Radioecological Concentration Processes. B. Aberg, F. P. Hungate, eds., Pergamon Press, Oxford, 1967.

134. Hanson, W. C., Cesium-137 in Alaskan lichens, caribou and Eskimos. Health Physics 13: 383-389 (1967).

135. Нижников, А. И., М. А. Невструева, П. В. Рамзаев и др., Цезий-137 в цепочке "лишайник-олень-человек" на Крайнем Севере СССР (1961-1968 гг.). Личное сообщение.

136. Cook, C. S., Basic characteristics of nuclear radiation from fallout, pp. 65-83 *in* Radiological Protection of the Public in a Nuclear Mass Disaster, Proceedings of a Symposium, Interlaken, Switzerland, 26 May-1 June 1968. H. Brunner, S. Prêtre, eds., EDMZ, Bern.

137. Beck, H., G. de Planque, The radiation field in air due to distributed gamma-ray sources in the

ground. Health and Safety Laboratory, USAEC report HASL-195 (1968).

138. Beck, H. L., Environmental gamma radiation from deposited fission products, 1960-1964. Health Physics 12: 313-322 (1966).

139. Федоров, Г. А., И. Е. Константинов, В. В. Павлов, Методика расчета и определение доз внешнего облучения от гаммаизлучающих продуктов деления, выпавших в умеренном поясе северного полушария в 1962-1965 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М. 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1197.

140. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex F, Part III, paragraph 19. General Assembly official records, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N. Y., 1962.

141. Росянов, С. П., В. К. Виноградова, Л. И. Густова и др., Распределение стронция-90 и цезия-137 по профилю почв в природных условиях в 1964 г. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1169.

142. Брендаков, В. Ф., А. В. Дибцева, В. И. Свищева и др., Вертикальное распределение и оценка подвижности продуктов ядерных взрывов в некоторых типах почв Советского Союза. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1258.

143. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 15: 8-9 (May 1967).

144. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 19: 10-11 (May 1968).

145. Gibson, J. A. B., J. E. Richards, J. Docherty, Nuclear radiation in the environment: Beta and gamma-ray dose rate and air ionization from 1951 to 1968. Health Physics and Medical Division, AERE-R 5807.

146. Swedjemark, G. A., B. Hakansson, Gamma radiation at ground level in Sweden in 1968. Primary data report *in* Arsrapport 1968. Statens stralskyddsinstitut rapport SSI: 1969-014 (1969).

147. Craig, H., The natural distribution of radiocarbon and the exchange time of carbon dioxide between atmosphere and sea. Tellus 9: 1 (1957).

148. Plesset, M. S., A. L. Latter, Transient effects in the distribution of carbon-14 in nature. Proc. Nat'l. Acad. Sci. 46: 232-241 (1960).

149. Nydal, R., Further investigation on the transfer of radio-carbon in nature. J. Geophysical Res. 73: 3617-3635 (1968).

150. Young, J. A., A. W. Fairhall, Radiocarbon from nuclear weapons test. J. Geophysical Res. 73: 1185-1200 (1968).

151. Keeling, C. D., B. Bolin, The simultaneous use of chemical tracers in oceanic studies. II. A three-reservoir model of the north and south Pacific Oceans. Tellus 20: 17-54 (1968).

152. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex A, paragraph 69. General Assembly document, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.

153. Junge, C. E., G. Czeplak, Some aspects of the seasonal variation of carbon dioxide and ozone. Tellus 20: 422-434 (1968).

154. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex B, paragraph 122. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.

155. Drobinski, J. C., Radiocarbon in the environment. Radiological Health Data and Reports 7: 10-12 (1966).

156. Nydal, R., Personal communication.

157. Thompson, S. E., Effective half-life of fallout radionuclides on plants with special emphasis on iodine-131. University of California, Lawrence Radiation Laboratory report UCRL-12388 (1965).

158. Koranda, J. J., Agricultural factors affecting the daily intake of fresh fallout by dairy cows. University of California, Lawrence Radiation Laboratory report UCRL-12479 (1965).

159. Ekman, L. A., A. Eriksson, L. Fredriksson *et al.*, Studies on the relationship between iodine-131 deposited on pasture and its concentration in milk. Health Physics 13: 701-706 (1967).

160. Evans, T. C., R. M. Kretzschmar, R. F. Hodges *et al.*, Radioiodine uptake studies of the human fetal thyroid. J. Nucl. Med. 8: 157-165 (1967).

161. Kay, C., S. Abrahams, P. McClain, The weight of normal thyroid glands in children. Arch. Pathology 82: 349-352 (1966).

162. Neill, R. H., P. B. Robinson, Radiation doses to children's thyroids from iodine-131 in milk. Radiological Health Data and Reports 10: 1-9 (1969).

163. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Annex A, paragraph 181. General Assembly official records, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.

164. Palmer, H. E., T. M. Beasley, Iron-55 in man and the biosphere. Health Physics 13: 889-896 (1967).

165. Wrenn, M. E., N. Cohen, Iron-55 from nuclear fallout in the blood of adults: dosimetric implications and development of a model to predict levels in blood. Health Physics 13: 1075-1082 (1967).

166. Brill, W. A., Summary of iron-55 contamination in the environment and levels in humans. Radiological Health Data and Reports 9: 195-201 (1968).

167. Hoang, C. T., J. Servant, J. Labeyrie, Evaluation de la retombée mondiale du ^{55}Fe à la suite des essais nucleaires dans l'atmosphère des années 1961 et 1962. Health Physics 15: 323-332 (1968).

168. Palmer, H. E., J. C. Langford, Levels of iron-55 in humans, animals and food 1964-1967. Radiological Health Data and Reports 9: 387-390 (1968).

169. Jaakkola, T., ^{55}Fe in Lapps and Southern Finns and their diet, pp. 1-15 *in* Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.

170. Jaakkola, T., Iron-55 in organs of reindeer, elk and fish and in vegetation analyzed during 1967 and 1968, pp. 16-23 *in* Radioactive foodchains in the subarctic environment—Annual report for the period Aug. 15, 1967-Aug. 14, 1968. Department of Radiochemistry, University of Helsinki.

171. DeBortoli, M., P. Gaglione, A. Malvicini, Some data and comments on sodium-22 in food chains. Health Physics 12: 353-359 (1966).

172. Neilson, H., H. M. Yakabe, Detection of manganese-54 in food samples. Health Physics 12: 98-99 (1966).

173. Kauffmann, P. E., P. J. Magno, Plutonium-239 in total diet and milk. Radiological Health Data and Reports 8: 191-194 (1967).

174. Coleman, J. R., R. Liberace, Nuclear power production and estimated krypton-85 levels. Radiological Health Data and Reports 7: 615-621 (1966).

175. Volchok, H. L., M. T. Kleinman, Sr-90 in surface air; 1963-1967, pp. I-17-27 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 204, January 1, 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1241.

176. Danish Atomic Energy Commission, Research Establishment Risö, Data compiled from Risö reports numbers 14, 24, 31, 63, 85, 107, 130, 154, 180.

177. Kulp, J. L., A. R. Schulert, E. J. Hodges, Sr-90 in man. IV. Science 132: 448-454 (1960).

178. Марей, А. Н., Б. К. Борисов, К вопросу о содержании стронция-90 в костной ткани населения г. Москвы в 1968 году. Личное сообщение.

179. Jeanmaire, L., Teneur en strontium 90 d'os humains prélevés de 1962 à 1966. Centre d'études nucléaires de Fontenay-aux-Roses. Rapport CEA-R 3381 (1967).

180. Марей, А. Н., Б. К. Борисов, Р. М. Бархударов, Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза (1957-1967 гг.). Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1244.

181. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Fallout program quarterly summary report HASL 207, April 1, 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.

182. Booth, A. H., E. R. Samuels, Fallout strontium-90 levels in Canada. Paper presented at the Joint WHO/IAEA/FAO Seminar on Agricultural and Public Health Aspects of Environmental Contamination by Radioactive Materials, Vienna, 22-30 March 1969.

183. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 4, No. 5 (1966).

184. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 18 (Feb. 1968).

185. Швыдко, Н. С., А. А. Перова, Ч. Я. Дикая и др., Изменение концентрации стронция-90 и цезия-137 в различных продуктах питания в период с 1957 по 1967 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1969.

186. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Data compiled from various Radiological Health Data and Reports, vols. 1 through 10 (1969).

187. Mattern, F. C. M., R. Drost, L. Strackee, ^{90}Sr and ^{137}Cs in the human diet in the Netherlands during 1962, 1963, 1964, 1965, 1966 and 1967. Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, reports RA-21, 32, 33, 27, 30, 34, respectively.

188. Agricultural Research Council, Radiobiological Laboratory, Data compiled from various ARCRL reports.

189. Книжников, В. А., Э. В. Петухова, Ю. С. Степанов и др., Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1965-1966 гг. в результате стратосферных выпадений. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1186a.

190. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 5, No. 3, March 1967.

191. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 6, No. 2, February 1968.

192. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Monitoring Reports Nos. 1-16. HMSO, London.

193. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Fallout program quarterly summary report HASL 182, July 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.

194. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Fallout program quarterly summary report HASL 197, July 1, 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.

195. Der Bundesminister für wissenchaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. Bericht IV/67.

196. Pribilla, O., Über die Kontamination menschlicher Gewebe und einer Standardernährung mit Fall-out Bestandteilen in des Zeit von 1958 bis

1966. Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung, BMwF-FB K 67-70 (August 1967).

197. Pribilla, O., Personal communication.

198. Liniecki, J., W. Czosnowska, W. Karniewicz, Nukleonika 6: p. 57 (1961).

199. Liniecki, J., W. Karniewicz, Sr-90 in human bones in Poland. Results for 1960 and 1961. Nukleonika 8: 401-410 (1963).

200. Liniecki, J., W. Karniewicz, Sr-90 in human bones in Poland from 1962 through 1964. Nukleonika 11: 203-211 (1966).

201. Liniecki, J., Personal communication.

202. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1965. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 131 (1966).

203. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1966. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 155 (1967).

204. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in the Faroes in 1967. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 181 (1968).

205. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Greenland in 1965. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 132 (1966).

206. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Greenland in 1966. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 156 (1967).

207. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Greenland in 1967. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 182 (1968).

208. Castrén, O., O. Paakkola, Radioactivity of Finnish milk 1966 and 1967 *in* Studies on Environmental Radioactivity in Finland 1966 and 1967. Säteilyfysiikan laitos, Helsinki, report SFL-A8 and SFL-A12.

209. Paakkola, O., Personal communication.

210. Theodorsson, P., Personal communication.

211. Hvinden, T., A. Lillegraven, Cesium-137 and strontium-90 in Norwegian milk, 1960-1968. Norwegian Defense Research Establishment report F-513 (1969).

212. Bundesministerium für Soziale Verwaltung, Radioaktivitätsmessungen in Österreich. 6. Jahresbericht 1965. Vienna, 1966.

213. Thompson, J. C., Comparison of iodine-131 intake from milk and non-milk foods. Health Physics 14 : 483-488 (1968).

214. Le service de Chimie de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Le département des mesures du C.E.N., Radiocontamination de la chaine alimentaire en Belgique — Années 1965-1966.

215. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 5, March 1967.

216. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 3, Nos. 1-12; vol. 4, Nos. 1-11 (Feb. 1965-Nov. 1966).

217. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 4, No. 12 (Dec. 1965) and vol. 5, Nos. 2-9 (Feb.-Sept. 1967).

218. Das Gupta, A. K., Personal communication.

219. Booth, A. H., Personal communication.

220. Müller, J., Personal communication.

221. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Denmark in 1965. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 130 (1966).

222. Aarkrog, A., J. Lippert, Environmental radioactivity in Denmark in 1966. Danish Atomic Energy Commission, Risö report No. 154 (1967).

223. Der Bundesminister für wissenschaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung, Bericht IV/65 of 4.3.66 and Bericht III/66 of 6.12.66.

224. Der Bundesminister für wissenschaftliche Forschung, Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung, Bericht IV/66 of 8.3.67 and Berichte I, II and III, 1967 of 8.6.67, 1.9.67 and 6.12.67, respectively.

225. Pellerin, P., M. L. Remy, P. Ervet *et al.*, Premier bilan de sept années de recherche sur les niveaux de la contamination du milieu ambiant et de la chaine alimentaire par les retombées radioactives sur le territoire français. Rapport SCPRI No. 115; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1225.

226. Pellerin, P., Personal communication.

227. Coulon, R., Personal communication.

228. Prulov, Y., M. Stiller, Sr^{90} and Cs^{137} concentrations in milk, pp. 243-244 *in* Research Laboratories Annual Report, January-December 1965. Israel Atomic Energy Commission report IA-1082.

229. Feige, Y., Personal communication.

230. Comitato Nazionale Energia Nucleare, Data on environmental radioactivity collected in Italy (January-June 1965). Report PROT.SAN./02/66 (June 1966); (July-December 1965). Report PROT.SAN./10/66 (October 1966); (January-June 1966). Report PROT. SAN./01/67 (March 1967); (July-December 1966). Report PROT.SAN./12/67 (April 1967).

231. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 7 (May 1965).

232. National Institute of Radiological Sciences, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 13 (Nov. 1966); No. 14 (Feb. 1967); No. 15 (May 1967); No. 17 (Nov. 1967); No. 20 (Aug. 1968).

233. Mattern, F. C. M., R. Drost, L. Strackee, ^{90}Sr and ^{137}Cs in the human diet in the Netherlands during 1967. Report RA-34. Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, 1968.

234. Hagberg, N., Halten av cesium-137 i mejerimjölk 1968. Intern basrapport, SSI : 1969-003 *in* Arsrapport 1968. Statens stralskyddsinstitut rapport SSI : 1969-014 (Mars 1969).

235. Suomela, J., Halten av strontium-90 i mejerimjölk 1968. Intern basrapport, SSI : 1969-006 *Ibid.*

236. Wortley, G., Dietary levels of strontium-90, caesium-137 and iodine-131 for the years 1965-68. Final report covering period 1.1.65-28.2.69. Joint FAO/IAEA Division of Atomic Energy in Food and Agriculture, 6.3.69.

237. Мухин, И. Е., Л. И. Наговицина, Содержание стронция-90 в глобальных выпадениях на территории Украинской ССР в 1963-1966 гг. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1199.

238. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual report for 1966. ARCRL 17; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1145.

239. Книжников, В. А., Э. В. Петухова, Ю. С. Степанов и др., Поступление стронция-90 с пищевым рационом населению СССР в 1959-1967 гг. в результате стратосферных выпадений. Личная передача.

240. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Radiological Health Data and Reports for 1965, 1966, 1967 and 1968.

241. Appendix D, Radiostrontium in milk and tap water, p. D-2 *in* Health and Safety Laboratory report HASL-207; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278/Add.1.

242. Mahmoud, K. A., M. K. Meloukhia, S. A. Abdel-Latif *et al.*, Fallout and radioactive content of food chain in U.A.R. during the year 1966. Environment Laboratories, Radiation Protection and Civil Defence Dept. U.A.R. Atomic Energy Establishment report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 9-1, June 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1162.

243. Rivera, J., Strontium-90 to calcium ratios in human vertebrae — results for 1968. To be published in Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 210, July 1, 1969.

244. Mahmoud, K. A., M. K. Meloukhia, S. A. Abdel-Latif *et al.*, Strontium-90 levels of fallout and of food diet in U.A.R. during the year 1968. Radiation Protection and Civil Defence Department, U.A.R. Atomic Energy Establishment report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 10-1, March 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1280.

245. Nulman, R. M., Z. P. Báez, Sr-90 content in milk in Mexico; Comisión Nacional de Energía Nuclear, México, report No. 230 (1966).

246. Mishra, U. C., A. S. Deshpande, R. Kerala Varma *et al.*, Cesium-137 and potassium in milk. Bhabha Atomic Research Centre report B.A.R.C.-278; *v.e.* United Nations document A/AC. 82/G/L. 1165.

247. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1965. The Australian J. Sci. 29 : 319-325 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1155.

248. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1966. The Australian J. Sci. 30: 307-313 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.-82/G/L. 1219.

249. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1967. The Australian J. Sci. 31: 174-179 (1968); *v.e.* United Nations document A/AC.-82/G/L. 1268.

250. Bonnyman, J., J. C. Duggleby, J. Molina-Ramos *et al.*, Concentrations of caesium-137 in rainwater and milk in Australia during 1968. To be published in Australian J. Sci.

251. Kamath, P. R., I. S. Bhat, A. A. Khan *et al.*, Preoperational search for baseline radioactivity, critical food and population group at the Tarapur atomic power station site. Atomic Energy Establishment, Trombay, report A.E.E.T.-268 (1966).

252. Commissariat à l'Energie atomique, Département de la protection sanitaire, Section de contrôle sanitaire, Surveillance de la chaine alimentaire — années 1966 et 1967.

253. Prulov, Y., M. Stiller, Sr^{90} and Cs^{137} in food, p. 244 *in* Research Laboratories Annual Report January-December 1965. Israel Atomic Energy Commission report IA-1082.

254. Health and Safety Laboratory, Fallout program quarterly summary reports HASL-161 (1 July 1965); HASL-164 (1 Oct. 1965); HASL-165 (1 Jan. 1966); HASL-171 (1 April 1966); HASL-173 (1 Oct. 1966); HASL-174 (1 Jan. 1967).

255. Health and Safety Laboratory, Fallout program quarterly summary report HASL-182, July 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC. 82/G/L. 1150.

256. Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory, Annual report 1965-66. Report ARCRL 16 (1966); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1122.

257. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan Nos. 7 (May 1965); 13 (Nov. 1966); 15 (May 1967); 17 (Nov. 1967); 20 (Aug. 1968).

258. Salo, K., Personal communication.

259. Kvåle, E., A. C. Pappas, Personal communication.

260. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 5, No. 3 (1967).

261. Pribilla, O., Personal communication.

262. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, Radioactivity Survey Data in Japan No. 17 (Nov. 1967).

263. Liniecki, J., Personal communication.

264. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results

for 1965, part 1, with some further results for 1963 and 1964. Monitoring report No. 12; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1098. Also—Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results for 1965, part II. Monitoring report No. 13; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1123.

265. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results for 1966, part II, with some further results for 1965. Monitoring report No. 15 (1967); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1209.

266. Medical Research Council, Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom, Results for 1967. Monitoring report No. 16. HMSO, London, 1969; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1282.

267. Марей, А. Н., Б. К. Борисов, Р. М. Бархударов, Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза (1957-1967 гг.). Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1244.

268. Rivera, J., Sr^{90} in human vertebrae—1965 results, pp. I-141-146 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 172, July 1, 1966; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1105.

269. Rivera, J., Sr^{90} in human vertebrae—1966 results, pp. I-10-17 *in* Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 182, July 1, 1967; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1150.

270. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 197, July 1, 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1227.

271. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL 207, April 1, 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1278.

272. Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada, Radiation Protection Division, Data from Radiation Protection Programs, vol. 6, No. 11, November 1968.

273. Colard, J., Personal communication.

274. Mohindra, V. K., J. H. Gordon, Cesium-137 levels in the Canadian North, January to June 1965, pp. 3-14 *in* Data from Radiation Protection Programs, vol. 3, No. 10, Oct. 1965.

275. Häsänen, E., J. K. Miettinen, The body burden of caesium-137 in people of southern Finland, pp. 183-192 *in* Assessment of Radioactivity in Man, vol. II. IAEA, Vienna, 1964.

276. Suomela, M., Caesium-137 and potassium body burden in some Helsinki inhabitants 1965-66, pp. 45-48 *in* Studies on environmental radioactivily in Finland 1966. Report SFL-A8 (Oct. 1967). Institute of Radiation Physics, Helsinki.

277. Suomela, M., Personal communication.

278. Pellerin, P., Personal communication.

279. Feige, Y., Personal communication.

280. Melandri, C., O. Rimondi, *In vivo* measurement of Cs^{137} with human body counter, pp. 143-145 *in* Assessment of Radioactivity in Man, vol. II. IAEA, Vienna, 1964.

281. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 7: 22-26 (May 1965).

282. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Radioactivity Survey Data in Japan No. 14: 8-10 (Feb. 1967).

283. Karniewicz, W., Caesium-137 in population of Lodz (Poland) in 1963 and 1964. Nukleonika 10: 35-49 (1965).

284. Magi, A., Observations on the Cs^{137} body burden of a control group in Stockholm. National Institute of Radiation Protection, Stockholm, report SSI: 1968-022 (1968).

285. Swedjemark, G. A., G. Eklund, The cesium-137 body burden of a control group in Stockholm, 1968. Primary data report. Rapport SSI : 1969-012 *in* Arsrapport 1968. Statens stralskyddsinstitut rapport SSI : 1969-014 (Mars 1969).

286. Сивинцев, Ю. В., В. А. Канарейкин, О. М. Арутинов, Изменение концентрации Cs-137 в организме человека. Радиобиология 6: 822-825 (1966).

287. Прокофьев, О. Н., М. А. Невструева, А. А. Перова и др., Цезий-137 глобальных выпадений в продуктах питания и организме человека. Личное сообщение.

288. Morsy, S. M., M. Y. Abu-Bakr, Levels of potassium and caesium-137 in man in U.A.R. during year 1968. U.A.R. Atomic Energy Establishment, Radiation Protection Department report U.A.R.S.C.E.A.R., vol. 10-2 (April 1969); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1281.

289. Rundo, J., D. Newton, Increase in the caesium-137 content of man due to radioactive fall-out 1962-1964. Nature 203 : 537-538 (1964).

290. Rundo, J., F. M. Turner, Caesium and potassium — fallout levels, pp. 33-36 *in* Health Physics and Medical Division Progress report January-December, 1967. Atomic Energy Research Establishment, Harwell, report AERE-PR/HPM 12 (1968).

291. Chandler, R. P., D. R. Snavely, Summary of cesium-137 and strontium-90 concentrations reported in certain Alaskan populations and foodstuffs 1961-1966. Radiological Health Data and Reports 7: 675-690 (1966).

292. Rechen, H. J. L., R. L. Mikkelsen, O. C. Briscoe *et al.*, Cesium-137 concentrations in Alaskans during the spring of 1967. Radiological Health Data and Reports 9: 705-717 (1968).

293. Bird, P. M., Studies of fallout ^{137}Cs in the Canadian North. Arch. Environ. Health 17 : 631-638 (1968).

294. Worthley, B., Personal communication.

295. République française, Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie. Années 1967 et 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1276.

296. Bryant, F. J., J. F. Loutit, The entry of Sr-90 into human bone. Proc. Roy. Soc. B 159 : 449-465 (1964).

297. Bryant, F. J., L. J. Dwyer, J. H. Martin *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment, 1957-58. Nature 184 : 755-760 (1959); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 316.

298. Bryant, F. J., L. J. Dwyer, D. J. Stevens *et al.*, Strontium-90 in fall-out and in man in Australia, January 1959-June 1960. Nature 190: 754-757 (1961); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 653.

299. Bryant, F. J., L. J. Dwyer, D. J. Stevens *et al.*, Measurements of strontium-90 in the Australian environment up to December 1960. Nature 193: 188 (1962); *v.e.* United Nations Document A/AC.82/G/L. 745.

300. Bryant, F. J., J. R. Moroney, D. J. Stevens *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1961. The Australian J. Sci. 26: 69-74 (1963); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 875.

301. Bryant, F. J., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1962. The Australian J. Sci. 27: 1-6 (1964); *v.e.* United Nations document A/AC.-82/G/L. 955.

302. Bryant, F. J., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1963. The Australian J. Sci. 27: 222-225 (1965); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1011.

303. Fletcher, W., W. J. Gibbs, J. R. Moroney *et al.*, Strontium-90 in the Australian environment during 1964. The Australian J. Sci. 28: 417-424 (1966); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1115.

304. Kulp, J. L., A. R. Schulert, Strontium-90 in man and his environment. Vol. II: Analytical data, p. 232. USAEC report NYO-9934 (1961); *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 739.

305. Grummitt, W. E., Strontium and barium in Canadian diet and bone. Proc. 1961 Fallout Conference. Division of Biology and Medicine, USAEC, Washington, D.C.

306. Hiyama, Y., H. Hayami, N. Yamagata *et al.*, Japanese dietary habits and the fall-out problem. J. Rad. Res. 3: 61-67 (1961).

307. Hiyama, Y., comp., Annual and geographical change of Sr^{90} dietary intake of Japanese; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 477.

308. Bryant, F. J., A. C. Chamberlain, G. S. Spicer *et al.*, Strontium in diet. Brit. Med. J. I: 1371-1375 (1958).

309. Burton, J. D., R. S. Russell, The use of measurements of stable strontium in diet and in bone to infer the extent of discrimination between strontium and calcium in metabolic processes, pp. 73-78 *in* Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory Annual report 1963-64. Report ARCRL 12; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 964.

310. Alexander, G. V., R. E. Nusbaum, The relative retention of strontium and calcium in human bone tissue. J. Biol. Chem. 234: 418-421 (1959).

311. Hardy, E. P. Jr., J. Rivera, W. R. Collins Jr., Health and Safety Laboratory fallout program quarterly summary report HASL-138, July 1, 1963; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 842.

312. Rivera, J., J. H. Harley, Specific activity studies, p. 25 *in* Health and Safety Laboratory report HASL-163. The HASL Bone Program 1961-1964, August 16, 1965.

313. United States Atomic Energy Commission, Health and Safety Laboratory, Data compiled from various HASL fallout quarterly summary reports.

314. Pellerin, P., Personal communication.

315. Volchok, H., Personal communication.

316. Gustafson, P. F., ^{137}Cs in the US diet 1961-1968 and the influence of climatic and agricultural factors. FAO/IAEA/WHO Seminar: Agricultural and Public Health Aspects of Environmental Contamination by Radioactive Materials. Vienna, 22-30 March 1969.

317. Spiers, F. W., Dose to bone from strontium-90: implications for the setting of the maximum permissible body burden. Rad. Res. 28: 624-642 (1966).

318. Рамзаев, П. В., Д. К. Попов, М. С. Ибатуллин, Концентрация цезия-137 в волосах человека как индикатор количества этого изотопа в организме. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1257.

Anexo B

EFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

INDICE

		Párrafos
I.	INTRODUCCIÓN	1–11
II.	EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO EN DESARROLLO	12–72
	A. Resultados experimentales	12–38
	1. Alteraciones estructurales	12–21
	2. Alteraciones funcionales	22–38
	B. Efectos en seres humanos	39–72
	1. Irradiación prenatal	39–63
	2. Irradiación durante la infancia	64–72
III.	EFECTOS SOBRE EL ORGANISMO ADULTO	73–123
	A. Sistema nervioso central	73–114
	1. El síndrome de irradiación del sistema nervioso central	73–78
	2. Cambios estructurales	79–98
	a) Cambios celulares y subcelulares	79–86
	b) Cambios histológicos y cambios metabólicos conexos	87–88
	c) Efectos tardíos (demorados) de la irradiación	89–92
	d) Reparación	93–98
	3. Efectos funcionales	99–114
	B. Nervios, sinapsis y receptores periféricos	115–123
IV.	LA RADIACIÓN COMO ESTÍMULO DE LOS ÓRGANOS SENSORIALES	124–133
	A. Visión	125–127
	B. Olfación	128–129
	C. Sistemas sensoriales y reacciones de comportamiento	130–133
V.	EFECTOS SISTEMÁTICOS	134–154
	A. Efectos en los animales	135–149
	B. Efectos en el hombre	150–154
VI.	CONCLUSIONES	155–159

	Página
CUADROS	92
REFERENCIAS	94

I. Introducción

1. La exposición a radiaciones ionizantes surte efectos que alcanzan a todos los sistemas del organismo. El tipo y la frecuencia de dichos efectos dependen en considerable medida de la dosis de radiación absorbida y de las circunstancias de la irradiación. El presente examen tiene por objeto describir algunos aspectos de la reacción del sistema nervioso a la irradiación, evaluar dicha reacción en cuanto se refiere a los peligros que afronta el individuo irradiado, y estudiar la posibilidad de calcular la incidencia previsible de determinados efectos según la dosis, es decir, de estimar los correspondientes riesgos para el ser humano.

2. En el informe que presentó en 1962 a la Asamblea General[1], el Comité examinó brevemente los efectos de la radiación sobre el sistema nervioso dentro del contexto general de los efectos somáticos. Desde entonces se ha acumulado un gran volumen de información. Como consecuencia de ello, actualmente se comprende mejor el daño que pueden ocasionar las radiaciones al sistema nervioso y a sus funciones, por lo que se estimó que la preparación de un estudio más detallado sería oportuno. Sin embargo, el campo de las observaciones es tan vasto que no se ha pretendido abarcarlo en forma exhaustiva en el presente estudio, que se limita principalmente al examen de aquellas materias que son de interés más inmediato para las actividades del Comité.

3. El estudio de los efectos de las radiaciones sobre el sistema nervioso es particularmente difícil a causa de la complejidad morfológica y funcional propia del sistema, las estrechas e intrincadas relaciones entre el sistema nervioso y otros sistema del organismo, y la multiplicidad de puntos finales mediante los que es posible registrar alteraciones en el sistema nervioso.

4. Por lo general, las lesiones directas del sistema nervioso no son mortales, salvo cuando se aplican dosis muy superiores a las que se requieren para provocar daños mortales en otros órganos y sistemas, pero las radiaciones pueden producir graves alteraciones estructurales y funcionales. No siempre puede establecerse la relación entre estos dos tipos de cambio. En algunos casos, la reacción del sistema nervioso es consecuencia de daños a otros tejidos, de manera que las dosis que reciben los tejidos nerviosos no resultan pertinentes para la evaluación del riesgo de determinados efectos.

5. Las alteraciones funcionales del sistema nervioso a que puede dar origen la irradiación son múltiples y, a menudo, reversibles. En cuanto se refiere a considerarlos como daños, y a estimar que presentan riesgos, mucho depende del punto de vista. En efecto, varias alteraciones funcionales no son más que reacciones fisiológicas transitorias de determinados receptores a un estímulo (la radiación ionizante) que para el organismo no difiere de aquellos que los receptores tienen por función detectar. Aunque en circunstancias normales difícilmente puede considerarse como daño a este tipo de reacción, es posible que entrañe un riesgo en situaciones extraordinarias, tales como, por ejemplo, las que podrían presentarse en los vuelos espaciales, en que los individuos necesitan un pleno dominio de sus reacciones a la percepción sensoria.

6. En el presente examen, las alteraciones radioinducidas se examinarán primordialmente desde el punto de vista del menoscabo duradero de la integridad fun-

cional del individuo. Aunque el presente estudio se ocupa de los efectos tanto de las dosis altas como de las bajas, se atribuye en él mayor importancia a las consecuencias de las dosis bajas, puesto que éste es el nivel de radiación a que está expuesta la población. Como en los informes anteriores del Comité, se consideran bajas las dosis de 50 rads o menos. La distinción entre dosis altas y bajas no tiene otro objeto que separar mediante un límite arbitrario las dosis con probabilidades de producir efectos clínicos precoces—o agudos, como suelen llamarse—y aquellas que no los provocan.

7. Las informaciones disponibles respecto de la reacción del sistema nervioso humano y de los efectos sobre el mismo de las radiaciones son escasas y provienen principalmente de cuatro fuentes: *a*) los sobrevivientes del bombardeo nuclear de Hiroshima y Nagasaki; *b*) los pacientes irradiados con fines médicos; *c*) las personas expuestas a radiaciones por razones de trabajo; y *d*) las personas irradiadas por accidente. La fiabilidad de los datos de cada grupo adolece de limitaciones. No siempre se dispone de datos precisos respecto de la dosimetría, y en la mayoría de los casos la irradiación se ha efectuado, por razones obvias, en circunstancias que no se hallaban bajo control.

8. Los sobrevivientes de explosiones de bombas atómicas (grupo *a*) fueron expuestos no sólo a radiaciones sino también a la onda explosiva y al calor, y en general experimentaron un desastre sin precedentes en su vida. El trauma resultante puede haberles afectado el sistema nervioso de diversas maneras. Cuando un grupo de pacientes recibe radiaciones con fines terapéuticos o diagnósticos (grupo *b*), a menudo es difícil separar los efectos de las radiaciones de las consecuencias del estado o enfermedad por el cual se administran las radiaciones. En los datos sobre irradiaciones médicas, particularmente las efectuadas hace muchos años, suele ser cuestionable la exactitud de la dosimetría. Con frecuencia es difícil encontrar grupos testigos adecuados, y el uso de testigos inadecuados puede fácilmente conducir a conclusiones erróneas, particularmente cuando se consideran ciertos efectos funcionales que son difíciles de diagnosticar objetivamente. Cuando se dispone de sujetos testigos satisfactorios, es aconsejable establecer testigos estadísticos apareados y usar técnicas de ignorancia doble. También es difícil encontrar grupos testigos adecuados para las personas que trabajan con materiales radiactivos (grupo *c*). La mayoría de los grupos irradiados por razones de trabajo reciben dosis muy bajas, y los relativamente pocos grupos que han sido expuestos a dosis mayores en el pasado las recibieron cuando las técnicas dosimétricas estaban todavía lejos de ser adecuadas. En situaciones accidentales graves (grupo *d*), generalmente se intenta reconstruir la distribución de la dosis dentro del recinto de trabajo y determinar el lugar que ocupaban los trabajadores expuestos al producirse el accidente. Como los accidentes generalmente implican negligencia, sólo rara vez puede establecerse exactamente la distribución de la dosis.

9. Debido a la escasez de datos relativos al ser humano, gran parte de las informaciones sobre la inducción de efectos en el sistema nervioso proviene necesariamente de experimentos con animales. A menos que estos datos cuenten con el apoyo de observaciones bien controladas en seres humanos, debe ejercerse suma cautela al aplicar las conclusiones al hombre, puesto que la reacción del sistema nervioso a las radiaciones difiere de una especie a otra y aun entre variedades de una misma especie. La necesidad de proceder con cautela se hace particularmente aguda cuando se parte de observaciones, incluso de carácter negativo, sobre los efectos de las radiaciones en el comportamiento de una especie para inferir la posibilidad de efectos similares o su ausencia en el ser humano.

10. La evaluación cuantitativa de las tasas de inducción de alteraciones funcionales o estructurales, y por ende la estimación de los riesgos concomitantes, exige conocimientos cuantitativos detallados de la relación dosis-efecto subyacente. En lo que se refiere al sistema nervioso, por lo general se carece de tales conocimientos. En la mayoría de los casos, el número de dosis distintas cuyos efectos se han estudiado en experimentos individuales es sumamente pequeño, restringiéndose a veces a un solo nivel de dosis. Dado que no existen bases teóricas racionales para establecer curvas dosis-efecto, no es posible efectuar extrapolaciones valederas. Por otra parte, la falta de análisis estadísticos, y a veces de información satisfactoria sobre las dosis recibidas, presenta una dificultad de importancia para la adecuada evaluación de los resultados de los estudios neurorradiobiológicos. Con harta frecuencia, se comunican datos con tan escasa información sobre aspectos como la tasa de aplicación, el régimen de fraccionamiento y la calidad de la radiación, que se hace casi imposible la evaluación y la comparación recíproca de los resultados.

11. La mayoría de los resultados experimentales se presentan sobre la base de la irradiación más bien que de la dosis, puesto que normalmente lo que se controla durante el experimento es la irradiación (en roentgens), pese a que la dosis (en rads) es el parámetro pertinente. Sin embargo, en el caso de los animales pequeños (ratones y ratas) y de la radiación que se emplea habitualmente, la suposición de que los valores numéricos de la irradiación y de la dosis son iguales entraña un error que, en el contexto presente, es trivial. Por lo tanto, en la medida de lo razonable, los roentgens y los rads se han equiparado en el presente estudio. Donde no ha sido posible, se han mantenido las unidades de irradiación expuestas y se han incluido los detalles disponibles de kilovoltaje, filtración, distancia, etc. A menos que se indique lo contrario, las irradiaciones se refieren a irradiaciones únicas, breves y de todo el organismo. Las intensidades de dosis sólo figuran cuando revisten importancia especial. Cuando no se menciona la calidad de la radiación cabe suponer que se trata de rayos X o gamma. Esta es la radiación empleada, en efecto, en la mayoría de los experimentos relativos al sistema nervioso.

II. Efectos en el sistema nervioso en desarrollo[a]

A. Resultados experimentales

1. *Alteraciones estructurales*

12. La irradiación prenatal de animales de laboratorio provoca daños en varios órganos y puede dar lugar a que el animal presente anormalidades macro o microscópicas al nacer. Las células del sistema nervioso en

[a] Las principales etapas del desarrollo del sistema nervioso son las siguientes[2,3]:

a) *División celular.* Durante este período, el número de neuronas aumenta hasta alcanzar casi la cantidad que posee el individuo adulto. En la rata este proceso se prolonga hasta el momento de nacer; en el hombre dura 210 días a partir de la concepción.

b) *Crecimiento y diferenciación celulares.* En este período aumentan de tamaño las células encefálicas, y de los cuerpos de las células nerviosas nacen axones y dendritas que crecen rápidamente. En la rata esto ocurre durante los diez primeros días

desarrollo presentan reacciones variables a las radiaciones. Elevadas proporciones de las células inmaduras sufren retrasos mitóticos o quedan incapacitadas para reproducirse, dependiendo dichas proporciones de las dosis recibidas. Sobre todo en las primeras etapas del desarrollo, la muerte celular puede ser suficientemente extensa como para impedir el subsiguiente desarrollo del embrión. Debido a que los distintos primordios y anlages de las diversas partes del sistema nervioso presentan modalidades diferentes de actividad mitótica, el efecto definitivo de la irradiación no sólo varía con la dosis sino también con el momento de la exposición[4]. A medida que avanza la diferenciación y es cada vez menor el número de las células que se dividen, aumenta la resistencia de las diversas estructuras del sistema nervioso. Una vez que llegan a la madurez, las neuronas son capaces, normalmente, de absorber dosis de 1.000 rads, por lo menos, sin que se hagan evidentes daños estructurales.

13. Los resultados de la irradiación prenatal se han estudiado principalmente en el ratón y la rata. En ambas especies se han podido observar malformaciones del sistema nervioso durante el desarrollo subsiguiente de los animales. El hecho de que se haya comunicado un mayor número de tales malformaciones en la rata que en el ratón tal vez sólo refleje la circunstancia de que las dos especies han sido estudiadas por distintos investigadores mediante técnicas diferentes y con propósitos dispares.

14. En el ratón, los estudios más extensos[5] se han ocupado fundamentalmente de la forma en que los defectos del esqueleto se relacionan con la dosis y la edad prenatal, y han indicado que la mayoría de las malformaciones provocadas por las radiaciones se inducen principalmente en el período de intensa organogénesis (entre los seis días y medio y los doce días y medio después de la concepción). Estos estudios han demostrado asimismo que, dentro de dicho período, el intervalo en que es posible inducir un determinado tipo de malformación con dosis de 200 rads se limita a un lapso de 24 a 48 horas, si bien este intervalo se hace algo más prolongado si se emplean dosis más altas. Durante los seis primeros días de la vida prenatal, la irradiación causa una elevada mortalidad prenatal y muy pocas malformaciones. Después de la organogénesis, la capacidad de la radiación para provocar anomalías estructurales decrece apreciablemente, y el número de malformaciones se hace progresivamente más bajo después del decimosegundo día de la gestación.

15. Otros investigadores[6-9] han centrado sus estudios particularmente en las malformaciones del sistema nervioso central de ratones irradiados en diferentes momentos entre el séptimo y el duodécimo día de la preñez. Luego de irradiaciones entre el séptimo y el noveno día se observan casos de exencefalia, mielodisplasia con espina bífida oculta, encefalocele y arrinencefalia, en tanto que las irradiaciones posteriores tienden a provocar hidrocefalia[9]. Tanto en el primer período como en el segundo, la irradiación con iguales dosis da lugar a microftalmia, anoftalmia y microcefalia. No obstante, se observan diferencias en la secuencia temporal entre las dos variedades estudiadas; por ejemplo, en una de ellas se registran dos incidencias máximas de hidrocefalia, en tanto que en la otra sólo se presenta una.

16. Aunque la mayoría de los investigadores conviene en que sólo pueden inducirse malformaciones durante el período más activo de organogénesis, se han comunicado experimentos[10, 11] en que se indujo exencefalia con dosis de 15 rads aplicadas 0,5 y 1,5 días después de la concepción. No obstante, la radioinducción de exencefalia en una etapa tan temprana parece ser un fenómeno raro y errático respecto del cual no se ha demostrado todavía una relación clara dosis-efecto. En algunas variedades de ratones, según se ha observado, ocurre espontáneamente, y hay indicios de que tal vez presente fluctuaciones estacionales[12]. Para que pueda aceptarse la conclusión de que la irradiación en el período previo a la implantación da lugar a graves malformaciones que afectan el sistema nervioso, será necesario que se lleven a efecto experimentos más extensos, sometidos a estricto control.

17. En las ratas, la formación del sistema nervioso se inicia el décimo día después de la concepción. Los resultados de la irradiación *in utero* son básicamente similares en todas las variedades investigadas. La administración de una dosis de 200 rads en el octavo día ocasiona la muerte del embrión, en tanto que dosis inferiores no matan al embrión ni dan lugar a malformaciones. Con dosis de 100 rads en el noveno día se producen graves malformaciones del cerebro anterior y la parte superior de la cabeza (anencefalia, pseudoencefalia), y de los ojos (anoftalmía). Se observan algunas malformaciones incluso con dosis de 50 rads, pero con 25 rads sólo se provocan anomalías de los ojos. Los efectos son menores en el décimo día, si bien aún se induce anoftalmía con 100 rads. La irradiación (200 rads) en el undécimo día da lugar a una alta incidencia de hidrocefalia con encefalocele dorsal del tercer ventrículo[13-17].

18. Entre el duodécimo y el vigésimo día después de la concepción, dosis de 200 rads provocan la reducción en grado variable del tamaño del cerebro anterior, acompañada de hipoplasia y desorganización de las capas de neuronas corticales[18, 19]. Con irradiaciones entre el duodécimo y el decimoctavo día puede observarse ausencia del cuerpo calloso, o anormalidades en el mismo, y en animales irradiados en el decimosexto y decimoséptimo día se hace particularmente evidente la presencia de fibras talamocorticales aberrantes. Desde el decimoctavo día en adelante y hasta ya bien avanzada la primera semana después del nacimiento, la irradiación puede provocar graves trastornos en el desarrollo del cerebelo, que afectan su tamaño y la proporción de sus diversas partes, y perturban el orden de sus estructuras celulares[20].

19. Se ha desprendido de estudios histológicos detallados[21] que las dosis de entre 20 y 50 rads en el decimosexto día de la gestación dan lugar, en la rata, a una desorganización de la estructura cortical. Las neuronas de la corteza exterior son más pequeñas y escasas y menos diferenciadas que en los testigos, y muestran poca tendencia a ordenarse verticalmente. Algunas capas corticales son más delgadas y menos definidas; en particular, la "capa seis" exhibe una

---

después de nacer; en el hombre, a partir del 210° día después de la concepción hasta el nacimiento.

c) *Mielinización rápida.* En esta fase ya puede detectarse actividad eléctrica en el encéfalo. El crecimiento de las células es considerablemente más lento que antes. Este período se extiende en la rata desde el décimo hasta el 20° día, aproximadamente, después del nacimiento, y en el hombre desde el nacimiento hasta los 120 días.

d) *Mielinización más lenta.* Resulta difícil determinar exactamente cuándo se inicia y cuándo termina este período final. En la rata, la mielinización termina a las 5 ó 6 semanas de edad; en el hombre, entre los 5 y los 10 años.

deficiencia celular y desorden de las neuronas. Aun cuando al llegar el animal a la madurez se habrá restaurado parcialmente el orden en la corteza, sobre todo si se han administrado dosis bajas, la capa seis permanecerá deficiente y desorganizada aun con dosis de 20 rads. La irradiación en el decimoctavo día de la vida prenatal surte efectos análogos aunque menos pronunciados. Una dosis de 10 rads el día siguiente al nacimiento da por resultado un evidente retraso y alteración del crecimiento de la corteza, pero los daños se hacen cada vez más difíciles de detectar a medida que transcurre el tiempo, y no es posible individualizar anormalidades estructurales de importancia en los animales maduros, lo que indica una aparente recuperación. No se dispone de informaciones sobre los efectos de dosis bajas, administradas antes del decimosexto día de vida intrauterina, en la estructura cortical.

20. Es muy difícil predecir, sobre la base de lo que se ha observado en los roedores, qué malformaciones cabría esperar en el hombre, aun teniendo en cuenta la diferente duración de las fases del desarrollo. En el contexto del presente estudio, el examen de las investigaciones experimentales citadas tiene por finalidad principal poner de relieve la importancia del momento de la irradiación para la inducción de malformaciones del sistema nervioso en general y de determinadas anomalías que afectan a una u otra estructura. El momento de la irradiación es de tal importancia que, si se ajusta con precisión, es posible "diseñar y construir" encéfalos anormales en las ratas. Como es obvio, el factor dosis reviste igual importancia. Resulta notable que, con excepción de la exencefalia, cuya inducción por radiación aún se discute, no se han comunicado graves malformaciones del sistema nervioso en relación con dosis bajas. Aunque no se ha establecido la existencia de una dosis umbral para la inducción de lesiones en el sistema nervioso en desarrollo, se observan claramente alteraciones microscópicas duraderas en la corteza de la rata con dosis de 20 rads aproximadamente. Los datos disponibles sugieren que la radiosensibilidad del sistema nervioso fetal es del mismo orden que la de los tejidos más radiosensibles del adulto.

21. En ciertos mamíferos, por lo menos durante el período de organogénesis, se han observado cambios estructurales del sistema nervioso central después de la exposición a una amplia gama de agentes mutágenos o teratógenos. Estos cambios son parecidos, si no idénticos, a los efectos de las radiaciones descritos anteriormente, como la microftalmía, la anoftalmía, la microcefalia y las deformidades graves de la médula espinal. Entre los agentes que, según las observaciones, tienen un papel causal, están partes del complejo de vitaminas B, el azul de Prusia, ciertos plaguicidas y ciertos virus. La producción de cambios parece estar mucho más directa y precisamente relacionada con la etapa particular de la organogénesis en que ocurre la exposición que con la "dosis" del mutágeno. Actualmente no se sabe si se trata del mismo mecanismo fundamental que en el caso de las radiaciones ni si existe un efecto de umbral.

2. *Alteraciones funcionales*

22. Las malformaciones graves como las observadas después de la absorción prenatal de dosis de 100 rads o más, aunque no impiden la supervivencia, van acompañadas naturalmente de graves deficiencias funcionales. En los párrafos siguientes se examinan las alteraciones funcionales en animales que no padecen malformaciones estructurales manifiestas del sistema nervioso.

23. Conejos adultos expuestos a una irradiación de todo el cuerpo de 300 roentgens (190 kV de rayos X, 1 mm Cu, 0,5 mm Al) en el vigésimo tercer día después de la concepción (último tercio de la gestación) muestran una reducción de la amplitud del encefalograma y de la frecuencia de las crestas y una reacción muy débil ante estímulos leves[22]. Otra investigación ha mostrado alteraciones electroencefalográficas después de irradiaciones con rayos X comprendidas entre 150 y 400 roentgens[23]. En conejos irradiados hacia el decimoquinto día de gestación, se observó un aumento de la proporción de ondas de alta frecuencia, mientras que en animales irradiados hacia el vigésimo tercer día de gestación se observaron incrementos en la amplitud de las ondas de baja frecuencia y una disminución en las frecuencias más altas.

24. Estos cambios en el espectro ondulatorio quizá reflejen perturbaciones estructurales en las diferentes partes del sistema nervioso durante las fases correspondientes de embriogénesis. En general, las ondas de baja frecuencia reflejan la actividad de las estructuras subcorticales mientras que las ondas de alta frecuencia reflejan la actividad de las estructuras corticales. Como la irradiación a mitad del período de gestación tiene efectos más profundos en las estructuras subcorticales que en las corticales, parece que las alteraciones electrofisiológicas están correlacionadas con las alteraciones morfológicas.

25. Se han tomado electroencefalogramas y electrocorticogramas de ratas a las que se había administrado 200 rads en el decimoséptimo, decimonoveno o vigésimo primer día de gestación, o en el tercer día después del nacimiento[24]. Estos animales irradiados antes del nacimiento manifestaban en reposo una frecuencia relativamente alta de ondas muy "crestadas". Esto puede atribuirse a deficiencia o falta de los estratos corticales superiores que están normalmente ligados al tálamo e inhiben sus descargas. La amplitud del electroencefalograma y del electrocortigrama es algo menor que en animales normales. En los animales irradiados, es más difícil bloquear con estímulos auditivos la actividad de ondas lentas de gran amplitud. No se advierten diferencias entre los testigos y los animales irradiados después del nacimiento. En conjunto, las alteraciones de la actividad electrocortical son menos marcadas que las lesiones estructurales. Por otra parte, no se han observado anormalidades electroencefalográficas dos semanas después del nacimiento en ratas que habían recibido 100 rads nueve días después de la concepción[25].

26. Se ha observado que el umbral auditivo de la inducción de convulsiones por estímulos sonoros disminuía en las ratas que habían recibido dosis de rayos X de 25 a 100 rads entre el decimoquinto y el vigésimo día de gestación[26], mientras que las dosis de 5 a 15 rads no alteraban la susceptibilidad[27]. Los estudios realizados con shocks electroconvulsivos han dado resultados semejantes a los obtenidos con estímulos auditivos. Las ratas que reciben 100 rads en el decimocuarto día de gestación muestran una reacción más rápida y un umbral menor para la inducción de convulsiones por shock. Cabe atribuir estos resultados al daño de elementos inhibitorios de las zonas subcorticales.

27. La irradiación prenatal con rayos X afecta también los reflejos motores de las ratas. En animales irradiados en el décimo día de gestación, 20 rads no producen efectos pero 100 rads provocan ataxia. Además, en las hembras, quedan afectados los reflejos de enderezamiento y en los machos se produce mioclonus.

Tanto los machos como las hembras que han recibido 185 rads en el decimoquinto día de gestación presentan déficit de los reflejos de enderezamiento y de salto, así como ataxia, mioclonus, espasticidad, convulsiones y otros defectos neuromotores[28]. Diversas pruebas en los mecanismos locomotores han revelado también déficit en animales que recibían dosis de 50 rads o más antes o inmediatamente después del nacimiento[29, 30]. En general, el déficit guarda relación directa con la dosis, y entre el decimoquinto día de gestación y los primeros días después del nacimiento, cuanto más tardía la irradiación menos marcado es el déficit. Los intentos de correlacionar los déficit motores y lesiones del cerebelo han dado resultados ambiguos[31]. Las pruebas de comportamiento motor incluían actividad nerviosa no motriz, complicando así el problema de encontrar correlaciones simples entre estructuras y funciones. También se ha demostrado que una irradiación diaria fraccionada durante toda la preñez (1 a 2 rads por día) reduce la actividad locomotriz[32].

28. Diferentes técnicas de medición utilizadas por una serie de investigadores han demostrado que las ratas que recibían de 20 a 200 rads entre el decimotercer día de gestación y el nacimiento muestran hiperactividad cuando son colocadas en medios nuevos[23, 33-35]. Aunque la dosis efectiva mínima depende de la técnica de medición aplicada, es evidente que varía según la edad en el momento de la irradiación. Cuando los animales irradiados se habitúan a la situación, no difieren de los testigos. La hiperactividad es parte de un síndrome general observado en las ratas y ratones irradiados antes del nacimiento, que puede definirse como una mayor excitación ante estímulos nuevos. Su manifestación es un aumento de la actividad locomotriz no dirigida y una reacción específica más lenta a los estímulos nuevos[34], condicionamiento más rápido en situaciones de aversión[36, 37], mayor reactividad del ritmo cardíaco[34], una adaptación más lenta a los regímenes de privación de agua y alimentos[38] y una adaptación más lenta al medio[39].

29. Aunque la mayoría de las investigaciones revelan una aprensión y agitación crecientes en los animales así irradiados, también se han registrado resultados negativos después de 150 rads aplicados en el decimotercero o decimocuarto día de gestación[33].

30. También se han observado alteraciones del comportamiento de las ratas en los estudios sobre aprendizaje normal de discriminación de la luminosidad. Según dichos estudios, el aprendizaje se reduce a los seis meses de edad después de unos 150 rads aplicados en el decimocuarto día de gestación y después de 300 rads aplicados en el decimoctavo día[40]. De igual modo, la discriminación olfatoria se reduce notablemente en las ratas cuando se les administran 200 rads de rayos X en el decimosexto día de gestación[41], y la discriminación de distancia después de 100 rads[42]. Por otra parte, la aplicación de 150 ó 200 rads en el decimotercero, decimoquinto, decimoséptimo o decimonoveno día de gestación no parece afectar el desempeño en pruebas de discriminación de estructuras visuales, pese a las importantes alteraciones citoarquitectónicas presentes en la corteza[41].

31. Diversos laboratorios han comunicado alteraciones del desempeño de los animales en laberintos después de la irradiación prenatal. Aunque la mayoría de las investigaciones registran una reacción deficiente (medida según el tiempo de aprendizaje y el número de errores en la selección de los distintos caminos) en ratas que han recibido 100 rads o más durante la segunda y tercera semanas de gestación[43, 44], así como en ratas irradiadas durante los primeros días después del nacimiento[45], en algunos casos[33] se ha observado una mejora del desempeño después de una irradiación *in utero*, sobre todo en las hembras.

32. En los estudios sobre adquisición y consolidación de reflejos condicionados se observan también los efectos de la irradiación prenatal sobre los procesos de aprendizaje. En la mayoría de las investigaciones se han utilizado la luz y el sonido como estímulos condicionadores para que las ratas realicen alguna operación mecánica, como abrir una puerta, para conseguir alimento. Mientras que 200 rads aplicados el quinto día después de la concepción no produjeron alteraciones significativas en el desempeño condicionado[46], la irradiación aplicada en el duodécimo día alteró significativamente la mayoría de los índices con arreglo a los cuales se evaluaba. Así, la consolidación de un reflejo condicionado negativo después de haberse establecido otro positivo se aceleraba significativamente después de 50 rads, pero se demoraba después de la aplicación de 100 y 200 rads, a diferencia de los testigos no irradiados. En general, la alteración de la actividad refleja condicionada aumentaba a medida que aumentaba la dosis[47].

33. El estudio de los reflejos condicionados a diversas edades muestra un deterioro progresivo de los reflejos en los animales que habían recibido 50 y 150 rads en el decimocuarto día después de la concepción, y que dicho deterioro era más pronunciado entre los animales más intensamente irradiados[48]. Observaciones análogas se efectuaron en animales que habían recibido 10 rads diarios durante los primeros veinte días después de la concepción[49].

34. La irradiación en el decimoctavo día[35] con dosis de 200 rads demora la manifestación, y sobre todo la consolidación, de reflejos condicionados tanto positivos como negativos. El efecto parece ser mayor en los reflejos condicionados por estímulos luminosos que en los condicionados por estímulos sonoros. La diferencia entre los testigos y los animales tratados con 50 rads parecen ser menores y en su mayoría carentes de significación.

35. Se ha comunicado la alteración en la formación y consolidación de reflejos condicionados después de una dosis total de 20 rads fraccionada (un rad por día) durante la mayor parte de la vida prenatal[32]. También se han observado efectos después de una dosis única de un rad aplicada al útero exteriorizado en el decimoctavo día después de la concepción[50, 51], en el curso de un experimento sumamente complejo que entrañaba una serie de estímulos luminosos y sonoros distintos. Las diferencias entre las ratas irradiadas y los testigos, a juzgar por algunos indicadores de la actividad de los reflejos condicionados como el período de latencia y la intensidad y duración de las reacciones, fueron pequeñas aunque significativas. Este experimento es el único que ha revelado efectos con un nivel tan bajo de dosis. Es evidente que se necesitan nuevas investigaciones antes de que puedan evaluarse adecuadamente las alteraciones funcionales debidas a una irradiación prenatal aguda con dosis muy bajas.

36. En resumen, aun en aquellos casos en que no existen graves malformaciones estructurales, los trastornos funcionales y de comportamiento, sobre todo en los procesos de aprendizaje, se aprecian sistemáticamente después del nacimiento en animales irradiados antes de nacer con elevadas dosis en el momento adecuado. Estas observaciones no sorprenden excesivamente en vista de

las alteraciones histológicas que las dosis elevadas de radiación producen sistemáticamente en el cerebro en desarrollo. Sin embargo, no se han establecido correlaciones definidas entre las diversas perturbaciones funcionales y las malformaciones morfológicas. Aunque existe una extensa literatura sobre las perturbaciones estructurales y las alteraciones funcionales, se han hecho pocos intentos de integrar los dos tipos de investigación.

37. Si bien es difícil establecer comparaciones, las reacciones condicionadas parecen resultar afectadas en general por dosis inferiores a las requeridas para menoscabar el desempeño en el laberinto o el aprendizaje de la discriminación, aunque cabe señalar que no todos los indicadores de actividad refleja condicionada registran siempre déficit. Puede ocurrir también[52] que cuando todo el sistema nervioso se encuentra ante una prueba como recorrer un laberinto, el déficit de reflejos condicionados individuales quede prácticamente compensado por la intervención supletoria de procesos y vías que se mantienen intactos.

38. No se sabe a ciencia cierta si los resultados de los experimentos con animales pueden extenderse a situaciones humanas. Todo lo que estos experimentos demuestran es que algunos procesos que entrañan actividades nerviosas superiores pueden ser afectados por la irradiación prenatal. En los animales superiores, incluido el hombre, pueden producirse efectos análogos, pero en qué medida y con qué dosis pueden éstos deteriorar la integridad funcional del individuo, sólo puede determinarse por medio de observaciones sobre cada especie.

B. Efectos en seres humanos

1. *Irradiación prenatal*

39. Se ha publicado gran número de observaciones esporádicas de niños con anomalías del desarrollo que habían sido irradiados *in utero,* en la mayoría de los casos involuntariamente, durante procedimientos radiológicos terapéuticos, incluidos unos pocos casos de intentos infructuosos de poner fin a un embarazo. Aunque las dosis, como la magnitud de las poblaciones que corren este riesgo, son inciertas, estos resultados pueden proporcionar información útil sobre el tipo de defectos producidos y sobre el período crítico para la irradiación durante la vida prenatal.

40. Las diversas reseñas de la literatura hechas en las décadas de 1920 y de 1930 en gran medida se superponen[53-55]. En una reseña reciente se examinaron otros casos[56]. En el análisis más informativo de los casos publicados de irradiación prenatal[57-59] se comparaba la progenie de mujeres irradiadas durante el embarazo con la de mujeres irradiadas antes del embarazo. Este segundo grupo comprendía 417 nacidos vivos, de los cuales tres tenían defectos del desarrollo que afectaban al sistema nervioso (uno había nacido con el cerebro expuesto y otro había sido registrado como "mongólico microcéfalo" y el otro como "mongólico hidrocéfalo"). De los 75 hijos de mujeres irradiadas durante el embarazo, 18 eran microcéfalos, 4 tenían otras formas de perturbación grave del sistema nervioso central y uno tenía defectos del desarrollo, la mayoría óseos, en la cabeza.

41. Por lo tanto, la proporción de hijos con defectos del sistema nervioso central era mucho mayor después de la irradiación *in utero* que después de la irradiación anterior a la concepción. Mientras que no se observaron microcéfalos en el grupo irradiado antes de la concepción, casi el 80% de los niños defectuosos irradiados *in utero* eran microcéfalos. Uno de los niños microcéfalos era calificado de "mongoloide" y la mayoría de "idiotas" o "imbéciles". En la mayoría de los casos la microcefalia estaba asociada con perturbaciones oculares de diversos grados de gravedad, incluidos dos casos de amaurosis[60].

42. No existe información detallada sobre la cantidad de radiaciones empleada, pero se cree que en la mayoría de estos casos las dosis fetales fueron altas. En muchos se administraron varias dosis y en algunos las dosis fueron administradas durante cierto período desde fuentes intracantarias. Las razones de la irradiación en general no habían tenido relación con el embarazo, que en la mayoría de los casos no había sido advertido en el momento de la irradiación. Entre los niños microcéfalos, todos menos uno habían sido irradiados por lo menos una vez durante el período comprendido entre el segundo y el sexto mes de vida intrauterina, y el caso restante había sido irradiado sólo durante el primer mes[60].

43. Las incertidumbres de muestreo y de otra índole limitan el valor de los datos de estas primeras investigaciones. No es posible sacar de ellos ninguna conclusión cuantitativa, pues no se conocen suficientemente las dosis, si bien es probable que hayan sido elevadas, pero los resultados sugieren claramente que la microcefalia y el retardo mental pueden ser provocados por la irradiación fetal. Aunque las irradiaciones se efectuaron por una serie de razones médicas, no es posible excluir completamente la posibilidad de una relación entre los defectos del desarrollo y las circunstancias que motivaron la irradiación.

44. El estudio de niños expuestos a altas dosis de radiaciones *in utero* en las explosiones de Hiroshima y Nagasaki proporciona información independiente sobre los efectos de la irradiación prenatal en el hombre. Estos datos tampoco son en sí mismos inequívocos, ya que la irradiación estuvo vinculada con otros traumas físicos que pueden haber contribuido a producir el efecto.

45. Se estudió por primera vez el tamaño de la cabeza y el retardo mental en Nagasaki en 1951[61], después en Hiroshima cuando los niños tenían 9 años[62] y nuevamente en Nagasaki cuando los niños tenían entre 13 y 15 años[63, 64]. Ahora se han publicado los resultados de estudios hechos cuando los individuos afectados tenían 17 y 20 años[65-67]. Estos resultados se refieren a 1.613 niños, o sea cerca del 16% de todos los nacidos vivos que estaban *in utero* en las dos ciudades en el momento del bombardeo.

46. El estudio realizado a los 17 años indicó[65] que en ambas ciudades y en ambos sexos la circunferencia cefálica era significativamente inferior (en 1 cm. aproximadamente, o sea 2%) en la progenie de las mujeres que habían estado a una distancia de hasta 1,5 kilómetros del hipocentro. No se observó una relación clara entre el efecto y la edad del feto en el momento de la irradiación.

47. En el mismo estudio también se investigó[66] la incidencia del retardo mental, que se diagnosticó sólo si el sujeto era incapaz de hacer cálculos simples, de entablar una conversación sencilla, de atender a sus necesidades o si era completamente ingobernable o había sido recluido en una institución. Los resultados

del estudio pueden verse en los cuadros I y II[b], e indican una notable relación entre la incidencia, por un lado, y tanto la distancia desde el hipocentro como la edad del feto en el momento de la irradiación, por el otro. Los cuadros no contienen datos sobre la progenie de mujeres situadas a una distancia del hipocentro de 2,0 a 3,0 kilómetros por no haber sido éstas incluidas en el estudio.

48. Es notable que en ambas ciudades todos los retardados mentales hijos de mujeres situadas a menos de 2 kilómetros del hipocentro nacieran entre noviembre de 1945 y marzo de 1946, lo que indica que la exposición ocurrió entre la sexta y la vigésima cuarta semana de embarazo, y tuvieran frecuencia máxima a las 13 semanas en el grupo próximo y a las 14 en el distante, en tanto que los pocos retardados hijos de mujeres situadas a más de 3,0 kilómetros tenían una distribución al azar con respecto al momento de la explosión. Debe agregarse que, como se indica en el cuadro II, unos pocos casos de retardo mental (los llamados "explicados") estaban vinculados con enfermedades que por sí mismas podrían haber tenido ese efecto.

49. Comparando (cuadro II) el grupo distante (de 1,5 a 2,0 kilómetros) con todos los testigos (sujetos situados a más de 3,0 kilómetros o fuera de la ciudad en el momento del bombardeo) nacidos durante el período comprendido entre noviembre de 1945 y marzo de 1946, parece que en Hiroshima la incidencia del retardo mental en el grupo distante es del 2% aproximadamente, incidencia que es mayor que la observada en las poblaciones testigos, aunque la diferencia es de significación estadística dudosa[c]. No se comunicó la existencia de ningún caso de retardo mental en el grupo distante de Nagasaki.

50. Un estudio[67] hecho en Hiroshima veinte años después del bombardeo trae más detalles sobre casos considerados en los estudios mencionados. El nuevo estudio contiene tabulaciones adicionales sobre las relaciones entre la distancia, el tamaño de la cabeza, el período de gestación y el retardo mental (cuadros III y IV). Es interesante que, si bien los resultados del estudio en gran medida confirmaron las observaciones hechas diez años antes, dos sujetos considerados retardados en el estudio que se hizo cuando tenían 10 años[62] no fueron considerados tales a los 20 años, y dos que habían sido considerados normales a los 10 años resultaron mentalmente retardados después.

51. Los datos sobre los sobrevivientes de los bombardeos no excluyen las posibilidades mencionadas antes de que los hechos observados sean, en parte, resultado de traumas debidos a la onda explosiva o al fuego, pero el Comité no conoce otros informes en que el retardo mental o la microcefalia se atribuyan a ésta u otras calamidades. Tampoco parece factible intentar evaluar el posible papel de las deficiencias de nutrición en esta situación.

52. Teniendo en cuenta las tabulaciones de los cuadros I a IV, parece haber pocas razones para dudar que, en cierto período crítico de la gestación, dosis como las recibidas en las zonas próximas (presumiblemente del orden de 100 rads o más) están relacionadas con un aumento de la incidencia de la disminución del tamaño de la cabeza y del retardo mental. Sobre la base de los cálculos disponibles actualmente de las dosis aéreas en las dos ciudades[69], puede estimarse aproximadamente la relación que se da entre incidencia y dosis cuando se reciben dosis altas. Estos cálculos sugieren que la frecuencia del retardo mental con menor tamaño de la cabeza es del orden del 10% por cada 100 rads (10^{-3} por rad).

53. Es posible que un cálculo de esta clase basado en datos sobre los grupos distantes mencionados en el párrafo 49 indicara una magnitud de efecto parecida, pero de esta información no se pueden sacar conclusiones firmes sobre los posibles efectos de las dosis bajas. En este caso las frecuencias observadas son pequeñas y están por lo tanto expuestas a amplias fluctuaciones de muestreo. Además toda conclusión está particularmente expuesta a otras dificultades comunes a los estudios epidemiológicos.

54. La incidencia de retardo mental que indican los estudios no debe interpretarse como verdaderas tasas de inducción sin más limitaciones. Se trata de frecuencias observadas en conceptos que habían sobrevivido la vida intrauterina y la primera infancia hasta que fueron registrados en los estudios. Para permitir una mejor comprensión de este punto, se han consultado los resultados de estudios de la mortalidad de niños nacidos vivos que estaban *in utero* en el momento del bombardeo[67, 70] y los primeros datos de Nagasaki[61] sobre mortalidad fetal en relación con la distancia. La información procedente de estas fuentes indica que, si se prescinde de la mortalidad fetal, el error, por exceso o por defecto, del cálculo de la tasa de inducción no pasa del 25% en el grupo próximo y no introduce sesgo alguno en el caso del grupo distante. Se observa sólo una insinuación de una mortalidad más alta entre los niños retardados y con cabeza pequeña de Hiroshima que entre los testigos, pero sin duda no parece necesaria más que una ligera corrección de las tasas de incidencia.

55. Se han suministrado al Comité datos recientes[68] que tienen en cuenta los cálculos concretos de la dosis[d] recibidas por los individuos que figuran en los cuadros I y II. Estos datos se dan según grupos de dosificación, pero no según el mes de nacimiento, y se presentan en el cuadro V.

56. Esta tabulación parece indicar que no hay diferencia significativa entre las incidencias de los grupos testigos y las de los grupos que recibieron dosis bajas, esto es, de menos de 50 rads. Como indican las columnas A y B del cuadro V, los tres grupos que recibieron dosis altas presentan incidencias significativamente mayores a medida que aumenta la dosis (hasta el 36% en los que recibieron dosis superiores a 200 rads). En vista del pequeño número de individuos afectados en los diversos grupos y de las diferencias de calidad de las radiaciones recibidas en las dos ciudades, no parece razonable tratar de calcular la forma de la relación en-

[b] Los datos sobre Nagasaki de los cuadros I y II difieren en dos puntos de los publicados originalmente: *a*) la comparación con otras fuentes indica que, en Nagasaki, un caso de retardo mental al que se había asignado una distancia de 1,7 kilómetros, en realidad pertenecía al grupo próximo, como lo indican los presentes cuadros; *b*) los cuadros originales eran incongruentes entre sí con respecto al número total de individuos expuestos en los grupos próximo y distante en Nagasaki. Esta incongruencia se ha eliminado en la presente tabulación[65].

[c] Cuando se excluyen los casos "explicados", la incidencia en el grupo distante de Hiroshima es unas nueve veces superior a la de los testigos de Hiroshima nacidos durante el mismo intervalo de cinco meses (tres casos de retardo mental entre 171 individuos expuestos y uno entre 532 testigos), pero el cociente disminuye a una cifra que oscila entre tres y cuatro si el grupo testigo se amplía de manera que incluya los de las dos ciudades, independientemente del mes de nacimiento, y se excluyen de nuevo los casos "explicados".

[d] Las dosis indicadas incluyen las contribuciones estimadas de rayos gamma y neutrones. Estas contribuciones se sumaron sin ponderación.

tre dosis e incidencia. En la medida en que los porcentajes calculados indican diferencias significativas entre los grupos testigos y los grupos irradiados, la relación entre dosis y frecuencia es comparable a la obtenida con datos más toscos en el párrafo 52. Cabe señalar que tres de los cuatro casos del grupo distante entran en la categoría inferior de dosificación y que, por su ubicación, no pueden haber recibido más de cinco rads.

57. Es interesante comparar estas observaciones con las relativas a las tasas de inducción de leucemia durante un período de doce años (1947-1958) en sobrevivientes de la irradiación posnatal en todas las edades en las dos ciudades[71]. Estas cifras pueden verse en el cuadro VI. Por otra parte, los estudios de la mortalidad y la morbilidad en Hiroshima y Nagasaki no han indicado ningún aumento de la incidencia de leucemia[72] o de neoplasmas[73] incluso entre los grupos más irradiados *in utero*, en notable contraste con el aumento de casos de retardo mental y de reducción del tamaño cefálico observado incluso en grupos que padecieron exposición leve. Esta discrepancia, que difícilmente pueda explicarse por diferencias en el poder separador de los diversos estudios, sugiere que, en casos de una sola irradiación breve entre la sexta y la vigésima séptima semana de embarazo, el riesgo de inducir por irradiación retardo mental es mucho mayor que el de provocar leucemia en cualquier momento de la vida prenatal.

58. No contradicen esta conclusión los datos negativos procedentes de estudios hechos con otros fines[74, 75] que no han indicado exceso alguno de retardos mentales entre los niños expuestos *in utero* por razones médicas. Aunque estos estudios se sirvieron de muestras de tamaño considerable, sólo una pequeña fracción de los niños habían sido irradiados durante el período crítico para la inducción de retardo mental y en la mayoría de los casos habían sido expuestos durante los cuatro últimos meses del embarazo. Incluso si, con las dosis bajas que presumiblemente recibieron, la tasa de inducción hubiera sido la que sugieren los datos de Hiroshima, el exceso previsible de niños retardados habría sido demasiado pequeño para ser detectado. Por consiguiente, en el presente contexto estos estudios simplemente confirman que la irradiación durante la última etapa de la gestación no provoca retardo mental.

59. Cabe subrayar que las consideraciones teóricas no ayudan mucho a determinar qué tipo de relación puede existir entre la dosis y la incidencia de retardo mental, puesto que el mecanismo productor del retardo mental es casi completamente desconocido. Podría suponerse que el retardo mental y la microcefalia, cuando se deben a la irradiación prenatal, reflejan la destrucción y el trastorno de la disposición de gran número de células de la corteza, y por consiguiente que las proporciones de individuos afectados podrían no ser susceptibles de los tipos relativamente simples de formulación que se han usado para relacionar la dosis y el efecto en casos como el daño genético y citogenético. Además, como las distribuciones del tamaño de la cabeza y de la inteligencia son continuas, la separación de los individuos afectados de los no afectados exige elegir un punto de división arbitrario como criterio de daño.

60. Como hay dudas sobre la magnitud de la incidencia previsible de retardo mental con dosis inferiores a las recibidas por el grupo próximo de Hiroshima, será importante confirmar o refutar, en sujetos que no sean sobrevivientes de bombardeos atómicos, la existencia—y en caso afirmativo, el grado—de inducción del retardo mental por las radiaciones durante la primera fase del embarazo. En estudios suficientemente grandes de la progenie de mujeres irradiadas con dosis bajas durante el embarazo tal vez pueda observarse un exceso de exposición *in utero* en ciertas categorías de niños retardados. Por otra parte, no debe escatimarse ningún esfuerzo para obtener toda información adicional que pueda sacarse de los sobrevivientes de los bombardeos.

61. El retardo mental no es el único efecto grave en los tejidos nerviosos asociado a la irradiación prenatal. En dos estudios se ha observado una mayor frecuencia de irradiación *in utero* por razones médicas en niños que murieron de enfermedades malignas del sistema nervioso, en comparación con testigos. Ambos estudios eran retrospectivos, pero uno[76] se basó en los recuerdos de las madres de los niños muertos, mientras que el otro[77] aprovechó la información procedente de los registros de hospitales. El exceso observado en el segundo estudio indica que la incidencia de enfermedades malignas del sistema nervioso es un 40% más elevada aproximadamente, entre los niños irradiados que entre los no irradiados, es decir, un riesgo relativo próximo al observado para las leucemias en el mismo estudio.

62. Como ocurre con todos los estudios médicos, no puede excluirse la posibilidad de que el aumento de los riesgos de la irradiación sean espurios, al menos en parte, ya que no hay manera de separar el efecto de las radiaciones del efecto de la dolencia materna que motivó la irradiación. Se ignoran las dosis medias administradas a los fetos, pero es improbable que hayan pasado de 5 rads. Como los estudios son retrospectivos, no pueden darse tasa de inducción en términos absolutos sin hacer suposiciones sobre la incidencia de neoplasmas del tejido nervioso en niños no irradiados. La información es insuficiente para determinar el período crítico para la inducción de enfermedades malignas del tejido nervioso.

63. No se ha comunicado ningún exceso de estas enfermedades malignas en sujetos irradiados *in utero* en Hiroshima y Nagasaki[70]. Pero el número de sujetos irradiados era demasiado pequeño para permitir la detección de aumentos de la proporción de tumores del sistema nervioso en esas poblaciones, a menos que las tasas de inducción fueran mucho mayores que las que sugieren los estudios mencionados antes.

2. *Irradiación durante la infancia*

64. Se ha comunicado que la irradiación de niños durante los primeros años de vida produce una serie de efectos funcionales[78]. Así, en treinta de 1.100 niños que recibieron este tratamiento se observó una somnolencia profunda de hasta 14 días que empezaba unas seis u ocho semanas después de la irradiación del cuero cabelludo con fines de depilación (rayos X de 70 kVp, 5 mA, 0,5 mm Al, distancia focal de 26 cm, exposición de 13 minutos)[79].

65. Las investigaciones[80] de otro grupo de niños expuestos a dosis acumulativas altas (de hasta varios kilorads) en el tratamiento de hemangiomas y de diversas enfermedades neoplásticas entre el nacimiento y los trece años de edad indicaron una alta frecuencia de cambios funcionales que se observaron entre los dos y los siete años posteriores a la irradiación. Setenta niños fueron sometidos a pruebas electroencefalográficas que revelaron alteraciones locales o generalizadas en cincuenta casos. Estas alteraciones consistían en una reducción general de la amplitud de la actividad bioeléctrica del encéfalo y, en quince pacientes, en cambios de ritmo en

el electroencefalograma. Localmente, esas alteraciones eran más marcadas cuando la irradiación se había localizado en parte del encéfalo. El 50% de los niños que habían sido irradiados sólo en la cabeza presentaban bradicardia e hipotensión. Otros autores[81, 82] han comunicado incidencias parecidas.

66. A pesar de su interés intrínseco, el valor de todas estas investigaciones está limitado por la ausencia de testigos, que hace imposible separar los efectos de la irradiación de los de la enfermedad que motivó el tratamiento.

67. Se ha comunicado una mayor incidencia de tumores del sistema nervioso dentro del campo irradiado (tres neurilemomas, un sarcoma neurógeno y un tumor del ganglio basal en 36.000 años-hombre, mientras que hubo un astrocitoma y un tumor cerebral de tipo no especificado en 54.000 años-hombre de hermanos no tratados) en individuos irradiados en su primera infancia por hipertrofia del timo y examinados luego durante un período medio de 23 años[83, 84]. En esta población, el mayor exceso de enfermedades malignas se observó en el caso de los carcinomas de la tiroides (19 casos contra ninguno entre los testigos) resultantes de la exposición directa de la glándula al haz de rayos X y en el caso de las leucemias (seis entre niños irradiados y dos entre los testigos). El exceso de tumores del sistema nervioso es significativo, pero como se ignoran las dosis empleadas no es posible comparar ni siquiera aproximadamente su tasa de inducción con la de otros tipos de enfermedades malignas. Un estudio semejante de niños irradiados entre los 8 y los 11 años de edad y estudiados luego hasta la edad media de 22 años indicó un exceso no significativo de tumores cerebrales entre ellos (dos en unos 17.000 años-hombre) en comparación con sus hermanos no tratados (dos en 58.000 años-hombre)[85].

68. Otros datos sobre la inducción de tumores del sistema nervioso por radiaciones procede de un estudio de niños cuyos cueros cabelludos habían sido irradiados con fines de depilación en el tratamiento de la tiña[86, 87]. Se estima que la mayor parte del encéfalo recibió dosis de 140 rads[88] con una aproximación del 20%. La edad en el momento de la irradiación era de siete años aproximadamente, y el período de observación posterior unos 15 años. Sirvieron de testigos niños tiñosos que habían sido tratados al mismo tiempo por otros medios. Los dos grupos parecían comparables en cuanto a sexo, edad y distribución del ingreso familiar. Sin embargo, *Microsporum lanosum* era comparativamente más frecuente en los testigos que en los niños irradiados.

69. Se comunicaron tres tumores cerebrales confirmados (dos astrocitomas y un glioma maligno) en los sujetos irradiados (aproximadamente 30.000 años-hombre), contra ninguno en el grupo testigo (aproximadamente 20.000 años-hombre). Con las dosis mencionadas en el párrafo anterior esto correspondería a un rendimiento, en un período de unos 15 años, de unos 10 casos por rad, por millón de personas expuestas, suponiendo proporcionalidad entre la dosis y la incidencia. En los sujetos irradiados también se observaron otros estados malignos, incluidos cuatro casos de leucemia, o sea aproximadamente el número previsto para adultos a partir de los años-hombre expuestos y de la dosis medular media (alrededor de 50 rads) que se obtiene promediando para toda la médula ósea la dosis recibida por la médula ósea contenida en el cráneo.

70. Por consiguiente, tres estudios de niños irradiados sugieren que la irradiación provoca enfermedades malignas del tejido nervioso. Los datos son todavía demasiado escasos para permitir un cálculo seguro de la tasa de inducción por rad de cualquier exposición a las radiaciones, aunque por lo menos uno de los estudios mencionados en los párrafos anteriores sugiere que, con una dosis que oscila entre 70 y 175 rads, es probable que la tasa sea del mismo orden que la de inducción de leucemia en el adulto.

71. El mismo estudio reveló un exceso significativo de casos de perturbaciones mentales entre los irradiados, con una incidencia general 2,5 veces superior a la de los testigos. Las perturbaciones mentales incluían trastornos de la personalidad (18 entre los sujetos irradiados, tres entre los testigos), psiconeurosis (25 entre los irradiados, 6 entre los testigos) y psicosis (21 entre los irradiados, 9 entre los testigos), que incluían esquizofrenia en todos los casos, con incidencia relativa del tipo paranoide mayor en los irradiados que en los testigos.

72. Estas observaciones son de sumo interés pero deben considerarse con mucho cautela. La incidencia de perturbaciones mentales depende evidentemente de una serie de factores sociales, ambientales y genéticos que son difíciles de tener en cuenta. En el estudio considerado sólo se tuvieron en cuenta la raza y el nivel de ingresos. Parecería necesario hacer un análisis muy detenido de otras variables antes de emitir un juicio definitivo sobre los resultados con respecto a la inducción de perturbaciones mentales. Actualmente se está haciendo un análisis de este tipo[89]. Los resultados de un estudio semejante, pero mayor, que está en marcha actualmente [90] serán útiles para aclarar la cuestión.

III. Efectos sobre el organismo adulto

A. Sistema nervioso central

1. *El síndrome de irradiación del sistema nervioso central*

73. La dosis de radiación necesaria para inducir graves perturbaciones neurológicas precoces en animales adultos, a excepción del burro[91], es mucho mayor que la requerida para causar la muerte por enfermedad del aparato gastrointestinal o hematopoyético. En llamado síndrome de irradiación del sistema nervioso central, en el que la muerte ocurre en un plazo de uno a tres días después de la irradiación de la cabeza sola o de la irradiación de todo el cuerpo, requiere en el ratón, por ejemplo, una dosis del orden de 10 kilorrads[92].

74. En cobayos expuestos a 25 kilorrads en todo el cuerpo, la depresión inicial de la actividad motriz va seguida de un aumento de la actividad motriz y de rigidez de los extensores[93, 94]. En cricetos (hámsters) irradiados en todo el cuerpo con 8 kilorrads, se producen rápidamente perturbaciones del equilibrio, pero no ocurren convulsiones[94]. En los perros, sólo se observa letargia después de una exposición de todo el cuerpo a 10 kilorrads[95], mientras que los burros se vuelven agresivos[96]. En conejos que han recibido entre 4 y 9 kilorrads en la cabeza únicamente, se ha observado un síndrome de dos fases que consiste en apatía inicial, que, en la gama estudiada, no dependía de la dosis, seguida horas después de ataxia, perturbaciones posturales y ataques epileptiformes[97]. La segunda fase depende en alto grado de la dosis y se ha comunicado que tiene un umbral de unos 6 kilorrads (sin embargo, véase el párrafo 102).

75. En los monos, se observan signos neurológicos graves y la muerte en el síndrome del sistema nervioso central en los dos días siguientes a la irradiación de todo

el cuerpo con dosis de 10 kilorrads aproximadamente[98]. Con dosis que oscilan entre 2,5 y 30 kilorrads, generalmente se observa la aparición en poco tiempo de hiperexcitabilidad seguida poco después de incapacitación transitoria[98, 99]. Después de esta incapacitación precoz se observa una recuperación parcial, cuya duración es inversamente proporcional a la dosis. Luego se establece súbitamente una fase de incapacitación completa permanente. Después de una dosis de 50 kilorrads no se observa recuperación parcial y casi todos los animales sometidos a 100 kilorrads manifiestan incapacitación permanente al cabo de 30 segundos[99].

76. En un accidente por irradiación ocurrido en 1958, tras una dosis a la cabeza estimada en unos 10 kilorrads de radiación mixta de rayos gamma y neutrones (2:1), se presentaron síntomas clínicos relacionados principalmente con una lesión del sistema nervioso central[100]. El intervalo entre la exposición y la muerte fue de 35 horas. La serie de señales y síntomas clínicos coincidió con las modalidades previstas sobre la base de los experimentos con animales. El principal fenómeno neuropatológico observado en el cerebro fue un estado edematoso grave[101].

77. Los encéfalos de 49 víctimas de Hiroshima y Nagasaki que murieron entre 16 días y 6 años después del bombardeo fueron sometidos a amplios estudios[102, 103]. En varios de estos pacientes se observaban perturbaciones mentales y neurológicas. No pudo encontrarse correlación alguna entre estas perturbaciones y la distancia desde el hipocentro. Todas las víctimas presentaban signos de radiopatía aguda, y todas contrajeron anemia grave. Los cambios patológicos variaron de leves a marcados y consistían principalmente en hemorragias y nódulos neurogliales perivasculares. En algunos casos, se encontraron focos de diferentes tamaños de destrucción de células nerviosas en la corteza cerebral y en la corteza cerebelar. En general, los cambios eran los característicos de una perturbación de la permeabilidad vascular. Eran parecidos a los cambios observados en casos testigos de anemia aplástica. Por consiguiente, es incierto en qué grado los cambios observados en el encéfalo fueron producidos directamente por las radiaciones y en qué grado fueron determinados abscopalmente.

78. En diez pacientes que sobrevivieron a la irradiación accidental con rayos gamma y neutrones (dosis corporal media de 500 a 600 rads, dosis cefálica media de 800 a 1.000 rads) se observaron signos cerebrales y meníngeos, además de cambios en el fondo del ojo, poco después de la irradiación[104]. En otro accidente que afectó a una persona, hubo irradiación masiva con rayos gamma de las regiones abdominal y lumbar y del muslo izquierdo; las dosis recibidas en la región lumbar de la médula espinal se estimaron entre 3 y 5 kilorrads[104, 105]. Los signos clínicos observados de lesión de la médula pudieron correlacionarse con los resultados de la autopsia efectuada dieciocho días después del accidente. Se observó edema grave de los segmentos lumbares de la médula con oclusión del canal espinal y graves alteraciones degenerativas en las neuronas de las astas anteriores y posteriores y en las fibras de la médula espinal.

2. *Cambios estructurales*

a) *Cambios celulares y subcelulares*

79. Cuando se emplean métodos especiales, es común observar alteraciones estructurales de los componentes celulares del encéfalo en casos que han recibido dosis de 100 rads o más. Cabe hacer aquí algunas observaciones generales, principalmente cualitativas, sobre las reacciones celulares.

80. Las *neuronas* del adulto son células amitóticas estables, como lo demuestra su incapacidad de incorporar precursores radiactivos a su ADN[106, 107]. En general, tienen alta resistencia intrínseca a las radiaciones. Se necesita una dosis superior a 250 kilorrads para destruir células nerviosas de la corteza cerebral del ratón en 30 días después de la irradiación con un haz de deuterones de 25 micrones de diámetro[108, 109]. Un campo de este tamaño abarca relativamente pocos vasos sanguíneos, por lo cual los efectos pueden atribuirse más directamente a la lesión neuronal. La irradiación con partículas alfa de un campo amplio de la corteza cerebral de la rata con una dosis máxima de 15 kilorrads destruye las células nerviosas en sesenta días[110]. La mayor eficacia de las radiaciones en estas condiciones se debe probablemente al factor suplementario de la isquemia tisular provocada por la alteración de la irrigación sanguínea en los vasos sanguíneos transirradiados[111]. Existen diferencias de vulnerabilidad entre las especies. Las células granulares de la corteza cerebelar se vuelven necróticas en uno o dos días con una dosis de 5 kilorrads en el ratón[112], cosa que no ocurre en los monos en el mismo período con una dosis mayor aplicada a un campo más amplio[98, 113].

81. Las células gliales son, en general, mucho más vulnerables a las radiaciones que las células nerviosas, sea que se tome como punto terminal la muerte celular o el cambio estructural. Los *astrocitos* responden a los dos días, por depósito de glicógeno, con una dosis no superior a 500-600 rads[114-116]. Esto refleja probablemente una reducción del metabolismo oxidativo del tejido encefálico[117]. Como revela la tinción metálica, los astrocitos se hipertrofian tres o más semanas después de recibir dosis de 100 rads o más[118], lo cual refleja una alteración de la permeabilidad vascular a las proteínas. Las células *oligodendrogliales,* vinculadas con el proceso de mielinización, sufren tumefacción o hipertrofia agudas también en una amplia gama de dosis. En las ratas y los ratones, pero no en otros animales investigados, estas células pueden sufrir necrosis selectiva después de recibir una dosis de rayos X de 150-200 rads[119, 120]. Las células *microgliales* se activan, y puede producirse entrada de células linfoides traídas por la sangre en los tejidos encefálicos irradiados con dosis de 100 rads o más[118]. Las *células gliales subependimarias* sufren necrosis con dosis de 150-250 rads en los roedores[119, 120], pero no en el mono ni en el hombre[111].

82. Los *vasos sanguíneos* también son relativamente vulnerables a las radiaciones. Las pequeñas vesículas que se han encontrado en las células endoteliales dentro de la hora siguiente a la irradiación con rayos X con dosis de 100 rads o más son probablemente una expresión morfológica de la alteración de la permeabilidad vascular. La reacción, que también puede observarse en los pericitos, es reversible cuando se aplican dosis no superiores a 500 rads[121, 122]. El período que la alteración de la permeabilidad vascular tarda en manifestarse varía con las especies. Con una dosis determinada de partículas alfa de alta energía los vasos sanguíneos del encéfalo del mono presentan un aumento de la permeabilidad a la fluoresceína sódica mucho antes que los vasos sanguíneos del conejo, y éstos mucho antes que los de la rata[123]. En la rata, se ha demostrado que los vasos sanguíneos sufren primero los efectos de las radiaciones (en la forma de estasis circulatoria seguida de pérdida de azul trípano) y que las células nerviosas manifiestan

necrosis después (10-20 kilorrads, protones de más de 185 MeV)[124]. La observación de que las hemorragias diapedéticas del diencéfalo preceden a las alteraciones de las células nerviosas después de dosis de rayos X de 20 kilorrads también abona la opinión de que el daño neuronal depende del daño vascular[125]. La distribución de las células nerviosas dañadas de la corteza cerebral irradiada adquiere a veces una estructura laminar, que se ha interpretado como indicio de circulación insuficiente para las necesidades locales. Esta estructura se ha observado en la rata después de fracciones de 50 rads aplicadas una vez por semana hasta un total de 250 rads[126].

83. Los efectos de dosis bajas de radiaciones sobre el ácido ribonucleico (ARN) de las neuronas[127] y su posible relación con la alteración funcional son interesantes porque la formación de ARN en las células nerviosas puede estar relacionada con la actividad mental[128, 129].

84. Las diversas estructuras subcelulares difieren en su vulnerabilidad a las radiaciones. Se ha observado que, en los ganglios espinales, los cariosomas sufren los efectos primero, y el retículo endoplasmático después (20 kilorrads, protones de 185 MeV)[130]. Con marcadores se ha observado que los efectos de la radiaciones sobre las células interfásicas incluyen una perturbación notable de la formación del ARN, proceso que depende del ADN[131-133]. También se ha relacionado la muerte de células interfásicas con radiolesiones directas de los organelos citoplasmáticos, en particular los mitocondrios (organelos autorreproductivos que participan en el metabolismo energético de la célula) y los lisosomas, de los que pueden salir hidrolasas destructivas una vez dañada la membrana[131].

85. Las relaciones entre dosis y supervivencia de las células nerviosas son sumamente complejas, como indica, por ejemplo, un estudio de las células retinianas de ratones irradiados a edades que iban de 4 a 90 días[134, 135]. A medida que las células visuales maduran, la función de supervivencia cambia de una curva exponencial simple a curvas muy complejas con altos números de extrapolación (> 1.000) y amplias mesetas iniciales.

86. Las observaciones con microscopios electrónicos han demostrado que la vulnerabilidad relativa de los vasos sanguíneos, en comparación con la de los astrocitos, es variable. En un estudio de la corteza cerebral (criceto), el daño de los capilares se consideró el hecho inicial, principalmente teniendo en cuenta que la tumefacción edematosa se manifestó en los astrocitos antes que se pudieran advertir cambios en células endoteliales, lo cual implicaba una deficiencia de permeabilidad vasculo-astroglial (dosis de rayos X, 15 kilorrads)[136]. En otro estudio de la corteza cerebral (cobayo) se observó que el endotelio capilar no estaba alterado aunque había necrosis de células adyacentes (dosis superficial de partículas alfa, 20 kilorrads)[137]. En un estudio de la corteza cerebelar (cobayo), los vasos sanguíneos parecían intactos, pero las células tisulares estaban gravemente dañadas (dosis de rayos gamma, 1-2 kilorrads)[122].

b) *Cambios histológicos y cambios metabólicos conexos*

87. Según la calidad de la radiación, la dosis y el tamaño del campo irradiado, las alteraciones estructurales del sistema nervioso pueden aparecer como efectos agudos horas o días después de la irradiación y pueden incluir diversos tipos de fenómenos exudativos, hipertrofia de células gliales y necrosis celular y tisular. La irradiación de campos grandes del encéfalo puede producir incluso necrosis tisular rápida, como se ha observado pocos días después de la aplicación de dosis de 7 kilorrads (rayos X de 23 MeV) o más[138, 139].

88. Cuando se absorben dosis iguales, la irradiación de todo el cuerpo es más eficaz que la de la cabeza solamente para producir ciertos cambios en el encéfalo, mayor depresión del marcador del ARN en el citoplasma de las células nerviosas del encéfalo (con 500 rads)[140], mayor formación de agua en el tejido encefálico en ciertas zonas (con 100 rads)[141] y mayor reducción de la fosfatasa alcalina en las paredes de los vasos y en el tejido encefálico (con 10 kilorrads)[142].

c) *Efectos tardíos (demorados) de la irradiación*

89. Se ha obtenido información sobre los efectos de la irradiación continua por medio de experimentos con semillas de radionúclidos implantadas en el cuerpo de los sujetos. Por ejemplo, después de la aplicación intracerebral de oro 198 o de itrio 90 en perros, se produjo necrosis dentro de la gama de la radiación beta después de un período que osciló entre 3 y 6 días correspondiente a una dosis acumulativa que osciló entre 10 y 20 kilorrads[143-145].

90. La evolución de la reacción tardía en el encéfalo y en la médula espinal presenta amplias variaciones[111, 143-154]. En monos se ha observado necrosis tisular tardía con dosis de 624 rads (rayos X de 2 MeV)[118], 800 rads (neutrones rápidos de 14 MeV, protones de 55 MeV)[111, 155] y 1.500 rads (rayos X de 250 kV, rayos X de 23 MeV)[156-159]. En el hombre, la dosis de rayos X más pequeña conocida que haya producido necrosis tisular tardía es de 1.250 rads; en este caso, la exposición se produjo por varias puertas de entrada con intervalos durante un período de 12 horas[160]. La relación inversamente proporcional observada en animales experimentales entre el período de latencia del desarrollo de necrosis tardía, por una parte, y la dosis y el volumen irradiado, por otra[161, 162], tiene muchas excepciones en pacientes que han sido sometidos a irradiación fraccionada. Una dosis fraccionada que, en el hombre, generalmente produce necrosis en un período que va de 3 a 12 meses puede, en otros casos, no provocar necrosis hasta después de un lapso que puede variar entre cinco y ocho años[152, 163, 164].

91. La necrosis tardía del tejido del encéfalo o de la médula espinal ocurre a veces en personas que han recibido dosis fraccionadas de radiaciones en el tratamiento de tumores intracraneales o extracraneales o de otras enfermedades. La dosis fraccionada mínima de rayos X (tamaño del campo, 100 cm^2) que puede producir necrosis cerebral en adultos se ha estimado, por ejemplo, en 3.300 rads aplicados en 10 días y 5.200 rads aplicados en 50 días[165]. La radionecrosis tardía del tallo encefálico inferior y de la parte superior de la médula espinal después de transirradiación de estas partes del sistema nervioso en el tratamiento de tumores de la región cervical puede ocurrir, por ejemplo, dentro del año siguiente a la aplicación de 5 kilorrads en 17 días[166, 167].

92. Puesto que hay muchas clases de radionecrosis tardía, es probable que su patogenia varíe. Se ha sostenido que el aumento de la actividad de la oxirreductasa en los astrocitos, el aumento de la actividad mitótica en las células endoteliales vasculares y en los oli-

godendrocitos y el aumento de la población celular pueden contribuir de diversas maneras a producir una deficiencia metabólica progresiva que puede terminar en la necrosis tisular[168]. Por otra parte, la estrecha relación espacial de las lesiones parenquimáticas incipientes con las alteraciones vasculares se ha interpretado como indicio de que las perturbaciones circulatorias y vasculares tienen un papel principal en la desintegración tisular[168]. Mediante observaciones con el microscopio electrónico a largo plazo de la corteza cerebral de conejos que habían recibido 2.500 roentgens de rayos X o gamma se han detectado cambios ultraestructurales prácticamente en todos los elementos celulares, pero no necrosis tisular[169]. Esto sugiere que en el caso de la necrosis interviene algún otro factor. Las perturbaciones circulatorias que llegan a cierta deficiencia límite pueden ser ese factor.

d) *Reparación*

93. Los estudios sobre la intensidad de la dosis han indicado que pueden ocurrir procesos reparativos durante el período de irradiación. Los oligodendrocitos (en ratas) sufren alteraciones más graves cuando el encéfalo recibe dosis de rayos X de 3 kilorrad a razón de 600 rads por minuto que cuando las reciben a razón de 150 rads por minuto[170]. Las células granulares del cerebelo (en ratones y ratas) se vuelven necróticas con una dosis de un kilorrad cuando ésta se aplica a razón de un kilorrad por minuto pero no cuando se aplica a razón de 100 rads por minuto[171].

94. Sobre la base de estudios con el microscopio electrónico de animales sacrificados en serie se infiere que las células nerviosas pueden ser objeto de reparación poco después de la irradiación. Lesiones neuronales evidentes en animales sacrificados pocas horas después de la irradiación pueden no observarse un día después en otros animales. Esto vale, por ejemplo, para las células de la corteza cerebral (3,5 kilorrads)[172] y para las células hipotalámicas (5 kilorrads)[173]. Los estudios bioquímicos también indican que la reparación es posible. Si el daño de las células nerviosas se limita a las perturbaciones bioquímicas, las células tienen capacidad de recuperación. En conejos expuestos a dosis de rayos X que iban de 2 a 3 kilorroentgens, las células nerviosas sacadas del tallo encefálico y estudiadas *in vitro* presentaban aumento de la masa celular, exceso de potasio, aumento de la cantidad de ARN y actividad de la succinoxidasa[174]. Al vigésimo quinto día después de la aplicación de 3 kilorroentgens, la reparación estaba aparentemente terminada. En un estudio de la médula espinal de las ratas hecho con timidina tritiada se observó que el proceso de reparación se produce en un máximo de dos semanas aproximadamente[167].

95. La capacidad de reparación varía con las diferentes clases de células nerviosas. Después de la irradiación, las células de Purkinje del cerebelo incorporan la leucina tritiada a las proteínas a ritmo acelerado en 24 horas, mientras que las células granulares no la absorben en absoluto, lo que sugiere que las células de Purkinje, a diferencia de las células granulares, son capaces de reparar o compensar el daño molecular inicial acelerando la síntesis[175].

96. El aumento de la síntesis de ARN y de proteínas en las neuronas y en la neuroglia puede estar estrechamente relacionado con la regeneración de axones y dendritas dañados o interrumpidos. En la rata, unas dos semanas después de la irradiación de la corteza con dosis capaces de destruir elementos celulares particulares, crecen axones en gran abundancia en zonas de agotamiento celular. Estos axones se mielinizan, pero el papel de las células oligodendrogliales en este proceso no se ha establecido. Además, se produce regeneración de la mielina en axones desmielinizados por irradiación con grandes dosis[176-178].

97. En sujetos humanos cuyas médulas espinales han sido irradiadas en la radioterapia de tumores de otros órganos, el daño que se produce a veces en la médula después de la exposición a dosis superiores a los límites de "tolerancia" generalmente es irreversible. No obstante, ciertas observaciones clínicas[166, 179] sugieren que el proceso patológico puede ser reversible. En casos como los mencionados han aparecido signos y síntomas neurológicos compatibles con radiolesiones de la médula espinal, que luego desaparecieron; las perturbaciones clínicas aparecieron después de un intervalo de latencia medio de cuatro meses tras dosis de radiaciones que oscilaron entre 2.600 y 4.200 rads aplicadas a la médula en períodos que variaron entre 46 y 100 días. En dos casos de esta clase, la autopsia no reveló alteraciones histológicas evidentes[179].

98. Cuando el tejido nervioso adulto está en un proceso de proliferación celular reparativa, cabe esperar una disminución de la resistencia a las radiaciones. Esta suposición se ha verificado experimentalmente estudiando la síntesis de ADN en la regeneración del núcleo hipogloso del conejo después de la destrucción del nervio hipogloso[180]. Las células endoteliales y las células neurogliales que sintetizan ADN disminuyen su número en más del 50% de 24 a 48 horas después de recibir 100 rads de rayos X de 200 kV, aunque no se observan cambios en la reacción retrógrada de las células nerviosas ni en los astrocitos.

3. *Efectos funcionales*

99. En esta sección sólo se consideran los efectos que o bien se producen en cierto orden durante un período prolongado o bien entrañan alteraciones permanentes, que sugieren la posibilidad de que existan procesos compensadores o reparativos.

100. En las ratas, los estudios de las pautas electroencefalográficas después de la irradiación de todo el cuerpo con rayos X (700 rads) revelan modificaciones características hasta diez días después de la exposición[181]. Entre 3 y 12 horas después de la irradiación, hay una disminución significativa de la actividad eléctrica de "alta" frecuencia (de 15 a 30 cps) y de "baja" frecuencia (de 1,5 a 7 cps). En los dos o tres días siguientes, los registros son casi normales. En el período siguiente, que oscila entre cuatro y diez días, sólo el componente de baja frecuencia desciende por debajo del nivel testigo. El cambio de frecuencia que se observa al principio parece corresponder en el tiempo a un período de depresión de los reflejos condicionados observado en otra investigación después de la irradiación de la cabeza solamente[182]. Análogamente, esta última disminución coincide en el tiempo con la depresión de los reflejos condicionados que se produce inmediatamente antes de la radiopatía aguda y durante la misma.

101. La actividad eléctrica de la corteza prepiriforme del encéfalo de la rata se estudió después de la aplicación a todo el cuerpo de dosis de 250-500 rads de rayos X. Los animales presentaban aumento de la amplitud y leve disminución de la frecuencia de la actividad eléctrica espontánea, además de períodos de latencia más cortos en los potenciales provocados. Estos cambios se

produjeron durante todo el experimento (35 días) con la dosis alta, pero sólo durante los primeros días con la de 250 rads[183, 195].

102. En los conejos se observó una disminución de la frecuencia del componente de onda lenta del electroencefalograma con aumento concomitante de la amplitud después de la aplicación de dosis que variaron entre 100 y 400 rads[184]. Una dosis de 400 rads de rayos gamma aplicada a todo el cuerpo produjo series de ondas lentas (de 1 a 4 cps) que parecían tener origen en el hipocampo y extenderse desde allí a toda la corteza, acompañadas a veces de picos[209]. En algunos casos se observaron ataques epileptoides después de la aplicación de dosis de 400 rads o más[185].

103. El hipocampo parece ser la estructura encefálica que tiene la reacción electrofisiológica más intensa a la irradiación de todo el cuerpo o de la cabeza solamente[186, 187]. Se ha comprobado actividad crestada espontánea del hipocampo durante unas horas por lo menos, después de recibir 100 rads o más (y posiblemente después de recibir 25 rads) en conejos que no mostraban actividad crestada antes de la irradiación[188].

104. Además de registrar la actividad eléctrica continua de la corteza cerebral, se han estudiado los cambios eléctricos provocados por la estimulación de órganos sensoriales o de algún punto de las vías ascendentes a la corteza cerebral. Así, en los conejos, la irradiación con rayos gamma (400 ó 1.200 roentgens) produce cambios en la actividad eléctrica del sistema nervioso visual (retina, cuerpo geniculado lateral, corteza óptica) que parecen estar relacionados con la dosis[189-191].

105. En los monos, la exposición aguda de todo el cuerpo a 400-800 roentgens de rayos X de 250 kV no produce cambios significativos en las estructuras electroencefalográficas hasta que los animales están próximos a la muerte[192]. Sin embargo, dosis cefálicas de 4,5-6 kilorrads producen una disminución general de la frecuencia de ondas y un aumento de la amplitud en el primer día después de la exposición, en algunos casos con picos que recuerdan ataques de gran mal[193]. Al mismo tiempo, aparecían apatía y astenia, seguidas de mala coordinación, pérdida del reflejo pupilar a la luz y contracciones mioclónicas y convulsiones.

106. Se hizo un análisis detallado de la actividad eléctrica cerebral espontánea y de la estimulada con luz, según habían quedado registradas por el electroencefalograma en 21 individuos irradiados por razones médicas[194]. Independientemente de que se hubiera irradiado todo el cuerpo, la cabeza u otras partes del cuerpo, se registraron cambios inmediatamente tras la irradiación y después. En general, se observó depresión de la actividad espontánea y de la actividad provocada, tanto después de la primera irradiación como durante sus repeticiones (150 roentgens dos veces por semana o, en un caso, 200 roentgens por día, hasta un total que osciló entre 300 y 2.000 roentgens). La persistencia de las ondas alfa iba acompañada de depresión de la actividad eléctrica restante.

107. Los estudios del umbral de inducción de convulsiones por electroshock en ratas irradiadas proporcionaron más pruebas de que la irradiación modifica los procesos corticales[196, 197]. El umbral de convulsiones disminuyó después de unas dosis de rayos X de 450 y 950 rads, tanto administrados a todo el cuerpo como a la cabeza sola o al cuerpo únicamente. Esto también se ha observado después de dosis de 500 ó 10.000 rads de protones de 50 MeV administradas a la cabeza. Tras la exposición a los rayos X, el descenso del umbral persistió por un período de dos a cuatro semanas (según la dosis) en el grupo irradiado solamente en el cuerpo, y seis meses en el grupo irradiado en la cabeza solamente o en todo el cuerpo. Dentro del intervalo de valores investigado, la irradiación con protones produjo descensos análogos que duraron hasta la muerte de los animales o la terminación de los experimentos (dos meses en este caso). La duración del clono se redujo de manera drástica y persistente, después de recibir 5 y 10 krads de protones, mientras que las dosis menores sólo produjeron modificaciones pequeñas y transitorias.

108. La acción de la irradiación en los reflejos condicionados ya establecidos ha sido objeto de multitud de investigaciones[52, 198]. Así, la reacción de evitación condicionada obtenida en conejos por medio de electroshocks como estímulo incondicional y de destellos luminosos como estímulo condicional desaparecía[199] por completo a los 15 ó 20 minutos de la exposición de todo el cuerpo a 500 roentgens (180 kV, 0,5 mm Cu + 1,0 mm Al, 70 cm). El fenómeno iba acompañado del debilitamiento pronunciado de la actividad eléctrica que suele ir asociada al reflejo condicionado. La depresión del reflejo condicionado duró de tres a siete días, pero su recuperación no fue completa, ya que las reacciones de los animales siguieron siendo imprevisibles. Se obtuvo una reacción análoga por irradiación de la cabeza solamente. En perros, la irradiación de todo el cuerpo con dosis únicas o fraccionadas de 100-190 roentgens causaba una reducción pasajera de la intensidad de los reflejos condicionados[52, 200-203].

109. Los informes son contradictorios con respecto a los resultados obtenidos con dosis muy inferiores a la gama letal para la irradiación de todo el cuerpo. Las perturbaciones más graves, aunque temporarias, se observan cuando se emplean sucesiones complejas de reflejos condicionados interactuantes, como los que requieren diferenciación entre estímulos de tipo diferente o de fuerza diferente[192]. Así, en perros, los reflejos motores condicionados seriales resultan sólo levemente deprimidos por un período que varía entre cuatro y dos meses después de dosis de 30-40 rads aplicadas a todo el cuerpo, para volver luego al estado normal[204]. Por otra parte, en perros que han recibido entre 10 y 50 rads en la región parietal, la intensidad de los reflejos salivales condicionados aumenta al mismo tiempo que se producen perturbaciones de los procesos inhibitorios internos de la corteza cerebral[205]. En otro estudio[206] no se observaron cambios de los reflejos salivales condicionados de perros que habían recibido en todo el cuerpo dosis semanales del orden de 20 rads durante 37 semanas. No obstante, en esta investigación sólo se estudiaron los reflejos condicionados positivos, y los autores no excluían la posibilidad de que una situación más complicada que exigiera discriminar estructuras de estímulos y sus relaciones temporales hubiera revelado efectos que no se manifestaron con el condicionamiento simple.

110. Contrariamente a lo que se observa en los experimentos de condicionamiento, los estudios del aprendizaje y la discriminación realizados con distintos métodos no han revelado, en general, efectos, o sólo han revelado déficit pequeños, después de la irradiación de animales adultos de experimentación, salvo a dosis por lo menos próximas a los niveles letales[207, 208]. En algunos casos incluso mejora la ejecución de algunas tareas simples por animales irradiados hasta poco antes de sobrevenir la muerte.

111. En la irradiación de adultos, así como en los individuos irradiados ante del nacimiento, la reacción de los reflejos condicionados parece ser un instrumento más sensible para explorar los fectos de la radiación sobre el sistema nervioso que otras reacciones de comportamiento; no obstante, también son aplicables a los adultos consideraciones análogas a las que se han expuesto en los párrafos 37 y 38.

112. En los perros se han observado alteraciones de la actividad refleja de la médula espinal después de una irradiación de todo el cuerpo con rayos X[160], y en los conejos después de irradiar solamente la médula espinal (500 a 1.000 rads)[161]. Dicha actividad refleja aumenta inicialmente, después disminuye y por último vuelve al nivel anterior a la irradiación. La supresión de los reflejos de la médula espinal alcanza su máximo cuando hay graves síntomas de radiopatía. En los animales que han sobrevivido a la irradiación, las funciones normales de la médula espinal se restablecen en forma gradual. Otros estudios han demostrado que el período de latencia del reflejo del flexor tibial varía después de irradiar todo el cuerpo del conejo con rayos X (10 rads)[162]. Al principio el tiempo de reacción es más corto y el reflejo acusa oscilaciones superiores a las normales. La irradiación repetida aumenta el período de latencia, a veces por encima del valor de control.

113. En el hombre, la irradiación local y de todo el cuerpo (terapéutica o accidental) con dosis de cientos de rads (hasta 1.000 rads) puede producir cambios de los reflejos espinales incondicionados que duran años pero finalmente desaparecen. Estas alteraciones se descubren sólo mediante investigaciones especiales (electromiografía, reflexometría, miotonometría, cronaximetría, etc.) Las alteraciones pueden observarse durante un período que va de cinco a diez años después de la irradiación[104, 210, 211].

114. Evidentemente el sistema nervioso presenta una serie de cambios. De los párrafos anteriores puede inferirse que, si bien después de la irradiación pueden observarse cambios de la actividad eléctrica espontánea o provocada que son generalmente de carácter no permanente, la significación de estos cambios desde el punto de vista del comportamiento y de la patología está todavía por apreciarse.

B. Nervios, sinapsis y receptores periféricos

115. Las dosis necesarias para modificar las propiedades fisiológicas de nervios periféricos aislados son sumamente altas, llegando por lo menos a 10 kilorrads de rayos X. Estas dosis tienen por efecto reducir la amplitud de los potenciales de acción y disminuir la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos[212-214]. Las partículas pesadas en dosis análogas paralizan casi inmediatamente la conducción en el nervio ciático aislado de la rana[215].

116. En los nervios ciáticos de ratas a las que se habían aplicado *in situ* dosis de 3 kilorrads de rayos X en tres fracciones de 1 kilorrad cada una no se observaron cambios electrofisiológicos después de un plazo de tres a once meses, pero en el 25% de los animales así tratados se observaron graves alteraciones morfológicas dentro de ese lapso. Las lesiones consistían en necrosis multifocales del nervio ciático asociadas a cambios degenerativos de vascularización en el mismo[216].

117. Los mecanismos por los que se producen las modificaciones de la actividad bioeléctrica de los nervios y de los receptores no se conocen muy bien. Diversos experimentos sugieren elocuentemente que el efecto de la radiación implica por lo menos dos procesos: *a*) un aumento provocado de la permeabilidad iónica pasiva, y *b*) un deterioro del mecanismo de transporte de iones que necesita energía [217-220].

118. En los gatos, la administración local de dosis de 500 a 600 rads de rayos X en los segmentos sacrolumbares tiene por efecto inmediato aumentar la amplitud y duración de los potenciales sinápticos excitatorios de las neuronas motoras cuando se estimulan los nervios aferentes correspondientes[221]. Durante la irradiación local de la médula espinal con rayos X a una intensidad de dosis de 300 rads por minuto se observó una modificación de los potenciales registrados en las raíces anteriores de la médula espinal cuando las raíces posteriores son sometidas a estímulos eléctricos[222]. Estas alteraciones pudieran estar relacionadas con el aumento de la variabilidad de la reacción monosináptica observada en los gatos después de irradiarles la médula espinal (100 a 500 rads)[223]. En ratones, se observaron alteraciones patológicas de las estructuras sinápticas de la médula espinal ya un día después de la irradiación de todo el cuerpo con una dosis de unos 500 rads. Aproximadamente cinco semanas después de la irradiación, algunas de las estructuras sinápticas degeneradas parecían desaparecer, mientras que otras aparentemente volvían al estado normal[278].

119. Las alteraciones de la transmisión sináptica podrían ser un factor importante en la reacción del sistema nervioso a la irradiación. Para causar una inhibición de la transmisión a través de una conexión neuromuscular aislada de la rana o la rata se necesitan dosis de 20 kilorrads[224-226]. En cambio, dosis mucho menores actúan sobre la transmisión sináptica cuando la irradiación se aplica a todo el cuerpo o a estructuras nerviosas *in situ*. En efecto, una dosis de 800 rads aplicada al ganglio cervical superior del gato facilita la transmisión después de unos 15 ó 20 minutos. Al cabo de una hora aproximadamente, se observa inhibición[227].

120. Los receptores cutáneos y viscerales reaccionan ante grandes dosis de radiación con alteraciones estructurales y también con modificaciones funcionales. Así pues, incluso durante la primera hora después de la irradiación local (500 rads), pueden observarse modificaciones claras registrando los potenciales bioeléctricos espontáneos de las ramas del nervio cutáneo. Estos potenciales presentan una mayor frecuencia poco después de la irradiación, y muestran largos períodos de aumento de actividad, incluso si no hay estímulos táctiles. También se intensifican las reacciones del nervio ante esos estímulos[200]. No se ha determinado si estos cambios reflejan un efecto directo sobre el receptor mismo o si resultan afectados principalmente los nervios aferentes del receptor. Por otra parte, el aumento de la actividad del nervio esplácnico que ocurre a consecuencia de la exposición abdominal o de todo el cuerpo de gatos y ratas probablemente refleja alteraciones de la función de los interoceptores[228-230], y el corpúsculo de Pacini aislado responde a varios cientos de rads con cambios de la sensibilidad a los estímulos mecánicos[231].

121. Las observaciones de perros irradiados y estudiados durante un año han indicado que sólo cuando las dosis acumuladas llegan a los 300 rads (150 rads durante el año, más 150 rads en una sola irradiación, o 225 rads durante el año más 75 rads en una sola irradiación) se produce algún cambio significativo en el sentido de orientación espacial del cuerpo[204]. Los experimentos con conejos indican que esos efectos

dependen de la región del cuerpo irradiada y cambian con el paso del tiempo[232]. Se ha observado daño permanente del sistema vestibular con dosis locales únicas superiores a 1.000 rads aplicadas al laberinto.

122. Es difícil determinar si los efectos en los receptores cutáneos y viscerales son resultado directo de la radiación sobre ellos o efectos secundarios de las alteraciones de los tejidos circundantes[208, 233]. Sin embargo, bien sean primarios o secundarios, estos efectos en los receptores desempeñan problemente una función importante cuando se irradia el cuerpo pero no la cabeza en la generación de reacciones centrales o reflejos autónomos responsables de las interacciones sistémicas que se estudian en la sección V.

123. En el hombre, se ha demostrado que disminuye la sensibilidad táctil y cutánea a las vibraciones después de irradiación por accidente dentro de la escala de dosis letales[104, 284] y en pacientes tratados localmente con grandes dosis fraccionadas (varios kilorrads en total)[235-238]. También se ha comunicado inversión de las sensaciones[239], después de irradiar la región orofaríngea, de manera que lo salado se "sentía" amargo y lo amargo simplemente frío. Tanto la disminución de la sensibilidad gustativa como la inversión de la sensación de gusto parecen ser más bien efectos secundarios de un efecto central que consecuencia primaria de la irradiación. Las alteraciones del gusto iban en varios casos asociadas a un aumento del umbral olfatorio, acompañado a veces de alteraciones tróficas en la mucosa olfativa[240].

IV. La radiación como estímulo de los órganos sensoriales

124. Se ha demostrado que unas breves ráfagas de radiación ionizante pueden estimular ciertos sistemas receptores de muchos organismos en la misma forma que lo hace el estímulo adecuado o normal al sistema receptor de que se trate. La activación de los receptores mediante una radiación en pequeñas dosis parece estar dentro de la capacidad fisiológica normal de dichos receptores, y no parece causar ninguna lesión significativa en el sistema correspondiente. Por lo tanto, esos fenómenos deben separase bien de los efectos que se examinan en otras secciones de este informe.

A. Visión

125. La capacidad de los sujetos adaptados a la oscuridad para percibir la radiación ionizante como una sensación de luz se observó poco después de descubrirse los rayos X y ahora constituye un hecho establecido[241-243]. La percepción de los rayos X depende de la capacidad de los bastoncitos[242, 244, 245], que deben estar adaptados a la oscuridad para producir la radiosensación visual. Algunas personas han dado cuenta de sensaciones lumínicas después de recibir tan sólo un milirrad de rayos X en menos de un segundo[245]. Las regiones retinales periféricas donde los bastoncitos abundan más, son más sensibles que la parte central de la retina[246].

126. Las investigaciones electrofisiológicas del ojo indican que la serie compuesta de potenciales de la retina debidos al estímulo lumínico[248, 249] puede obtenerse también irradiando el ojo adaptado a la oscuridad[242, 244, 245]. En los seres humanos el umbral de la exposición "destellante" para tal respuesta es, según algunos informes, de 500 milirrads[249] y, según otros, de 1 a 5 milirrads[216].

127. La radiación ionizante puede estimular la retina de la misma forma que lo hacen los procesos visuales normales, aunque ha sido difícil demostrar si al nivel de la rhodopsina actúan mecanismos análogos. La absorción de radioenergía por los bastoncitos parece ser la causa de la reacción electrorretinográfica, como lo indica el hecho de que no se pudo obtener una respuesta en el lagarto cornudo (phrynosoma cornutum), animal que carece de la visión de bastoncitos[250]. Otra prueba directa es la analogía entre el proceso de adaptación a los rayos X y la adaptación de la visión de bastoncitos[250].

B. Olfación

128. Se ha demostrado en ratas[251-254], perros[255], gatos[255] y monos[256] que el sistema olfatorio responde mucho a la radiación ionizante de poca intensidad (en los monos, desde 8 milirrads por segundo). Las pruebas sugieren que la desincronización electroencefalográfica y las reacciones excitadoras observadas inmediatamente después del comienzo de la exposición a los rayos X quizá se deban al estímulo del sistema olfatorio, pues estas reacciones desaparecen al destruirse los bulbos olfatorios[251, 252, 257].

129. Se han empleado los registros de microelectrodos en neuronas aisladas del bulbo olfatorio de varias especies para identificar el estímulo olfatorio que resulta de las radiaciones ionizantes. La irradiación suele provocar un rápido aumento del ritmo de descarga de estas neuronas, que corresponde a la duración de la exposición[253, 255]. Sin embargo, estas reacciones no son presumiblemente resultado del efecto de los rayos X en el propio bulbo olfatorio, pues se puede hacer desaparecer la reacción lavando la nariz con agua de sal o alcohol[253]. Algunos experimentos también indican la existencia de un lugar periférico de acción, donde el ozono del aire disfraza selectivamente la reacción a los rayos X[258]. Se ha comprobado después que las reacciones ocurren en el bulbo olfatorio sólo si la radiación (rayos beta de una fuente de estroncio-itrio) se limita al epitelio olfatorio de los conductos nasales[259]. De estas observaciones parece razonable deducir que la detección olfatoria de la radiación ocurre al nivel del receptor y no en una parte más central de este sistema.

C. Sistemas sensoriales y reacciones de comportamiento

130. Se observan cambios en el electroencefalograma de conejos un segundo después de ráfagas de radiación de un rad o menos[187, 259, 260], los cuales persisten durante unos minutos solamente. En ratas expuestas durante un período de actividad mínima o durante el sueño, intensidades de sólo 0,25 rads por segundo producen reacciones electroencefalográficas pasajeras a los pocos segundos[255]. La reacción aumenta con la intensidad de la dosis. Los cambios electroencefalográficos son paralelos a la reacción de excitación, que se parece a la que existe al estimular los receptores periféricos[256, 257]. La reacción puede eliminarse mediante exposiciones repetidas, lo que sugiere que un sistema sensorial se habitúa. Pueden obtenerse reacciones de excitación irradiando la cabeza solamente o el cuerpo solamente. La transección espinal (C_2-T_5) anterior a la exposición elimina la reacción en animales en los que sólo el cuerpo ha sido irradiado, lo que demuestra que la excitación resultante de la exposición tiene la médula espinal como estructura mediadora. La exposición de la cabeza sola en animales transectos sigue provocando la reacción de excitación[200, 261, 262].

131. El efecto de la radiación en los sistema senso-

riales puede provocar cambios del comportamiento de los animales hacia una irradiación ulterior y hacia señales asociadas previamente con la exposición. Por ejemplo, las ratas y ratones evitan permanecer en un lugar de un cuarto donde antes sufrieron la irradiación[208, 263], o muestran menos preferencia por sustancias de gusto definido consumidas durante una irradiación[264, 265]. Así, en las ratas, el consumo de un líquido con sabor a sacarina durante una exposición de seis horas a una radiación gamma de ^{60}Co, a una intensidad de 5 rads por hora, provoca una aversión a la sacarina, debida a la radiación, que persiste unas cuatro semanas[266]. Cuando se exponen ratones a rayos gamma de radio a una intensidad de 20 milirrads por minuto, la dosis umbral para la aversión condicionada a la sacarina en solución salina es de menos de 30 rads. El grado de evitación parece ser función lineal de la dosis de radiación acumulada[267]. Se comprueban reacciones similares en experimentos de consumo a intensidades de dosis algo más elevadas con gatos[268] y monos[269], sometidos a combinaciones de radiación y soluciones de ensayo.

132. No se conocen bien los mecanismos que llevan al comportamiento condicionado por la radiación. Este comportamiento no sólo depende de la detección de pequeñas dosis a intensidades bajas, sino también de la inducción de un estado motivacional para evitar un estímulo perjudicial. Las reacciones aversivas a una misma dosis se producen más a menudo mediante una exposición del abdomen que mediante una exposición de la cabeza[270], lo que sugiere que los receptores viscerales pueden también ser accionados por las radiaciones penetrantes. La esplacnotomía o una inyección de procaína en el peritoneo demoran o eliminan en las ratas el desarrollo de la reacción consistente en evitar un lugar[271]. También se obtuvieron reflejos condicionados irradiando el vientre[261, 272], lo cual sugiere la activación de receptores viscerales.

133. No hay aún pruebas bien confirmadas de que se estimulen los receptores mediante dosis bajas e intensidades pequeñas de radiaciones ionizantes en el hombre, salvo la percepción visual en los sujetos adaptados a la oscuridad. Las indicaciones de detección de radiación y de condicionamiento del comportamiento en otras especies se basaron en descubrimientos relativamente recientes, y habrá que realizar muchos más antes de que puedan determinarse sus consecuencias para el comportamiento humano. De todas maneras, los efectos descritos no indican lesión al sistema nervioso ni riesgos concretos para los seres humanos así expuestos.

V. Efectos sistemáticos

134. Mientras que todos los sistemas pueden presentar una reacción a la radiación interactuando con el sistema nervioso, la información de que se dispone se refiere en su mayor parte a los sistemas cardiovascular y gastrointestinal, que serán los únicos examinados aquí.

A. Efectos en los animales

135. Poco después de la exposición a la radiación ocurren cambios hemodinámicos, sobre todo con dosis en la gama letal. Pueden tener lugar por intermedio de mecanismos neurorregulatorios que, según se cree, funcionan en varios niveles de la reacción aguda a la radiación.

136. Como resultado de la intervención del sistema nervioso autónomo, el conejo tiene la singularidad de presentar una reacción hipotensiva de shock inmediata al recibir en todo el cuerpo dosis de 600 rads o más de rayos X[198, 273]. La presión de la sangre disminuye pocas horas después de la irradiación, y aumenta el número de pulsaciones[274, 275]. La atropinización o la vagotomía reducen la intensidad de la reacción, y las inyecciones de adrenalina contrarrestan eficazmente la hipotensión[273]. Después de dosis de sólo 50 rads se pueden observar cambios en la presión de la sangre[276].

137. También puede observarse una hipotensión aguda al cabo de una a tres horas después de la irradiación en ratas[277, 278], gatos[279, 280] y monos[281] con dosis superiores a 1.000 rads, pero no se ha visto en perros[276, 282].

138. La presión de la sangre arterial de las ratas responde en forma diferencial a la irradiación con rayos X (485 rads) durante las primeras 24 horas después de la exposición, pues la presión periférica disminuye mientras que la aórtica no varía. A 970 rads, también la presión aórtica disminuye y reacciona débilmente a diversos estímulos durante los primeros días después de irradiado todo el cuerpo[283].

139. La reacción presora a estímulos eléctricos en los conejos aumenta el primer día después de una exposición a 800 roentgens (180 kV, 0,5 mm Cu + 1,0 mm Al), a pesar de la disminución simultánea de la presión de la sangre[284]. Se han observado cambios en la sensibilidad de los mecanismos que controlan la presión de la sangre en gatos irradiados, en los que el estímulo periférico de los barorreceptores o quimiorreceptores de la carótida provoca reacciones presoras más débiles que las normales[280, 285-290].

140. Las interacciones sistémicas en el sistema cardiovascular resultan eficaces en el control local de la movilidad y permeabilidad del lecho de capilares. Por ejemplo, si se secciona el nervio aferente de una zona de piel en el lomo de un conejo irradiado localmente (450 rads) se reduce esa mayor permeabilidad[291]. La mayor permeabilidad en la rata después de dosis de 750 a 3.000 rads se observa dentro de las 24 horas, y llega al máximo en tres o cuatro días[292]. Los antihistamínicos impiden una mayor permeabilidad hasta un día después de la irradiación, lo cual sugiere que la primera reacción se debe a la intervención de la histamina. En la rata, el lecho de capilares del apéndice medio acusa una menor sensibilidad a la adrenalina durante cinco días después de una dosis de rayos X de 600 rads en todo el cuerpo, pero reacciona con más fuerza que la normal de 8 a 17 días después de la irradiación. La actividad vasomotora muestra un comportamiento análogo, y la respuesta se ha atribuido a los materiales vasoactivos circulantes[293].

141. En la mayoría de las especies, después de una dosis de radiación a la cabeza superior a la letal, la respiración se interrumpe antes de sobrevenir el síncope cardíaco[275, 279, 282]. Con respiración artificial[282], la reacción presora al estímulo del seno carotídeo desaparece en los perros irradiados en la cabeza, mientras que la presión arterial y el volumen de sangre continúan siendo normales. Esto sugiere que la falta de reflejos después de grandes dosis se debe a una lesión del centro vasomotor medular, pues la reacción presora a los estímulos eléctricos de este centro disminuye en la misma forma que el reflejo del seno carotídeo. Esta interpretación está respaldada por los resultados de la irradiación directa de los centros medulares[294].

142. Parece por lo tanto que la reacción del lecho vascular periférico a las radiaciones puede implicar varios niveles. Poco después de la irradiación, es posible

que desempeñen un papel en estas reacciones la alteración de las concentraciones locales de metabolitos o la secreción de sustancias vasoactivas. Las radiaciones también pueden perturbar la regulación de la actividad vascular por el sistema nervioso autónomo. Con dosis altas, puede producirse un efecto directo sobre los centros medulares y otros centros de control superiores, cuya función puede a su vez ser modificada por estímulos traídos por gran número de receptores sensoriales. También pueden producirse indirectamente alteraciones de los reflejos respiratorios a consecuencia de alteraciones cardiovasculares. No obstante, es necesario aclarar más el papel concreto de los sistemas nerviosos central y periférico, lo mismo que los cambios tisulares locales en diversos momentos después de la irradiación.

143. La radiopatía observada después de dosis subletales y letales a todo el cuerpo está asociada íntimamente con los trastornos gastrointestinales. En varias fases de la reacción gastrointestinal, puede haber control nervioso central y control autónomo.

144. En muchas especies[295], incluidos los primates[296-298], la anorexia es un síntoma común y fidedigno de radiopatía en la primera semana después de la irradiación. En los roedores, va acompañada de una retención más prolongada de los alimentos en el estómago[299, 301] y puede ser detectada seis horas después de haberse irradiado todo el cuerpo con dosis de 20 a 25 rads[302, 303].

145. En las ratas, la irradiación de las extremidades posteriores y la cola únicamente con una dosis de 1.000 rads también puede originar retención gástrica[303]. Este efecto es altamente no específico, pues se observa asimismo después de inyectar toxinas. La irradiación no produce retención después de una adrenalectomía[301, 304], pero el efecto se restablece si se administran fuertes dosis de adrenalina o corticoides a los animales adrenalectomizados inmediatamente antes de la exposición[303]. Por lo tanto, hay indicios elocuentes de que la retención gástrica provocada por las radiaciones es un efecto indirecto que forma parte del mecanismo general de emergencia.

146. Los experimentos también indican que la constricción o espasmo del píloro no es un mecanismo esencial de la retención gástrica[305]. Resulta más probable que la depresión inicial del tránsito gástrico se relacione con la reducción de la movilidad gástrica, que puede ser más sensible al control del gran simpático o de los humores que a la lesión local directa.

147. La movilidad intestinal y el tono muscular pueden alterarse con rapidez por efecto de la exposición a los rayos X[306], como lo indican las preparaciones en que se conecta el intestino a un aparato registrador de la movilidad. Aunque no se observan cambios de la movilidad *in vitro* del intestino del gato después de 10 kilorrads[307], o del íleon de un cobayo después de 500 rads[308], el intestino exteriorizado de la rata aumenta en tono y movilidad aproximadamente un minuto después de recibir 100 rads[309]. El efecto persiste más con dosis mayores. La vagotomía en la rata antes de la irradiación surte poco efecto, lo que indica que las fibras preganglionares contribuyen poco a las reacciones[309]. En cambio, los resultados del bloqueo ganglionar farmacológico sugieren que los ganglios intestinales intrínsecos son los que intervienen en el efecto de la radiación. El examen *in vitro* de segmentos duodenales de la rata de uno a tres días después de la irradiación de todo el cuerpo con dosis de 500 ó 1.000 rads revela un aumento de la motilidad, con reacción normal a la acetilcolina. Sin embargo, la reacción a la serotonina disminuye, lo que sugiere que el daño de la mucosa debe desempeñar algún papel en el mecanismo de las alteraciones de la motilidad en el síndrome agudo de irradiación[310].

148. En muchas especies, el vómito es la respuesta común a dosis medianas letales. En los monos, la irradiación (1,5 a 6 kilorrads) de la cabeza solamente no induce el vómito, mientras que sí lo induce la irradiación de todo el cuerpo[103, 311]; esta diferencia se ha observado también en el perro y el gato[312]. Parece ser que este síntoma no depende de una lesión cerebral, sino de estímulos viscerales, y depende del horario de las comidas antes de la exposición[311, 313, 314], aunque la destrucción bilateral de los centros eméticos en la médula oblonga impide la reacción inmediata en los perros (800 a 1.200 rads)[315, 316] o monos (1,2 kilorrads)[317]. La vagotomía también impide el pronto vómito en el mono, lo que sugiere que la respuesta se inicia periféricamente[318, 319]. Por lo tanto, la exposición del vientre puede considerarse esencial para la reacción.

149. Se puede sacar la conclusión de que las reacciones gastrointestinales a la radiación, tales como el vómito o los cambios de movilidad y de retención, guardan relación principalmente con elementos neurales locales que reaccionan a la lesión causada a la mucosa intestinal sensible a la radiación. En la respuesta intervienen circuitos centrales y autónomos.

B. Efectos en el hombre

150. Los resultados de los experimentos con animales analizados en los párrafos anteriores indican claramente lo complicado que es determinar si un sistema desempeña o no un papel fundamental en la reacción de otro sistema, incluso con dosis de radiación tan grandes como las que se usaron en la mayoría de los experimentos. Aunque el análisis se limitó a las interacciones entre el sistema nervioso y dos sistemas muy bien estudiados, hay indicios de que existen interacciones análogas con los sistemas hematopoyético y endocrino.

151. Las observaciones en el hombre a grandes dosis agudas se han recogido principalmente en los accidentes con radiaciones[1, 234]. Es fácil deducir la participación de varios sistemas en las diversas formas de radiopatía, pero la determinación del papel de cada uno de ellos en las reacciones de los otros es compleja y merece mayor estudio. No obstante, se ha proporcionado una inferencia sobre los posibles efectos a largo plazo de las radiaciones sobre el sistema endocrino[320]. Se examinaron cinco sujetos de Oak Ridge (dosis mixta de rayos gamma y neutrones, promedios respectivos 226 y 81 rads; exposición bastante uniforme) y un sujeto de Los Alamos (dosis mixta de rayos gamma y neutrones, alrededor de 130 rads; relación gamma-neutrones, 3 aproximadamente; geometría de la exposición no declarada). Durante las primeras dos semanas después de la exposición se obtuvo a diario la orina de 24 horas y, posteriormente, la de seis horas, a intervalos cada vez más largos. El análisis bioquímico de las muestras indicó un aumento leve y temporario de la secreción de adrenalina y secreción marcada y prolongada de noradrenalina. El hecho de que la producción de noradrenalina fuera superior a la de adrenalina sugiere que, después de la exposición de ese tipo, los nervios simpáticos entran en juego en mayor grado que las glándulas suprarrenales. Parece particularmente importante que todos estos sujetos presentaran secreción significativa de neurohormona cuatro y seis

años después de la exposición. Esto puede constituir alguna aberración bioquímica o fisiológica prolongada del sistema nervioso simpático no descrita hasta ahora.

152. Los exámenes clínicos extremadamente minuciosos[321] de radiotrabajadores que habían recibido menos de 5 rads anuales durante varios años no indicaron efectos de importancia[322]. Sin embargo, en los trabajadores que, según se informa, estuvieron expuestos a dosis por encima de los límites corrientes (es decir, de 70 a 100 rads durante un período de 10 a 15 años), se describieron síntomas objetivos en varios sistemas que ocurrían con más frecuencia en ellos que en los controles. El cálculo de las dosis se basó en las indicaciones de dosímetros personales y ambientes, y es posible que la irradiación haya sido sumamente heterogénea.

153. Entre los síntomas observados, la hipotensión y la bradicardia moderadas eran significativamente más frecuentes en ellos que en los controles. La hipotensión era especialmente marcada en la arteria retiniana y las investigaciones pletismográficas revelaron ligeros cambios del tono vascular en las extremidades[323]. Cuando estos síntomas eran muy pronunciados, iban a veces acompañados de cambios en el electroencefalograma, sobre todo en respuesta a la hiperventilación[324], y por síntomas electromiográficos de una ligera deficiencia del control de tono y postura[325]. Todos estos síntomas desaparecieron progresivamente a lo largo de dos o tres años después de haber cesado la irradiación excesiva[322]. Estos tipos de cambios parecen ser dignos de mayor estudio bajo un control estricto de ciertas variables, que podrían desvirtuar la magnitud o frecuencia de síntomas objetivos, pero no específicos.

154. De los datos disponibles se puede sacar la conclusión de que los cambios como los que se notifican después de varios años de exposición a niveles de radiación unas dos veces más altos que los límites corrientes para los radiotrabajadores son leves, reversibles y suelen compensarse bien. Los males subjetivos que son comunes entre los adultos acusan una incidencia mayor, pero ninguno de los síntomas clínicos que se comunicaron para esos niveles de radiación parece menoscabar la capacidad de trabajo de los individuos.

VI. Conclusiones

155. La sensibilidad del sistema nervioso a las radiaciones varía marcadamente con las etapas de su desarrollo. Sólo durante el período que va del segundo al sexto mes de la vida fetal, la irradiación del sistema nervioso implica peligros mayores que los resultantes de la irradiación de otros tejidos. Incluso en este período, todavía no está establecido si esta conclusión es válida cuando se emplean dosis bajas, aunque sobre la base de los limitados datos disponibles puede sospecharse que así sea. En otros momentos del desarrollo, la irradiación del tejido nervioso parece producir principalmente un aumento de la incidencia de enfermedades malignas, para las que la sensibilidad del sistema nervioso es del mismo orden que la de otras tejidos.

156. Cuando el desarrollo está terminado, los grandes efectos sobre el sistema nervioso aparecen sólo después de dosis de radiaciones del orden de kilorrads. Con dosis próximas a la dosis letal mediana, el síndrome agudo de irradiación se caracteriza principalmente por síntomas que implican a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal, aunque los experimentos con animales indican que algunos de estos síntomas pueden ser aspectos secundarios de alteraciones del sistema nervioso.

157. Los cambios estructurales que pueden producirse después de la aplicación de dosis grandes o masivas consisten en desintegración del tejido encefálico y espinal y daño vascular grave. Después de dosis menores, puede producirse necrosis celular o reacción progresiva de las células parenquimáticas y vasculares. Entre las consecuencias a largo plazo de la irradiación del sistema nervioso con dosis relativamente grandes están la necrosis tisular y diversas reacciones celulares que comienzan súbitamente meses o años después de la exposición.

158. Incluso con dosis menores de 50 rads se aprecia una participación funcional del sistema nervioso, pero estos efectos pueden considerarse secundarios. Parecen ser de carácter transitorio y dan por resultado perturbaciones mínimas de las actividades funcionales. Su gravedad no puede compararse con la de los efectos a largo plazo en otros sistemas, que consisten principalmente en una mayor incidencia de las afecciones malignas. Las relaciones cuantitativas entre la dosis y la intensidad y frecuencia de las alteraciones funcionales del sistema nervioso no se han establecido para el ser humano y deben investigarse.

159. La radiación puede ser detectada por los órganos de los sentidos. Por ejemplo, se sabe que incluso con dosis inferiores a 1 rad puede producirse en el ser humano la sensación visual de la radiación. No hay indicios de que esto implique lesiones a la retina.

CUADRO I. PROPORCIÓN DE CASOS DE RETARDO MENTAL A LOS DIECISIETE AÑOS EN INDIVIDUOS QUE SE HALLABAN *in utero* EN EL MOMENTO DE LOS BOMBARDEOS[a]

(Adaptado de la referencia[65])

Distancia en metros	*Hiroshima*		*Nagasaki*	
	Hombres	*Mujeres*	*Hombres*	*Mujeres*
<1.500				
Examinados	89	80	18	20
Retardados	7	6 (3)	3 (1)	1
Porcentaje	7,9	7,5	16,5	5,0
1.500 a 1.999				
Examinados	135	131	36	28
Retardados	2	2 (1)	0	0
Porcentaje	1,5	1,5	0	0
3.000 a 4.999				
Examinados	221	211	71	61
Retardados	1 (1)	1	0	2 (2)
Porcentaje	0,5	0,5	0	3,3
Fuera de la ciudad				
Examinados	201	197	60	54
Retardados	2 (1)	1	1	1
Porcentaje	1,0	0,5	1,7	1,9
TOTAL				
Examinados	646	619	185	163
Retardados	12 (2)	10 (4)	4 (1)	4 (2)
Porcentaje	1,9	1,6	2,2	2,5

[a] Los números entre paréntesis se refieren a casos, incluidos en el total, cuya etiología quizá pueda "explicarse".

CUADRO II. PROPORCIÓN DE CASOS DE RETARDO MENTAL A LOS DIECISIETE AÑOS, POR MES DE NACIMIENTO[a]

(Adaptado de la referencia[65])

Distancia (metros)	*Mes de nacimiento*								
	1945 Ago.	*Sept.*	*Oct.*	*Nov.*	*Dic.*	*1946 Ene.*	*Feb.*	*Mar.*	*Abr. Mayo*
					HIROSHIMA				
<1.500									
Examinados	15	19	16	15	21	29	30	17	7
Retardados	0	0	0	1	1	3(1)	7(1)	1(1)	0
Porcentaje	0	0	0	6,7	4,8	10,3	23,3	5,9	0
1.500 a 1.999									
Examinados	26	21	19	23	29	50	34	35	29
Retardados	0	0	0	0	1(1)	1	1	1	0
Porcentaje	0	0	0	0	3,4	2,0	2,9	2,9	0
Controles combinados									
Examinados	82	80	68	75	91	158	119	89	68
Retardados	1(1)	1	1	0	1(1)	1	0	0	0
Porcentaje	1,2	1,2	1,5	0	1,1	0,6	0	0	0
					NAGASAKI				
<1.500									
Examinados	5	1	4	6	4	2	8	2	5
Retardados	0	0	0	1	0	1	2(1)	0	0
Porcentaje	0	0	0	16,7	0	50,0	25,0	0	0
1.500 a 1.999									
Examinados	4	5	9	5	11	6	9	8	8
Retardados	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Porcentaje	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controles combinados									
Examinados	14	19	40	22	31	25	39	31	34
Retardados	0	1(1)	0	0	0	2	0	0	1(1)
Porcentaje	0	5,3	0	0	0	8,0	0	0	2,9

[a] Los números entre paréntesis se refieren a casos cuya etiología quizá pueda "explorarse".

CUADRO III. TAMAÑO DE LA CABEZA A LOS VEINTE AÑOS, SEGÚN LA DISTANCIA DEL HIPOCENTRO EN HIROSHIMA[65]

Distancia (en metros)	*Personas examinadas*	*Tamaño de la cabeza de —2 DT o más*	*Retardados*
<1.200.....	24	11	11[a]
1.201 a 1.500.....	71	12	2
1.501 a 1.800.....	68	8	2[b]
1.801 a 2.200.....	20	0	0

[a]Incluye un individuo con cabeza de menos una desviación típica (DT).
[b]Incluye un individuo de cráneo normal que padeció de encefalitis japonesa B durante la infancia.

CUADRO IV. TAMAÑO DE LA CABEZA A LOS VEINTE AÑOS, SEGÚN LA EDAD PRENATAL EN EL MOMENTO DE LA EXPLOSION DE HIROSHIMA[67]

Semanas de gestación	*Personas examinadas*	*Personas con cabeza de —2 DT o más*	*Retardados*
<15.....	78	25	11
16 a 25.....	50	3	4[a, b]
26 a 40.....	55	3	0

[a]Incluye un individuo con cabeza de menos una desviación típica (DT).
[b]Incluye un individuo cuya circunferencia cefálica se apartaba del promedio en menos de 1 DT y que padeció encefalitis japonesa B durante la infancia.
Nota: De los quince individuos retardados, diez tenían circunferencias cefálicas mínimas de 3 DT por debajo del promedio; tres las tenían de 2 DT por debajo del promedio; uno, entre 1 y 2 DT, y otro, no llegaba a 1 DT.

CUADRO V. INCIDENCIA DEL RETARDO MENTAL DE ACUERDO CON LA DOSIS RECIBIDA[68]

El corto número de sujetos de Nagasaki incluidos en el grupo que recibió entre 1 y 10 rads se debe a que las personas que se hallaban situadas a distancias de 2.000–2.500 metros se excluyeron de la muestra realizada en 1958.

A: Se incluyen todos los casos de retardo mental.
B: Se excluyen los casos de etiología posiblemente "explicada" (se indican entre paréntesis en las columnas correspondientes a los "retardados").

Dosis en rads	*Hiroshima*		*Nagasaki*		*Total*	
	Retardados	*Total*	*Retardados*	*Total*	*Porcentaje de retardados*	
					A	*B*
ADLC[a].....	3 (1)	399	2	114	,98	,78
<1[b].....	2 (1)	432	2 (2)	137	,70	,18
1–10.....	3 (1)	155	0	6[c]	1,86	1,25
11–49.....	2 (1)	178	0	36	,93	,47
50–99.....	3 (1)	44	0	22	4,55	3,08
100–199.....	4 (1)	29	0	14	9,30	7,13
200.....	5	14	4 (1)	11	36,0	30,0
Desconocidos[c]....	0	14	0	8	—	—

[a]ADLC = Ausentes de la ciudad en el momento del bombardeo.
[b]<1 = Personas situadas a 3.000–5.000 metros respecto de los cuales la dosis efectiva fue de cero.
[c]Desconocidos = Personas cuya configuración de blindaje era de tal índole que por ahora no se dispone de ninguna estimación de dosis.

CUADRO VI. EXCESO DE CASOS DE RETARDO MENTAL ENTRE LOS HIJOS DE MUJERES IRRADIADAS DURANTE EL EMBARAZO, Y DE LEUCEMIA (1947 A 1958) ENTRE PERSONAS IRRADIADAS DESPUÉS DE NACER

Distancia en kilómetros	*Retardo mental (exceso de casos por cada cien)*	*Leucemia (exceso de casos por cada cien)*
	HIROSHIMA	
0 a 1,5.....	11,0	0,6
1,5 a 2,0.....	2,3	0,04
	NAGASAKI	
0 a 1,5.....	6,0	0,5
1,5 a 2,0.....	0,0	0,03

REFERENCIAS

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N.Y., 1962.
2. Spector, R. G., Histochemical and cytochemical aspects of the developing nervous system, pp. 146-152 *in* Experimental Biology and Medicine, vol. 1. E. Hagen, W. Wechsler, P. Zilliken, eds., S. Karger, Basel, 1967.
3. McIlwain, H., p. 179 *in* Biochemistry and the Central Nervous System. Churchill, London, 1955.
4. Hicks, S. P., C. J. D'Amato, Effects of ionizing radiations on mammalian development, pp. 195-250 *in* Advances in Teratology. D. H. M. Woollam, ed., Logos Press, Ltd., London, 1966.
5. Russell, L. B., W. L. Russell, An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. J. Cell. Comp. Physiol. 43, Suppl. 1: 103-149 (1954).
6. Kameyama, Y., Experimental study on developmental anomalies produced by X-radiation. Acta Pathologica Japonica 9: 1-16 (1959).
7. Murakami, U., Effects of X-radiation on the central nervous system of mice embryos, pp. 747-752 *in* Proc. Vth Int'l. Cong. Neuropathol., Excerpta Medica International Congress Series No. 100. Zurich, Sept. 1965.
8. Murakami, U., Y. Kameyama, A. Majima *et al.*, Radiation malformations belonging to the cyclopia-arrhinencephalia-otocephalia group in the mouse fœtus. J. Embryol. Exp. Morph. 10: 64-74 (1962).
9. Murakami, U., Y. Kameyama, T. Sakurai, The immediate effects of x-irradiation with relation to abnormal morphogenesis. To be published in Teratology.
10. Rugh, R., E. Grupp, Exencephalia following x-irradiation of the pre-implantation mammalian embryo. J. Neuropathol. Exp. Neurol. XVIII: 468-481 (1959).
11. Rugh, R., Low levels of X-irradiation and the early mammalian embryo. Amer. J. Roentgenol. 87: 559-566 (1962).
12. Jacobsen, L., Low dose X-irradiation and teratogenesis. A quantitative experimental study, with reference to seasonal influence on dose effects. University of Copenhagen, Copenhagen, 1968. Dissertation.
13. Wilson, J. G., Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation. J. Cell. Comp. Physiol. 43, Suppl. 1: 11-37 (1954).
14. Wilson, J. G., J. W. Carr, Effects of irradiation on embryonic development. I. X-rays on the 10th day of gestation in the rat. Am. J. Anat. 88: 1-34 (1951).
15. Hicks, S. P., Mechanism of radiation anencephaly, anophthalmia and pituitary anomalies. Amer. Med. Arch. Path. 57: 363-378 (1954).
16. Hicks, S. P., The effects of ionizing radiation, certain hormones and radiomimetic drugs on the developing nervous system. J. Cell. Comp. Physiol. 43, Suppl. 1: 151-178 (1954).
17. Hicks, S. P., B. L. Brown, C. J. D'Amato, Regeneration and malformation in the nervous system, eye mesenchyme of the mammalian embryo after radiation injury. Amer. J. Path. 33: 459-481 (1957).
18. Hicks, S. P., C. J. D'Amato, M. J. Lowe, The development of the mammalian nervous system. I. Malformations of the brain, especially the cerebral cortex, induced in rats by radiation. II. Some mechanisms of the malformations of the cortex. J. Comp. Neurol. 113: 435-469 (1959).
19. Артюхина, Н. И., Характеристика структурных изменений в центральной нервной системе крыс, облученных рентгеновскими лучами в период эмбриогенеза. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
20. Hicks, S. P., C. J. D'Amato, How to design and build abnormal brains using radiation during development. Chapter IV, pp. 60-97 *in* Disorders of the Developing Nervous System. W. S. Fields, M. M. Desmond, eds., Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1961.
21. D'Amato, C. J., S. P. Hicks, Effects of low levels of ionizing radiation on the developing cerebral cortex of the rat. Neurology 15: 1104-1116 (1965).
22. Иваницкий, А., Исследование ЭЭГ кроликов, облученных в поздний период эмбриогенеза. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.
23. Пионтковский, И. А., Функция и структура мозга животного, облученного ионизирующей радиацией в антенатальном периоде. М., 1964.
24. Berry, M., B. G. Clendinnen, J. T. Eayrs, Electrocortical activity in the rat X-irradiated during early development. Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 15: 91-104 (1963).
25. Bane, H. M., W. C. Whithouse, F. Schmidt *et al.*, Physiological changes in the acute radiation syndrome in dogs. Rad. Res. 5: 468 (1956). Abstract.
26. Werboff, J., J. D. Broeder, J. Havlena, Effects of prenatal X-irradiation on audiogenic seizures in rats. Exper. Neurol. 4: 189-196 (1961).

27. Werboff, J., J. Havlena, M. R. Sikov, Behavioral effects of small doses of acute X-irradiation administered prenatally. Atompraxis 9. 103-105 (1963).

28. Sikov, M. R., C. F. Resta, J. E. Lofstrom *et al.*, Neurological deficits in the rat resulting from X-irradiation *in utero*. Exp. Neurol. 5: 131-138 (1962).

29. Furchtgott, E., M. Echols, Locomotor coordination following pre- and neonatal X-irradiation. J. Comp. Physiol. Psychol. 51: 292-294 (1958).

30. Werboff, J., I. Goodman, J. Havlena *et al.*, Effects of prenatal X-irradiation on motor performance in the rat. Amer. J. Physiol. 201: 703-706 (1961).

31. Lipton, J. M., Locomotor behavior and neuromorphologic anomalies in prenatally and postnatally irradiated rats. Rad. Res. 28: 822-829 (1966).

32. Семагин, В. Н., Высшая нервная деятельность взрослых крыс после ежедневного рентгеновского облучения в эмбриональном периоде. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.

33. Werboff, J., J. Havlena, M. R. Sikov, Effects of prenatal X-irradiation on activity, emotionality, and maze-learning ability in the rat. Rad. Res. 16: 441-452 (1962).

34. Furchtgott, E., R. S. Tacker, D. O. Draper, Open-field behavior and heart rate in prenatally X-irradiated rats. Teratology 1: 201-206 (1968).

35. Коломейцева, И. А., Некоторые характеристики высшей нервной деятельности крыс, облученных рентгеновскими лучами в конце первой половины антенатального развития. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.

36. Sharp, J. C., The effects of prenatal X-irradiation on acquisition, retention and extinction of a conditioned emotional response. Rad. Res. 24: 154-157 (1965).

37. Furchtgott, E., S. Wechkin, Avoidance conditioning as a function of pre-natal X irradiation and age. J. Comp. Physiol. Psychol. 55: 69-72 (1962).

38. Furchtgott, E., Behavioral effects of ionizing radiations. Psychol. Bull. 53: 321-334 (1956).

39. Fowler, H., S. P. Hicks, C. J. D'Amato *et al.*, Effects of fetal irradiation on behavior in the albino rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 55: 309-314 (1962).

40. Иваницкий, А. М., Механизм нарушения функции мозга при экспериментальной радиационной патологии его развития и при олигофрении. Академия наук СССР, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. М., 1964. Диссертация.

41. Furchtgott, E. G., McA. Kimbrell, Olfactory discrimination in prenatally X-irradiated rats. Rad. Res. 30: 217-220 (1967).

42. Furchtgott, E., R. K. Lore, W. G. Morgan, Depth perception in prenatally X-irradiated rats. Perceptual and Motor Skills 15: 703-710 (1964).

43. Furchtgott, E., M. Echols, J. W. Openshaw, Maze learning in pre- and neonatally X-irradiated rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 51: 178-180 (1958).

44. Sharp, J. C., Effects of fetal X-irradiation on maze-learning ability and motor coordination in albino rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 54: 127-129 (1961).

45. Levinson, B., H. P. Zeigler, The effects of neonatal X-irradiation upon learning in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 52: 53-55 (1959).

46. Миклашевский, В. Е., М. Б. Гольдберг, Условнорефлекторная деятельность белых крыс, подвергнутых рентгеновскому облучению в предимплантационном периоде эмбрионального развития. В кн.: Влияние ионизирующего излучения на функцию высших отделов центральной нервной системы потомства. Под ред. И. А. Пионтковского, Медгиз, М., 1961.

47. Михайлова, Н. Г., В. Е. Миклашевский, Характеристика условно-рефлекторной деятельности белых крыс, подвергнутых гамма-облучению (Co^{60}) в середине периода эмбрионального развития. Там же.

48. Пионтковский, И. А., М. Б. Гольдберг, Отдаленные последствия действия ионизирующей радиации на высшие отделы центральной нервной системы крыс, облученных в антенатальном периоде развития. Радиобиология 4: 904-910 (1964).

49. Семагин, В. Н., Отдаленные изменения высшей нервной деятельности антенатально многократно облученных крыс. Радиобиология 4: 911-915 (1964).

50. Семагин, В. Н., Высшая нервная деятельность крыс, облученных на 18-й день антенатального развития в дозе 1 р. В кн.: Исследования Нейро-радиоэмбриологического Эффекта. И. А. Пионтковский, ред., Наука, М., 1966, стр. 114-130.

51. Семагин, В. Н., О радиочувствительности центральной нервной системы эмбриона. Радиобиология 8: 506-564 (1968).

52. Лившиц, Н. Н., О причинах разногласий в оценке радиочувствительности центральной нервной системы между исследователями, применяющими условнорефлекторный и лабиринтный методы. Радиобиология 7: 790-800 (1967).

53. Zappert, J., Über röntgenogene foetale Mikrocephalie. Monatsschrift für Kinderheilkunde XXXIII: 490-493 (1926).

54. Schall, L., Die Folgen Fruchtbestrahlung und die Frage der Keimschädigung, pp. 571-577 *in* St. Engl, L. Schall, Handbuch der Röntgen-Diagnostik und Therapie im Kindesalter. G. Thieme, Leipzig, 1933.

55. Wintz, H., F. Wittenbeck, Klinik der gynäkologischen Röntgentherapie: I. Die Behandlung der gutartigen Erkrankungen, p. 323 *in* W. Stoeckel, Handbuch der Gynäkologie, Band IV, Hälfte II. J. F. Bergmann, München, 1935.

56. Dekaban, A. S., Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus, Part I. J. Nuclear Med. 9: 471-477 (1968).

57. Murphy, D. P., L. Goldstein, Etiology of the ill-health of children born after maternal pelvic irradiation. Part I. Unhealthy children born after preconception pelvic irradiation. Amer. J. Roentgenology 22: 207-219 (1929).

58. Goldstein, L., D. P. Murphy, Etiology of the ill-health of children born after maternal pelvic irradiation. Part II. Defective children born after postconception pelvic irradiation. Amer. J. Roentgenology 22: 322-331 (1929).

59. Murphy, D. P., Ovarian irradiation and the health of the subsequent child. Surg., Gynec. and Obst. XLVIII: 766-779 (1929).

60. Goldstein, L., Radiogenic microcephaly. A survey of nineteen recorded cases, with special reference to ophthalmic defects. Arch. Neurol. Psychiatry 24: 102-115 (1930).

61. Yamazaki, J. N., S. W. Wright., P. M. Wright, Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. Amer. J. Dis. Chil. 87: 448-463 (1954).

62. Miller, R. W., Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. Pediatrics 18: 1-18 (1956).

63. Burrow, G. N., H. B. Hamilton, Z. Hrubec *et al.*, Study of adolescents exposed *in utero* to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. I. General aspects: Clinical and laboratory data. Yale J. Biol. and Med. 34: 430-444 (1964).

64. Burrow, G. N., H. B. Hamilton, Z. Hrubec, Study of adolescents exposed *in utero* to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. II. Growth and development. J. Amer. Med. Assoc. 192: 357-364 (1965).

65. Wood, J. W., R. J. Keehn, S. Kawamoto *et al.*, The growth and development of children exposed *in utero* to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. Amer. J. Public Health 57: 1374-1380 (1967).

66. Wood, J. W., K. G. Johnson, Y. Omori *et al.*, Mental retardation in children exposed *in utero* to the atomic bomb—Hiroshima and Nagasaki. Amer. J. Public Health 57: 1381-1390 (1967).

67. Wood, J. W., K. G. Johnson, Y. Omori, *In utero* exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation; twenty years later. Pediatrics 39: 385-392 (1967).

68. Buncher, C. R., Atomic Bomb Casualty Commission. Personal communication.

69. Auxier, J. A., J. S. Cheka, F. F. Haywood *et al.*, Free-field radiation-dose distribution from the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Physics 12: 425-429 (1966).

70. Kato, H., R. J. Keehn, Mortality in live-born children who were *in utero* at time of the atomic bombs—Hiroshima and Nagasaki. Atomic Bomb Casualty Commission report 13-66.

71. Brill, A. B., M. Tomonaga, R. M. Heyssel, Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. Annals Internal Med. 56: 590-609 (1962).

72. Hoshino, T., H. Kato, S. C. Finch *et al.*, Leukemia in offspring of atomic bomb survivors. Blood 30: 719-730 (1967).

73. Driscoll, S. G., S. P. Hicks, E. H. Copenhaver *et al.*, Acute radiation injury in two human fetuses. Arch. Pathol. 76: 113-119 (1963).

74. Lejeune, J., R. Turpin, M.-O. Rethoré, Résultats d'une première enquête sur les effets somatiques de l'irradiation foeto-embryonnaire *in utero* (cas particulier des hétérochromies iriennes). Rev. franç. Etudes Clin. et Biol. 5: 982-989 (1960).

75. Cheeseman, E. A., L. Walby, Intra-uterine irradiation and iris heterochromia. Ann. Hum. Genet. (Lond.) 27: 23-29 (1963).

76. Stewart, A., J. Webb, D. Hewitt, A survey of childhood malignancies. British Med. J. i: 1495-1508 (1958).

77. MacMahon, B., Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. J. Nat'l. Cancer Inst. 28: 1173-1191 (1962).

78. Терещенко, Н. Я., Состояние нервной системы у детей в отдаленные сроки после лучевого воздействия. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1261.

79. Druckmann, A., Schlafsucht als Folge der Röntgenbestrahlung. Beitrag zur Strahlenempfindlichkeit des Gehirns. Strahlentherapie 33: 383-384 (1929).

80. Миримова, Т. Д., Отдаленные последствия лучевой терапии у детей. Медицина, Л., 1968.

81. Глазунов, И. С., Н. Я. Терещенко, О функциональном состоянии нервной системы детей в отдаленные сроки после лучевого воздействия (аппликационной гаммaтерапии гемангиом кожи. Журнал Невропатологии и Психиатрии 68 (10): 1438-1445 (1968).

82. Терещенко, Н. Я., стр. 31-33 в кн.: Симпозиум по действию малых доз ионизирующей радиации на нервную систему (рефераты докладов). Минск, 1968.

83. Toyooka, E. T., J. W. Pifer, S. L. Crump *et al.*, Neoplasms in children treated with X rays for thymic enlargement. II. Tumor incidence as a function of radiation factors. J. Nat'l. Cancer Inst. 31: 1357-1377 (1963).

84. Hempelmann, L. H., J. W. Pifer, G. J. Burke *et al.*, Neoplasms in persons treated with X rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. J. Nat'l. Cancer Inst. 38: 317-341 (1967).

85. Hazen, R. W., J. W. Pifer, E. T. Toyooka *et al.*, Neoplasms following irradiation of the head. Cancer Res. 26, Part 1: 305-311 (1966).

86. Albert, R. E., A. R. Omran, E. W. Brauer *et al.*, Follow-up study of patients treated by X-ray for tinea capitis. Amer. J. Public Health 56: 2114-2120 (1966).

87. Albert, R. E., A. R. Omran, Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. I. Population characteristics, post-treatment illnesses and mortality experience. Arch. Env. Health. In press.

88. Schulz, R. J., R. E. Albert, Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. III. Doses to organs of the head from the X-ray treatment of tinea capitis. In press.

89. Institute of Environmental Medicine, New York University Medical Center, Research in environmental health sciences; Fifth annual report of progress, Nov. 15, 1968. N. Nelson, Principal investigator.

90. Werner, A., B. Modan, D. Davidoff, Doses to brain, skull and thyroid, following X-ray therapy for Tinea Capitis. Phys. Med. Biol. 13: 247-258 (1968).

91. Rust, J. H., B. F. Trum, J. L. Wilding *et al.*, Lethal dose studies with burros and swine exposed to whole body cobalt-60 irradiation. Radiology 62: 569-574 (1954).

92. Rajewsky, H., O. Heuse, K. Aurand, Bestrahlung von weissen Mäusen mit hohen Dosen von Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 95: 513-522 (1954).

93. Langham, W., K. Woodward, S. Rothermel *et al.*, Studies of the effects of rapidly delivered massive doses of gamma rays on mammals. Rad. Res. 5: 404-432 (1956).

94. Andrews, H. L., Species differences in response to high radiation doses. Rad. Res. 9: 469-477 (1958).

95. Bane, H. M., W. C. Whithouse, F. Schmidt *et al.*, Physiological changes in the acute radiation syndrome in dogs. Rad. Res. 5: 468 (1956). Abstract.

96. Trum, B., T. Haley, M. Bossin *et al.*, Effect of 400 R fractional whole-body gamma irradiation in the burro (*Equus, asinus asinus*). Am. J. Physiol. 174: 57-60 (1953).

97. Gerstner, H. B., S. P. Kent, Early effects of head x-irradiation in rabbits. Rad. Res. 6: 626-644 (1957).

98. Wilson, S. G., Radiation induced central nervous system death. A study of the pathologic findings in monkeys irradiated with cobalt 60. J. Neuropathol. 19: 195-215 (1960).

99. Seigneur, L. J., J. T. Brennan, Incapacitation in the monkey (*Macaca mulatta*) following exposure to a pulse of reactor radiations. Report AFRRI SR 66-2 (1966).

100. Shipman, T. L., ed., Acute radiation death resulting from an accidental nuclear critical excursion. J. Occupational Med. Spec. Suppl. 3: 146-192 (1961).

101. Shipman, T. L., A radiation fatality resulting from massive over-exposure to neutrons and gamma rays, pp. 113-133 *in* Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Injury. WHO, Geneva, 1961.

102. Uchimura, Y., H. Shiraki, Cerebral injuries caused by atomic bombardment. J. Nerv. Ment. Dis. 116: 654-672 (1952).

103. Shiraki, H., Y. Uchimura *et al.*, Effects of atomic radiation on the brain in man. A study of the brains of forty-nine Hiroshima and Nagasaki casualties. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 17: 79-137 (1958).

104. Куршаков, Н. А., Т. Д. Байсоголов, А. К. Гуськова и др., О соотношении местных тканевых изменений и общих реакций в различные фазы острого лучевого синдрома человека. Мед. радиология 11: 15-42 (1966).

105. Куршаков, Н. А., ред., Случай острой лучевой болезни у человека. Медгиз, М., 1962.

106. Johnson, H. A., W. E. Haymaker, J. R. Rubini *et al.*, A radioautographic study of a human brain and glioblastoma multiforme after the *in vivo* uptake of tritiated thymidine. Cancer 13: 636-642 (1960).

107. Hassler, O., Incorporation of tritiated thymidine into mouse brain after a single dose of X-rays. An autoradiographic study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 25: 97-106 (1966).

108. Ordy, J. M., T. Samorajski, W. Zeman *et al.*, Long-term pathologic and behavioral changes in mice after focal deuteron irradiation of the brain. Rad. Res. 20: 30-42 (1963).

109. Ordy, J. M., H. Barnes, T. Samorajski *et al.*, Pathologic and behavioral changes in mice after deuteron irradiation of the central nervous system. Rad. Res. 18: 31-45 (1963).

110. Janssen, P., I. Klatzo, J. Miquel *et al.*, Pathologic changes in the brain from exposure to alpha particles from a 60 inch cyclotron, pp. 383-409 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

111. Haymaker, W., Effects of ionizing radiation on nervous tissue, pp. 441-518 *in* Structure and Function of the Nervous System, vol. III. G. H. Bourne, ed. In press.

112. Schümmelfeder, N., Sequence of x-radiation damage in mouse cerebellum, pp. 191-210 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

113. Haymaker, W., G. Laguer, W. Nauta *et al.*, The effects of barium-140-lanthanum-140 (gamma) radiation on central nervous system and pituitary gland of macaque monkeys. A study of 67 brains and spinal cords and 77 pituitary glands. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 17: 12-57 (1958).

114. Klatzo, I., J. Miquel, W. Haymaker *et al.*, Observations on appearance of histochemically-demonstrable glycogen in the rat brain as effect of alpha-particle irradiation, pp. 286-296 *in* Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.

115. Miquel, J., I. Klatzo, D. Menzel *et al.*, Glycogen changes in x-irradiated rat brain. Acta Neuropathol. 2: 482-490 (1963).

116. Lierse, W., K. Gritz, H. Franke, Histochemical detection of glycogen and mucopolysaccharides in the brain of guinea pigs after x-ray irradiation. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 103: 612-618 (1965).

117. Miquel, J., W. Haymaker, Astroglial reactions to ionizing radiation: with emphasis on glycogen accumulation, pp. 89-114 *in* Progress in Brain Research, vol. 15. E. D. P. De Robertis, R. Carrea, eds., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1965.

118. Haymaker, W., E. R. Ballinger, J. Miquel *et al.*, Low-dose effects of ionizing radiation on the brain in monkeys. Paper presented at 2nd Panamerican Congress of Neurology, San Juan, Puerto Rico, Oct. 22-28 (1967).

119. Brownson, R., D. Suter, D. Diller, Acute brain induced by low-dosage x-irradiation. Neurology 13: 181-191 (1963).

120. Hicks, S. P., P. O'B. Montgomery, Effects of acute radiation on the adult mammalian central nervous system. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 80: 15-18 (1952).

121. Franke, H. D., W. Lierse, Ultrastructural radioreaction on guinea pig brains. Strahlentherapie, Sonderbände 62: 138-142 (1966).

122. Lierse, W., H. D. Franke, Early changes in the ultrastructure of the cerebellum of guinea pigs following ^{60}Co irradiation to the head. Strahlentherapie 131: 595-602 (1966).

123. Van Dyke, D. C., P. Janssen, C. A. Tobias, Fluorescein as a sensitive, semiquantitative indicator of injury following alpha particle irradiation of the brain, pp. 369-409 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

124. Larsson, B., Blood vessel changes following local irradiation of the brain with high-energy protons. Acta Soc. Med. Upsal. 65: 61-71 (1960).

125. Brightman, M. W., Early effects of intensive X-ray irradiation of the diencephalon in the rat. Exptl. Neurol. 1: 97-116 (1959).

126. Александровская, М. М., Влияние малых доз рентгеновых лучей на морфологию центральной нервной системы животных. В кн.: Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии, "Экспериментальная медицинская радиология". П. Д. Горизонтов, ред., Медгиз, М., 1957, стр. 58-61.

127. Boudnitskaya, E. V., M. Brinfaut, M. Errera, Effects of X-rays on RNA and RNA metabolism in HeLa cells. Biochim. Biophys. Acta 80: 567-573 (1964).

128. Hydén, H., E. Eqyházi, Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (US) 48: 1366-1373 (1962).

129. Shashoua, V., Quoted *in* The Neurosciences. G. C. Quarton, T. Melnechuk, F. O. Schmitt, eds., Rockefeller University Press, N.Y., 1967.

130. Andres, K. H., Electron microscope studies of structural changes in cytoplasm of spinal ganglion cells of the rat after irradiation with 185-Mev protons. Z. Zellforsch. Mikroskip. Anat. 60: 633-658 (1963).

131. Goldfeder, A., Cell structure and radiosensitivity. Trans. N.Y. Acad. Sc. 26: 215-241 (1963).

132. Welling, W., J. A. Cohen, Disturbance of RNA turnover in the cell nucleus by X-irradiation in the early phase of liver regeneration. Biochim. Biophys. Acta 42: 181-182 (1960).

133. Klouwen, H. M., Radiosensitivity of nuclear RNA. Biochim. Biophys. Acta 42: 366-368 (1960).

134. Lucas, D. R., The effect of X-radiation on the mouse retina at different stages of development. Int. J. Rad. Biol. 3: 105-124 (1961).

135. Lucas, D. R., R. H. Mole, Exponential survival of the visual cells of the retina of mice irradiated *in vivo*. Int. J. Rad. Biol. 9: 97-98 (1965).

136. Hager, H., W. Hirschberger, A. Breit, Electron microscope observations on the x-irradiated central nervous system of the Syrian hamster, pp. 261-275 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

137. Maxwell, D. S., L. Kruger, Small blood vessels and the origin of phagocytes in the rat cerebral cortex following heavy particle irradiation. Exptl. Neurol. 12: 33-54 (1965).

138. Arnold, A., P. Bailey, J. Laughlin, Effects of betatron radiation on the brain of primates. Neurology 4: 165-178 (1954).

139. Arnold, A., P. Bailey, R. Harvey *et al.*, Changes in the central nervous system following irradiation with 23 Mev rays from the betatron. Radiology 62: 37-46 (1954).

140. Yamamoto, Y. L., L. E. Feinendegen, V. P. Bond, Effect of radiation on the RNA metabolism of the central nervous system. Rad. Res. 21: 36-45 (1964).

141. Gregersen, M. I., C. Pallavicini, S. Chien, Studies on the chemical composition of the central nervous system in relation to the effect of X-irradiation and of disturbances in water and salt balance. Rad. Res. 17: 226-233 (1962).

142. Cammermayer, J., W. Haymaker, Response of alkaline glycerophosphatase in the macaque brain to cobalt 60 (gamma) irradiation. J. Neuropathol. Exptl. Neurol. 17: 58-78 (1958).

143. Вихерт, Т. М., Э. И. Кандель, Ф. М. Лясс, Экспериментальное изучение реактивных изменений в головном мозгу после интрацеребрального введения радиоактивного колоидного золота. Мед. рад. 4: 59-62 (1959).

144. Вихерт, Т. М., Э. И. Кандель, Ф. М. Лясс, Гистопатологические изменения в центральной нервной системе при непосредственном введении в мозг радиоактивного золота. Архив. пат. 3: 48-53 (1960).

145. Лясс, Ф. М., Т. М. Вихерт, Э. И. Кандель, Экспериментальное обоснование применения градул радиоактивного иттрия в нейроонкологии. Труды VIII Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. Медицина, 1966, стр. 466-470.

146. Lyman, R., P. Hupalov, W. Scholz, Effects of roentgen rays on the central nervous system. Results of large doses on the brains of adult dogs. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 29: 56-87 (1933).

147. Scholz, W., Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Roentgen und Radiumstrahlen. Klin. Wochschr. 9: 189-193 (1935).

148. Scholz, W., Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Roentgenstrahlung auf das reife Gehirn. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 150: 765-785 (1934).

149. Бибикова, А. Ф., Гистопатологические изменения центральной нервной системы у собак в отдаленные сроки после общего многократного рентгеновского облучения. Бюлл. экспер. биол. и мед. 3: 106-110 (1961).

150. Бибикова, А. Ф., В. И. Пономарьков, Морфологические изменения у собак в отдаленные сроки после общего рентгеновского облучения. Радиобиология 1: 769-773 (1961).

151. Scholz, W., E. Duche, A. Breit, Experimentelle Roentgenspätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninchens. Ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf die zentralnervöse Gewebe. Psychiat. Neurol. Japan 61: 417-442 (1959).

152. Boellaard, J. W., W. Jacoby, Röntgenspätschäden des Gehirns. Acta Neurochir. 10: 533-564 (1962).

153. Zeman, W., A. Carsten, S. Biondo, Cytochemistry of delayed radio-necrosis of the murine spinal cord, pp. 105-126 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.

154. Hassler, O., A. Movin, Microangiographic studies on changes in the cerebral vessels after irradiation. I. Lesions in the rabbit produced by ^{60}Co γ-rays, 195 kv and 34 MV Roentgen rays. Acta Radiol. 4: 279-288 (1966).

155. Vogel F. S., J. E. Pickering, Demyelinization induced in the brains of monkeys by means of fast neutrons. J. Exp. Med. 104: 435-441 (1956).

156. Arnold, A., P. Bailey, R. Harvey *et al.*, Changes in the central nervous system following irradiation with 23 Mev rays from the betatron. Radiology 62: 37-46 (1954).

157. Arnold, A., P. Bailey, R. Harvey, Intolerance of the primate brainstem and hypothalamus to conventional and high energy radiations. Neurology 4: 575-585 (1954).

158. Clemente, C. D., J. Yamazaki, L. Bennett *et al.*, The effects of ionizing X-irradiation on the adult and immature mammalian brain, pp. 282-286 *in* Proc. 2nd Int'l. Symp. Peaceful Uses Atomic Energy, vol. 22. United Nations, N.Y., 1958.

159. Clemente, C. D., H. E. Richardson, Some observations on radiation effects on the blood-brain barrier and cerebral blood vessels, pp. 411-428 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

160. Gozzano, M., G. C. Reda, Riv. Neurol. 29: 145 (1949).

161. Zeman, W., Histologic events during the latent interval in radiation injury. Brookhaven National Laboratory report BNL 11218 (1967).

162. Berg, N. O., M. Lindgren, Relation between field size and tolerance of rabbit's brain to roentgen irradiation (200 kV) via a slit-shaped field. Acta Radiol. 1: 147-168 (1963).

163. Pennybacker, J., D. S. Russell, Necrosis of the brain due to radiation therapy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 11: 183-198 (1948).

164. Kahr, H., Zur Kenntnis des anatomischen Bildes und des Entstehungsmechanismus der Strahlenenzephalopathie. Radiol. Austriaca 9: 159-174 (1957).

165. Lindgren, M., On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumours to irradiation. Acta Radiol. Suppl. 170 (1958).

166. Boden, G., Radiation myelitis of the cervical spinal cord. Brit. J. Radiol. 21: 464-469 (1948).

167. Boden, G., Radiation myelitis of the brain stem. J. Faculty of Radiologists 2: 79-94 (1950).

168. Haymaker, W., M. Z. M. Ibrahim, J. Miquel, Delayed radiation effects in the brains of monkeys exposed to x rays and γ rays. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 27: 50-79 (1968).

169. Cervos-Navarro, J., Delayed injuries of the central nervous system after cranial irradiation, pp. 267-268 *in* Proc. 3rd European Regional Conf. Electron Microscopy at Prague (1964). M. Titlbach, ed., Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1965.

170. Brownson, R. H., D. B. Suter, J. L. Oliver, Acute brain damage induced by X irradiation with special reference to rate and recovery factors. Neurology 13: 1011-1020 (1963).

171. Hicks, S. P., K. A. Wright, C. J. D'Amato, Time-intensity factors in radiation response. II. Some genetic factors in brain damage. A.M.A. Arch. Pathol. 66: 394-402 (1958).

172. Caveness, W. F., A. Carsten, J. P. Schadé, Functional and structural alterations following x irradiation of the cerebral cortex in the monkey, pp. 784-787 *in* Proc. 5th Int'l. Congr. Neuropathol. Excerpta Med. Int'l. Congr. Ser. No. 100, Amsterdam.

173. Fumagalli, Z., A. Santoro, G. Pisani, Effets des radiations ionisantes sur l'infrastructure des neurones du noyau supra-optique du rat, pp. 361-365 *in* Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.

174. Hallén, O., A. Hamberger, B. Rosengren, Quantitative response of neurons to x irradiation: total organic mass, succinoxidase activity, potassium permeability and RNA content in isolated cells. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26: 327-334 (1967).

175. Zeman, W., H. J. Curtis, Metabolic and histochemical studies on direct radiation-induced nerve cell necrosis, pp. 141-147 *in* Proc. 4th Int'l. Congr. Neuropathol., vol. 1. H. Jacob, ed., Thieme Verlag, Stuttgart, 1962.

176. Rose, J. E., L. I., Malis, L. Kruger *et al.*, Effects of heavy ionizing monoenergetic particles in the cerebral cortex. II. Histological appearance of laminar lesions and growth of nerve fibers after laminar destruction. J. Comp. Neurol. 115: 243-296 (1960).

177. Estable-Puig, J. F., R. F. de Estable, C. Tobias *et al.*, Degeneration and regeneration of myelinated fibers in the cerebral and cerebellar cortex following damage from ionizing particle radiation. Acta Neuropathol. 4: 175-190 (1964).

178. Kruger, L., C. D. Clemente, Anatomical and functional studies of the cerebral cortex by means of laminar destruction with ionizing radiation, pp. 84-104 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider. eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.

179. Jones, A., Transient radiation myelopathy (with reference to Lhermitte's sign of electrical paraesthesia). Brit. J. Radiol. 37: 727-744 (1964).

180. Sjöstrand, J., Effect of X-irradiation on morphological and proliferative changes of neuroglia during the retrograde reaction after crushing the hypoglossal nerve. Exp. Neurol. 20: 384-393 (1968).

181. Caster, W. O., E. S. Redgate, W. D. Armstrong, Changes in the central nervous system after 700 R total-body X-irradiation. Rad. Res. 8: 92-97 (1958).

182. Минаев, П. Ф., Изменения в центральной нервной системе при локальном воздействии на нее рентгеновских лучей. Журн. общей биологии 15: 401-412 (1954).

183. Timiras, P. S., D. E. Woolley, A. J. Silva *et al.*, Changes in the electrical activity of the olfactory cortex induced by radiation and drugs. Rad. Res. 30: 391-403 (1967).

184. Аладжалова, Н. А., Медленные электрические процессы в головном мозгу. Дисс., М., 1959.

185. Court, L., Effets d'une irradiation gamma globale non létale sur les activités électroencephalographiques spontanées et évoquées du lapin adulte. Rapport CEA-R-3693 (1969).

186. Gangloff, H., T. J. Haley, Effects of X-irradiation on spontaneous and evoked brain electrical activity in cats. Red. Res. 12: 694-704 (1960).

187. Григорьев, Ю. Г., Л. Васников, Восприятие ионизирующей радиации организмом. Мед. радиол. 8: 85-91 (1963).

188. Gangloff, H., Hippocampal spike activity following low doses of radiation, pp. 574-620 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.

189. Monnier, M., L. Hösli, Action of gamma radiations on retinal, geniculate and cortical responses to photic stimulation. *Ibid.*, pp. 541-553.

190. Court, L., P. Magnien, M. Avargues *et al.*, Modifications immédiates des potentiels évoqués visuels chez le lapin adulte soumis à une irradiation γ globale non létale. C. R. Acad. Sc. Paris 266: 1160-1162 (1968).

191. Avargues, M., L. Court, P. Laget, Influence de l'irradiation globale sur les potentiels évoqués visuels chez le lapin adulte. J. Physiologie 61, Suppl. 1: 81 (1969).

192. Eldred, E., W. V. Trowbridge, Neurological and EEG findings in the monkey after total body X-irradiation. Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 5: 259-270 (1953).

193. Ross, J. A. T., S. R. Leavitt, E. A. Holst *et al.*, Neurological and electroencephalographic effects of X-irradiation of the head in monkeys. Arch. Neurol. Psychiat. 71: 238-249 (1954).

194. Григорьев, Ю. Г., Материалы к изучению реакций центральной нервной системы человека на ионизирующее излучение. Медгиз, М., 1958.

195. Rosenthal, F., P. S. Timiras, Prepyriform electrical activity after 250 R whole-body x-irradiation in rats. Am. J. Physiol. 204: 63-67 (1963).

196. Rosenthal, F., P. S. Timiras, Changes in brain excitability after whole-body x-irradiation in the rat. Rad. Res. 15: 648-657 (1961).

197. Sherwood, N. M., G. P. Welch, P. S. Timiras, Changes in electro-convulsive threshold and patterns in rats after X-ray and high-energy proton irradiation. Rad. Res. 30: 374-390 (1967).

198. Лебединский, А. В., З. Н. Нахильницкая, Влияние ионизирующих излучений на нервную систему. Атомиздат, М., 1960.

199. Янсон, З. А., Электрофизиологическое изучение изменений, наступающих в условно-рефлекторной деятельности кроликов после тотального и парциального воздействия рентгеновыми лучами. Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии. Медгиз, М., 1957, стр. 23-28.

200. Ливанов, М. Н., Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. Медгиз, М., 1962.

201. Мейзеров, Е. С., В сб.: Влияние факторов космического полета на функции центральной нервной системы. Наука, М., 1966.

202. Воеводина, О. Н., Отдаленные результаты воздействия лучей Рентгена на высшую нервную деятельность собак. Медицина, Л., 1967.

203. Сизан, Е. П., стр. 27-29 в кн.: Симпозиум по действию малых доз ионизирующей радиации на центральную нервную систему. Минск, 1968.

204. Григорьев, Ю. Г., Б. А. Маркелов, В. И. Попов и др., К экспериментальному обоснованию допустимых доз радиации при длительных космических полетах (проведение "хронического эксперимента" на собаках). Космическая биология и медицина 5: 3-8 (1968).

205. Пионтковский, И. А., М. Г. Айрапетянц, Влияние малых доз ионизирующего излучения на процессы внутреннего торможения у собак. Радиобиология 2: 233-241 (1961).

206. Peacock, L. J., W. T. James, Effects of repeated small doses of gamma radiation on conditional reflexes, pp. 625-631 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.

207. Furchtgott, E., Behavioral effects of ionizing radiations: 1955-61. Psychol. Bull. 60: 157-199 (1963).

208. Kimeldorf, D. J., E. L. Hunt, Ionizing Radiation: Neural Function and Behavior. Academic Press, N.Y., 1965.

209. Court, L., P. Magnien, M. Avargues *et al.*, Modifications de la vigilance chez le lapin adulte

soumis à une irradiation γ globalé non létale. C. R. Acad. Sc. Paris 266: 1052-1055 (1968).

210. Олипер, Т. В., Реакция нервной системы при лучевой терапии участков, не затрагивающих головной и спинной мозг. Симпозиум по действию малых доз ионизирующей радиации на центральную нервную систему. Минск, 1968, стр. 19-21.

211. Ефимова, А. С., Пороги чувствительности и хронаксия кожного и оптического анализаторов людей при воздействии ионизирующей радиации. Автореферат канд. диссерт., М., 1968.

212. Audiat, J., Action du rayonnement X sur les paramètres d'excitabilité du nerf. Compt. Rend. Soc. Biol. 110: 365-367 (1932).

213. Audiat, J., D. Auger, A. Fessard, Etude des potentiels d'action des nerfs soumis au rayonnement X. Comparaison avec l'action des rayons ultraviolets. Compt. Rend. Soc. Biol. 116: 880-883 (1934).

214. Wilson, B., M. Cohen, The essentiality of acetylcholinesterase in conduction. Biochim. Biophys. Acta 11: 147-156 (1953).

215. Gaffey, C. T., Bioelectric effects of high energy irradiation on nerve, pp. 277-296 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

216. Linder, E., Über das funktionelle und morphologische Verhalten peripherer Nerven längere Zeit nach Bestrahlung. Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen Nuklearmed. 90: 618-624 (1959).

217. Gasteiger, E. L., J. R. Daube, A comparison of the effects of ultraviolet and ionizing radiations on electrical characteristics of nerve, pp. 27-41 *in* Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.

218. Vanselow, K., The effect of ionizing radiation on the variation of nerval excitation threshold level. Atomkernenergie 11: 493-495 (1966).

219. Seymour, R., K. B. Dawson, Variation in the response and threshold to electrical excitation of X-irradiated isolated frog nerve with dose and dose-rate. Int'l. J. Rad. Biol. 12: 1-11 (1967).

220. Seymour, R., K. B. Dawson, Effects of X-rays combined with other agents on the excitability of frog sciatic nerve. Int'l. J. Rad. Biol. 13: 171-178 (1967).

221. Sato, M., G. Austin, Acute radiation effects on mammalian synaptic activities, pp. 279-289 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little Brown and Co., Boston, 1964.

222. Lott, J. R., Changes in ventral root potentials during x-irradiation of the spinal cord in the cat, pp. 85-92 *in* Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.

223. Carregal, E. J. A., An investigation of acute subtle effects of moderate to low doses of radiation on synaptic mechanisms. Report SRIA-115, pp. 1-53 (1966). Stanford Research Inst., Menlo Park, Calif.

224. Rosen, D., K. B. Dawson, Search for immediate effects of X-radiation on frog nerve-muscle preparations. Rad. Res. 12: 357-370 (1960).

225. Ульяницкая, А. Е., Физиологический анализ роли синапса в нарушениях деятельности нервно-мышечного аппарата при облучении. Радиобиология 8: 403-407 (1968).

226. Allen, N., J. G. Nicholls, Presynaptic failure of neuromuscular propagation after X-irradiation, pp. 51-61 *in* Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System. IAEA, Vienna, 1962.

227. Мцхветадзе, А. В., Т. М. Кучеренко, Прямое и опосредованное влияние радиации на передачу возбуждения в верхнем шейном симпатическом ганглии кошки. Радиобиология 8: 624-627 (1968).

228. Делицина, Н. С., Исследование рецепции облученных участков тела в эксперименте на животных. Мед. радиол. 8: 17-20 (1959).

229. Делицина, Н. С., О некоторых изменениях рецепторных систем под влиянием лучей рентгена. В кн.: Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии. Экспериментальная медицинская радиология. П. Д. Горизонтов, ред., М., 1957, стр. 28-34.

230. Barnes, C. D., Afferent neural activity elicited by low-level radiation, pp. 700-707 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Little, Brown and Co., Boston, 1964.

231. Ильинский, О. Б., Е. И. Комаров, Действие бета-излучения на биоэлектрическую активность одиночного нервного окончания (тельца Пачини). Радиобиология 3: 216-219 (1963).

232. McDonald, L. W., R. G. Plants, Vestibular organs: radiation effects on structure and function. University of California, Lawrence Radiation Laboratory report 17751 (1967).

233. Haymaker, W., M. Lindgren, Nerve disturbances following exposure to ionizing radiation, Chapter 13 *in* Handbook of Clinical Neurology. North-Holland Publishing Co., Amsterdam. In press.

234. Глазунов, И. С., В. В. Благовещенская, Клинико-физиологическая характеристика состояния нервной системы при острой лучевой болезни человека (острая лучевая болезнь и ее последствия), стр. 44-78 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 2. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1264/Add. 1.

235. Кознова, Л. Б., Обонятельные нарушения у людей при лучевом воздействии. Мед. радиол. № 2: 26-30 (1957).

236. Фатеева, М. И., А. И. Понизовская, В. В. Соколов и др., Начальные реакции организма человека на воздействие ионизирующей радиации. Мед. радиология 5: 3-6 (1960).

237. Гуськова, А. К., Основные принципы диагностики хронической лучевой болезни. Мед. радиология 7: 77-85 (1962).

238. Домшлак, М. П., Ю. Г. Григорьев, Н. Г. Даренская и др., Отдаленные наблюдения за людьми, подвергавшимися лучевой терапии. Мед. радиология 7: 10-15 (1962).

239. Кознова, Л. Б., Обонятельные нарушения у людей при лучевом воздействии. Мед. радиология № 2: 26-30 (1957).

240. Глазунов, Н. С., В. В. Благовещенская, Г. Н. Мартынова, Клинико-физиологические методы исследования астенического синдрома, возникшего у лиц контактирующих с ионизирующим излучением, стр. 30-43 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 2. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, М., 1968.

241. Desjardins, A. Action of roentgen rays and radium on the eye and ear. Experimental data and clinical radiotherapy. Am. J. Roentgenol. 26: 639-679 (1931).

242. Lipetz L., The x-ray and radium phosphenes. Brit. J. Ophthalmo. 39: 577-598 (1955).

243. Lipetz, L., Effects of ionizing radiation on visual function, pp. 533-542 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

244. Гуртовой, Г. К., Е. О. Бурдянская, Зрительные ощущения, вызываемые рентгеновским облучением глаза дозами порядка миллирентгена. Биофизика 4: 708-713 (1959).

245. Гуртовой, Г. К., Е. О. Бурдянская. Пороговая реактивность различных областей сетчатки человека к рентгеновскому излучению. Биофизика 5: 474-479 (1960).

246. Pape, R., J. Zakovsky, Die Röntgenstrahlensensibilität der Retina. Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen 80: 65-71 (1954).

247. Granit, R., Receptors and Sensory Perception. Yale Univ. Press, New Haven, Conn., 1955.

248. Noell, W., Cellular physiology of the retina. J. Opt. Soc. Am. 53: 36-48 (1963).

249. Elenius, V., E. Sysimetsa, Measurement of the human electroretinographic roentgen threshold dose. Acta Radiol. 48: 465-469 (1957).

250. Bachofer, C. S., S. E. Wittry, Electroretinogram in response to X-ray stimulation. Science 133: 642-644 (1961).

251. Hull, C., J. Garcia, N. Buchwald *et al.*, Role of the olfactory system in arousal to x-ray. Nature 205: 627-682 (1965).

252. Cooper, G., D. Kimeldorf, Effects of brain lesions on EEG activation by 35 kvp and 100 kvp x-rays. Int'l. J. Rad. Biol. 9: 101-105 (1965).

253. Cooper, G. P., D. J. Kimeldorf, The effect of X-rays on the activity of neurons in the rat olfactory bulb. Rad. Res. 27: 75-86 (1966).

254. Garcia, J., N. Buchwald, B. Feder *et al.*, Sensitivity of the head to x-rays. Science 144: 1470-1472 (1964).

255. Cooper, G. P., D. J. Kimeldorf, Responses of single neurons in the olfactory bulbs of rabbits, dogs, and cats to x-rays. Experientia 23: 137-138 (1967).

256. Sniith, J. C., H. L. Taylor, Immediate detection of x-rays by the rhesus monkey. Rad. Res. 35: 528 (abstract) (1968).

257. Garcia, J., D. J. Kimeldorf, The effects of ophthalmectomy upon responses of the rat to radiation and taste stimuli. J. Comp. Physiol. Psychol. 51: 288-291 (1958).

258. Gasteiger, E. L., S. A. Helling, X-ray detection by the olfactory system: ozone as a masking odorant. Science 154: 1038-1041 (1966).

259. Цыпин, А. Б., Ю. Г. Григо[illegible] Количественная характеристика чувствительности центральной нервной системы к ионизирующему излучению. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1: 26-29 (1960).

260. Даренская, Н. Г., А. Б. Цыпин, К вопросу о зависимости между радиочувствительностью нервной системы и лучевой поражаемостью животных. Радиобиология 2: 468-472 (1962).

261. Цыпин, А. Б., Ионизирующая радиация как раздражитель нервной системы. Диссертация. Изд-во АМН СССР, М., 1964.

262. Cooper, R., D. J. Kimeldorf, EEG desynchronization in irradiated rats with transected spinal cords. Science 143: 1040-1041 (1964).

263. Andrews, H., D. Petersen, Variations in radiation recognition by the mouse. Rad. Res. 17: 514-520 (1962).

264. Peacock, L. J., J. A. Watson, Radiation-induced aversion to alcohol. Science 143: 1462-1463 (1964).

265. Smith, J. C., D. D. Morris, H. Hendricks, Conditioned aversion to saccharin solution using high dose rates of x-rays as the unconditioned stimulus. Rad. Res. 22: 507-510 (1964).

266. Garcia, J., D. J. Kimeldorf, R. Koelling, Conditioned avoidance to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. Science 122: 157-158 (1955).

267. Levan, H., R. Haas, H. Sassoon *et al.*, Thyroid doses for conditioned avoidance behaviour using low dose rate gamma radiations. Acta Radiol. 7: 141-147 (1968).

268. Kimeldorf, D. J., J. Garcia, D. O. Rubideau, Radiation-induced conditioned avoidance behaviour in rats, mice and cats. Rad. Res. 12: 710-718 (1960).

269. Harlow, H. F., Effects of radiation on the central nervous system and on behavior—General Survey, pp. 627-644 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

270. Garcia, J., D. J. Kimeldorf, Some factors which influence radiation-conditioned behavior of rats. Rad. Res. 12: 719-727 (1960).

271. Barnes, C. D., Peripheral neural paths mediating avoidance of radiation in rats. Am. J. Physiol. 203: 379-382 (1962).

272. Надарейшвили, К. Ш., О ранних реакциях сердечно-сосудистой системы животных на внешнее воздействие ионизирующего излучения. Изд-во АН Грузинской ССР, Тбилиси, 1963. Диссертация.

273. Painter, E., C. Prosser, M. Moore, Physiological observations of rabbits exposed to single doses of x-rays, pp. 147-181 *in* Biological Effects of Ex-

ternal X- and Gamma Radiation. USAEC report TID-5220, part 2 (1956).

274. Brooks, P., H. Gerstner, S. Smith, Early hypotension induced in the rabbit by whole-body x-irradiation. Am. J. Physiol. 186: 532-536 (1956).

275. Gerstner, H., P. Brooks, F. Vogel *et al.*, Effect of head x-irradiation in rabbits on aortic blood pressure, brain water content and cerebral histology. Rad. Res. 5: 318-331 (1956).

276. Prosser, C., E. Painter, H. Lisco *et al.*, The clinical sequence of physiological effects of ionizing radiation in animals. Radiology 49: 299-313 (1947).

277. Weber, R., F. Steggerda, Histamine in rat plasma: correlation with blood pressure changes following x-irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70: 261-263 (1949).

278. Канфор, Н., Динамика артериального давления у крыс при общем облучении. Мед. радиология 7: 70-72 (1962).

279. Swann, M. B. R., A study of the immediate effects of x-ray on the functions of certain tissues and organs. Brit. J. Radiol. 29: 195-220 (1924).

280. Комаров, Е. И., Рефлексы с рецепторов внутренних органов на кровяное давление и дыхание при воздействии ионизирующей радиации. В кн.: Вопросы радиобиологии, Изд-во Центрального научно-исслед. рентгено-радиол. ин-та Минздрава СССР, том 2, стр. 93-101 (1957).

281. Brooks, P., The prompt effects of whole-body irradiation at a high dose rate on the electroencephalogram of monkeys. Rad. Res. 4: 206-216 (1956).

282. Peng, M., S. Chiên, M. T. Gregersen, Effect of large doses of head irradiation in dogs. Am. J. Physiol. 194: 344-350 (1958).

283. Phillips, R., D. J. Kimeldorf, The effect of whole-body x-irradiation on blood pressure in the rat. Rad. Res. 18: 86-95 (1963).

284. Смирнова, Н. П., Значение нарушения центральной вегетативной регуляции в поражении сердечно-сосудистой системы при воздействии ионизирующей радиации. Радиобиология 2: 228-233 (1962).

285. Ryzewski, J., Changes of arterial blood pressure in acute radiation disease. Arch. Intern. Pharmacodynam. 140: 484-493 (1963).

286. Зарецкая, Ю. М., Интероцептивные реакции с лимфатических узлов при воздействии на организм ионизирующей радиации. Мед. радиология 1: 20-29 (1956).

287. Черниченко, В. А., Изменение некоторых интероцептивных рефлексов после воздействия ионизирующей радиации. В кн.: Опыт применения радиоактивных изотопов в медицине. Госмедиздат, УССР, Киев, 1955, стер. 175-187.

288. Черкасов, В. Ф., О некоторых прессорных рефлексах при лучевой болезни. Мед. радиология 2: 41-47 (1957).

289. Комаров, Е. И., Изменение интероцептивных безусловных рефлексов при воздействии ионизирующей радиации. Мед. радиология 2: 3-8 (1957)

290. Данноз, А., Действие ионизирующей радиации на реактивность адренергических и холинергических рецепторов. Радиобиология 2: 246-254 (1962).

291. Штерн, Л. С., С. Я. Рапопорт, М. М. Громаковская, Роль нервной системы в изменении проницаемости гистогематических барьеров при облучении. Доклады АН СССР 126: 699-703 (1959).

292. Willoughby, D., Pharmacological aspects of the vascular permeability changes in the rat's intestine following abdominal radiation. British J. Radiol. 33: 515-519 (1960).

293. Haley, T., R. Riley, I. Williams *et al.*, Presence and identity of vasotropic substances in blood of rats subjected to acute whole body Roentgen ray irradiation. Am. J. Physiol. 168: 628-636 (1952).

294. Toyama, T., Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Blutdruck des Kaninchens. Tohoku J. Exp. Med. 22: 335-341 (1933).

295. Newsom, B., D. J. Kimeldorf, Species differences in altitude tolerance following x-irradiation. Am. J. Physiol. 198: 762-764 (1960).

296. Hunter, C., R. Munson, W. Court Brown *et al.*, The general radiation syndrome: initial reaction in the monkey. Nature 180: 1466 (1957).

297. Gerstner, H., Reaction to short-term irradiation in man. Ann. Rev. Med. 11: 289-302 (1957).

298. Ruch, T., W. Isaac, R. Leary, Behavior and correlated hematologic effects of sublethal whole body irradiation, pp. 691-703 *in* Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. T. J. Haley, R. S. Snider, eds., Academic Press, N.Y., 1962.

299. Goodman, R., A. Lewis, E. Schuck, Effects of x-irradiation on gastro-intestinal transit and absorption availability. Am. J. Physiol. 169: 242-247 (1952).

300. Schwartz, E., B. Shapiro, Radiation induced changes in the gastro-intestinal function of mice and their prevention by chemical means. Radiology 77: 83-90 (1961).

301. Lamberts, H., B. Dijken, Contributions to the study of immediate and early x-ray reactions with regard to chemoprotection. IV. Gastric retention in rats after whole-body irradiation. Int'l. J. Rad. Biol. 4: 43-48 (1961).

302. Hulse, E., Observations on the delay in gastric emptying after x-irradiation in the rat and the effect of adrenalectomy upon it. British J. Exp. Pathol. 38: 498-503 (1957).

303. Swift, M., S. Taketa, V. Bond, Delayed gastric emptying in rats after whole and partial body x-irradiation. Am. J. Physiol. 182: 468-479 (1955).

304. Jones, D., D. J. Kimeldorf, Gastrointestinal function during exposure to x-rays. Rad. Res. 11: 832-843 (1959).

305. Woodward, K., S. Rothermel, Observations on gastrointestinal function after x-ray and thermal column exposures. I. Effect on the progress of barium meal, body weight and survival. Rad. Res. 5: 441-449 (1956).

306. Toyama, T., Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Darmbewegungen des Kaninchens, Tohoku J. Exp. Med. 22: 196-200 (1933).

307. Craver, B., The effect of x-rays on the *in vitro* motility of feline intestine. Am. J. Roentgenol. 58: 357-358 (1947).

308. Haley, T., P. Williams, N. Komesu *et al.*, Influence of x-irradiation on the response of guinea pig enteric ganglia and postganglionic cholinergic nerve endings to drugs. Arch. Intern. Pharmacodynam. 130: 180-186 (1961).

309. Conard, R., Effect of x-irradiation on intestinal motility in the rat. Am. J. Physiol. 165: 375-385 (1951).

310. Quastel, M. R., Effect of whole body irradiation on spontaneous motility of rat isolated duodenum and its contractile response to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine. Br. J. Radiol. 41: 142-146 (1968).

311. Eldred, E., W. Throwbridge, Radiation sickness in the monkey. Radiology 62: 65-73 (1954).

312. Borison, H., Site of emetic action of x-radiation in the cat. J. Comp. Neurol. 107: 439-453 (1957).

313. Allen, R., F. Brown, L. Logie *et al.*, Acute effect of gamma radiation in primates. Rad. Res. 12: 532-559 (1960).

314. Morton, J., Mortality of Rhesus monkeys after single, total-body irradiation. Am. J. Roentgenol. 77: 899-909 (1957).

315. Chinn, H., S. Wang, Locus of emetic action following irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 85: 472-474 (1954).

316. Brizzee, K., F. Calton, D. Vitale, Effect of selective placement of lesions in the lower brain stem structures on x-irradiation emesis in the dog. Anat. Rec. 130: 533-541 (1958).

317. Brizzee, K., L. Neal, P. Williams, The chemoreceptor trigger zone for emesis in the monkey. Am. J. Physiol. 180: 659-662 (1955).

318. Brizzee, K., Effect of localized brain stem lesions and supra-diaphragmatic vagotomy on x-irradiation emesis in the monkey. Am. J. Physiol. 187: 560-567 (1956).

319. Wang, C., A. Renzi, H. Chinn, Mechanism of emesis following x-irradiation. Am. J. Physiol. 193: 335-356 (1958).

320. Goodall, McC., Effects of neutron and gamma radiation on adrenaline and noradrenaline release in the human. Health Physics 14: 199-203 (1968).

321. Гинзбург, Д. А., А. А. Лосев, Методические приемы объективизации астенического синдрома, возникающего при воздействии ионизирующих излучений, стр. 3-14 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 2. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Часть 2; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1264/Add. 1.

322. Гуськова, А. К., А. В. Барабанова, Принципы клинико-физиологической оценки состояния нервной системы при лучевом воздействии у человека, стр. 3-10 в "О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека", Часть 1. Гос. Ком. по использованию атомной энергии СССР, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1264.

323. Денисова, Е. А., Клинико-физиологическая характеристика синдрома нейро-циркуляторной дистонии при лучевом воздействии, стр. 11-30 там же.

324. Барабанова, А. В., Некоторые изменения в двигательной сфере у лиц, работающих в условиях хронического лучевого воздействия. Государственный Комитет по использованию атомной энергии СССР, Атомиздат, М., 1968; *v.e.* United Nations document A/AC.82/G/L. 1255.

Anexo C

ABERRACIONES CROMOSOMICAS RADIOINDUCIDAS EN CELULAS HUMANAS

INDICE

	Párrafos
I. INTRODUCCIÓN	1–12
II. LOS TIPOS DE ABERRACIONES PRODUCIDAS, SU ESTRUCTURA Y COMPORTAMIENTO	13–104
A. Modalidad general de la reacción	13–23
B. Aberraciones cromosómicas propiamente dichas	24–50
C. Aberraciones cromatídicas	51–74
D. Aberraciones subcromatídicas	75–76
E. Aneuploidia	77–84
F. Poliploidia	85–89
G. Endorreduplicación	90–91
H. Conclusiones	92–104
III. MATERIALES Y METODOS DE ESTUDIO	105–144
A. Introducción	105–112
B. Métodos de cultivo de sangre periférica	113–123
C. Momento del muestreo del cultivo	124–137
D. Conclusiones	138–144
IV. LA RELACION ENTRE EL NUMERO DE ABERRACIONES Y LA DOSIS	145–273
A. Introducción	145–153
B. Estudios *in vitro*	154–183
1. Rayos X y rayos gamma	154–170
2. Neutrones rápidos	171–177
3. La variación de la reacción entre muestras de sangre sacadas de diferentes individuos.	178–183
C. Estudios *in vivo*	184–263
1. Irradiación con fines médicos	185–215
2. Irradiación profesional	216–222
3. Irradiación accidental	223–232
4. Explosiones nucleares	233–251
5. Tiempo transcurrido entre la irradiación y la extracción de la muestra	252–263
D. Conclusiones	264–273
V. POSIBLE SIGNIFICADO BIOLÓGICO DE LAS ABERRACIONES	274–325
A. Introducción	274–276
B. Aberraciones en las células germinativas	277–284
C. Aberraciones en células somáticas	285–320
1. Mutación somática y efectos metabólicos	286–288
2. Mutación somática y muerte celular	289–290
3. Mutación somática y acortamiento de la vida	291–293
4. Mutación somática y neoplasia	294–315
5. Mutación somática y deficiencia inmunológica	316–320
D. Conclusiones	321–325
VI. CONCLUSIONES	326–360
A. Aplicación de la frecuencia de las aberraciones a la dosimetría biológica	326–340
B. Evaluación de los riesgos	341–343
C. Recomendaciones para nuevos estudios	344–360
	Página
CUADROS	150
REFERENCIAS	153

I. Introducción

1. Se sabe desde hace largo tiempo que las aberraciones de la estructura cromosómica (aberraciones cromosómicas o cambios cromosómicos estructurales), así como las alteraciones del número de cromosomas, ocurren espontáneamente a ritmo lento en las células somáticas y germinativas de plantas y animales y que la frecuencia de esas aberraciones aumenta notablemente bajo la acción de las radiaciones ionizantes. De hecho, estas aberraciones quizá constituyan el componente principal del daño genético resultante de la irradiación, pero en muchos casos las aberraciones de cierto tipo tienen consecuencias genéticas tan desastrosas que terminan con la muerte prematura de las células portadoras.

2. Si bien es cierto que gran parte de las aberraciones cromosómicas inducidas pueden comportarse como letales dominantes, todas las aberraciones que no dan lugar a una pérdida "inmediata" de viabilidad son cambios mutacionales que pueden transmitirse a las células hijas y a los descendientes del individuo irradiado. Por lo tanto, es evidente que las aberraciones cromosómicas tienen gran importancia genética y se han dedicado muchos esfuerzos al estudio de los mecanismos de su inducción por las radiaciones, de su conducta en la mitosis y la meiosis, y de sus consecuencias genéticas.

3. Hasta hace relativamente poco tiempo, la mayoría de estos trabajos se llevaban a cabo con especies particularmente aptas para las exigencias de los estudios citológicos (es decir, especies con un número relativamente escaso de cromosomas de gran tamaño) y con organismos susceptibles de ser empleados en experimentos de reproducción (véanse los informes del Comité[1-3] de 1958, 1962 y 1966). Estos trabajos han brindado y seguirán brindando a la vez conocimientos fundamentales sobre el efecto de las radiaciones en los cromosomas y sobre los riesgos genéticos de la irradiación en las especies particulares elegidas para el estudio. Sin embargo, la extrapolación de estas especies al hombre tropieza con dificultades, especialmente por falta de toda información comparable sobre la radiosensibilidad de los cromosomas humanos que pueda servir como punto de referencia. Por lo tanto, los cálculos cuantitativos del riesgo que las radiaciones presentan para los cromosomas humanos adolecen de incertidumbres.

4. A fines del decenio de 1950 se hizo posible efectuar estudios citogenéticos regulares de cromosomas de mamíferos gracias al perfeccionamiento de métodos sencillos y seguros de cultivo de células de mamíferos *in vitro* y a la aplicación de técnicas análogas a las que se habían usado anteriormente en citogenética vegetal. El refinamiento de dichas técnicas[4-7] abrió el camino para el estudio citológico de la reacción de los cromosomas de mamíferos a la irradiación.

5. En los trabajos originales realizados en los EE. UU. por Bender[8] y otros autores[9-11], se estudió el efecto

de los rayos X sobre los cromosomas en poblaciones de células epiteloides y fibroblásticas humanas cultivadas *in vitro* y luego se hicieron comparaciones entre las reacciones de células humanas y de células cultivadas procedentes de monos araña y cricetos (hamsters) chinos[12]. Aproximadamente al mismo tiempo, Fliedner y colaboradores[13], informaron que se podían observar aberraciones cromosómicas en células de muestras de médula ósea sacadas de algunas personas expuestas por accidente a un haz mixto de neutrones y rayos gamma.

6. Antes de que se hicieran todas estas observaciones, existía gran número de informes en los que se mostraba que las aberraciones cromosómicas radioinducidas en células de mamíferos eran análogas a las aberraciones inducidas en las células de otros animales y de vegetales.

7. Mientras se producían estas novedades en la radiocitogenética de los mamíferos, empezaba a delinearse rápidamente el dominio general de la citogenética humana. Los trabajos iniciales en esta disciplina no tardaron en confirmar que los tipos de aberraciones cromosómicas que ya se conocían en plantas y animales, también se presentaban espontáneamente en el hombre, y demostraron que en el hombre estas aberraciones eran causa de algunos caracteres perjudiciales de suma importancia (véanse los informes del Comité[2-3] de 1962 y 1966). Estos avances de la citogenética humana recibieron nuevo impulso en 1960 gracias al descubrimiento[14] de una técnica simple y segura para obtener preparaciones de células mitóticas a partir de leucocitos de sangre periférica cultivados. Como resultado de estos acontecimientos, han aumentado sin cesar los datos disponibles sobre la frecuencia espontánea y las consecuencias generales de las aberraciones cromosómicas en el ser humano.

8. La aparición de la técnica de cultivo de sangre periférica brindó la oportunidad de observar, mediante el empleo de un procedimiento sencillo e indoloro, la reacción de los cromosomas de personas expuestas a radiaciones ionizantes. Además, puesto que podían obtenerse grandes cantidades de células mitóticas de unos pocos mililitros de sangre, era posible extraer frecuentes muestras celulares de un individuo en distintos momentos después de la irradiación. Los primeros estudios de esta clase fueron los del grupo de Edimburgo[15], en el Reino Unido, y en los últimos ocho años se ha obtenido considerable información sobre las lesiones cromosómicas y los riesgos potenciales de las radiaciones para los materiales genéticos del ser humano.

9. Se han hecho observaciones de aberraciones cromosómicas inducidas *in vivo* en personas irradiadas con rayos X por razones de diagnóstico, de individuos sometidos a dosis bajas de irradiación profesional (ya sean externas o internas o una mezcla de ambas), y de personas irradiadas con fines terapéuticos o irradiadas accidentalmente. Además, se tienen también datos sobre miembros de las poblaciones sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki. Buena parte de la información sobre pacientes que han recibido dosis terapéuticas procede de estudios basados en irradiaciones parciales del cuerpo, y en estos casos los datos son algo difíciles de interpretar por cuanto es difícil contar con una dosimetría física exacta, sobre todo en relación con las células escogidas para la muestra. Más recientemente, se han obtenido algunos datos acerca de unos pocos pacientes sometidos a dosis bajas de irradiación del cuerpo entero[16].

10. Si bien es cierto que, para la aplicación de nuestros conocimientos, es evidente que interesan más los resultados obtenidos en estudios *in vivo*, muchas es la información que puede obtenerse y se obtiene de estudios *in vitro*. En este tipo de estudios, las células cultivadas pueden ser sometidas a dosis de radiación observadas con exactitud y puede obtenerse información precisa sobre la cinética de la reacción a la dosis, etc. Esos conocimientos representan una base importante para los trabajos *in vivo* y se ha generalizado el parecer de que tal vez sea posible extrapolar directamente del estado *in vitro* al estado *in vivo*, siempre que se cumplan ciertos requisitos.

11. En vista de la evolución ocurrida en esta esfera durante los últimos años, el Comité resolvió que era necesario evaluar el progreso realizado. El momento parecía particularmente oportuno por dos razones. En primer lugar, varios laboratorios se habían servido del estudio del número de aberraciones cromosómicas como método para calcular la dosis absorbida en individuos irradiados accidentalmente y se había ido acumulando una masa considerable de datos sobre la relación entre la dosis y el número de aberraciones producidas por irradiación *in vivo* e *in vitro*. En segundo lugar, como consecuencia de la evolución de la citogenética humana, ha ido aumentando la información disponible sobre la importancia de ciertas aberraciones como agentes causales de anormalidades congénitas humanas y también sobre la posible asociación entre ciertas clases de aberraciones cromosómicas en las células somáticas y el desarrollo de neoplasias.

12. Puesto que el Comité se ocupa primordialmente de la evaluación de riesgos y del examen de los datos científicos pertinentes, reviste particular importancia la información sobre las consecuencias genéticas de las aberraciones cromosómicas en el ser humano y sobre la posibilidad de utilizar, como medida de la dosis, los niveles de rendimiento de aberraciones cromosómicas radioinducidas. Por lo tanto, en el presente informe se hace hincapié en el daño infligido a las células somáticas y se concentra la atención sobre la metodología, la posible aplicación a la dosimetría de los rendimientos de aberraciones, su importancia biológica y su posible empleo en la evaluación del riesgo.

II. Los tipos de aberraciones producidas, su estructura y comportamiento

A. Modalidad general de la reacción

13. Las aberraciones cromosómicas inducidas en las células humanas son idénticas por su estructura y comportamiento a las aberraciones inducidas en otras células animales y vegetales que tienen cromosomas monocéntricos análogamente organizados. En general, se considera que estas aberraciones son de dos tipos básicos: la pérdida simple, que puede ser el resultado de una sola ruptura del filamento cromosómico, y el canje, que implica un mínimo de dos rupturas y un cambio recíproco de partes, sea entre cromosomas distintos (intercambio) o entre distintas partes del mismo cromosoma (intracambio).

14. No se conocen en detalle los mecanismos de formación de aberraciones, respecto de los cuales circulan actualmente dos hipótesis[17]. La teoría clásica, de aceptación más general, que fue elaborada principalmente por Sax[18-20] y luego por Lea y Catcheside[21], supone que las pérdidas simples inducidas por los rayos X son consecuencia de rupturas únicas en el cromosoma, producidas por la acción de un solo trayecto electrónico, en tanto que los canjes obedecen a la reunión aberrante

de rupturas producidas por acción de uno o más (por lo común dos) trayectos electrónicos separados.

15. Conforme a esta teoría clásica, los datos obtenidos en los estudios de dosis, intensidades de dosis y fraccionamiento de dosis se interpretan en el sentido de que los extremos de los cromosomas rotos quedan libres para unirse consigo mismos (restaurando, en consecuencia, la estructura original del cromosoma) o con otros segmentos rotos (produciendo así una aberración de canje) sólo durante un tiempo limitado (tiempo de reunión), que es de unos 30 minutos[18, 21]. Sin embargo, este tiempo depende mucho de las condiciones[23]. Dado que las aberraciones por canje sólo pueden producirse en caso de que las dos rupturas se hallan estrechamente asociadas en el espacio[21, 22] y en el tiempo, se deduce, según esta teoría, que el número de pérdidas simples debe aumentar linealmente con el aumento de la dosis de rayos X, y que los canjes por dos rupturas deben aumentar aproximadamente en función del cuadrado de la dosis, cuando los tiempos de irradiación son cortos en relación con el tiempo de reunión[17 y 21].

16. Conforme a la hipótesis de canje de Revell[24], todas las aberraciones (incluidas las llamadas pérdidas cromatídicas simples) son consecuencia del canje, de modo que, en virtud de esta hipótesis, es posible que una parte de las pérdidas simples sea el resultado de la interacción de los efectos de dos trayectos electrónicos separados. Se considera que las pérdidas son consecuencia de un canje incompleto entre dos regiones de un cromosoma, de modo que la pérdida está asociada a una inversión o duplicación de un corto segmento del cromosoma en el punto en que "no se produjo la reunión". Así, según esta hipótesis, el componente "cuadrado de la dosis" puede ser despreciable o importante en la tasa de aumento de las pérdidas simples con el aumento de la dosis de rayos X[25]. Conforme a las dos hipótesis, con radiaciones de alta transferencia lineal de energía (TLE) todos los tipos de aberración aumentan linealmente en función del aumento de la dosis[17, 23].

17. En general (aunque hay ciertas excepciones) las células somáticas proliferantes pasan la mayor parte de su vida en la interfase y realizan con relativa rapidez el proceso de división mitótica. La duración de la interfase puede fluctuar entre la vida entera del individuo, en una célula diferenciada que no se divide, varios años en una célula mitóticamente inerte, y aproximadamente un día en el caso de una célula que prolifera activamente. Sin embargo, en todos los casos la duración de la fase mitótica suele ser, a lo sumo, de una hora o dos, lo cual es un breve lapso en relación con la interfase. De este modo, aunque las aberraciones cromosómicas producidas en las células irradiadas sólo se manifiestan cuando aparecen los cromosomas en la mitosis (o la meiosis en las gónadas), casi todas las aberraciones producidas son, por término medio, consecuencia de daño sufrido en la interfase.

18. Las aberraciones observadas en las células que se dividen son, por tanto, los productos finales de un daño ocasionado por las radiaciones en un momento anterior. En consecuencia, pueden mediar varios procesos celulares (enzimáticos) entre la irradiación inicial y la aparición final de una aberración. Para cierto tipo de células y para ciertas dosis y calidad de radiación, etc., el número final de aberraciones puede depender de factores tanto fisiológicos como físicos. En los informes presentados por el Comité en 1962 y 1966[2, 3] se examinó con bastante detenimiento la influencia de esos factores.

19. Los tipos de aberraciones radioinducidas se dividen en tres grupos según la unidad donde se produce la ruptura o el canje. Las aberraciones que afectan a los dos cromátides de un cromosoma en loci idénticos se designan generalmente aberraciones *cromosómicas* propiamente dichas, mientras que aquellas donde la unidad de formación de la aberración es la mitad del cromosoma o cromátide se denominan aberraciones *cromatídicas*. La tercera categoría de aberraciones, conocida como aberraciones *subcromatídicas*, parece implicar la ruptura y canje de subunidades de un cromátide.

20. La observación de uno u otro de los tres tipos básicos de aberraciones cromosómicas en la mitosis (o meiosis) depende de la etapa de desarrollo de la célula en el momento de la irradiación. En una célula que se divide mitóticamente, el período de interfase del ciclo celular puede dividirse en tres fases[26]: la anterior a la síntesis del ADN o fase G_1 del principio de la interfase; la fase de síntesis del ADN o fase S; y la fase posterior a la síntesis del ADN o fase G_2 del final de la interfase. Con pocas excepciones, las células que no se hallan en un ciclo mitótico activo suelen reposar en la fase G_1 (por ejemplo, el linfocito pequeño de la sangre periférica en personas sanas normales) y suele decirse que esas células se hallan en estado Go[27]. No obstante, hay excepciones a esta regla general, y ciertos tipos de células mitóticamente inactivas (por ejemplo, ciertas células epidérmicas de la oreja del ratón)[28] pueden reposar en la fase G_2.

21. La irradiación de todas las células en reposo y de la mayoría de las células proliferantes en la fase G_1 da lugar a la producción de aberraciones cromosómicas propiamente dichas. Al final mismo de la fase G_1[29, 30] hay una transición de la aberración cromosómica propiamente dicha a la aberración cromatídica y esta fase de transición se extiende desde el final de la fase G_1 hasta el principio de la fase S (véase la figura 1). De este modo, la mayoría de las células irradiadas en la fase S y todas las células irradiadas en la fase G_2 presentan aberraciones cromatídicas. Las aberraciones subcromatídicas se producen únicamente en células irradiadas al comienzo de la profase de la mitosis (o mitad de la profase de la meiosis) y las células irradiadas en la metafase o en etapas ulteriores de la mitosis presentan aberraciones cromosómicas propiamente dichas en su mitosis siguiente (véanse la figura 1 y la referencia 17).

22. Además de las aberraciones que implican cambios en la estructura cromosómica, ciertos tipos de lesiones pueden también dar lugar a alteraciones del número de cromosomas, originando células aneuploides o poliploides (párrafos 77-89). Esos cambios en el número de cromosomas son el resultado de errores (no disyunción) en la segregación cromosómica o cromatídica durante la meiosis o la mitosis, y estos errores se deben a menudo, aunque no siempre, a la presencia de cambios cromosómicos estructurales.

23. Conviene subrayar que todos los tipos de cambios en la estructura del cromosoma y en el número de cromosomas que se observan en células irradiadas se presentan también en células expuestas solamente a la radiación natural ambiente. Como es natural, la frecuencia de esas aberraciones espontáneas en las células no irradiadas procedentes de individuos sanos y normales es sumamente baja (cuadro I), pero las clases de cambio son exactamente iguales a las inducidas por irradiación.

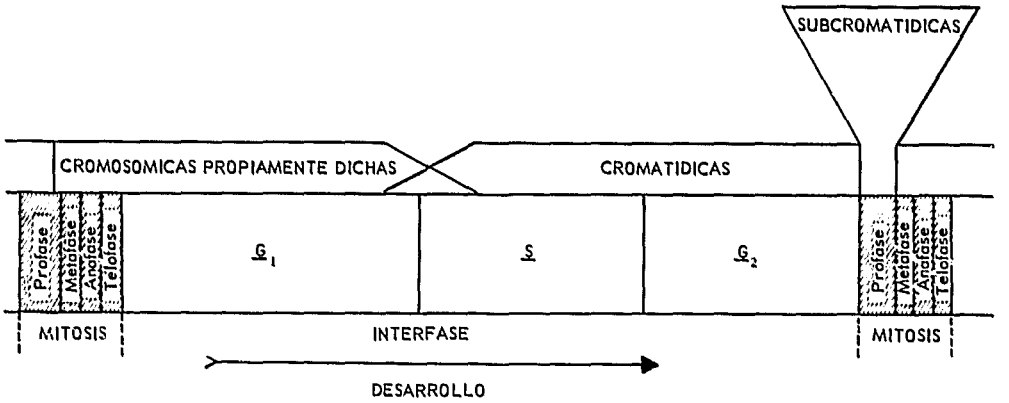


Figura 1. Esquema de la relación entre el tipo de aberración radioinducida y la etapa del ciclo celular en el momento de la irradiación

B. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS PROPIAMENTE DICHAS

24. Las aberraciones cromosómicas propiamente dichas, en las que ambos cromátides de un cromosoma se rompen o "canjean" en el mismo locus y de manera idéntica, son las aberraciones que se han estudiado con más frecuencia en células humanas. Esto se debe a que la mayoría de las investigaciones de tejidos humanos se han hecho con leucocitos de la sangre periférica irradiados durante la fase de reposo G_1 y examinados en una metafase mitótica después de la estimulación del desarrollo de estas células en el cultivo.

25. Los estudios de células somáticas metafásicas demuestran que pueden distinguirse citológicamente siete clases de aberraciones cromosómicas propiamente dichas (figura 2). Los tipos i) a v) de aberración se producen dentro de un solc cromosoma y se llaman *intracambios*, mientras que los tipos vi) y vii) implican un canje de elementos entre diferentes cromosomas y, por lo tanto, son *intercambios* (véanse los párrs. 26 a 34).

26. i) *Pérdidas terminales.* Fragmentos acéntricos apareados que parecen resultar de una ruptura transversal simple del cromosoma y no parecen asociadas con una aberración de canje como un anillo o un intercambio (párrs. 28, 33-34). Algunos autores llaman a las pérdidas terminales simplemente fragmentos acéntricos libres.

27. ii) *Cromosomas diminutos (pérdidas intersticiales, isodiamétricas o puntuales).* Pares de fragmentos acéntricos, más pequeños que las pérdidas terminales, que aparecen característicamente como esferas de cromatina apareadas, por lo cual reciben el nombre de pérdidas puntuales o isodiamétricas. Estas pérdidas no suelen ser terminales sino intercalares y son consecuencia de dos rupturas transversales estrechamente yuxtapuestas a lo ancho del cromosoma.

28. iii) *Anillos acéntricos.* Productos de dos rupturas transversales y de un canje dentro del cromosoma. La separación lineal entre estas dos rupturas es mayor que en el caso de los cromosomas diminutos, de manera que los fragmentos apareados cortados son mayores y tienen forma de anillos. La distinción entre cromosomas diminutos y anulares es a menudo arbitraria, ya que se basa puramente en el tamaño de la región intersticial del cromosoma afectado.

29. iv) *Anillos céntricos.* Cromosomas anulares resultantes de un canje por dos rupturas producidas a cada lado del centrómero. La aberración anular céntrica se distingue claramente de su contraparte acéntrica y va acompañada de un fragmento acéntrico (rara vez dos).

30. v) *Inversiones pericéntricas.* Resultado de dos rupturas, una a cada lado del centrómero, seguidas de

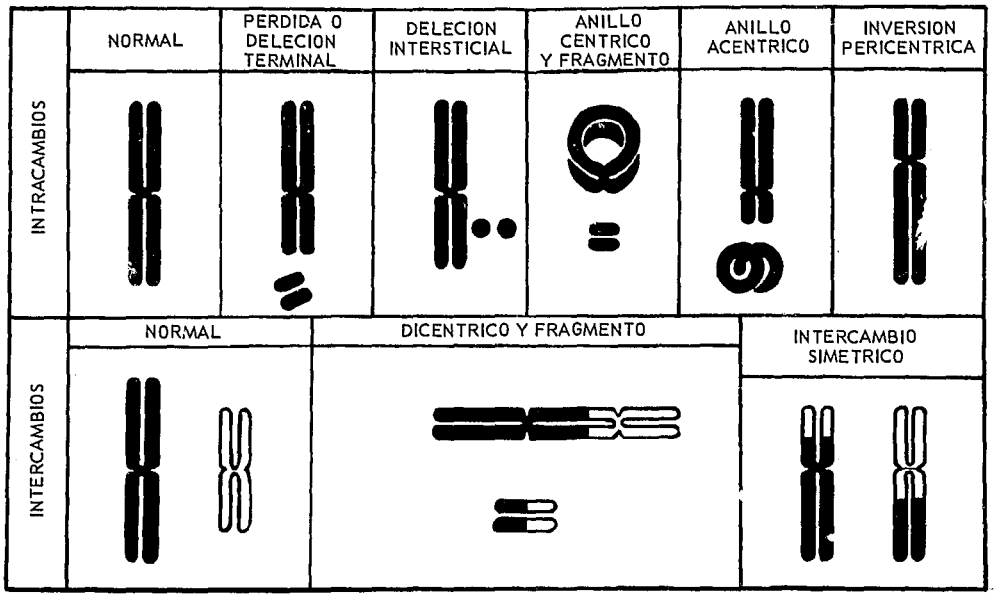


Figura 2. Aberraciones cromosómicas propiamente dichas que pueden distinguirse citológicamente en la mitosis

inversión del segmento centromérico y su reincorporación al cromosoma. Si las dos rupturas (o puntos de canje) no equidistan del centrómero, la inversión pericéntrica se caracteriza claramente por la posición alterada del centrómero dentro del cromosoma. No obstante, si, como ocurre probablemente en la mayoría de los casos, los puntos de canje son aproximadamente equidistantes del centrómero, la inversión no puede detectarse en células mitóticas, pero podría detectarse en células meióticas después del apareamiento de cromosomas.

31. Las inversiones paracéntricas, en las que ambos puntos de canje están del mismo lado del centrómero, no pueden detectarse citológicamente en células mitóticas, pero pueden identificarse en la meiosis.

32. En los tipos ii) a v) el canje puede ser, en una pequeña proporción de los casos, incompleto, produciéndose la reunion de sólo dos de los cuatro extremos libres que participan en el canje. De esta manera, una inversión paracéntrica incompleta contará como pérdida terminal y un cromosoma anular puede ir acompañado de dos fragmentos acéntricos en lugar de uno.

33. vi) *Intercambios simétricos (translocaciones recíprocas)*. Aberraciones de canje resultantes de una ruptura en cada uno de dos cromosomas seguida de reunión aberrante por la que las regiones distales de los dos cromosomas se transfieren (translocan) del uno al otro. Se dice que las aberraciones son simétricas ya que no dan lugar a la formación de una estructura dicéntrica (párr. 34). A veces, si el intercambio es incompleto, puede surgir un fragmento acéntrico. Si el intercambio es igual, es decir, si se transloca una cantidad igual de cromatina de un cromosoma a otro, el intercambio puede detectarse en la meiosis. Sin embargo, dicho intercambio no podría detectarse en células somáticas a menos que fuera incompleto, caso en el cual aparecería como una simple pérdida terminal. A veces se denominan fusiones céntricas los intercambios simétricos entre cromosomas acrocéntricos. Estos resultan de la translocación de brazos cromosómicos enteros en los que el canje se produce en la región de los centrómeros de los cromosomas afectados.

34. vii) *Intercambios asimétricos (aberraciones dicéntricas o policéntricas más complejas)*. Aberraciones de canje resultantes de una ruptura en cada uno de dos (o más) cromosomas seguida de reunión aberrante por la cual quedan unidas las regiones proximales de los cromosomas, formándose así una estructura dicéntrica (policéntrica) y de un fragmento acéntrico asociado (rara vez dos fragmentos, es decir, cuando el canje es incompleto y las dos regiones distales no se unen).

35. Como ya se dijo más arriba, la reunión incompleta, en el canje, tiene por efecto un aumento de la frecuencia de fragmentos libres asociados con una aberración. No obstante, debe subrayarse que el fragmento asociado con una aberración de canje como un anillo dicéntrico o céntrico es parte de la aberración de canje y no se cuenta como un fragmento separado, es decir, como una pérdida terminal. La presencia de una estructura anular dicéntrica o céntrica sin fragmento concomitante es una indicación casi segura de que la célula aberrante ha sufrido por lo menos una división mitótica después de la irradiación y antes de la observación.

36. Se han mencionado las dificultades para detectar ciertas formas de inversiones pericéntricas (intracambios entre brazos) e intercambios simétricos en células somáticas, de manera que las siete aberraciones cromosómicas propiamente dichas consideradas no pueden computarse con la misma eficiencia. Cabe esperar que las inversiones pericéntricas que no determinan un cambio de la longitud relativa de los brazos de un cromosoma constituyan una proporción significativa del total de dichos tipos de aberración. Ello se debe a que como los cromosomas adoptan una disposición en forma de V después de la separación que tiene lugar en la anafase y los movimientos de los cromosomas en la interfase se hallan restringidos[17, 31], es mucho mayor la probabilidad de canje entre puntos equidistantes del centrómero que entre puntos situados a distancias diferentes. Análogamente, en el caso de las aberraciones simétricas de intercambio, los intercambios entre puntos equidistantes de los centrómeros de los dos cromosomas participantes serán muy frecuentes. Así, si la dotación cromosómica contiene varios cromosomas con brazos de longitud igual o semejante, como ocurre en la dotación humana, un canje simétrico muchas veces no alterará la morfología de los cromosomas o cromosomas canjeados y la aberración pasará inadvertida.

37. La ineficiencia del recuento de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas de intercambios e intracambios simétricos e iguales no se encuentra en el caso de las aberraciones comparables que afectan a los cromátides. En el nivel cromatídico, en razón del estrecho apareamiento entre cromátides gemelos, las aberraciones asimétricas y simétricas pueden contarse con la misma eficiencia. Los estudios de las aberraciones cromatídicas en plantas y animales han demostrado que las variantes simétricas y asimétricas de cualquier tipo de aberración se producen aproximadamente con la misma frecuencia[17, 21], y generalmente se ha supuesto que esta igualdad aproximada también debe darse en el nivel cromosómico propiamente dicho. Esta suposición se ha confirmado recientemente en estudios de los cromosomas grandes y morfológicamente bien marcados de la planta *Vicia faba*, en los que se mostró que la frecuencia de participación de estos cromosomas en intercambios cromosómicos simétricos (translocaciones recíprocas) y asimétricos (dicéntricos) era la misma[32].

38. Como cabe esperar que los intercambios asimétricos y simétricos ocurran con la misma frecuencia en células humanas irradiadas, es posible estimar a partir de los datos publicados[16, 33-35] que la eficiencia del recuento de intercambios simétricos en los cromosomas humanos no es superior al 20%. Esto se debe a que la frecuencia de las aberraciones dicéntricas más las aberraciones anulares céntricas debe ser igual a la frecuencia de las translocaciones recíprocas más las inversiones pericéntricas, mientras que en los datos disponibles los cromosomas dicéntricos y anulares son aproximadamente cinco veces más frecuentes que los cromosomas monocéntricos anómalos. Análogamente, la frecuencia de las aberraciones anulares acéntricas más las aberraciones de cromosomas diminutos debe ser igual a la de las inversiones paracéntricas. Como se observó antes, no es posible detectar inversiones paracéntricas en células mitóticas.

39. Además de las dificultades generales con que se tropieza para descubrir aberraciones simétricas, cabe hacer notar que la eficiencia de su detección varía de un observador a otro. El problema no se plantea, empero, en el caso de las aberraciones asimétricas. Por estas razones, durante mucho tiempo ha sido costumbre de los radiocitogenetistas que investigan células vegetales y animales clasificar las aberraciones cromosómicas

propiamente dichas en pérdidas terminales, cromosomas diminutos, anillos acéntricos, anillos céntricos y dicéntricos (policéntricos), y emplear datos sobre estas aberraciones, pero no datos sobre inversiones pericéntricas e intercambios simétricos en los estudios cuantitativos.

40. Debe destacarse que las aberraciones descritas dentro de las cinco categorías precedentes constituyen el grueso de las alteraciones estructurales observables. Pueden contarse con eficiencia y en su observación hay poca variación debida a diferencias subjetivas entre diferentes observadores. En el caso del posible uso del número de aberraciones cromosómicas producidas como índices de la dosis absorbida en el hombre, es indudable que la clasificación de las aberraciones en estas categorías es esencial. No obstante, es importante observar que las aberraciones más simples y menos ambiguas para el recuento incluyen muchas de las que pueden determinar la muerte de la célula.

41. Por ejemplo, en la anafase de la mitosis una proporción de las aberraciones dicéntricas forman puentes de cromatina que unen a los dos grupos anafásicos y perturban la separación mecánica de las dos células hijas. Esta perturbación a menudo determina la muerte de las células. Además, los fragmentos cromosómicos que carecen de centrómeros pueden ser excluidos de los núcleos hijos producidos como resultado de la mitosis, y según cuál sea el contenido génico y la cantidad de material perdido, estos núcleos genéticamente deficientes pueden no ser viables. En general, por lo tanto, una proporción considerable de las aberraciones asimétricas constituyen un riesgo a corto plazo en el sentido de que las células portadoras tienen una supervivencia potencial muy reducida. No obstante, las células que logren sobrevivir seguirán siendo mutantes y constituirán un riesgo a largo plazo para el individuo y, si están presentes en la línea germinativa, para su progenie.

42. Por otra parte, las aberraciones simétricas, que son consecuencia simplemente de un reordenamiento del material cromosómico, ya dentro de los cromosomas, ya entre los cromosomas de la dotación, no dan lugar a ninguna deficiencia genética al ser inducidas en células somáticas. Las células portadoras de tales aberraciones no encontrarán dificultades mecánicas en la realización del proceso mitótico y pueden ser perfectamente viables. Sin embargo, si estos cambios se dan en la línea germinativa pueden acarrear, a consecuencia del apareamiento y segregación de los cromosomas en la meiosis, esterilidad y producción de gametos desequilibrados. Por ejemplo, se sabe[3] que existen en el hombre varias translocaciones espontáneas y que en ciertos casos son causa de una fecundidad disminuida, en tanto que en otros dan lugar a una progenie viable con rasgos nocivos, por ejemplo, el síndrome de Down.

43. Por consiguiente se debe volver a destacar aquí que los criterios para contar las aberraciones no se basan en la importancia biológica particular de éstas. De este modo, aunque las aberraciones simétricas que acarrean poco o ningún cambio de la morfología del cromosoma son difíciles de contar objetivamente, pueden constituir un riesgo a largo plazo muy importante ya que originan transposiciones y reordenamiento de la cromatina entre los cromosomas no homólogos así como duplicaciones e inversiones del material genético. Además, esas aberraciones son tan frecuentes como las asimétricas. Actualmente el recuento de estas aberraciones simétricas en las células somáticas es a la vez tedioso y extremadamente ineficiente, pero es muy posible que su detección progrese con el advenimiento de la mecanización y del uso de computadoras en la investigación citogenética[36-42].

44. El método de clasificación de las aberraciones que se ha delineado es el empleado en general por los radiocitogenetistas y se basa en la estructura de las aberraciones. Este método de recuento no implica ninguna suposición con respecto al mecanismo preciso de formación de ninguna aberración en particular y no agrupa las aberraciones que son estructuralmente diferentes pero que pueden tener consecuencias mecánicas semejantes en la mitosis.

45. Otro sistema posible, que sí implica suposiciones con respecto al mecanismo de formación de las aberraciones, fue propuesto originalmente por Darlington y Upcott[43] en sus primeras investigaciones de las aberraciones cromosómicas en células vegetales. Pero este sistema fue desplazado por la clasificación descriptiva. En época más reciente, se introdujo[44, 45] otra clasificación más general. Esta clasificación hace hincapié en las células portadoras de las aberraciones y los tipos de células que se definen, como se indica en los párrafos siguientes, sobre la base de los tipos de aberraciones que contienen.

46. *Células del tipo A.* No revelan ninguna anormalidad cromosómica estructural. Estas células pueden dividirse en "células A modales", que son aparentemente células diploides normales, y "células A no modales", que son aneuploides, es decir, contienen menos o más cromosomas que la célula diploide normal.

47. *Células del tipo B.* La definición original de estas células[4] incluía dos clases de células, a saber, las que contienen intervalos acromáticos en cromátides o isocromátides (regiones del cromosoma que no se tiñen y afectan a uno o a ambos cromátides) que no son discontinuidades y no determinan la formación de fragmentos acéntricos y las que contienen rupturas cromatídicas simples (pérdidas terminales del cromátide) pero no aberraciones isocromatídicas ni, presumiblemente, cromátides diminutos. En otras palabras, las células del tipo B, según su definición original, contienen intervalos acromáticos o uno de los muchos tipos posibles de aberraciones cromatídicas, pero, afortunadamente, la expresión "células del tipo B" ha terminado por significar las células que contienen aberraciones cromatídicas de cualquier tipo (véase la referencia 33) en contraposición a las células portadoras de aberraciones cromosómicas propiamente dichas (células del tipo C).

48. *Células del tipo C.* Contienen aberraciones cromosómicas propiamente dichas. Las células del tipo C se habían distribuido originalmente en tres categorías, C_1, C_2, C_3[44], pero luego[45] se reclasificaron en dos: las células Cu y las células Cs. Las células Cu son células que contienen aberraciones asimétricas o aberraciones simétricas incompletas, es decir, dicéntricos (policéntricos), cromosomas anulares o fragmentos. El sufijo *u* en Cu denota el hecho de que la célula contiene una aberración "inestable" (*"unstable"* en inglés) que ocasiona o bien dificultades mecánicas en la mitosis o bien una pérdida de material cromosómico en la forma de un fragmento acéntrico. Las células Cs contienen aberraciones "estables" (*"stable"*), esto es, aberraciones simétricas completas (intercambios simétricos o inversiones pericéntricas), que sólo pueden detectarse si los canjes provocan un cambio de la posición del centrómero o de la longitud de los cromosomas que participan en el reordenamiento (párr. 36).

49. Ya se ha subrayado que las células Cs sólo pueden detectarse con muy poca eficiencia y debe señalarse que ciertos tipos de células Cu (por ejemplo, las que contienen pérdidas terminales o intercalares pequeñas) pueden contarse inequívocamente como células Cu en la primera mitosis después de la irradiación, pero, si son viables, sus descendientes pueden contarse como células A normales o como células Cs en la segunda o subsiguiente mitosis después de la irradiación.

50. El uso de la clasificación en Cs y Cu puede ser útil como sistema abreviado, particularmente cuando se considera el destino de las células portadoras de aberraciones durante períodos muy largos después de la irradiación. Y en verdad tal es el caso en que se ha empleado principalmente este sistema general de cómputo. No obstante, es evidente que sólo es posible obtener la máxima información clasificando las aberraciones según su estructura detallada. Por lo tanto, el Comité recomienda firmemente el empleo del sistema de recuento detallado, sobre todo cuando se intenta obtener información sobre la relación entre dosis y reacción.

C. Aberraciones cromatídicas

51. Se producen aberraciones cromatídicas cuando el daño ocurre ya sea en el momento de la división y réplica del cromosoma al final de la fase G_1 y en la fase S del ciclo celular o bien después[17, 29, 30] (párrs. 19-21). En el caso de cromosomas que no se han dividido y que están en la fase G_1, toda radiolesión sufrida se reproduce cuando la célula pasa a la fase S, de modo que todo el cromosoma (ambos cromátides) queda afectado por la aberración, que es una aberración cromosómica propiamente dicha ya que los dos cromátides se alteran exactamente del mismo modo y en *loci* idénticos. De esta manera, las aberraciones cromatídicas se distinguen por el hecho de que la unidad de ruptura o de canje es un solo cromátide.

52. Por lo tanto, se inducen aberraciones cromatídicas en las células irradiadas en las etapas de síntesis del ADN (S) y posterior a la síntesis del ADN (G_2) de la interfase. Estas aberraciones ocurren también espontáneamente, tal vez como consecuencia de errores de réplica. Se pueden inducir fácilmente por tratamiento de las células *in vivo* o *in vitro* con una gran variedad de agentes químicos, y se han encontrado en leucocitos de sangre periférica de individuos atacados por ciertas infecciones virales y en cultivos de fibroblastos infectados con virus y otros agentes.

53. Gran parte de los agentes químicos que originan mutaciones en microorganismos, insectos y plantas inducen aberraciones cromatídicas en células vegetales[46, 48] y de mamíferos[47, 49] irradiadas *in vivo* o cultivadas continuamente *in vitro*. Algunos de estos agentes, sobre todo los que, según se sabe, reaccionan con el ADN o entorpecen su síntesis (incluso los hidrocarburos carcinogénicos como el dibenzantraceno)[50], se han ensayado en células humanas y se ha demostrado que producen aberraciones cromatídicas en los leucotitos de sangre periférica y en fibroblastos irradiados *in vitro*[51-70]. Asimismo, se han encontrado aberraciones análogas en leucocitos extraídos de pacientes que, por presentar ciertos cuadros clínicos, han sido tratados con potentes mutágenos, por ejemplo mostaza nitrogenada[71-75].

54. Ultimamente ha suscitado gran interés la posibilidad de que la droga alucinadora, la dietilamida del ácido lisérgico (DAL-25) sea un agente mutagénico en el hombre. Cohen y colaboradores[76] han presentado pruebas de que tratando leucocitos de la sangre periférica en cultivo con DAL se obtenían aberraciones cromosómicas; además, en células cultivadas de sangre periférica extraída de un paciente al que se había tratado extensamente con esa droga a lo largo de cuatro años se halló un aumento significativo, aunque pequeño, del número de aberraciones.

55. Estudios más recientes de personas que consumen DAL (entre las cuales suele haber individuos que toman otras drogas además de DAL) han arrojado resultados contradictorios. Algunos autores[77-79] han comunicado aumentos pequeños pero significativos respecto del número normal de aberraciones en leucocitos cultivados de consumidores de DAL mientras que otros no han hallado indicios de cambio alguno en el número de aberraciones en esas personas[80, 81] ni en pacientes tratados con DAL[81, 82]. Los resultados de estudios realizados en ratones[83] sugieren un ligero efecto de las dosis fuertes de DAL en los cromosomas que se encuentran en la meiosis, mientras que estudios relativos a las mutaciones en *Drosophila* o bien no han permitido encontrar efectos perceptibles[84] para dosis comparables a las utilizadas en los trabajos con ratones o bien han dado aumentos significativos del número de letales recesivos cuando se aplican dosis masivas y muy tóxicas[85].

56. El hecho de que algunos investigadores[86-108] han demostrado que las virosis pueden originar aberraciones cromatídicas en las células del hombre y otros mamíferos, así como las posibles consecuencias de la infección viral en relación con las carcinogénesis (párrafos 286-288), han suscitado diversos estudios sobre este aspecto de la producción de aberraciones. Se ha informado que una gran variedad de virus de ADN y ARN son agentes causales de la producción de aberraciones cromatídicas en leucocitos de la sangre periférica del hombre, así como en las células fibroblásticas en cultivo continuo del hombre y otros mamíferos. Entre los virus que, según se afirma, inducen aberraciones, figuran el de Sendai[86], el de la varicela[87], el del sarampión[99, 100, 102]; el de la fiebre amarilla[93], el de la vacuna[109]; el de la poliomielitis[88]; la cepa Schmidt-Ruppin del virus del sarcoma de Rous[94, 99, 103]; el del herpes simple[104, 107], el citomegalovirus[105], el de la hepatitis infecciosa[87, 88, 95, 96] y diversos adenovirus del hombre y de los simios[106].

57. Los estudios de células de embriones humanos expuestas al virus de la enfermedad de Newcastle han puesto de manifiesto que la infección con el virus viable da como resultado cambios cromosómicos estructurales y que tales cambios no se producen después de exponer a las células a virus inactivados por el calor[110]. Además, se han encontrado aberraciones cromatídicas en fibroblastos humanos de cultivo infectados con Micoplasma[111, 112] y se han comunicado aberraciones análogas[113] en moscas *Drosophila* expuestas al virus del sarcoma de Rous y en otros artrópodos infectados con un organismo del grupo Rickettsia[114].

58. Aun cuando existen datos contradictorios sobre la presencia o ausencia de aberraciones en cultivos de leucocitos de sangre periférica de pacientes atacados por diversas infecciones virales[91, 93, 108], no hay ninguna duda de que, en ciertas condiciones, los virus y otros agentes infecciosos pueden inducir aberraciones cromatídicas en las células humanas. Muchos de los investigadores que trabajan en esta esfera han llegado a la conclusión general de que los efectos de estos agentes en los cromosomas se parecen mucho a los de los

mutágenos químicos que entorpecen la síntesis del ADN. Esta conclusión es apoyada por las observaciones de Nichols y colaboradores[68] acerca de la acción sinergética de la cepa Schmidt-Ruppin del virus del sarcoma de Rous y del trifosfato de citidina (un trifosfato nucleósico que induce aberraciones cromatídicas en las células humanas) en la producción de aberraciones cromatídicas en leucocitos humanos tratados *in vitro*. Además, las aberraciones inducidas tanto por los nucleósidos como por agentes virales se localizan en determinados cromosomas y regiones cromosómicas[67, 68] por lo que difieren de las aberraciones radioinducidas, que se distribuyen más al azar.

59. Importa señalar que Stich y Yohn[106] han obtenido recientemente pruebas de que, por lo menos en el caso de ciertos tipos de adenovirus, las aberraciones son producidas únicamente por virus que inician pero no terminan un ciclo completo de réplica. Además, corresponde señalar aquí que las aberraciones cromatídicas observadas en los leucocitos de sangre periférica de pacientes con infecciones virales aparecen en realidad cuando las células están en cultivo (las aberraciones cromatídicas producidas *in vivo* aparecerían, si las células fueran viables, como cambios cromosómicos propiamente dichos "derivados" en la primera mitosis observada en el cultivo). En realidad, se ha sugerido[115] que los informes contradictorios procedentes de distintos investigadores y laboratorios tal vez se deban simplemente a que se obtienen resultados positivos más a menudo cuando se permite que las células pasen por más de un ciclo celular en el cultivo antes de la observación.

60. Es preciso subrayar especialmente que en el caso de los virus, los agentes alquílicos y la mayoría de los demás mutágenos químicos que se han estudiado, se han visto *solamente* cambios estructurales cromatídicos en la *primera mitosis* después del tratamiento. Es de suponer que las aberraciones producidas por estos agentes aparecen por errores de réplica[116, 117], razón por la cual no hay producción directa de aberraciones en células tratadas durante la fase G_1 de la interfase. El tratamiento de esas células en fase G_1 con radiaciones ionizantes da lugar, en cambio, a típicas aberraciones cromosómicas propiamente dichas.

61. Todas las clases de aberraciones cromatídicas producidas por las radiaciones ionizantes en las células en fases S y G_2 y por diversos mutágenos, incluidos los rayos ultravioletas y los agentes químicos e infecciosos arriba mencionados, son básicamente similares y se parecen a las que se presentan espontáneamente en cultivo. Sin embargo, como el elemento aberrante es el cromátide, y los cromátides gemelos permanecen estrechamente apareados durante la mitosis, esas aberraciones son más variadas y se detectan con mayor eficiencia que las correspondientes aberraciones cromosómicas propiamente dichas.

62. Varios autores han examinado en detalle la variedad de las posibles aberraciones cromatídicas[17, 118], razón por la cual no se darán en este informe descripciones detalladas ni ejemplos de estas aberraciones. Sucintamente, las aberraciones incluyen: pérdidas terminales, pérdidas intercalares (cromátides diminutos), anillos acéntricos, pérdidas isocromatídicas, duplicaciones, inversiones, intracambios asimétricos entre brazos (anillos céntricos), intracambios simétricos entre brazos (equivalentes a las inversiones pericéntricas) e intercambios simétricos (translocaciones recíprocas) y asimétricos (dicéntricos cromatídicos).

63. Además de estos cambios estructurales cromatídicos, las células irradiadas en las fases S o G_2 de la interfase, o sometidas a agentes infecciosos o a ciertos mutágenos químicos, suelen también contener lesiones acromáticas que por lo común se denominan intervalos o zonas de erosión. Estos intervalos no representan rupturas transversales del filamento cromatídico, sino que se trata simplemente de regiones no coloreadas, análogas en apariencia a las constricciones secundarias normales o a las regiones de organización nucleolar[24, 119]. Los estudios de cromosomas vegetales indican que esos intervalos son lesiones reparables que no originan cambios estructurales permanentes del cromosoma[120, 121].

64. En estudios de leucocitos de la sangre periférica se han obtenido datos sobre el rendimiento espontáneo de aberraciones cromatídicas en células humanas. Aunque algunos informes (párrafos 65 y 66) han indicado que la frecuencia de las aberraciones cromatídicas espontáneas (más particularmente, las pérdidas cromatídicas) en estas células puede ser algo variable (con un valor medio de alrededor de 0,05 por célula), no cabe duda de que esta variabilidad obedece en gran medida a que se ha dejado que la célula pase por más de un ciclo celular en el cultivo antes de extraer la muestra. Por lo tanto, se producen aberraciones en el cultivo (tal vez a consecuencia de una mala réplica) y las condiciones de cultivo son de suma importancia, sobre todo porque las propias células y sus productos contribuyen a modificar las condiciones.

65. Mouriquand y colaboradores[122], en un estudio de 1.000 leucocitos sacados de 90 personas y cultivados durante 72 horas antes de la observación, comunicaron una frecuencia de aberraciones cromatídicas de 0,057 por célula y una frecuencia de intervalos cromatídicos de 0,077 por célula. En un estudio algo más amplio realizado por Court Brown y colaboradores[123], la frecuencia de las aberraciones cromatídicas, incluidos los intervalos, en 12.000 leucocitos cultivados durante 72 horas fue aproximadamente del 1%. Más recientemente, en un estudio[124] en el que se tomó la precaución de extraer las muestras de las células cultivadas en su primera mitosis, se examinaron 1.200 leucocitos de 400 individuos y se encontró que la frecuencia de las aberraciones cromatídicas en esas células era muy baja (0,033 aberraciones por célula) y no variaba con la edad del dador. Por añadidura, en este último estudio se demostró claramente que la frecuencia de esas aberraciones aumentaba al prolongarse el período de cultivo de los leucocitos.

66. Algunos investigadores han observado la presencia de aberraciones cromatídicas en leucocitos de sangre periférica irradiados *in vitro* durante la fase G_1 y en células de individuos sometidos a radiaciones ionizantes. La frecuencia de estos tipos de aberraciones en individuos irradiados es sumamente baja (por ejemplo, alrededor de 0,02 aberraciones por célula)[125] y suele ser análoga a la frecuencia de las mismas aberraciones en células sanguíneas de personas no irradiadas. En realidad, estudios hechos con personas que habían recibido tratamiento radioterapéutico[16, 126, 127], irradiación accidental o profesional[125, 127–132] o irradiación causada por una explosión nuclear[133–135], no han revelado diferencias importantes entre las personas irradiadas y los testigos en el número de aberraciones cromatídicas producidas.

67. Por otra parte, se ha sugerido un ligero aumento del número de aberraciones cromatídicas en personas irradiadas[136] y se han observado dos casos de rendi-

mientos mucho mayores en células irradiadas *in vitro*, de las que se tomaron muestras 72 a 96 horas después de la irradiación[137, 138].

68. Dado que no se pueden inducir directamente aberraciones cromatídicas por irradiación de leucocitos no estimulados, se admite generalmente que su presencia en esas células se debe en parte, casi con certeza, a un posible efecto secundario causante de esas aberraciones en el cultivo (y esto se aplica especialmente a los experimentos con radiaciones *in vitro*) y sobre todo a efectos que aparecen en el cultivo y que pueden no tener relación alguna con la irradiación. Corresponde señalar asimismo que, cuando se observan rendimientos relativamente altos de aberraciones cromatídicas "espontáneas", se advierten pocas aberraciones por canje, y que virtualmente todas las aberraciones son pérdidas simples[139]. Esta bajísima frecuencia de canjes da a entender que las rupturas cromatídicas que se observan pueden muy bien obedecer a las fuerzas mecánicas que actúan durante el secado de las células en la preparación citológica.

69. Desde luego, pueden inducirse aberraciones cromatídicas *in vitro* si se administra la radiación al final de la interfase[11, 140-146]. Además, se inducen esas aberraciones si se exponen las células a precursores del ADN radiactivamente marcados[147, 148]. Análogamente, se producen aberraciones de ese tipo *in vivo* en células que se hallan en proceso activo de proliferación en el momento de ser irradiadas. Sin embargo, estas aberraciones cromatídicas desaparecen antes de que las células se conviertan en linfocitos circulantes o, si las aberraciones son simétricas y, por lo tanto, no plantean dificultades mecánicas en la reparación de los cromátides en la anafase, pasan a las células hijas, se duplican y reaparecen como cambios cromosómicos propiamente dichos "derivados" en la siguiente mitosis (párrafo 74 y figura 3).

70. Dado que pueden inducirse aberraciones cromatídicas sólo en células irradiadas durante las fases S o G_2 del ciclo celular, resulta claro que no tienen ninguna utilidad como indicadores de dosis en células, como los leucocitos de la sangre periférica del hombre, irradiadas durante la fase G_1. Sin embargo, estas aberraciones pueden emplearse como indicadores de dosis en poblaciones celulares que proliferan normalmente, aunque debe señalarse que el número de aberraciones cromatídicas para cualquier nivel de dosis depende mucho de la etapa de desarrollo precisa de la célula en el momento de la irradiación[149].

71. Estudios detallados de células de la planta *Vicia faba*[121] han mostrado que el número de aberraciones cromatídicas inducidas por rayos X en células en mitad de la fase G_2 puede ser tres o cuatro veces mayor que el número inducido al comienzo de dicha fase. Además, las células G_2 son más sensibles que la células S y también hay variaciones en la fase S. Se han observado variaciones análogas en células de mamíferos irradiadas *in vivo* o *in vitro*. Por ejemplo, el número de aberraciones cromatídicas en fibroblastos de cricetos chinos expuestos a dosis de 250 rads de rayos gamma de Co^{60} *in vitro* resultó tres veces más alto en las células expuestas en la fase G_2 que en las expuestas en la fase S[150]. Del mismo modo, de los datos relativos a células de la médula ósea de cricetos chinos expuestos a 100 rads de rayos X[151] (240 kV 15mA CSA* = 2mm de Cu) o 100 rads de rayos gamma de ^{60}Co[151] *in vivo*, se desprende también que las células son mucho más sensibles en la fase G_2 que en las anteriores del ciclo.

72. Los pocos estudios que se han realizado con células humanas sobre el cambio del número de aberraciones en función de la fase celular coinciden todos con las observaciones anteriores hechas con células vegetales y animales, indicando que a los cambios de la fase de desarrollo corresponden cambios de reacción. La mayoría de los estudios sobre aberraciones cromatídicas radioinducidas en células humanas se han efectuado, sea en muestras observadas en un momento único de fijación después de la irradiación con rayos X[141, 143, 144] o muchas horas después de la irradiación[8], o en muestras fijadas en momentos no especificados después de la irradiación. Los cuatro estudios de leucocitos de sangre periférica[142, 144, 146] y de células cultivadas de "tipo fibroblástico"[11], en los que las muestras se fijaron en distintos momentos después de la irradiación, indican que, para determinada irradiación con rayos X, el número de aberraciones cromatídicas es más alto en las células G_2 que en las células S. Esta diferencia de reacción tanto dentro de una misma fase como entre las fases celulares al nivel cromatídico subraya una de las dificultades inherentes al empleo de estos tipos especiales de aberración como indicadores de la dosis.

73. La variación intrafásica de la sensibilidad que se ha observado en el caso de las aberraciones cromatídicas no aparece en las cromosómicas propiamente dichas. Hay estudios de células vegetales[18, 22, 153, 154] y leucocitos de sangre periférica humana [34, 115, 155-157] (párrafos 124-137) que indican que el número de aberraciones cromosómicas propiamente dichas es constante durante la fase G_1. En los estudios de células vegetales y animales antes mencionados se ha encontrado, en general, que para determinado nivel de dosis, el número de aberraciones cromosómicas propiamente dichas es inferior al número de aberraciones cromatídicas. Las escasas comparaciones que se han hecho entre las frecuencias de esas dos clases de aberraciones en los leucocitos de sangre periférica humana sugieren la existencia de una modalidad similar, con un máximo de sensibilidad para las células irradiadas durante la fase G_2[141, 142, 144].

74. En este punto, es preciso destacar que los intracambios cromatídicos simétricos (incluidas las deficiencias de duplicación y las inversiones pericéntricas) y los intercambios simétricos, dan todos lugar a un cromosoma monocéntrico anormal en una (o en las dos, en caso de intercambio) de las células hijas resultantes de la mitosis. La duplicación de estos cromosomas anormales dará por resultado la aparición de aberraciones cromosómicas propiamente dichas simétricas y "derivadas" en la segunda mitosis después de su inducción. Análogamente, si hay intercambios cromatídicos asimétricos y fragmentos cromatídicos en los núcleos de las células hijas, éstos también darán lugar a aberraciones "derivadas" de tipo cromosómico propiamente dicho que aparecerán en la segunda mitosis. Esas aberraciones cromatídicas asimétricas (por ejemplo un cromátide dicéntrico) tienen una probabilidad finita (hasta de $p = 0,5$) de ser transferidas intactas a uno de los núcleos de las células hijas, con lo que la mitad de ellas inevitablemente darán lugar a una aberración "derivada" de tipo cromosómico propiamente dicho (figura 3).

D. Aberraciones subcromatídicas

75. Las aberraciones subcromatídicas son canjes dentro de los cromosomas o entre ellos que parecen afec-

* CSA = capa de semiatenuación (espesor de la capa de determinado elemento—en este caso el cobre—necesario para reducir a la mitad la cantidad de la radiación que la atraviesa). Traduce *HVL* = *half-value layer*.

tar a una subunidad del cromátide[17]. Estas aberraciones aparecen espontáneamente en las células en profase meiótica de gran variedad de especies vegetales y animales[14], pero hasta la fecha no se han observado en el hombre. Pueden inducirse por agentes químicos, rayos ultravioletas y radiaciones ionizantes[17, 46, 48], pero sólo se producen en células irradiadas durante el comienzo de la profase de la mitosis o la meiosis.

76. La relativa rareza de las aberraciones subcromatídicas y el hecho de que no se pueden inducir por irradiación de leucocitos no estimulados de sange periférica (células que se hallan al comienzo de la fase G_1) explican que no se tenga información respecto de su frecuencia en células humanas irradiadas. Por lo tanto, no se las considerará más a fondo en el presente estudio.

E. Aneuploidia

77. En las preparaciones citológicas de células procedentes de individuos diploides normales, un pequeño porcentaje de células parece carecer de uno o más cromosomas (es decir, que son hipodiploides), en tanto que en porcentaje aún menor puede contener uno o posiblemente más cromosomas adicionales (es decir, que son hiperdiploides). La frecuencia de estas células aneuploides puede variar entre individuos y también entre muestras tomadas simultáneamente del mismo individuo. La presencia de cierta proporción de células aneuploides es sin duda un efecto artificial resultante de la ruptura celular durante la preparación citológica. Sin embargo, hay razones para creer que la aneuploidia es un fenómeno natural en los leucocitos de la sangre periférica de individous diploides normales y que su frecuencia puede estar relacionada con la edad y el sexo del individuo.

78. Los estudios citogenéticos de poblaciones[122, 124, 158-164] han demostrado que la aneuploidia es ligeramente más frecuente en los leucocitos de la sangre periférica de las mujeres que en los de los hombres. En las mujeres, esta aneuploidia es en gran parte consecuencia de la pérdida de un cromosoma de los grupos 6 a 12 (posiblemente un cromosoma X, quizá el X inactivo), mientras que en los hombres es en gran parte consecuencia de la pérdida del cromosoma Y. La aneuploidia en los leucocitos de la sangre del recién nacido puede ser inferior al 3%, en tanto que en la mujer adulta puede llegar al 13% y en los hombres al 7%. En éstos, el aumento con la edad no es claramente patente hasta los 65 años, aproximadamente, pero en las mujeres lo es diez años antes. Kerkis y colaboradores[162] han sugerido que este aumento de la aneuploidia con la edad quizá sea resultado de diferencias en la reacción de las células al tratamiento hipotónico en cultivo.

79. Se ha demostrado[122] que la incidencia de la aneuploidia en cualquier cultivo de células aumenta con el tiempo de cultivo al experimentar las células más de una división mitótica en el cultivo. Ya se ha dicho que la presencia de cambios estructurales cromosómicos en las células lleva con frecuencia a la pérdida de cromosomas, y esto es de esperar particularmente en las aberraciones que pueden tener por resultado la formación de puentes en la anafase. Así, la presencia de incluso una frecuencia baja de aberraciones espontáneas o radioinducidas en la primera división de las células en cultivo llevará a un incremento de la hipodiploidia en las células hijas observadas en la segunda mitosis y subsiguientes.

80. Además de incrementar la frecuencia de la hipodiploidia con el aumento de la edad, se debe mencionar el hecho de que en circunstancias excepcionales ciertos individuos pueden contener dos (o más) linajes celulares que difieren en el número de cromosomas como resultado de la pérdida o adición de cromosomas experimentada en los comienzos del desarrollo del individuo. Estos casos particulares de mosaicismo cromosómico no encuadran cabalmente en el presente contexto, puesto que la mayoría de ellos se dan en individuos portadores de un linaje celular que posee uno o más cromosomas por encima del número diploide normal de cromosomas, o en mujeres anormales que contienen una proporción de células carentes de un cromosoma X.

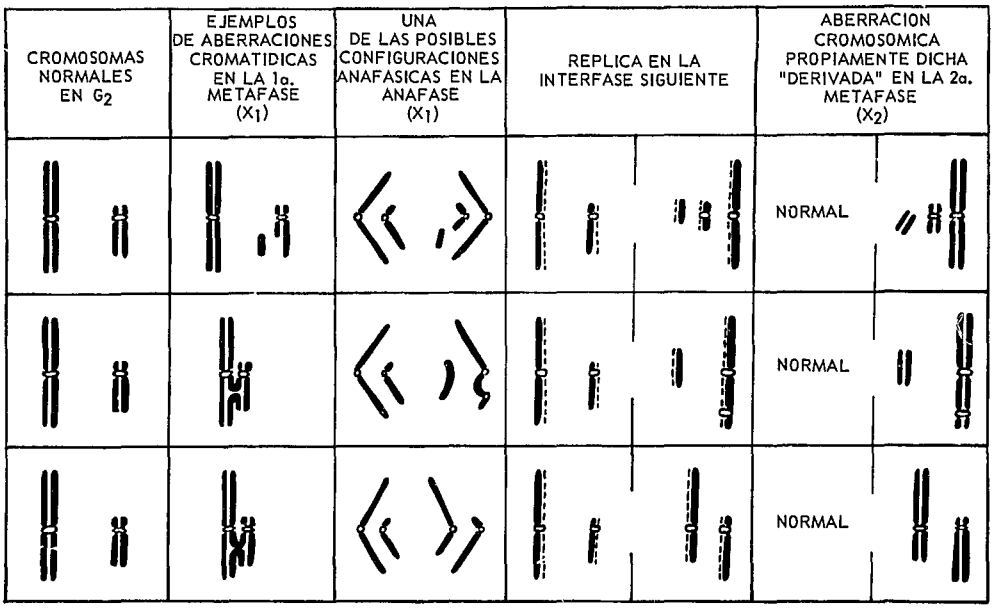


Figura 3. Ejemplos de aberraciones cromosómicas propiamente dichas "derivadas" en la segunda mitosis (X_2) después de la irradiación[a]

[a] Estas aberraciones derivan de aberraciones cromatídicas ocurridas durante la primera mitosis después de la irradiación. Obsérvese que sólo se muestra un número limitado de las posibles configuraciones anafásicas, y que en muchos casos se perderá un fragmento acéntrico, el cual, por ejemplo, podrá no encontrarse asociado al cromosoma o cromosomas de que deriva.

81. Varios investigadores han observado una mayor incidencia de aneuploidia (hipodiploidia) en los leucocitos de la sangre periférica extraídos de individuos irradiados[44, 128, 129, 165-168], y se han comunicado aumentos similares en estudios *in vitro*[136, 138, 169-172]. En efecto, dos grupos de colaboradores[136, 138] han sugerido que sus datos *in vitro* indicaban que la incidencia de aneuploidia aumentaba en forma lineal con el aumento de la dosis de rayos X, al menos hasta cierto nivel de dosis. Debe señalarse, no obstante, que en todos estos estudios se permitió que las células de la muestra se desarrollaran en cultivo durante 72 o más horas, de modo que en muchos casos las muestras correspondían a células que se hallaban en su segunda o tercera división en el cultivo (párrafos 124-137).

82. El algunos de los estudios iniciales[12, 173-174] y en la mayoría de los más recientes[16, 127, 132, 133, 135] no se encontraron diferencias entre la incidencia de la aneuploidia en los leucocitos de la sangre de individuos irradiados ni en células irradiadas *in vitro*, y su incidencia en testigos. Buckton y colaboradores[16] citan un valor medio del 3,8% de aneuploidia en 53 pacientes tratados con rayos X por espondilitis anquilosante, y un valor del 3,7% en pacientes testigos no irradiados. Ishihara y Kumatori[175] observaron valores similares del 3% en sus pacientes inyectados con bioxido de torio y en testigos, aunque Visfeldt[127] encontró valores bastante superiores, del 10% aproximadamente, tanto en personas irradiadas como en testigos.

83. Es casi seguro que muchas de estas células hipodiploides que fueron observadas en estudios sobre irradiación eran o bien células portadoras de cambios estructurales cromosómicos, tales como dicéntricos, o más probablemente células que, aunque habían presentado aberraciones, habían experimentado más de una mitosis en el cultivo y perdido cromosomas aberrantes (por ejemplo, anillos céntricos o dicéntricos) en su primera división. Por consiguiente, la incidencia de la aneuploidia no puede correlacionarse simplemente con antecedentes de irradiación y no puede utilizarse de manera cuantitativa como índice de la dosis de radiación absorbida.

84. En términos genéticos, la desaparición de la dotación cromosómica de un cromosoma genéticamente activo y normal es grave, y si esto no acarrea la muerte de la célula, constituye claramente una mutación. La presencia de células aneuploides en el linaje germinativo llevaría a la formación de cigotos no viables, excepto en el caso de la desaparición de un cromosoma sexual (como se vio en el informe del Comité de 1966[3]), o en casos muy excepcionales de pérdida de un cromosoma del grupo G[176-178].

F. Poliploidia

85. Muchos investigadores han observado que la irradiación *in vivo*[15, 44, 126, 179-180] o *in vitro*[136, 140, 173] puede originar un aumento de la incidencia de la poliploidia en los leucocitos de la sangre periférica. En efecto, Kelly y Brown[136] comunicaron que con dosis de rayos X de hasta 400 rads *in vitro*, la incidencia de la poliploidia aumentaba en proporción al cuadrado del incremento de la dosis de rayos X; estos autores utilizaron tiempos de cultivo de 72 a 96 horas. Otros autores como Fischer y colaboradores[179] en sus trabajos con pacientes inyectados con bióxido de torio, aunque advirtieron un aumento de la poliploidia en las células sanguíneas de pacientes irradiados, no encontraron relación cuantitativa alguna entre la frecuencia de la poliploidia y la dosis de irradiación. Por otra parte, en algunos de los demás trabajos iniciales, tanto *in vivo*[128, 129] como *in vitro*[125], no parecía haber asociación alguna entre la irradiación y el incremento de la poliploidia.

86. Trabajos más recientes han demostrado que no se encuentran sino pocas células poliploides, o, muy a menudo, ninguna, después de la irradiación *in vivo*[45, 181, 182] o *in vitro*[115, 183], si los leucocitos son cultivados durante un período que no exceda de 48 a 54 horas. Sin embargo, si las células se cultivan durante períodos más largos, entonces aparecen células poliploides (incluso en muestras no irradiadas), y su incidencia se hace mayor con el aumento del tiempo de cultivo hasta las 68 horas[115].

87. Se ha advertido[45, 182, 183] que una proporción muy elevada de células poliploides contienen aberraciones cromosómicas, sobre todo anillos céntricos y dicéntricos, por partida doble (es decir, que las aberraciones se han duplicado). En los estudios de Ishihara y Kumatori[182] sobre la incidencia de la poliploidia en los cultivos de leucocitos irradiados *in vitro*, y muestreados 72 ó 96 horas más tarde (o sea, células en su segunda, tercera o cuarta mitosis después de la irradiación; párrafos[124-137]), se encontró que las células tetraploides y octoploides contenían sistemáticamente una frecuencia mayor de aberraciones cromosómicas que las células diploides de los cultivos, es decir que el número de pares de aberraciones idénticas en las células poliploides era mayor que el número de aberraciones únicas encontradas en un número equivalente de células diploides.

88. En los cultivos de leucocitos muestreados 96 horas después de una dosis de 350 roentgens de rayos gamma, los mismos investigadores encontraron que todas las células poliploides contenían pares de aberraciones (principalmente dicéntricos, tricéntricos y anillos), en tanto que sólo un tercio de las células diploides contenían aberraciones de una u otra clase. Este tipo de observación sugiere la conclusión de que la poliploidia en estos casos es en gran parte consecuencia de la presencia de aberraciones cromosómicas. Las aberraciones asimétricas entorpecen la separación de cromátides gemelos en la mitosis, y los cromosomas entrelazados y los puentes cromosómicos impiden una separación neta de los grupos anafásicos. Así, puede suceder que el núcleo no pueda terminar su división y pase a la interfase en su estado duplicado para reaparecer como un núcleo poliploide en la división siguiente.

89. Queda en claro de estas consideraciones que el grueso de la poliploidia observada es consecuencia probablemente de las dificultades mecánicas surgidas por la presencia de aberraciones asimétricas en células a las que se permite realizar varias divisiones en cultivo. Por lo tanto, la poliploidia es un fenómeno secundario, y, puesto que su incidencia varía no sólo con la dosis sino también con el número de ciclos mitóticos que se hayan producido *in vitro*, no puede emplearse como indicador seguro de la dosis de radiaciones absorbida. Es probable que la poliploidia en las células somáticas sea de escasa importancia en función de los riesgos somáticos (por ejemplo, la poliploidia existe como fenómeno natural en una proporción de células hepáticas del adulto normal), aunque no se dispone de información directa sobre este punto. La poliploidia en las células germinales primitivas (meiocitos) acarrea, no obstante, la formación de gametos desequilibrados.

G. Endorreduplicación

90. Se ha observado la presencia, en ciertas ocasiones, de células que contienen cromosomas endorre-

duplicados en cultivos de leucocitos de la sangre periférica expuestos a rayos X[140, 146, 184, 185]. Como sucede en el caso de la poliploidía, a veces en cultivos de leucocitos no tratados se encuentran células con endorreduplicación, proceso que se puede facilitar exponiendo las células a ciertos inhibidores del huso, tal como la colcemida.

91. No se ha hallado ninguna relación entre la dosis de radiación y la frecuencia de endorreduplicaciones[140, 146, 184, 185]. Además, es evidente que para que se produzca endorreduplicación hacen falta dos o más ciclos de réplicas cromosómicas en el cultivo, y, en consecuencia, se la observa raramente en leucocitos cultivados durante 48 horas, mientras que la frecuencia aumenta al aumentar el tiempo de cultivo[140, 186]. El número de endorreduplicaciones no tiene valor real como indicador de la dosis de radiación absorbida.

H. Conclusiones

92. Conviene examinar las aberraciones que se han descrito desde dos puntos de vista: el de su importancia en relación con los riesgos genéticos, particularmente en las células somáticas, y el de su utilidad como medida de la dosis recibida. Dichos aspectos, por supuesto, se examinarán detenidamente en capítulos ulteriores, pero hay varios puntos generales y concretos que conviene más plantear ahora.

93. Resulta evidente de la descripción anterior de las aberraciones que todas ocasionan uno u otro tipo de cambio genético y que la mayoría provoca deficiencias genéticas. Si las deficiencias son pequeñas pueden tolerarse; la cantidad de pérdida tolerable depende tanto de la naturaleza de la información genética perdida como de la función normal desempeñada por la célula en el organismo. Las deficiencias genéticas en las células madres, en general, son de mucha mayor importancia que las deficiencias análogas en células que se hallan en vías de diferenciación.

94. Muchas de las aberraciones asimétricas son letales para la célula de modo que sus consecuencias son más o menos inmediatas. La muerte celular puede ocurrir como consecuencia directa de la pérdida de información genética contenida en fragmentos acéntricos o incluso cromosomas enteros, etc., o como resultado de las dificultades mecánicas experimentadas en la mitosis. Las aberraciones presentes en las células en reposo pueden no desempeñar papel alguno hasta que se estimulan las células para que entren en mitosis. En consecuencia, las aberraciones cromosómicas son una causa contribuyente importante de la merma celular que sigue muy de cerca a la irradiación únicamente en aquellos tejidos que contienen normalmente células proliferantes. Sin embargo, sólo una proporción de las aberraciones ocasiona la muerte celular precoz, ya que la presencia de ciertos cambios estructurales, tales como las aberraciones simétricas descritas, no lleva a una disminución rápida de la viabilidad celular. Si se producen aberraciones simétricas en los precursores de las células germinativas, ello puede ocasionar un desequilibrio genético en los gametos que llevará a su vez a una letalidad dominante en el embrión o a efectos drásticos en el vástago resultante. Está claro entonces que las aberraciones que contribuyen a los riesgos a largo plazo tanto en las células somáticas como en las germinativas son esencialmente las deficiencias pequeñas y los cambios simétricos no letales para la célula (duplicaciones, inversiones y translocaciones recíprocas), aberraciones que son difíciles de contar eficientemente.

95. El examen hecho de las diversas clases de aberraciones cromosómicas producidas por las radiaciones ionizantes (y por otros agentes), ya ha indicado que ciertos tipos de aberración pueden ofrecer un índice más útil que otros, dentro del contexto de su posible aplicación como indicadores biológicos de la dosis absorbida. Se ha demostrado que las células aneuploides y poliploides producidas después de la irradiación se originan en gran parte como consecuencia secundaria de la presencia de cambios cromosómicos estructurales. Además, la presencia de estos tipos celulares anormales depende del hecho de que debe mediar una división celular entre el momento de la irradiación y el momento de la observación. Estas anomalías particulares son, por tanto, no sólo menos frecuentes que los cambios cromosómicos estructurales que las originan, sino además muy variables en su frecuencia y deben ser consideradas como criterios biológicos muy inferiores en relación con los cambios cromosómicos estructurales.

96. Existe abundante información sobre la relación entre la dosis de radiación y la producción de dos clases de cambios cromosómicos estructurales (o sea, aberraciones cromosómicas propiamente dichas y cromatídicas) en una variedad de células vegetales y animales. Se ha demostrado[17, 22] que, para radiaciones de determinada clase, existe una relación estricta entre el número de aberraciones producidas y la dosis absorbida y que, en el caso de ciertos tipos de aberraciones, dicho número depende notablemente de la intensidad de la dosis y de la etapa de desarrollo celular en el momento de la irradiación. Estudios detallados, particularmente con sustancias vegetales, han demostrado que para un tipo de célula determinado y para un momento dado de extracción de la muestra después de la irradiación, la variación entre individuos es pequeña, y que diferentes observadores cuentan números similares de aberraciones cuando las sustancias se irradian en condiciones análogas. En efecto, los observadores avezados que utilizan sustancias tales como microsporas de *Tradescantia* y células del ápice de la raíz de *Vicia faba* pueden, una vez determinado el número de aberraciones, evaluar la dosis con una aproximación de unos pocos puntos de porcentaje.

97. La experiencia e información obtenidas sobre las lesiones cromosómicas en otras especies fuera del hombre indican que también debería aplicarse a las células humanas una estricta relación de tipo similar entre la dosis de radiación y el número de aberraciones cromosómicas; y, en realidad, los estudios sobre radiaciones *in vitro* aportan argumentos sólidos en favor de esa afirmación. Además, hay buenas razones para esperar que la diferencia de reacción al nivel cromosómico entre individuos diferentes sea, en el hombre, de la misma magnitud que la pequeña variación individual observada en las plantas; los estudios preliminares indican que así ocurre en efecto.

98. Se ha insitido en que las radiaciones inducen aberraciones cromatídicas únicamente cuando las células son irradiadas en los estados S o G_2 de la interfase. Dichas aberraciones son, en consecuencia, de poca utilidad como indicadores de la dosis en el caso de los leucocitos de la sangre periférica que normalmente existen en el estado G_1, pero pueden utilizarse en las células cuyo estado normal es la proliferación. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que hay que tener mucho cuidado al utilizar dichas aberraciones puesto que, incluso dentro de los límites del período G_2 (o S), el rendimiento de cambios cromatídicos se ve notablemente influido por el grado de desarrollo de la célula *dentro* de

un mismo estado determinado de la interfase. No se observa dicha influencia en relación con las aberraciones cromosómicas propiamente dichas inducidas en las células G_1.

99. Además de la sensibilidad constante de las células G_1 a la radioinducción de aberraciones cromosómicas propiamente dichas, estos tipos de aberraciones tienen una ventaja adicional como posibles indicadores de la dosis de radiación absorbida, puesto que su frecuencia espontánea es extremadamente baja. Varios estudios citogenéticos de poblaciones humanas, en los que se efectuó el análisis cromosómico de los leucocitos de la sangre periférica extraída de centenares de individuos, han demostrado que la presencia de una aberración asimétrica de tipo cromosómico propiamente dicho es un fenómeno extremadamente raro. Por ejemplo, el análisis de algunos de los datos disponibles (cuadro I) indica que la aberración dicéntrica se presenta a lo más una vez en una muestra de unas 2.000 células, y probablemente su frecuencia sea incluso inferior a 1 en 8.000 células.

100. Resulta evidente de estas consideraciones que, por razones citológicas generales, las aberraciones cromosómicas propiamente dichas son superiores a otras formas de aberraciones para los fines de evaluación de la dosis absorbida. Cabe advertir asimismo que la fuente más sencilla y conveniente de material humano para estudiar la producción de aberraciones después de una irradiación *in vivo* son los leucocitos de la sangre periférica, y que las aberraciones que las radiaciones ionizantes inducen en dichas células son aberraciones cromosómicas propiamente dichas.

101. Ya se ha concluido que el número de aberraciones cromatídicas producidas en los leucocitos cultivados de la sangre periférica puede no tener relación alguna con la irradiación del individuo, y se ha señalado que dichas aberraciones pueden ocurrir en el cultivo espontáneamente o bien después de un ataque viral o debido al contacto con ciertas sustancias químicas. Conviene señalar que las aberraciones que pueden inducirse por ataque viral no influyen sobre la producción de aberraciones cromosómicas propiamente dichas, siempre que del cultivo se extraiga sólo células que estén en la primera división. Cabe afirmar esto con relativa certeza, puesto que la frecuencia de aberraciones cromosómicas propiamente dichas en las células sanguíneas de individuos que han estado expuestos previamente a una infección viral no es más elevada que en los individuos que no lo han estado.

102. El hecho de que (párr. 74) las aberraciones cromatídicas observadas en la primera mitosis después de la irradiación puedan tener por resultado alteraciones "derivadas" de tipo cromosómico propiamente dicho en la segunda división, reviste importancia si se permite a las células que permanezcan en el cultivo durante más de una división. La importancia relativa de dichos cambios "derivados" depende apreciablemente de la dosis y será pequeña cuando la producción de genuinas aberraciones cromosómicas propiamente dichas sea elevada, pero será grande cuando el número de alteraciones cromosómicas propiamente dichas sea bajo.

103. Aunque se pueden superar las posibles complicaciones introducidas por las aberraciones cromatídicas y sus contrapartes "derivadas" de tipo cromosómico propiamente dicho si se extraen únicamente aquellas células que están en su primera mitosis después de la irradiación (párrafos 124-137), debe señalarse que el contacto de los individuos (en contraposición a las células *in vitro*) con ciertos agentes químicos[187] puede muy bien tener por resultado un incremento de la frecuencia de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas en sus leucocitos de la sangre periférica. Es importante recordar con todo que los leucocitos (linfocitos pequeños) portadores de aberraciones cromosómicas propiamente dichas pueden sobrevivir en el organismo durante largos períodos (incluso muchos años). Esta complicación de los efectos *in vivo* de los mutágenos químicos podría tener importancia únicamente en relación con individuos que han sido tratados por ciertas condiciones clínicas con agentes químicos mutagénicos potentes[71, 75], por ejemplo, mostaza nitrogenada.

104. Por último, debe subrayarse que cuando se procura obtener información sobre la dosis absorbida mediante el recuento de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas, es de utilidad clasificar las aberraciones detalladamente en la forma descrita en los párrafos 25 a 34.

III. Materiales y métodos de estudio

A. Introducción

105. Para el análisis cromosómico puede utilizarse cualquier tipo de tejidos que contengan células que normalmente proliferen o cuya proliferación se pueda provocar por diversos medios. Se han realizado estudios cromosómicos en células de mamíferos pertenecientes a distintos tejidos proliferantes que incluyen la piel, el epitelio intestinal, el epitelio córneo, la médula ósea, varios ganglios linfáticos, el bazo, el timo y las gónadas (particularmente los testículos). Además, en algunas células pertenecientes a tejidos que normalmente no proliferan en el animal adulto se puede provocar la mitosis, y los dos tejidos que principalmente se han utilizado en ese caso han sido el hígado y la sangre. Hay división mitótica en las células hepáticas al regenerarse el hígado después de una hepatotomía parcial, y se puede inducir por diversos medios a los leucocitos a que entren en mitosis en cultivos *in vitro* de corta duración.

106. Todos los tejidos y células anteriores han sido utilizados por los distintos investigadores que han realizado estudios sobre las aberraciones cromosómicas radioinducidas. En las investigaciones de laboratorio con mamíferos, los principales tejidos empleados han sido la médula ósea, los tejidos linfáticos, el epitelio córneo, las células hepáticas, los leucocitos de la sangre periférica y las gónadas. En el hombre, la gran mayoría de las investigaciones se han realizado con los leucocitos de la sangre periférica y se han obtenido algunos datos utilizando la médula ósea y la piel.

107. Se pueden obtener preparaciones cromosómicas de células que proliferan *in vivo* sin necesidad de cultivos *in vitro*, y las preparaciones directas obtenidas por este método evitan las complicaciones que se pueden presentar durante el cultivo *in vitro*. Sin embargo, en el hombre, el único tejido del que se puede obtener directamente, sin recurrir a la cirugía, un número suficiente de células en división, es la médula ósea. Naturalmente, pueden obtenerse células mitóticas de la piel, pero la obtención de un número suficiente de células de buenas características citológicas partiendo de muestras pequeñas de piel requiere cultivos *in vitro*.

108. Existen excelentes técnicas[188, 189] para obtener directamente preparaciones cromosómicas de células de la médula ósea; sin embargo, para lograr preparaciones de buena calidad se deben someter las células en todos los casos a ciertos tratamientos de prefijación, incluyendo tratamientos con colquicina y solución salina

hipotónica, por lo que resulta necesario someter a las células vivas a cierta manipulación *in vitro*. En el caso de la piel humana, la técnica más generalizada[100] consiste en la obtención de cultivos primarios y de preparaciones citológicas a partir de los fibroblastos que se han formado algunos días después de la iniciación del cultivo.

109. Una desventaja importante del procedimiento de la médula ósea y las células dérmicas en cuanto a su posible uso en la "dosimetría por aberraciones" reside en que esos tejidos están constituidos por poblaciones de células de desarrollo asincrónico. Por consiguiente, cuando una persona es irradiada, entre las células de la médula ósea y de la piel irradiadas habrá representantes de todas las fases de desarrollo del ciclo mitótico. Esto significa que tanto el tipo como el número de las aberraciones cromosómicas producidas cambiará rápidamente con el tiempo, incluso durante las primeras horas que sigan a la irradiación.

110. Los datos sobre la sensibilidad de las células proliferantes del hombre (somáticas y gonádicas) a las lesiones cromosómicas radioinducidas son de máxima importancia para evaluar los riesgos. Sin embargo, excepto en circunstancias muy especiales (por ejemplo, cuando se puede efectuar una serie de punciones medulares por aspiración poco tiempo después de la irradiación y cuando se conoce exactamente el momento de la irradiación), resulta evidente que no se puede tomar en consideración la idea de utilizar las lesiones cromosómicas que sufren estos sistemas celulares en particular como procedimiento general para calcular la dosis absorbida.

111. Debido a que la reacción a la irradiación cambia de acuerdo con la fase de desarrollo en que se encuentra la célula, el mejor sistema posible de dosimetría de las radiaciones desde el punto de vista citológico lo constituyen aquellas células que son irradiadas durante una fase de reposo y cuya mitosis se provoca posteriormente en condiciones controladas. Aunque las células hepáticas en proceso de regeneración pertenecen a esta categoría, evidentemente hay que descartar su utilización en el caso de los seres humanos. Sin embargo, el desarrollo de un método (párrafos 113-123) para obtener cultivos de leucocitos de la sangre periférica e inducirlos a la mitosis en cultivos de corta duración ha proporcionado un sistema citológico muy adecuado. El método de cultivo de los leucocitos de la sangre periférica es sencillo y seguro. Utilizando este método resulta posible obtener rápidamente y sin molestia alguna grandes cantidades de células mitóticamente activas y, en caso necesario, tomar un gran número de muestras de cualquier individuo, sin causarle ninguna lesión física o sufrimiento.

112. Los leucocitos de la sangre periférica de individuos sanos y normales no experimentan mitosis de ordinario en los vasos sanguíneos periféricos y el tratamiento de dichas células con timidina marcada con tritio[191-193] demuestra que menos del uno por mil de las células sintetizan ADN. Se ha probado[193-195] que estos leucocitos permanecen en reposo a principios de la interfase, o sea en el estado G_1, de modo que después de la irradiación contendrán aberraciones cromosómicas propiamente dichas siempre y cuando éstas aparezcan en la mitosis. Además, debido a que todas estas células se encuentran en la misma fase de desarrollo, las diferencias de una célula a otra en su reacción a la irradiación son mínimas. Puesto que la mayoría de las investigaciones sobre las lesiones provocadas por irradiación en los cromosomas humanos han sido realizadas con estas células y dado que se han observado ciertas diferencias entre los resultados obtenidos por distintos laboratorios, ahora se procederá a examinar brevemente algunos detalles y distintas variantes de los métodos empleados.

B. Métodos de cultivo de sangre periférica

113. En varios artículos recientes[196-197] se dan detalles sobre los principios básicos de los métodos de cultivo de leucocitos y se describen las primeras investigaciones de Osgood y colaboradores[198-199] y de Nowell[200-201], que culminaron con el éxito de la aplicación de este sistema a la citogenética humana[14, 202]. Por consiguiente, en esta breve relación se tratarán únicamente los principios generales y ciertas variantes concretas de la metodología que se han empleado en los estudios de las lesiones cromosómicas radioinducidas, que se examinarán en los próximos capítulos.

114. El cultivo de leucocitos de sangre periférica consiste en introducir los leucocitos, ya sea después de separarlos de los demás elementos de la sangre, o junto con la sangre entera heparinizada, en un medio de cultivo de tejidos que contenga elementos estimulantes de la mitosis. Los medios de cultivo de tejidos usados están constituidos por un medio sintético, definido, uniforme (tal como el medio TC 199) al que se le han agregado antibióticos y suero (o plasma), constituyendo este último del 10% al 40% del volumen total (generalmente de unos 6 a 10 mililitros). El suero empleado puede ser suero humano, autólogo u homólogo (generalmente del tipo AB), o suero de bovinos adultos, o fetal.

115. El agente inductor de la mitosis (o mitógeno) que se emplea normalmente es la fitohemaglutinina (FHA), que es una mucoproteína vegetal y, evidentemente, las células que bajo la acción inductora de la FHA se transforman en blastocitos y se dividen mitóticamente son los pequeños linfocitos[192, 203, 204]. Aunque la FHA es el mitógeno que se ha empleado en casi todas las investigaciones sobre las radiaciones, el extracto vegetal de la fitolacácea (Phytolacca americana) también es eficaz[205].

116. El hecho de que el efecto inductor de la FHA aparentemente se limita a las células inmunológicamente aptas dio pie, hasta cierto punto, a las investigaciones que llevaron al descubrimiento de que los pequeños linfocitos pertenecientes a dadores sensibles a un antígeno determinado pueden ser inducidos a transformarse en blastocitos y dividirse en presencia de este antígeno[206-208]. En realidad, la conversión en blastocitos también ocurre cuando los leucocitos de distintos dadores se mezclan en cultivos en ausencia de todo mitógeno vegetal[208-209].

117. La cantidad de sangre heparinizada que se emplea en cada cultivo puede ser muy pequeña, del orden de fracciones de mililitro (aproximadamente 1/4 ml), cuando se inocula sangre entera en un recipiente de cultivo con unos 5 ml de medio de cultivo, obteniéndose así lo que se llama un microcultivo. Otro método consiste en separar los leucocitos de muestras de unos 5 a 10 mililitros de sangre entera e inocular unas 10^7 células en un frasco de cultivo que contenga de 5 a 10 ml de medio de cultivo.

118. En los cultivos con FHA que se incuban a 37°C, se estimula a los pequeños linfocitos para que sinteticen ARN y proteínas, aumenten de tamaño y entren en una fase de síntesis de ADN y pasen de ésta a la mitosis. Las primeras mitosis comienzan después de transcurridas 36 ó 40 horas de cultivo. A las 48 horas gran número de células se encuentran en su primera división en cul-

tivo (párrafos 124-137). Sin embargo, se debe señalar que la temperatura es naturalmente un factor muy importante que influye en el ritmo de desarrollo celular e incluso fluctuaciones muy pequeñas, del orden de 1°C, producen efectos marcados. Además, puede haber otros factores, aún no determinados, que influyan en el ritmo de desarrollo celular.

119. Las células que por efecto del estímulo entran en división mitótica pueden pasar por una serie de ciclos celulares, de manera que el máximo número de células en división en el cultivo suele aparecer aproximadamente 72 horas después de su iniciación. Sin embargo, los cultivos son rigurosamente de corta duración y no se pueden mantener indefinidamente ya que se registra una continua disminución en el número de células mitóticas viables después de los primeros días. En una gran proporción de los laboratorios que realizan estudios de citogenética humana, se cultivan los leucocitos de sangre periférica durante 72 horas para obtener el máximo número de divisiones y ésta, lamentablemente, también ha sido la práctica seguida en muchas de las investigaciones de radiocitogenética.

120. Unas cuatro horas (o más en algunos casos) antes de terminar un cultivo se le añade pequeña cantidad de colquicina o diacetilmetilcolquicina ("Colcemid", alrededor de 0,05 μgramos/ml de medio) para acopiar células que se encuentren en la metafase de la mitosis. Transcurrido el tiempo conveniente, el medio de cultivo se retira, previa centrifugación (5 ó 10 minutos) a unos 25 a 100 g (g = aceleración de la gravedad) y las células se vuelven a suspender en una solución hipotónica tal como una solución al 1% de citrato de sodio[3] o una solución molar 0,75 de KCl[210] durante unos minutos, antes de fijarlos con una mezcla de alcohol y ácido acético. Las suspensiones de las células en alcohol y ácido acético se colocan por gotas en portaobjetos de microscopio limpios y se dejan secar[7]. Durante el secado las células se aplanan. La mayoría de los laboratorios usan sus propias variantes de las técnicas citológicas generales que se reseñan en el presente documento, pero el resultado final es la obtención a partir de cada cultivo de cierto número de portaobjetos con veintenas de células bien extendidas en la metafase. Estas células se suelen colorear con orceína en solución acética o Giemsa, segun las preferencias del investigador.

121. Si bien se necesitan preparaciones de excelente calidad para asegurar la exactitud del recuento, las variaciones de detalle que existen entre los procedimientos citológicos seguidos en los distintos laboratorios después de la fijación posiblemente no tengan mayor importancia desde el punto de vista de la influencia que éstas puedan ejercer en la frecuencia de las aberraciones cromosómicas que finalmente se cuentan en las células metafásicas. Sin embargo, se ha sugerido[211, 212] que las variantes de las técnicas de cultivo (por ejemplo, la cuestión del suero empleado y el uso de sangre entera o leucocitos separados por sedimentación o centrifugación) pueden ser importantes, ya que se han obtenido distintos números de aberraciones cromosómicas en investigaciones *in vitro* realizadas por laboratorios que emplean técnicas ligeramente distintas (párrafos 154-170).

122. En la mayoría de las investigaciones sobre aberraciones cromosómicas radioinducidas *in vivo*, los leucocitos han sido separados de las muestras de sangre por el método de la costra flogística, es decir, después de centrifugación a velocidades relativamente elevadas (del orden de 3.000 r.p.m. en una centrifugadora clínica de banco, o sea, 1.800 g aproximadamente) y/o por sedimentación a baja velocidad (<500 r.p.m., o sea, 25 g aproximadamente) o por sedimentación por gravedad, con o sin intervención de un agente aglutinador. Los leucocitos separados se han utilizado en muchos estudios *in vitro*, mientras que en otros trabajos *in vitro* se han empleado pequeñas muestras de sangre entera (~0,3 ml) para preparar microcultivos[213].

123. Todavía no se sabe si ocurre alguna pérdida selectiva de las células con lesiones radioinducidas cuando se emplea la centrifugación a alta velocidad. Sin embargo, utilizando dosis equivalentes, el número de aberraciones obtenidas en los laboratorios que utilizan el método del microcultivo después de la irradiación *in vitro* de sangre entera, es apreciablemente superior al encontrado en los laboratorios que utilizan células obtenidas después de separar la costra flogística (párrafos 154-183). Comparaciones recientes[214-215] han indicado que no existe diferencia alguna en el número de aberraciones entre los leucocitos separados por sedimentacion por gravedad y los cultivados como parte de un inóculo de sangre entera. Ciertamente, es preciso efectuar comparaciones directas entre los métodos utilizados en los diferentes laboratorios.

C. Momento del muestreo del cultivo

124. Ya se ha indicado que las aberraciones cromosómicas propiamente dichas que se presentan en los leucocitos de la sangre periférica ofrecen la mejor combinación citológica para el empleo de las aberraciones con fines de dosimetría biológica. Por consiguiente, se deberá examinar ahora la influencia del momento del muestreo del cultivo sobre el número de esas aberraciones, ya que en los últimos años se ha demostrado claramente que el número de aberraciones cromosómicas propiamente dichas disminuye con el aumento del tiempo de cultivo, como es lógicamente de esperar.

125. La mayoría de los datos publicados sobre las frecuencias de aberración cromosómica propiamente dicha en leucocitos humanos cultivados *in vitro* han sido obtenidos de células que se dejaron crecer en cultivo durante 72 horas antes de la fijación y de su preparación en un portaobjeto. Sin embargo, como ya se ha dicho, se sabe desde hace tiempo que cierto número de células entran en mitosis apenas 36 horas después del comienzo del cultivo, y que al cabo de 48 horas puede observarse efectivamente una elevada proporción de las células en proceso de división. La presencia de células mitóticas en el cultivo a las 48 horas después de iniciado éste fue advertida en algunos de los primeros estudios de Nowell[201] y de Bender y Prescott[195]. Trabajos más recientes han establecido ahora con toda claridad que, a las 72 horas de iniciado el cultivo, la mayoría de las células mitóticas pueden encontrarse en su segunda o tercera división en cultivo. En realidad, resulta evidente ahora que el tiempo del ciclo celular que transcurre entre sucesivas divisiones mitóticas en cultivo es de cerca de 20 a 24 horas[62, 115, 216, 217].

126. A raíz de sus estudios de pacientes irradiados con rayos X para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, Buckton y Pike[45, 181] establecieron que la frecuencia de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas en las células sanguíneas de esos pacientes variaba según la duración del período en que se dejaba crecer a las células en cultivo. Se comprobó que las células observadas después de 72 horas contenían menos aberraciones que las células de la misma muestra san-

guínea que se dejaban crecer en cultivo durante 48 horas solamente. También se verificó la presencia de células tetraploides en cultivos fijados después de 72 horas, y que esas células contenían aberraciones duplicadas. Esas aberraciones duplicadas no se observaban en los períodos más cortos y las células tetraploides eran raras o faltaban, por cierto, en los cultivos que se habían dejado crecer durante sólo 48 horas.

127. Ishihara y Kumatori[175] comunicaron observaciones similares a las de Buckton y Pike en sus estudios sobre células sanguíneas tomadas de pacientes inyectados con bióxido de torio y en estudios *in vitro* de muestras de sangre irradiadas con rayos X, sacadas de individuos normales. Estos últimos autores observaron que el número de aberraciones en los estudios *in vivo* e *in vitro* era dos veces mayor en las células recogidas después de 48 horas que en las dejadas 72 horas en cultivo, y aproximadamente cuatro veces mayor que el número de aberraciones en las mismas poblaciones de células después de 96 horas en cultivo. Además, sus estudios posteriores[182] sobre la incidencia de la poliploidia concuerdan también con las observaciones de Buckton y Pike. Nowell[218] realizó observaciones similares sobre la reducción del número de las aberraciones cromosómicas con la mayor duración del tiempo de cultivo, aunque en sus estudios los tiempos máximos utilizados en los cultivos fueron de 72 y 120 horas.

128. En resumen, los trabajos efectuados en Edimburgo, Reino Unido, y en Chiba, Japón, confirmaron: *a*) la reducción del número de aberraciones cromosómicas, propiamente dichas al aumentar el período de cultivo de 48 a 72 horas; *b*) la ausencia virtual de células poliploides a las 48 horas y, en cambio, su presencia sumamente frecuente a las 72 y a las 96 horas; y *c*) la presencia de aberraciones duplicadas en muchas de las células poliplodeis. Estas observaciones llevaron ineludiblemente a la conclusión de que una proporción considerable de las células observadas en muestras cultivadas durante 72 y 96 horas eran células que se hallaban en su segunda división (X_2) o en divisiones posteriores (X_3, X_4, etc.) en cultivo. Posteriormente, investigadores de la Unión Soviética[217] confirmaron esta conclusión al demostrar que muchas de las células observadas en la metafase después de 72 horas en cultivo a 37°C estaban en su tercera mitosis.

129. La reducción de la frecuencia de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas con el aumento del tiempo de cultivo obedece a que la estructura cromosómica aberrante puede perderse en la anafase de la mitosis y, así, una parte de las células que presentan aberraciones no pueden participar en ninguna actividad mitótica ulterior. Por ejemplo, los fragmentos acéntricos tienden a quedar excluidos de los grupos anafásicos en la mitosis, de modo que puede resultar difícil distinguir de las células normales ambas células hijas, si son viables, cuando se dividen en la segunda división en cultivo, sobre todo si los fragmentos eran muy pequeños.

130. En el caso de las aberraciones anulares céntricas y dicéntricas, una parte de esos cambios estructurales dan lugar a puentes anafásicos, por lo cual las aberraciones y, en la mayoría de los casos, las células portadoras, desaparecen de la población celular en división. Estudios recientes de Norman y sus colegas[34, 218], sobre el número de aberraciones en células cultivadas durante 50 y 72 horas, indican que la probabilidad de la pérdida de una aberración dicéntrica es de 0,5 por división. Al tiempo que las aberraciones y sus células portadoras pueden desaparecer, las células no dañadas proliferan normalmente y, por tanto, comprenden una proporción cada vez mayor de la población celular a medida que aumenta el tiempo de cultivo.

131. Se ha señalado el hecho de que la gran mayoría de los investigadores han utilizado períodos de cultivo de 72 horas en sus estudios *in vivo* e *in vitro*, y en la mayoría de éstos se citan los datos autorradiográficos de Bender y Prescott[194] como pruebas de que las células observadas en mitosis después de 72 horas en cultivo son células en su primera mitosis en cultivo. En realidad, Bender y Prescott afirmaron que "las células se encuentran a las 72 horas en su primera división después de la marcación", cuando las células fueron expuestas a timidina marcada con tritio durante 30 minutos a las 48 horas de haberse iniciado el cultivo. En el experimento se señalaba claramente que "de 42 a 48 horas después de iniciarse el cultivo, el número de mitosis acumuladas (con colquicina) era elevado", y los autores mencionaban que "la primera ola de mitosis" se estaba desarrollando en ese momento. A la vista de los amplios datos recientemente proporcionados por Sasaki y Norman[216] y por Heddle, Evans y Scott[115], parecería poder afirmarse que las primeras mitosis después de la marcación eran realmente células que se encontraban en su segunda mitosis en cultivo y que la mayoría de las células expuestas a la marcación estaban en el período de interfase posterior a la primera mitosis en cultivo.

132. En los estudios de Sasaki y Norman[216], cultivos de leucocitos separados fueron expuestos a timidina marcada con tritio al cabo de distintas horas en cultivo y luego muestreados en distintos momentos de fijación para determinar la frecuencia de las configuraciones mitóticas marcadas y los tipos de marca en los cromosomas. Además, también se irradiaron células con rayos X y, después de tenerlas en cultivo durante 50 ó 72 horas, se estudiaron las frecuencias de células poliploides y de células que presentaban juegos duplicados de fragmentos acéntricos. Los resultados obtenidos con estos cuatro parámetros diferentes mostraron que, a las 72 horas, del 70% al 80% de las células se encontraban en su segunda mitosis en cultivo, en tanto que no había indicios de la presencia de células en segunda división al cabo de 50 horas en cultivo.

133. En los trabajos de Heddle y colaboradores[115], se estudiaron el índice mitótico, la incidencia de la poliploidia y el número de aberraciones cromosómicas propiamente dichas producidas utilizando el método de microcultivo en sangre entera. Estos tres parámetros fueron examinados en una serie de cultivos que se dejaron crecer durante períodos de 36 a 100 horas. Los cultivos fueron terminados con intervalos sucesivos de 4 horas durante ese tiempo, sometiéndose a las células a un tratamiento de 4 horas con colquicina antes de la fijación. Este método permitió efectuar un muestreo efectivamente continuo de todas las células entre el momento de la primera aparición de la mitosis en cultivo y 64 horas después. Los resultados demostraron que al cabo de 52 horas todavía podían observarse células en primera división, y que hacia las 60 horas aparecía una pequeña proporción de células en segunda división. Hacia las 64 horas una parte importante de las células estaban en su segunda división, y entre las 72 y las 76 horas la gran mayoría de las células se encontraban en su segunda o incluso en su tercera división, en tanto que sólo había un pequeño número de células en primera división.

134. Los datos de Heddle y colaboradores[115] confirman que en cultivos irradiados *in vitro* con rayos X

(150 rads) y muestreados a las 72 horas, el número de aberraciones anulares y dicéntricas era aproximadamente la mitad del observado en cultivos similares mantenidos hasta 56 horas. Además, se verificó que este tiempo de cultivo de 72 horas constituía un punto de transición entre un máximo de actividad mitótica (debido a segundas divisiones), que tiene lugar entre las 60 y las 64 horas, y un máximo posterior (debido a terceras divisiones), que se produce a las 76 horas.

135. Una de las razones que indujeron al uso de un tiempo de cultivo uniforme de 72 horas, fue la posibilidad de que hubiera retrasos en el recorrido del ciclo celular por las células irradiadas. Es bien sabido que la irradiación puede producir un retraso mitótico en las células en proliferación, pero también que la magnitud del retraso depende, entre otras cosas, de la fase de desarrollo de las células en el momento de la irradiación. Por ejemplo, se ha informado[210] que la irradiación con rayos X de fibroblastos humanos en un cultivo de tejido no produce virtualmente ningún retraso en la primera mitosis posterior a la irradiación de células al principio de la fase G_1, y sí, en cambio, un gran retraso en el desarrollo de las células irradiadas al final de G_1, S, o G_2. Los datos recientes de Sasaki y Norman[216] sobre células sanguíneas irradiadas *in vitro* con dosis de 500 rads de rayos X, y de Heddle y colaboradores[115] sobre irradiación *in vitro* de microcultivos con dosis de 150 ó 300 rads de rayos X, han indicado que para estas dosis el retraso mitótico es pequeño o nulo.

136. Los datos de Evans[155, 156] muestran que la reacción de los leucocitos de la sangre periférica a lesiones cromosómicas inducidas con rayos X no varía con el desarrollo de las células en cultivo durante la fase G_1. Pero, estos datos, obtenidos de células tomadas como muestra en un momento dado de fijación, no excluyen la posibilidad de que pueda haber en el cultivo más de una población celular con radiosensibilidades diferentes. No existe mayor información al respecto, pero los datos de Norman[34] y de Heddle y colaboradores[115] demuestran que no hay diferencias en el número de aberraciones entre las células que experimentan una temprana transformación en blastocitos y las células en que esta transformación es tardía. Las observaciones disponibles sugieren pues que, si bien existe una variación de la tasa media de desarrollo de las células sanguíneas en cultivo entre individuos diferentes—y hay ciertos indicios de que algunos dadores de sangre son "reproductores lentos"[115]—esto no tendrá mayores consecuencias con tal de que en la muestra utilizada para el estudio del número de aberraciones se incluyan únicamente células en primera división.

137. Si se ha dedicado tanto espacio a este aspecto de los períodos del ciclo celular es porque resulta claramente de suma importancia, para comparar datos cuantitativos sobre el número de aberraciones, asegurarse de que las frecuencias de aberraciones sean determinadas empleando únicamente células en primera división. Con la información que se posee actualmente, esto requeriría el uso de cultivos mantenidos durante unas 48 horas a 37°C. No obstante, debe señalarse que por lo menos un laboratorio[45] ha comunicado la presencia de una proporción de células en su segunda mitosis en cultivos expuestos a Colcemid en sus tres últimas horas e interrumpidos después de períodos que oscilaron entre 44 y 52½ horas. Esto ha conducido a otros investigadores[216, 219, 221] a exponer a Colcemid a cultivos de 50 horas durante 24 horas antes de la fijación para impedir que las células pasen a la segunda mitosis en el cultivo. Por consiguiente, la duración del tratamiento con Colcemid o colquicina antes de la fijación puede ser otro factor que debe considerarse, junto con la duración y otras condiciones del cultivo.

D. Conclusiones

138. El análisis cromosómico de los seres humanos se puede realizar con relativa sencillez en células de tres procedencias: la piel, la médula ósea y la sangre periférica. Para trabajos cualitativos se pueden emplear células de cualquiera de estos tres orígenes, y de hecho se han realizado varios estudios de persistencia y proliferación de células de la médula ósea y la sangre portadoras de aberraciones simétricas. En dichos estudios se ha observado la presencia de clonas de células derivadas de una sola célula original portadora de una aberración simétrica radioinducida, en personas examinadas muchos años después de haber estado expuestas a radiaciones ionizantes[134, 222, 224]. La posible importancia de la persistencia de dichas aberraciones simétricas como peligros somáticos a largo plazo se examinará más adelante.

139. En el plano cuantitativo, es decir si se quieren emplear las aberraciones producidas en células proliferantes para calcular la dosis absorbida, surgen diversos problemas físicos y biológicos generales. Estos problemas se examinarán más adelante, en tanto que en la presente sección se trataron solamente los méritos citológicos relativos de los distintos sistemas de células proliferantes. Del examen que antecede resulta evidente que desde el punto de vista citológico y, desde luego, por la facilidad y sencillez con que se obtienen muestras celulares únicas o repetidas, para trabajos cuantitativos los linfocitos de la sangre periférica son muy superiores a la médula ósea o a las células de la piel.

140. Estos linfocitos de la sangre periférica existen en una etapa uniforme de desarrollo, el estado G_1, de modo que únicamente se producen en ellos aberraciones cromosómicas propiamente dichas después de la exposición a las radiaciones. No se observan, pues, normalmente, las aberraciones cromatídicas y subcromatídicas más complejas que se inducen en una parte de las células de la piel y de la médula ósea. Sin embargo, en los linfocitos irradiados se observan algunas aberraciones cromatídicas, pero se ha demostrado que éstas se originan durante el desarrollo celular en cultivo y su frecuencia relativamente baja no da lugar a complicaciones en el recuento de los cambios cromosómicos propiamente dichos si únicamente se cuentan las células en su primera mitosis después de la irradiación.

141. A pesar de la aparente simplicidad del sistema de los leucocitos de la sangre periférica, se han observado ciertas diferencias en las reacciones *in vitro* obtenidas en distintos laboratorios (párrafos 154-183). Algunas de estas diferencias son consecuencia del uso de radiaciones de calidad diferente (párrafos 154-177), pero el examen de los métodos de cultivo de leucocitos usados en diversos laboratorios demuestra que hay por lo menos otros dos factores importantes.

142. Primero, es evidente que se observan frecuencias de aberración diferentes si se deja que los cultivos crezcan durante distintos períodos superiores a 54 horas, y que esto es casi con seguridad consecuencia de segundas y sucesivas mitosis en cultivo, lo que da lugar a que aumente la proporción de células ilesas. El habitual tiempo uniforme de fijación de 72 horas que se emplea en muchos laboratorios no sólo es demasiado prolongado

para encontrar muchas células en primera división, sino que además puede encontrarse en la línea divisoria entre las series de segunda y tercera mitosis en cultivo, de modo que cabe esperar que pequeñas diferencias de tiempo y en las condiciones de cultivo produzcan efectos desproporcionados sobre la frecuencia de aberraciones. Los datos sobre el ritmo de disminución del número de aberraciones con el aumento del tiempo de cultivo sugiere que las estimaciones del número de aberraciones hechas en esta fase tardía de las 72 horas pueden resultar demasiado bajas, hasta por un factor que puede llegar a dos.

143. Segundo, se ha sugerido que las diferencias entre los distintos métodos empleados para manipular las células (y, en general, entre los métodos de cultivo) quizá contribuyan a las variaciones en el número de aberraciones obtenidas. Se debe explorar esta sugerencia y los laboratorios deben comparar entre sí los diversos métodos empleados. Además, dada la falta de conocimiento actual sobre las posibles consecuencias sutiles de ligeras variantes en el método, es extremadamente importante que los investigadores en esta esfera definan claramente las condiciones empleadas en los cultivos incluyendo no sólo las técnicas citológicas, sino también la temperatura y los métodos de centrifugación.

144. Por último, nunca se insistirá bastante en que los laboratorios deben procurar normalizar los métodos de recuento y presentación de datos suministrando, cuando ello sea posible, la máxima información sobre las frecuencias de todos los diversos tipos de aberraciones reseñadas en los párrafos 24 a 34.

IV. La relación entre el número de aberraciones y la dosis

A. Introducción

145. Al considerar la relación entre la dosis de radiación y el número de aberraciones y el riesgo que éstas entrañan, importa señalar que se observa un aumento estadísticamente significativo de aberraciones cromosómicas propiamente dichas en los leucocitos de la sangre periférica de personas sometidas a dosis muy bajas por razones de diagnóstico. Por lo tanto, la dotación de cromosomas humanos es sensible a la inducción de aberraciones.

146. Ya se ha mencionado (párrafo 96) la relación que existe entre la dosis absorbida y el número de aberraciones en una gran variedad de organismos y tipos de células. Asimismo, debe existir una relación definida análoga entre el número de aberraciones y la dosis en el caso de las células humanas, relación que, junto con la sensibilidad relativamente alta de los cromosomas humanos, constituye la base para el posible uso del número de aberraciones en dosimetría.

147. El interés por la posible aplicación del número de aberraciones para calcular la dosis fue estimulado considerablemente cuando se comenzó a observar que los leucocitos de la sangre periférica de personas irradiadas, accidentalmente o por razones terapéuticas, contenían aberraciones cromosómicas[3]. En general, se sugirió que en el caso de la exposición accidental, la determinación del número de aberraciones cromosómicas en un individuo irradiado podía ofrecer un substituto no sólo simple, sino también mucho más preciso, de las estimaciones de la dosis basadas en mediciones físicas y permitir cierta estimación directa de la gravedad de la lesión biológica sufrida.

148. En los párrafos 326 a 340 se examinan los méritos y posibles inconvenientes de la "dosimetría por aberraciones cromosómicas". En este capítulo se prestará más atención a las clases de datos que se han obtenido en experimentos, tratamientos radioterapéuticos y accidentes en los que se determinó la frecuencia de las aberraciones en condiciones en que se disponía de cierto tipo de cálculo físico de la dosis. Los datos disponibles pueden dividirse en dos categorías: los obtenidos en experimentos *in vitro*, en los que se dispuso de cálculos físicos exactos de la dosis, y los obtenidos tras exposiciones *in vivo* (de todo el cuerpo o parciales), en los que los cálculos físicos de la dosis eran, en general, algo menos exactos.

149. Hay tres razones principales por las que los estudios de los efectos de la irradiación *in vitro* son muy importantes en el contexto de cualquier método biológico de dosimetría que suponga el uso de aberraciones producidas *in vivo*:

a) El daño de los cromosomas de leucocitos *in vivo* sólo puede ser observado fácilmente después de un breve cultivo *in vitro* de las células. Como ya se ha visto, los estudios de las aberraciones provocadas *in vitro* están proporcionando un medio de determinar las condiciones óptimas para muestrear y definir los tipos de observaciones necesarios y las condiciones en que éstas deben efectuarse.

b) Puesto que muchos de los aspectos fundamentales de la inducción de aberraciones, tales como la cinética de la reacción y la influencia de la calidad de la radiación y la duración de la exposición, etc., son semejantes en diferentes especies y también en las irradiaciones *in vitro* e *in vivo* de organismos no humanos, no se prevé que la reacción de las células humanas a la irradiación *in vitro* difiera de la respuesta a la exposición *in vivo*.

c) Diversos autores[130, 225] han llegado a la conclusión de que las proporciones de aberraciones inducidas con rayos X en células de mamíferos *in vitro* son muy semejantes a las observadas *in vivo*. Por lo tanto es muy posible que la sensibilidad *in vitro* de los leucocitos de la sangre periférica sea semejante a su sensibilidad *in vivo*.

150. Bender llegó a esta conclusión después de efectuar comparaciones entre la reacción de los cromosomas de las células de la médula ósea[151] y la de las células del epitelio córneo[226] del criceto chino y, más particularmente, entre las irradiaciones *in vivo* de células de la médula ósea del mono araña (*Ateles* spp.) y la exposición *in vitro* de células renales en cultivo continuo de la misma especie[12].

151. Cabría esperar que la irradiación *in vitro* de sangre entera humana fresca, a diferencia de la irradiación de cepas de cultivo establecidas de células humanas, se asemejara mucho a la irradiación de dichas células mientras circulan en el sistema sanguíneo periférico. Hasta el momento hay muy poca información directa sobre este punto[227].

152. Coinciden con esta suposición los recientes estudios inéditos, de carácter preliminar, realizados por Cleminger[228] con conejos. En estos trabajos se expuso sangre extraída de los animales a una dosis total de rayos gamma de Co^{60} de 300 ó 500 rads, tras lo cual se aplicó una u otra de dichas dosis a los propios animales. Se observó que para ambas dosis el número de aberraciones en las células sanguíneas irradiadas *in vitro* y en células sanguíneas muestreadas diez minutos después de la irradiación corporal total eran muy similares.

153. En los estudios de irradiación del hombre *in vivo*, se ha reunido una cantidad considerable de datos sobre el número de aberraciones producidas en los linfocitos de la sangre periférica de personas irradiadas, aunque muchos de estos datos, como sucede con gran parte de los trabajos *in vitro*, proceden de cultivos mantenidos durante 72 horas o más. Dado que las condiciones de la irradiación *in vivo* son tan diversas y que la información obtenida es tan variada, se examinarán los estudios *in vivo* por separado conforme al tipo de irradiación.

B. Estudios *in vitro*

1. *Rayos X y rayos gamma*

154. Catorce grupos de investigadores han obtenido datos sobre las reacciones a las dosis en estudios sobre irradiación *in vitro* con rayos X de leucocitos de sangre periférica. Estos datos aparecen en 23 publicaciones distintas[34, 35, 125, 137, 138, 140, 156, 211, 229-238], de las cuales sólo trece proporcionan datos sobre células cultivadas durante menos de 54 horas. Al evaluar estos datos, deben tenerse en cuenta por lo menos tres diferencias importantes en las condiciones experimentales, a saber: *a*) el uso de diferentes tiempos de cultivo, *b*) la irradiación de sangre entera antes del cultivo en lugar de la irradiación de sangre en cultivo, y *c*) el uso de diferentes calidades de rayos X.

155. En los datos originales de Bell y Baker[140], tanto las pérdidas terminales como las aberraciones por canje aumentaban aproximadamente en relación lineal con el aumento de la dosis de rayos X, y el número de aberraciones por canje dependía de la intensidad de la dosis. Por ejemplo, a 200 roentgens, se registraron 2,1 canjes/célula cuando la intensidad era de 160 roentgens/min, pero sólo 1,0 canjes/célula cuando la intensidad era de 1,6 roentgens/min. Sin embargo, en estos experimentos las células habían sido cultivadas durante 100 horas y, además, en algunos de los experimentos las células habían sido irradiadas varias veces después de la iniciación del cultivo. Por consiguiente, no puede sacarse ninguna conclusión firme sobre la relación entre la reacción y la dosis sobre la base de estos datos.

156. Los datos de Bender y colaboradores[125, 229] fueron obtenidos irradiando sangre entera con dosis de hasta 200 roentgens (rayos X de 250 KV, CSA 2 mm Cu) y cultivando leucocitos separados empleando la técnica de la costra flogística. En el laboratorio de Bender las células se muestrearon a las 72 horas, de manera que el número de aberraciones registrado puede subestimar la cifra real. Se han dado los coeficientes de producción de aberraciones expresados en los siguientes términos: número de aberraciones por célula-roentgen, para el caso de las pérdidas, y número de aberraciones por célula-roentgen al cuadrado para el caso de los dicéntricos y anillos. En dos experimentos se obtuvieron valores de 0,9 y $1,1 \times 10^{-3}$ pérdidas por célula-roentgen y de 5,2 y 6,0 x 10^{-6} dicéntricos + anillos por célula-roentgen al cuadrado.

157. Se ha sostenido[156-211] que los datos de Bender sobre dicéntricos + anillos encajan mejor en la relación $y = kD^{1,4}$ y no en $y = kD^2$, donde y = número de aberraciones, k = una constante y D = dosis. Un punto muy importante en estos datos es el hecho de que en el primer experimento de Bender y Gooch un grupo de células fue cultivado durante 54 horas además de los grupos paralelos cultivados durante 72 horas. En el cultivo de 54 horas el número de aberraciones fue 50% más alto que en las células análogamente irradiadas cultivadas durante 72 horas. Esto concuerda con la expectativa expresada más arriba en el sentido de que el coeficiente de producción de aberraciones obtenido con las muestras cultivadas durante 72 horas puede ser demasiado bajo.

158. Kelly y Brown[137] irradiaron sangre entera (rayos X de 200 kV, CSA 1,5 mm Cu) y cultivaron leucocitos separados durante períodos que oscilaban entre 70 y 96 horas después de la exposición a dosis de entre 100 y 1.600 roentgens. Los datos fueron analizados según la ecuación $y = kD^2$, pero los resultados no fueron uniformes. En toda la gama de dosis el coeficiente correspondiente al número de dicéntricos fue de $0,9 \times 10^{-6}$ por célula-roentgen al cuadrado y considerablemente inferior al obtenido por Bender y colaboradores. Sin embargo, si se omitían los datos obtenidos con dosis superiores a 200 roentgens se obtenía un coeficiente de $5,6 \times 10^{-6}$ por célula-roentgen al cuadrado es decir, similar al obtenido por Bender. Evidentemente, el tiempo de cultivo desempeñó un papel muy importante en estos experimentos, y no se puede sacar ninguna conclusión firme acerca de la relación entre la dosis y el número de aberraciones sobre la base de estos datos.

159. Los datos originales de Norman y colaboradores[239] se obtuvieron con linfocitos que fueron irradiados en sangre entera (rayos X de 100 kV a 1,9 MeV) y luego cultivados, después de ser separados por centrifugación, durante períodos que variaban entre 72 y 90 horas. Se emplearon dosis de hasta 1.200 rads y la intensidad de la dosis varió entre 10 y 200 rads por minuto. No se observó ningún efecto de la intensidad de la dosis, y se obtuvo un coeficiente de producción de dicéntricos de $2,7 \times 10^{-6}$ por célula-roentgen al cuadrado. Los datos sobre dicéntricos encuadraron muy bien dentro de la ecuación $y = kD^2$ y los coeficientes obtenidos con estos datos son aproximadamente iguales a la mitad de los obtenidos por el grupo de Bender. No se observaron diferencias significativas entre los efectos de rayos X de calidad diferente.

160. En las publicaciones más recientes del grupo de Norman[34, 240], se informa sobre experimentos en los que se hicieron cultivos de células de 50 horas de duración además de los de 72 horas, y se emplearon dosis de hasta 5.000 rads. En estos experimentos se observaron más aberraciones en las células cultivadas durante 50 horas, y el coeficiente de dicéntricos y anillos en estos cultivos más cortos fue de $5,7 \times 10^{-6}$ por célula-roentgen al cuadrado, o sea casi idéntico al obtenido por Bender y colaboradores. Estos datos se obtuvieron con rayos X de un acelerador lineal que proporcionaba una energía fotónica media de 1,9 MeV, y cabe notar que los datos de Bender se obtuvieron con radiación X de 240 kVp[241], que es más eficaz.

161. En sus trabajos con células *in vitro*, Visfeldt[242] ha usado sólo tres niveles de dosis de hasta 200 rads de radiación gamma de Co^{60} y obtenido rendimientos de aberraciones superiores a los obtenidos por Norman y colaboradores y Bender y colaboradores. En los experimentos de Visfeldt, los leucocitos eran separados sin recurrir a la centrifugación, y se irradiaban cultivos y no muestras de sangre entera. Las células eran muestreadas después de 48 horas de cultivo, y es interesante observar que estos datos de cultivos irradiados con rayos gamma se acercan a los altos rendimientos obtenidos irradiando microcultivos de sangre entera con rayos X. También importa señalar aquí que la EBR para la producción de aberraciones cromosómicas es de

aproximadamente 0,8 para los rayos gamma de Co^{60} en relación con los rayos X de 250 kV[243, 244].

162. Mouriquand y colaboradores[138] irradiaron con raylos X (160 kV, 7,5 mA, 100 r/min) leucocitos separados (sedimentación gravimétrica) en suero autólogo antes del cultivo y extrajeron muestras de las células 72 horas después. El número de aberraciones dicéntricas obtenido por estos investigadores es superior (coeficiente de 8,2 10^{-6} por célula-R^2) a los obtenidos por otros autores que irradiaron sangre entera. Los datos de Mouriquand y colaboradores[138] se obtuvieron, con toda probabilidad, con una mezcla de células de primera y segunda división y sus rendimientos, que se acercan mucho a los obtenidos en microcultivos irradiados con rayos X y muestreados a las 72 horas[115], son alrededor del 25% inferiores a los obtenidos en microcultivos muestreados a las 54 horas.

163. Evans[56, 211, 212] ha publicado datos (cinco experimentos) sobre la irradiación con rayos X (250 kV, CSA 1,2 mm Cu) de sangre entera antes del cultivo o durante el mismo, empleando dosis de hasta 460 rads e intensidades de dosis que oscilaban entre 17,5 y 230,5 rad/min. Estos experimentos difieren de los otros en que se emplearon microcultivos de sangre entera. Las células fueron muestreadas a las 54 horas y no se observaron diferencias entre los cultivos expuestos a diferentes intensidades de dosis. En estos experimentos las aberraciones dicéntricas y anulares no aumentan según el cuadrado de la dosis, pero encajan en la ecuación $y = kD^{1,2}$. En análisis del conjunto de los datos de todos los experimentos como una relación cuadrática, es decir que $y = k + \alpha D + \beta D^2$ da $\alpha = 3{,}42 \times 10^{-3}$ y $\beta = 3{,}5 \times 10^{-6}$.

164. Bajerska y Liniecki[231] han dado cuenta recientemente de experimentos con cultivos irradiados con rayos X (180 kV con filtración de 1,05 ó 1,8 mm de Cu) y han obtenido resultados algo semejantes a los de Evans. En estos experimentos, en que se usó una gama de dosis de hasta 415 rads aplicados a intensidades de dosis de alrededor de 100 rads por minuto, la ecuación que mejor se ajusta a los números de aberraciones dicéntricas es $y = kD^{1,3}$, y los números totales son parecidos a los comunicados en otras publicaciones sobre cultivos irradiados con rayos X (figura 4).

165. Hasta hace muy poco los datos sobre irradiación con rayos X *in vitro* parecían muy confusos. Dentro de cada laboratorio se obtenían resultados congruentes y repetibles, pero había poca uniformidad entre los diferentes laboratorios en cuanto a la forma de la relación entre número de aberraciones y dosis. Sin embargo, ciertos datos experimentales obtenidos recientemente han mejorado notablemente la situación, sobre todo si se consideran por separado los datos obtenidos con técnicas diferentes y radiaciones de calidad diferente.

166. Los estudios de varios investigadores han demostrado claramente que los rayos X de 2 MeV son menos eficaces que los rayos X de 180-300 kVp, y que la EBR es de 0,8[232, 234-236] cuando se hacen comparaciones entre muestras sometidas a un mismo tratamiento con respecto a técnica de irradiación y tiempo de muestreo del cultivo. Los datos de Sasaki[234] sobre la relación entre dosis y reacción en el caso de dicéntricos + anillos con radiaciones de calidad diferente pueden verse en la figura 5. Estos datos se obtuvieron empleando sangre entera cultivada durante 50 horas

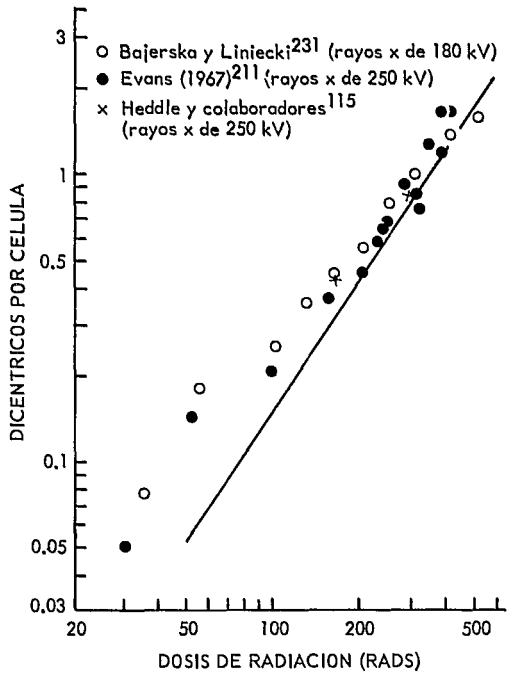


Figura 4. Relación dosis-efecto para las aberraciones dicéntricas (irradiación con rayos X de 180 y 250 kV *después* de la estimulación con FH)[a]

[a] Se irradió con rayos X sangre entera *en cultivo*. Los cultivos se mantuvieron a 37° C durante períodos de 50 a 54 horas. La curva de regresión se ajustó a los datos obtenidos a partir de células sanguíneas irradiadas con rayos X de 180 kV *antes* del cultivo (figura 8).

antes del muestreo. Las constantes y exponentes de dosis para las curvas ajustadas son los siguientes: rayos X de 1,9 MeV y de 1,5 MeV, $y = 8{,}50\ 10^{-6}\ D^{1,94}$; rayos gamma de cobalto 60, $y = 25{,}5\ 10^{-6}\ D^{1,78}$; rayos X de 200 kV (CSA 1 mm Cu), $y = 81{,}14\ 10^{-6}\ D^{1,66}$; neutrones rápidos de 14,1 MeV T(d,n), $y = 1.039\ 10^{-6}\ D^{1,24}$. La relación D^2 para los rayos X de 1,9 MeV confirma los estudios hechos antes[34, 240] con radiaciones de esta calidad.

167. Los datos de Sasaki sobre los rayos gamma de cobalto 60 son muy semejantes, en cuanto a número absoluto de dicéntricos y en cuanto a cinética de la dosis, a los datos obtenidos recientemente con estas radiaciones, y en condiciones de cultivo semejantes, por Sevankayev y Bochkov[237] (figura 6). No obstante, estas dos series de datos difieren de los de Visfeldt[242] y de algunos datos recientes de Scott y colaboradores[234]. En estos últimos estudios, las células se muestrearon después de un período de cultivo que varió entre 48 y 54 horas, pero se irradiaron los propios cultivos (células estimuladas) y no la sangre entera recién sacada (células no estimuladas). En este contexto, es interesante señalar que todos los datos sobre cultivos irradiados con rayos X o rayos gamma dan exponentes de dosis inferiores a los que dan los datos sobre sangre entera irradiada, y que la diferencia se debe principalmente a la producción de números superiores de aberraciones con dosis bajas en los cultivos irradiados (figuras 4 y 7).

168. Los datos obtenidos recientemente en cinco laboratorios sobre número de aberraciones dicéntricas en células irradiadas en sangre entera antes del cultivo por un período de hasta 54 horas, con rayos X de kilovoltaje máximo que iba de 180 kV a 300 kV, dan resultados congruentes. Estos datos pueden verse en la figura 8, y la pendiente de la curva ajustada da un

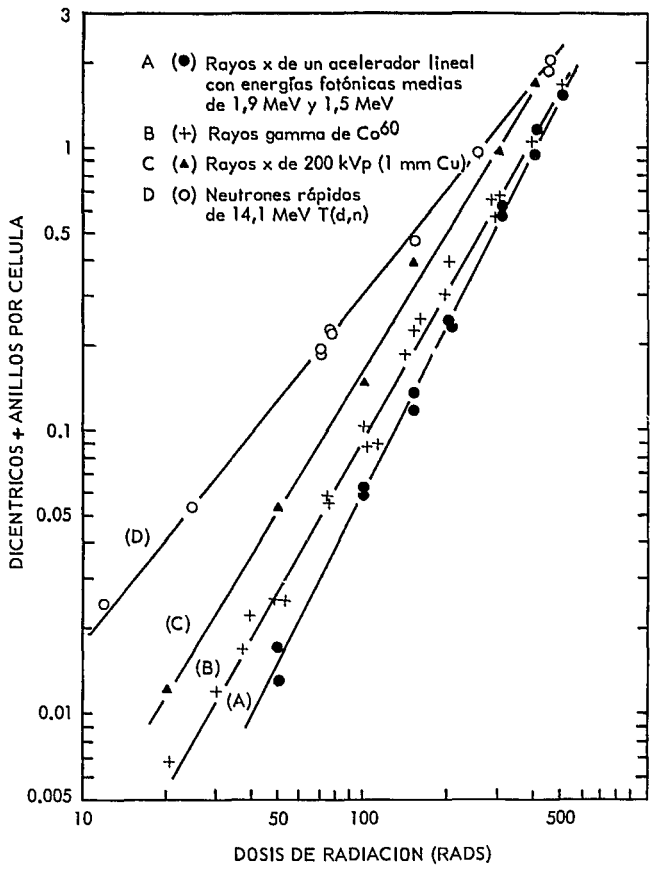


Figura 5. Relación dosis-reacción para dicéntricos más anillos con radiaciones de diferente calidad[a]

[a] Las células fueron irradiadas *antes* del cultivo, que se mantuvo durante 50 horas[234].

exponente de dosis de 1,53. Los números de aberraciones de estas cinco series de datos son superiores a los comunicados por autores que usaron períodos de cultivo más largos. Para permitir la comparación, algunos de estos últimos datos se representan en la figura 9.

169. Por consiguiente, parecería que, en el caso de la sangre entera irradiada muestreada después de 54 horas en cultivo o menos, las aberraciones de intercambio inducidas por rayos X de alta energía son principalmente consecuencia de la interacción entre dos lesiones producidas por trayectorias independientes. No obstante, en la misma gama de número de aberraciones (hasta alrededor de dos dicéntricos por célula), una parte significativa de las aberraciones de canje producidas por rayos X ordinarios (de 150-300 kVp) son resultado de la interacción entre dos lesiones producidas por una sola trayectoria. La importancia de esta contribución de una sola trayectoria disminuye, por supuesto, a medida que aumenta el nivel de la dosis.

170. A pesar de la concordancia excelente que existe entre las series de datos obtenidas recientemente en forma independiente en diversos laboratorios, la diferencia de reacción, particularmente con dosis bajas, entre cultivos irradiados y sangre entera irradiada requiere más investigación.

2. *Neutrones rápidos*

171. Tres grupos de investigadores, uno en los Estados Unidos, otro en el Reino Unido y otro en el Japón, han publicado datos sobre la relación dosis-reacción en leucocitos de la sangre periférica expuestos a neutrones rápidos *in vitro*.

172. En los Estados Unidos, Gooch y colaboradores[229] irradiaron sangre entera con neutrones rápidos de 14,1 MeV DT y 2,5 MeV DD con dosis de hasta 200 rads y los leucocitos separados fueron cultivados durante 72 horas antes de determinarse el número de aberraciones provocadas. Con una dosis de neutrones de 14,1 MeV administrada a razón de 6 rads por minuto, se encontró que las "rupturas cromosómicas" (¿pérdidas terminales + pérdidas intercalares?) aumentaban con la dosis en proporción ligeramente superior a la primera potencia de la dosis y que los dicéntricos más los anillos aumentaban aproximadamente como el cuadrado de la dosis (aparentemente la mejor aproximación a la ecuación $y = kD^n$ para dicéntricos + anillos da un valor[245] de $n = 1{,}42$). El coeficiente de producción de aberraciones fue de $2{,}0 \times 10^{-3}$ pérdidas por célula-rad en las pérdidas y de $12{,}1 \times 10^{-6}$ aberraciones por célula-rad al cuadrado en los dicéntricos y anillos.

173. Se ha sostenido[156, 211] que el carácter curvilíneo de estos datos sobre dicéntricos y anillos obtenidos con neutrones de 14,1 MeV podría haber resultado de muestrear predominantemente células de segunda y tercera división al aplicar dosis bajas y de la presencia de una proporción creciente de células de primera división al aumentar la dosis en virtud de la demora de la mitosis. No hay información directa sobre esta posibilidad, pero los experimentos anteriores en que se empleó este tipo de radiación para inducir aberraciones cromosómicas en células vegetales han indicado siempre que todos los tipos de aberración aumentan aproximadamente en relación lineal con el aumento de la dosis[246-249]. No obstante, es importante señalar que, en los estudios más recientes hechos por Sasaki[234] en el Japón, usando neutrones de 14,1 MeV pero con células muestreadas después de un cultivo de 50 horas, se obtuvo un exponente de dosis para aberraciones dicéntricas de 1,24.

174. Gooch y colaboradores[229] compararon sus datos obtenidos con neutrones rápidos de 14 MeV con los correspondientes a rayos X de 250 kV y obtuvieron para los neutrones una EBR de 2 aproximadamente. Los datos preliminares con neutrones de 2,5 MeV DD produjeron una reacción lineal a la dosis en todos los tipos de aberración y una EBR de 4 a 5 aproximadamente en el caso de las pérdidas. Es interesante observar aquí que estos autores calcularon una EBR a partir de la exposición *in vivo* de tres hombres a neutrones del espectro de fisión en un accidente de criticidad. Estas estimaciones se realizaron después de hacer ciertas suposiciones, y se obtuvo un valor de la EBR del orden de 5 (figura 10).

175. Scott y colaboradores[245] en el Reino Unido expusieron sangre entera a neutrones rápidos de una energía media de 0,7 MeV empleando dosis de hasta 150 rads. Las células fueron irradiadas antes o después de ser introducidas en microcultivos de sangre entera. Se hicieron irradiaciones continuas durante períodos de hasta 24 horas, con intensidades de dosis de 6,75 rads por hora y 3,41 rads por hora y exposiciones breves a una intensidad de dosis aproximadamente mil veces superior de 50 rads por minuto. No se encontraron diferencias de eficacia entre las exposiciones crónicas y las agudas y en ambos casos todos los tipos de aberración aumentaron linealmente con el aumento de la dosis de

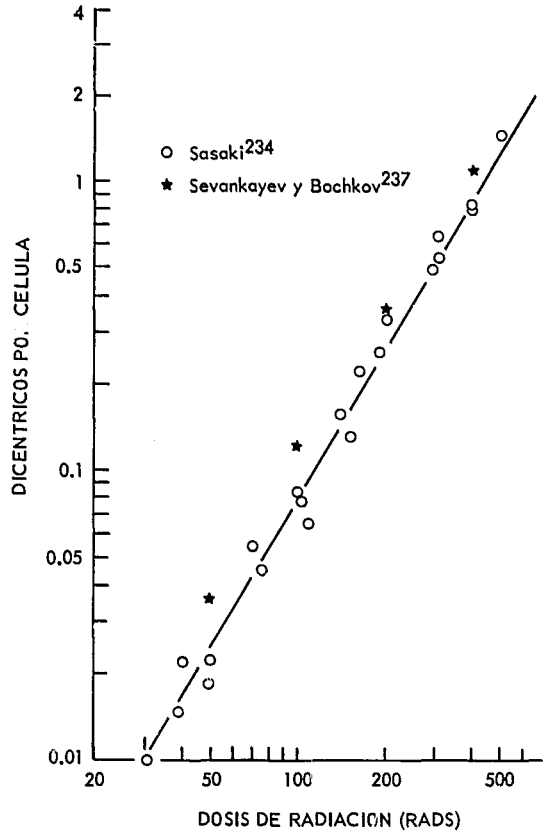


Figura 6. Relación dosis-efecto para las aberraciones dicéntricas (irradiación con rayos gamma de Co^{60} antes de la estimulación con FHA)[a]

[a] Se irradió sangre entera *antes* del cultivo, que se mantuvo durante un período de 50 a 54 horas.

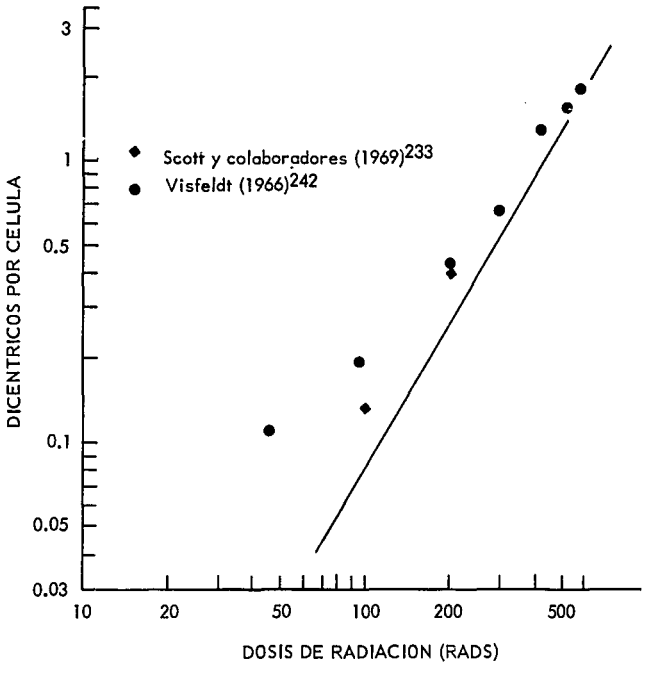


Figura 7. Relación dosis-efecto para las aberraciones dicéntricas (irradiación con rayos gamma de Co^{60} *después* de la estimulación con FHA)[a]

[a] Se irradió sangre entera *en cultivo*. Los cultivos se mantuvieron a 37° C durante un período de 48 a 50 horas. La curva de regresión se ajustó a los datos obtenidos a partir de células sanguíneas irradiadas con rayos gamma de Co^{60} *antes* del cultivo (figura 6).

neutrones. Comparándolos con los datos sobre rayos X de 250 kV (dosis de hasta 500 rads) se obtiene para estos neutrones de fisión de 0,7 MeV una EBR de 3 aproximadamente (figura 10).

176. En dos de los cinco grupos de datos sobre la reacción a la dosis de neutrones de 0,7 MeV se observaron ciertos indicios de saturación en el rendimiento de aberraciones con dosis de más de 100 rads en los experimentos con bajas intensidades de dosis crónicas. En estos dos experimentos los datos también indicaron un mayor rendimiento (hasta un máximo de un 10 a un 20% superior) en las células irradiadas mientras se encontraban en la fase G_1 en cultivo (es decir, células de la sangre estimuladas con FHA) a diferencia de las irradiadas antes del cultivo (es decir, sangre no estimulada). Ya se ha hablado de la posibilidad de que existan diferencias en la reacción a la irradiación entre las células estimuladas y las células no estimuladas (párr. 171).

177. Se ha sugerido que el efecto de saturación podía ser resultado de una pérdida selectiva de células dañadas debida a la "muerte interfásica" en las condiciones de irradiación continua en cultivo. Esta posibilidad plantea nuevamente la cuestión de la pérdida selectiva de células tanto antes del cultivo como durante el mismo. Es interesante notar aquí que paralelamente a los mayores rendimientos de aberraciones inducidas con rayos X observados por Scott y colaboradores en relación con los registrados por Gooch y colaboradores, se observa una diferencia semejante pero más pronunciada en la misma dirección con respecto a los datos sobre neutrones. Naturalmente parte de esta diferencia debe ser resultado de la diferencia en los períodos de cultivo

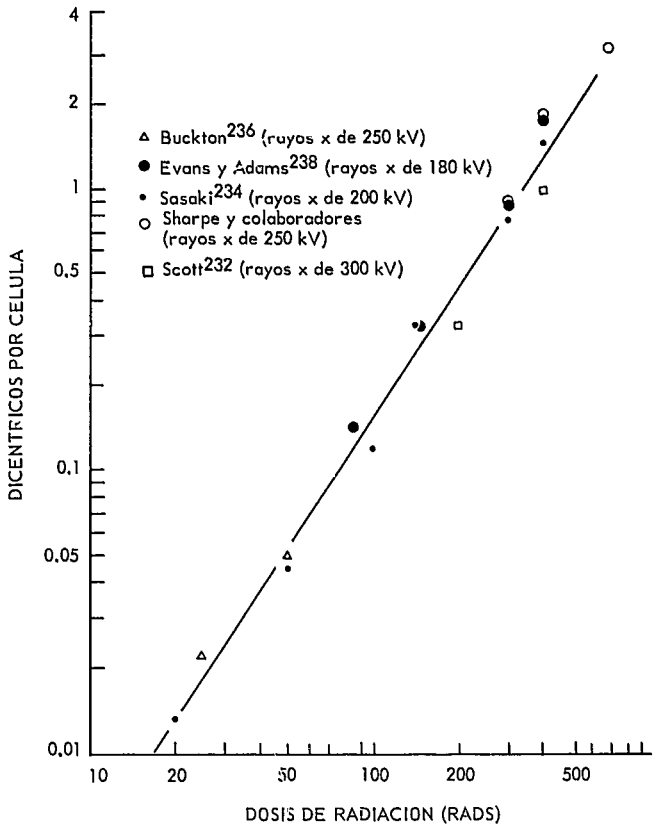


Figura 8. Relación dosis-reacción para las aberraciones dicéntricas (irradiación con rayos X de 180-300 kV *antes* de la estimulación con FHA)[a]

[a] Se irradió con rayos X sangre entera *antes* del cultivo, que se mantuvo durante un período de 50 a 54 horas.

y en la calidad de la radiación. La diferencia es tal que a niveles de dosis equivalentes, el número de dicéntricos y anillos con neutrones de 0,7 MeV es alrededor de 10 veces superior al obtenido con neutrones de 14,1 MeV (figura 10). Es necesario sin duda proseguir estas investigaciones.

3. *La variación de la reacción entre muestras de sangre sacadas de diferentes individuos*

178. Tal vez el único elemento en que hay concordancia entre los diversos laboratorios que han efectuado estudios *in vitro* es el resultado de que la variación de la reacción *in vitro* de células sanguíneas procedentes de diferentes dadores adultos de ambos sexos es muy pequeña[125, 131, 143, 229, 250]. El grupo de Oak Ridge ha empleado cinco dadores y ha presentado datos en dos publicaciones[125, 229]. En ningún caso hubo diferencias significativas entre las células procedentes de diferentes dadores en su reacción al mismo nivel de dosis de radiación.

179. En los estudios de Harwell[250] se emplearon siete dadores y todos produjeron rendimientos de aberraciones muy semejantes al ser expuestos a dosis semejantes. Además, se emplearon las células de un dador en gran parte de la labor sobre la reacción a la dosis de rayos X y, por consiguiente, se muestrearon células en diversos momentos a lo largo de un período de tres años. Durante todo este período no hubo cambio significativo en el número de aberraciones para una dosis determinada[211].

180. En investigaciones hechas recientemente en la Unión Soviética[251, 252] se ha observado que el número de aberraciones cromosómicas inducidas con rayos X en los linfocitos de la sangre periférica irradiados *in vitro* puede ser ligeramente más alto en células tomadas de niños y de ancianos que en células tomadas de otros adultos sanos. Sin embargo, Migeon y Merz[253] habían comunicado antes que no había diferencias significativas entre la reacción de los linfocitos de niños y la de los linfocitos de adultos. Bochkov y colaboradores[254], en un estudio de 59 individuos, comunicaron que se había observado una influencia de la edad sobre la frecuencia de reorganizaciones estructurales espontáneas en estos individuos. Evidentemente, la posibilidad de que la edad del dador influya sobre la reacción a las radiaciones merece más estudio.

181. Los estudios de células vegetales y animales[17, 255] han indicado que en una especie determinada la presencia de un cromosoma adicional o de varios cromosomas adicionales por encima de la dotación diploide normal ocasiona un aumento de la frecuencia de aberraciones en estas células. Por consiguiente, la frecuencia de aberraciones inducida con un nivel de dosis determinado está estrechamente correlacionada con el número de cromosomas así como con el tamaño y la morfología de los cromosomas[255].

182. En virtud de la disparidad de tamaño entre el cromosoma X y el cromosoma Y en el hombre[256], podría esperarse que con una dosis determinada la frecuencia de aberraciones cromosómicas en mujeres normales fuera muy ligeramente superior a la frecuencia de aberraciones en varones normales. Esta diferencia, sumamente pequeña, que cabe prever entre los sexos todavía no se ha demostrado, pero tres grupos de investigadores[143, 145, 257] han comunicado, en concordancia con esta expectativa, un pequeño aumento del número

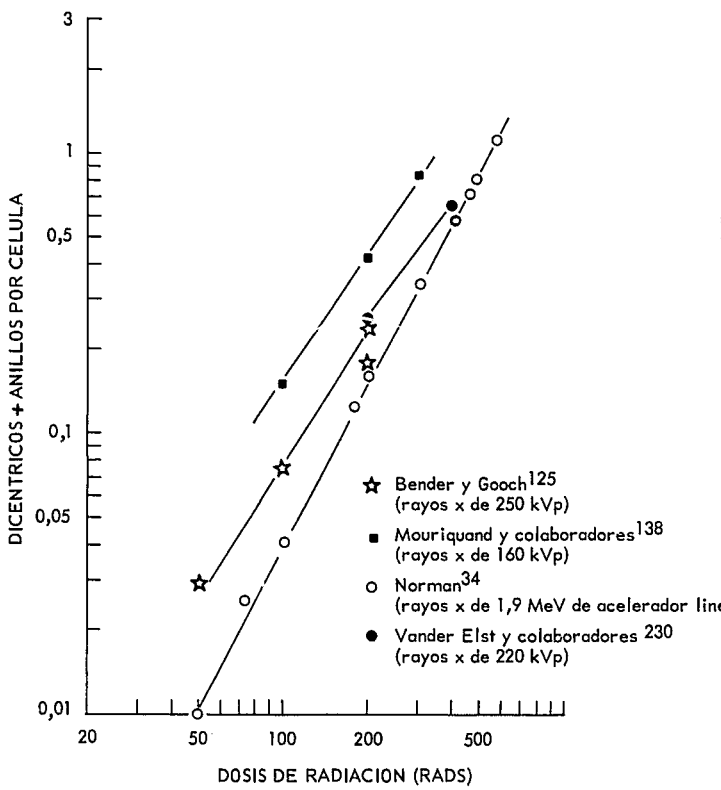


Figura 9. Relación dosis-reacción para dicéntricos más anillos[a]

[a] Se irradiaron las células con rayos X de diversas clases *antes* del cultivo, que se mantuvo a 37° C durante *72 horas*.

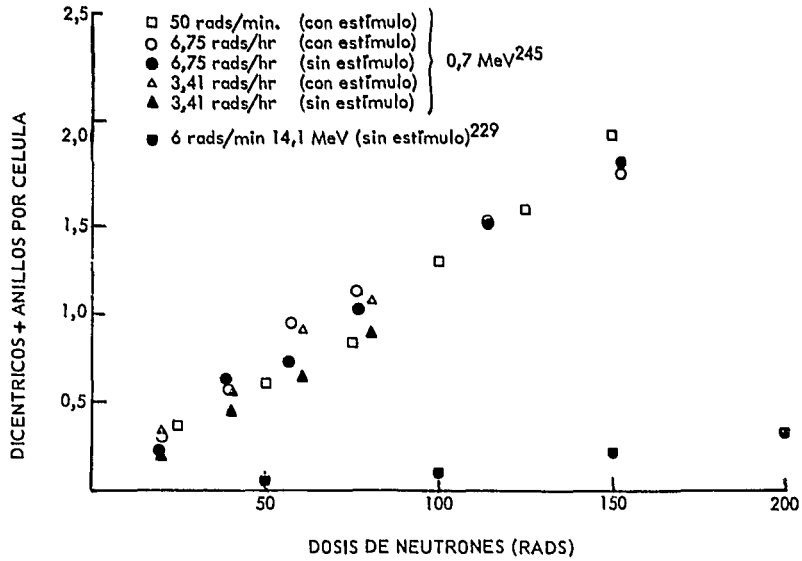


Figura 10. Reacción a dosis de irradiación con neutrones rápidos *in vitro*[245]

de aberraciones en los leucocitos irradiados con rayos X *in vitro* procedentes de individuos con trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down) en comparación con los de individuos normales.

183. La constancia entre individuos y en un mismo individuo, durante un período de varios años, en la reacción de sus células sanguíneas a la irradiación *in vitro* es alentadora. No obstante, debe destacarse especialmente que el número de los dadores que se han comparado hasta la fecha es extremadamente pequeño. Teniendo en cuenta la influencia de la edad y del sexo en la aneuploidia (párrafo 78), se necesita evidentemente más información procedente de un número mayor de dadores de ambos sexos que abarquen una amplia gama de edades. Estos estudios se están realizando actualmente en varios laboratorios.

C. Estudios *in vivo*

184. En los estudios de carácter cuantitativo sobre las aberraciones inducidas *in vivo* se hace frente a varias dificultades adicionales, además de las que se examinan en relación con los trabajos *in vitro*. Dichas dificultades se examinarán en detalle en la presente sección, así como en los párrafos 341 a 343. No obstante, no puede iniciarse un examen de los datos relativos a la irradiación *in vivo* sin subrayar que todos los trabajos *in vivo* entrañan necesariamente dificultades relacionadas con la dosimetría física y el muestreo biológico. Por ejemplo, muchos estudios se han hecho con irradiación corporal parcial, y se han empleado diversas calidades de radiación. En tales casos, puede suceder que los cálculos de la dosis absorbida no sean de gran valor y, de hecho, aun en el caso de la llamada "irradiación corporal total uniforme" se presentan dificultades por causa de la falta de uniformidad de la dosis absorbida. La distribución, la duración de la vida y la movilidad del linfocito pequeño en el organismo plantean problemas de muestreo. Por lo tanto, es preciso tener presentes estas dificultades durante la consideración de los párrafos que siguen.

1. *Irradiación con fines médicos*

185. Se ha registrado cierto número de casos en que se ha observado un aumento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas propiamente dichas en los leucocitos de la sangre periférica de individuos después de su exposición a rayos X con fines diagnósticos. Aunque hasta la fecha todas las observaciones se han hecho en cultivos de 72 horas o más (y por lo tanto algunas de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas observadas podrían haber derivado de la duplicación de aberraciones cromatídicas producidas en el cultivo; párrafos 67 y 93), los datos de testigos, en los casos en que existen, también se obtuvieron con cultivos de duración semejante. Por lo tanto, los aumentos deben ser realmente consecuencia de la irradiación.

186. Stewart y Sanderson[258] fueron los primeros en observar un posible efecto de los rayos X aplicados con fines diagnósticos en la inducción de aberraciones cuando comunicaron la presencia de dos células que contenían un dicéntrico, de un total de 31 células contadas en un paciente que presentaba el síndrome de Klinefelter. Este paciente había sido sometido a un estudio del esqueleto que había incluido una dosis cutánea de menos de 2 rads de rayos X de 60 kV y se le habían sacado muestras de sangre 8 horas después de la irradiación. Observaciones inéditas[259, 260] respecto del número de aberraciones espontáneas en pacientes con el síndrome de Klinefelter a quienes no se han aplicado rayos X con fines diagnósticos poco antes del estudio, han indicado que el número de aberraciones espontáneas en estos individuos no es superior al que se registra en individuos normales (cuadro I).

187. Observaciones semejantes a las de Stewart hicieron Conen y colaboradores[261, 262], quienes encontraron dos aberraciones dicéntricas en 121 células sanguíneas de un niño pequeño examinado una semana después de una serie de exposiciones con fines diagnósticos a los rayos X, que totalizaron una dosis de 0,8 rads. Bloom y Tjio[263] no detectaron ninguna aberración dicéntrica en las células sanguíneas de seis pacientes a quienes se habían hecho radiografías torácicas con exposiciones que oscilaban entre 20 y 80 milirroentgens, pero se observaron 4 aberraciones dicéntricas en 300 células procedentes de cinco pacientes que habían sido objeto de un examen fluoroscópico del tracto gastrointestinal. Estos cinco pacientes fueron expuestos a dosis que oscilaban entre 12 y 35 roentgens y las muestras de sangre se tomaron en todos los casos 30 minutos después de la irradiación.

188. Otros indicios de lo que parece ser un aumento

significativo del número de aberraciones se encuentran en los datos de Court Brown[264] sobre pacientes con espondilitis anquilosante que habían recibido rayos X con fines diagnósticos (columnas *b* y *c* del cuadro I). Además, Sasaki y colaboradores[265] han comunicado que en un examen de más de 7.000 células tomadas de un total de 11 individuos, sólo se encontraron dicéntricos en un hombre que había sido objeto de varios exámenes radiológicos de la región lumbar de la columna vertebral unos cinco años antes.

189. Estas observaciones sugieren que la irradiación de parte del cuerpo con una dosis muy baja de rayos X de kilovoltaje bajo (diagnóstico) es capaz de inducir una frecuencia detectable de aberraciones cromosómicas propiamente dichas. El hecho de que puedan detectarse los efectos de dosis tan pequeñas de rayos X es consecuencia, primero, de la sensibilidad relativamente alta de los leucocitos de la sangre periférica humana a la radioinducción de daño cromosómico y, segundo, de la frecuencia sumamente baja de las aberraciones cromosómicas propiamente dichas en individuos no expuestos a radiaciones ionizantes.

190. Más recientemente se ha recibido información sobre pacientes tratados con *Thorotrast*, una suspensión coloidal estabilizada de bióxido de torio 232. El *Thorotrast* es absorbido por las células reticuloendoteliales y se deposita en el hígado y el bazo y, en menor grado, en médula ósea y los ganglios linfáticos. Sólo se excretan cantidades muy pequeñas, de manera que estos tejidos quedan sometidos a una irradiación continua, gran parte de la cual procede de partículas alfa densamente ionizantes.

191. Ishihara y Kumatori[182, 266] comunicaron que podía observarse un número de aberraciones significativo en los leucocitos de la sangre de personas que habían recibido inyecciones de *Thorotrast* unos 25 años antes de la observación. Se calcularon las cargas corporales residuales de estas personas mediante un recuento de todo el organismo, pero no se encontró ninguna correlación definida entre la carga corporal y el número de aberraciones[267]. Análogamente Buckton y colaboradores[224], en un estudio citogenético de 36 pacientes que habían recibido inyecciones intraarteriales de *Thorotrast* entre 11 y 31 años antes del estudio, comunicaron un aumento marcado del número de aberraciones en los leucocitos de estos pacientes en comparación con los de testigos. En este último estudio, las células se cultivaron durante períodos que oscilaron entre 48 y 52 horas, y se comprobó que el 9,2% de las células contenían aberraciones inestables (asimétricas) y el 5,7% aberraciones estables (simétricas). Es interesante observar que en este trabajo se encontró una frecuencia muy alta de aberraciones tricéntricas (3,8 por cada 100 células) y que muchas células contenían más de una aberración. Esta alta frecuencia de aberraciones en células dañadas es típica del daño inducido por radiaciones de alta TLE, como las partículas alfa del torio.

192. Los altos rendimientos de aberraciones obtenidos por Buckton y colaboradores[224] en sus pacientes tratados con *Thorotrast* son considerablemente superiores a los rendimientos obtenidos por estos autores[16] con pacientes expuestos a una dosis corporal total de 50 rads de rayos X o a una dosis corporal parcial de 300 rads. Sin embargo, en la investigación de los pacientes tratados con *Thorotrast*, aunque se conocían el volumen de *Thorotrast* administrado y el intervalo transcurrido entre el tratamiento y la observación, no pudo demostrarse ninguna relación entre estos parámetros y el número de aberraciones.

193. Fischer y colaboradores[179, 268] examinaron células sanguíneas procedentes de 20 individuos que habían recibido *Thorotrast* entre 19 y 27 años antes del muestreo, y estimaron la carga corporal residual en estos pacientes mediante recuentos en todo el cuerpo. Diecinueve de estos casos presentaban un aumento significativo de las frecuencias de aberraciones por encima del nivel general; el único caso que no lo presentaba había recibido una pielografía retrógrada y retenido así poca radiactividad, como lo confirmaba la carga corporal extremadamente baja registrada por el contador en todo el cuerpo.

194. En esta investigación se observó que a medida que aumentaba la cantidad de *Thorotrast* (estimada a partir del recuento de rayos gamma en todo en cuerpo), aumentaba la cantidad de daño cromosómico y había una correlación lineal significativa entre estos parámetros cuando los datos se ponderaban según el intervalo transcurrido entre la administración y la observación. No obstante, debe señalarse que hay varias dificultades para evaluar estas relaciones dosis-reacción, ya que existe considerable variación en la distribución del *Thorotrast* dentro del sistema reticuloendotelial[224] y las estimaciones de la dosis procedente del torio y de los productos de su desintegración basadas en mediciones de rayos gamma exigen tener en cuenta la autoabsorción de los rayos alfa, lo cual es particularmente importante si el torio no está distribuido uniformemente. En vista de estas dificultades de la dosimetría física, y como en la investigación de Fischer y colaboradores[179] los leucocitos se cultivaron durante 72 horas, es difícil obtener coeficientes significativos de producción de aberraciones.

195. Desde la publicación del trabajo original de Tough y colaboradores[15], quienes comunicaron la existencia de grandes lesiones cromosómicas en células procedentes de cultivos de sangre de dos pacientes de espondilitis anquilosante que habían sido tratados con rayos X, han aparecido varias publicaciones relativas a las aberraciones inducidas en pacientes sometidos a radioterapia. La mayor parte de esta labor se ha ocupado de aspectos de la inducción de aberraciones (tales como la cuestión de la longevidad del linfocito pequeño; párrafos 252-263) distintos de la correlación cuantitativa entre el daño cromosómico inducido y la dosis absorbida. No obstante, se ha obtenido un número limitado de datos sobre la reacción a la dosis *in vivo* y cabe esperar que estos datos aumenten en el futuro próximo.

196. Norman y colaboradores[239] obtuvieron una cantidad limitada de datos con dos pacientes que recibieron dosis de 300 rads de rayos X de 250 kV empleando muestras de sangre tomadas inmediatamente después de la irradiación. No se dieron detalles sobre el método de exposición y la media geométrica de los rendimientos de aberraciones de las dos muestras, que eran bastante diferentes, fue casi idéntica al rendimiento obtenido en sangre normal irradiada *in vitro* con una dosis de 300 rads. En estos casos todos los cultivos fueron de 72 horas.

197. En un trabajo más reciente[34] en que se usaron cultivos de 50 y 72 horas, se comunican datos sobre el número de aberraciones en seis pacientes de enfermedades malignas tratados con radioterapia (¿corporal parcial?), pero no se da ninguna estimación de la dosis. Al considerar tales irradiaciones corporales parciales se plantea la cuestión, naturalmente, de la significación que cabe atribuir a una dosis corporal parcial si se comunica la magnitud de tal dosis.

198. El número de aberraciones que se observe en leucocitos de sangre periférica muestreados después de

una irradiación corporal parcial dependerá de diversas variables, incluidas las que siguen: las características físicas de la radiación; la región del organismo y el volumen de los tejidos expuestos; la dosis absorbida por ese volumen y la duración de la irradiación; la proporción del total de linfocitos del organismo que se encontrase en dicho volumen durante la irradiación; la proporción de linfocitos de la sangre que haya pasado a través de esa región durante la irradiación; la medida del intercambio de linfocitos entre los tejidos linfáticos y la sangre periférica, y el momento del muestreo después de la irradiación.

199. La cuestión de la dosimetría en casos de exposición parcial del cuerpo es, pues, muy compleja y será considerada con algún detalle más adelante (párrafos 264-273). Sin embargo, es pertinente mencionar aquí los estudios recientes de Winkelstein y colaboradores[227] sobre aberraciones cromosómicas en leucocitos de tres pacientes cuya sangre fue expuesta a irradiación extracorporal (IEC) antes de efectuar un trasplante de riñón.

200. En esta investigación la sangre fue pasada por un conducto de teflón fuera del cuerpo, con una derivación Quinton-Scribner estándar, y sometida a IEC con fuentes de Sr^{90} e Y^{90} emisoras de rayos beta. Se emplearon tiempos de exposición que oscilaban entre 4 y 8 horas y se determinó la frecuencia de aberraciones dicéntricas en leucocitos cultivados con FHA inmediatamente después del período de IEC. Además, también se determinó la frecuencia de aberraciones dicéntricas en los estudios *in vitro* de sangre pasada por el aplicador de radiación una sola vez.

201. En estos estudios sobre la IEC, las estimaciones de las dosis físicas recibidas por las células sanguíneas se hicieron sobre la base del volumen de sangre del paciente, la velocidad de flujo por el aplicador y la duración de la irradiación. Aunque no se dieron datos detallados sobre el número de aberraciones producidas, se examinó la relación entre las dosis físicas calculadas (integradas para el volumen total de sangre) y las dosis estimadas sobre la base del número de aberraciones dicéntricas en leucocitos sanguíneos muestreados. La dosis se estimó a partir del número de aberraciones empleando la constante de proporcionalidad para dicéntricos (párrafo 160) de $5{,}7 \pm 0{,}5 \times 10^{-2}$ por célula-rad al cuadrado, determinada en anteriores estudios *in vitro*[34, 240] de este grupo. Se observó una correspondencia muy estrecha entre la dosis estimada físicamente y la dosis estimada biológicamente (cuadro II), siempre que las muestras se tomaran después de una IEC de no más de 4 a 8 horas, de manera que los leucocitos de la sangre no fueran reemplazados por poblaciones de leucocitos procedentes de tejidos linfoides no irradiados.

202. En un estudio de la IEC efectuado por Sharpe y colaboradores[243] con un paciente de sarcoma de los reticulocitos, el examen de la relación entre las estimaciones de las dosis basadas en la velocidad de flujo de la sangre y el volumen total de sangre de un paciente, y las basadas en el rendimiento de aberraciones dicéntricas reveló una discrepancia de un factor de 2,7. Los datos obtenidos indicaban que en un tratamiento de tres horas y media de duración varias células pasaban muchas veces por el irradiador y que había un intercambio bastante rápido entre los leucocitos de la sangre periférica y los de los depósitos mucho mayores de zonas extravasculares.

203. Sharpe y sus colaboradores[269] informaron recientemente respecto de algunos nuevos estudios de la IEC realizados con un paciente que padecía la enfermedad de Hodgkins. Estos trabajos han confirmado y ampliado considerablemente las conclusiones anteriores del mismo grupo, y los resultados discrepan en cierta medida con las conclusiones de Winkelstein y colaboradores[227]. En este estudio reciente[269] se comprobó, como habían hecho otros antes[227], que el número de aberraciones dicéntricas (0,83 por célula) en una muestra de sangre del paciente extraída antes del tratamiento con IEC y expuesta *in vitro* a una dosis de 300 rads de rayos X de 2 MeV, era muy similar al número de dicéntricos (0,87 por célula) obtenido en sangre que se había hecho recorrer una vez el serpentín de radiación (320 rads de una fuente de Cs^{137}), exponiéndola así a cuatro segundos de irradiación. Sin embargo, en muestras de sangre extraídas del paciente después de 1,5, 3 y 24 horas el tratamiento continuo con IEC produjo menos de 0,09 dicéntricos por célula.

204. Sobre la base de estos datos y de estudios de la distribución de las aberraciones entre las células, Sharpe y colaboradores[269] llegaron a la conclusión de que había un rápido intercambio entre los linfocitos de la sangre y los linfocitos del fondo extravascular. Se calculó que la sangre periférica contenía tres gramos de linfocitos, en tanto que el fondo extravascular contenía entre 800 y 1.070 gramos. Dos cálculos independientes del tiempo medio de residencia de los linfocitos en la sangre arrojaron resultados de 4,7 y 7,5 minutos.

205. Los resultados de los estudios de la IEC hechos por estos dos grupos de investigadores, aunque algo contradictorios, son muy interesantes, y las nuevas investigaciones en este terreno serán particularmente valiosas tanto desde el punto de vista de la información sobre la estructura y los movimientos de la población de leucocitos como desde el punto de vista de la información aplicable al posible uso de las aberraciones cromosómicas en dosimetría.

206. Continuando sus estudios originales[15] sobre aberraciones inducidas con rayos X en pacientes de espondilitis, el grupo de Edimburgo recientemente ha comunicado[16] datos sobre la relación entre el número de aberraciones y la dosis de radiación en estos pacientes y en pacientes con enfermedades neoplásticas. Los pacientes de espondilitis fueron expuestos a dosis corporales parciales que oscilaban entre 100 y 700 rads (rayos X de 250 kV, CSA = 2,7 mm. de Cu) y las células se cultivaron durante 42-50 horas. Las muestras de sangre, con todas las dosis, se tomaron 24 horas después de la irradiación, pero en algunos casos también se tomaron muestras antes y después de ese lapso. Los datos indican que el número de aberraciones que se obtiene en células cultivadas inmediatamente después de la irradiación es ligeramente superior al que se produce en células muestreadas 24 horas más tarde. En el cuadro III se resumen los datos obtenidos.

207. Aunque no pueden definirse las dosis absorbidas en los casos sobre los que se dan datos en el cuadro III, hay evidentemente una relación clara entre la dosis cutánea y el número de aberraciones. Los datos son algo variables; en el caso de las aberraciones dicéntricas y anulares las aberraciones parecen aumentar en proporción a la potencia 1,5-2,4 de la dosis, por lo menos en los casos de dosis de hasta 300 rads. Si se incluyen en el análisis cinético los datos procedentes de un paciente que recibió una dosis corporal parcial de 700 rads, el rendimiento de esta alta dosis reduce considerablemente el componente cuadrático. Extrapolando a partir de los datos del cuadro III se observa que estos

rendimientos son superiores a los obtenidos por Millard[120] con pacientes expuestos a radiación en parte del cuerpo (hipogastrio) después de una orquidectomía. En los datos de Millard (rayos X de Van der Graff de 2 MeV), el 20% de las células presentaban aberraciones después de dosis que oscilaron entre 925 y 1.550 rads, y el 32% después de dosis de 3.100 a 4.330 rads. Sin embargo, estos últimos datos se obtuvieron con células de sangre periférica cultivadas durante 72 horas y, además, la irradiación se distribuyó a lo largo de un período que osciló entre 36 y 74 días.

208. Dubrova[270] realizó observaciones análogas a las de Millard en dos enfermos de mieloma sometidos a radioterapia. En estos trabajos se aplicó a los pacientes una irradiación corporal parcial que alcanzó en total a 9.000 roentgens, y se observó que hasta el 42% de los leucocitos cultivados durante 48 horas presentaban aberraciones cromosómicas. Igualmente, se registraron elevados números de aberraciones en células sanguíneas de otro paciente con la misma afección, muestreadas 32 meses después de terminado un tratamiento análogo.

209. También se expuso a pacientes de espondilitis a diez fracciones de dosis de 150 rads de irradiación corporal parcial con rayos X durante un período de 12 a 14 días[16]; las muestras de sangre se tomaron inmediatamente después de cada tratamiento. De nuevo hubo una clara relación entre la dosis de radiación y el número de aberraciones, y los datos se ajustaban muy bien a una relación lineal (figura 11). En estos datos cada fracción de 150 rads (dosis corporal parcial) dio un rendimiento medio de 3,6 dicéntricos y anillos por cada 100 células analizadas.

210. Buckton y colaboradores[16] también comunicaron datos preliminares, que se resumen en el cuadro IV, sobre el número de aberraciones observado en siete individuos con carcinoma bronquial que fueron expuestos a dosis bajas (25 a 50 rads) de irradiación corporal total con rayos X (Van der Graff 2 MeV). A diferencia de los datos obtenidos con pacientes expuestos a irradiación corporal parcial (cuadro III), no se encontraron discrepancias en el número de aberraciones entre las muestras de sangre tomadas inmediatamente después de la exposición y 24 horas más tarde (no obstante, véase el párrafo 211). Además, la reacción

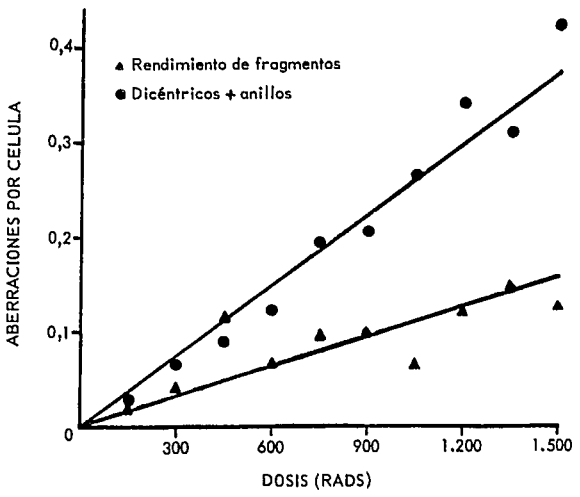


Figura 11. Rendimiento de fragmentos y dicéntricos más anillos en pacientes de espondilitis anquilosante irradiados con dosis de hasta 1.500 rads (rayos X de 250 kV) aplicadas en series fraccionadas de 150 rads

a la dosis en función de los dicéntricos y anillos producidos después de la irradiación corporal total fue lineal (en la ecuación $y = c + aD^n$, n igual a 0,92 con límites de confianza del 90% de 0,5 a 1,4). Los datos presentados parecerían indicar que el número de aberraciones obtenido en los pacientes de cáncer después de una exposición corporal total de 50 rads era equivalente al rendimiento obtenido en pacientes de espondilitis anquilosante con una irradiación corporal parcial de 250 rads.

211. El grupo de Edimburgo amplió recientemente sus estudios de la irradiación corporal total de pacientes de carcinoma bronquial y ha comunicado[271] datos obtenidos con otros nueve pacientes expuestos a dosis que oscilaban entre 17 y 50 rads. En el cuadro V se resumen los datos obtenidos respecto de las frecuencias de las aberraciones dicéntricas y anulares en cultivos de 53 horas de células sanguíneas muestreadas inmediatamente después de la irradiación y 24 horas más tarde, para cada uno de los 16 pacientes.

212. Estos datos revelan, en el caso de pacientes que recibieron dosis de 50 rads, un apreciable incremento en el número de aberraciones en la sangre muestreada 24 horas después del tratamiento, en relación con sangre muestreada inmediatamente después de la irradiación. Esta conclusión coincide perfectamente con las observaciones realizadas antes por el mismo grupo de investigadores con pacientes de espondilitis anquilosante expuestos a irradiación corporal parcial (párrafos 206 y 210).

213. El análisis de los datos obtenidos en estas irradiaciones corporales totales reveló que el rendimiento de aberraciones dicéntricas y anulares en la sangre muestreada inmediatamente después de la irradiación aumentaba como la potencia 1,13 de la dosis ($n = 1,13$ con límites de confianza del 95% de 0,52 a 1,74), en tanto que en la sangre muestreada 24 horas más tarde el rendimiento aumentaba como la potencia 1,88 de la dosis ($n = 1,88$ con límites de confianza del 95% de 1,24 a 2,50). Estas dos series de datos aparecen en las figuras 12 y 13.

214. Es interesante comparar los datos sobre la irradiación corporal total con 25 y 50 rads con los datos obtenidos por otros autores empleando dosis semejantes (aunque con radiación de diversas calidades) administradas *in vitro*. Tales comparaciones se exponen en el cuadro VI, en que puede observarse que los rendimientos obtenidos con aplicaciones *in vivo* quedan comprendidos entre los rendimientos mínimos y máximos obtenidos con las mismas dosis absorbidas en estudios *in vitro*. Resulta desalentador advertir que en el único trabajo *in vitro* en que se empleó una radiación de calidad semejante a la que se usó en los estudios *in vivo*, y en que las células se cultivaron durante 50 horas, el número de aberraciones con una dosis de 50 rads haya sido cuatro veces inferior al que se registró en los estudios *in vivo*. Sin embargo, cabe advertir que las observaciones se realizaron en laboratorios diferentes cuyas técnicas no eran absolutamente comparables.

215. Además de los datos sobre exposición terapéutica a fuentes externas de radiaciones hay cierta información sobre rendimientos de aberraciones en pacientes expuestos a emisores internos. Boyd y colaboradores[272] comunicaron inicialmente que en las células sanguíneas de pacientes tratados con iodo radiactivo podían observarse tipos de daño cromosómico

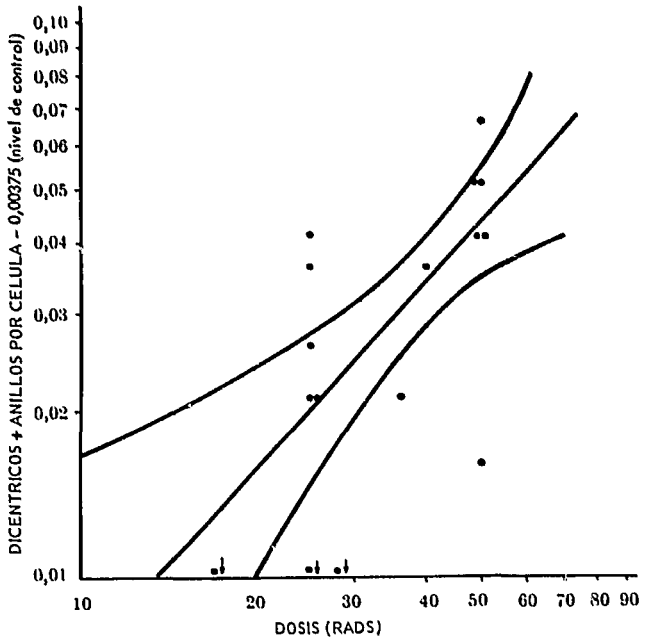


Figura 12. Relación entre el rendimiento de dicéntricos más anillos por célula e irradiación uniforme de todo el cuerpo en pacientes expuestos a rayos X de 2 MeV [271]*

* Datos de muestras de sangre tomadas 24 horas después de la irradiación. Los puntos proceden de los datos del cuadro V; las curvas representan los límites de la zona de confianza del 95% de la recta de regresión.

semejantes a los encontrados por Tough y colaboradores[15]. Se sugirió que en términos cuantitativos los efectos de 100 milicurios de radioiodo eran semejantes a los efectos de una dosis corporal parcial de 250 rads de rayos X y que una dosis de 10 milicurios de radioiodo probablemente era suficiente para producir lesiones cromosómicas perceptibles. Otros autores[172, 273-275] también comunicaron resultados semejantes con iodo radiactivo y en un informe[274] se observó un rendimiento de aberraciones significativo 14 años después de la terminación del tratamiento.

2. *Irradiación profesional*

216. Algunos investigadores han comunicado la presencia de aberraciones cromosómicas propiamente dichas en personas expuestas crónicamente a bajas dosis procedentes de fuentes externas[127, 132, 136, 165, 168, 239, 263, 265, 268, 276-280]. Norman y sus colaboradores[265] observaron 7 dicéntricos en 5.138 células de 10 personas que trabajaban con radiaciones en hospitales y que habían recibido el equivalente de dosis de hasta 88 rems, acumuladas a razón, por término medio, de 1 a 3 rems por año, en tanto que en 4.219 células de 10 individuos testigos no se observaron dicéntricos. Posteriormente se llevaron a cabo otros estudios[165] de 36 personas que trabajaban con radiaciones y que habían recibido dosis acumulativas de 10 a 98 rads con una mediana de intensidad de dosis anual de 1,45 rads. En este último trabajo se observaron 14 dicéntricos en 14.839 células, mientras que en 5.784 células de 23 individuos testigos no se observó ninguna. Recientemente, Lisco y Lisco[277] y Gorizontova[278] han hecho observaciones similares.

217. Court Brown y colaboradores[276] y Buckton y colaboradores[132] han comunicado resultados algo semejantes a los de Norman y colaboradores. Aquellos autores estudiaron a sesenta y siete varones adultos que trabajaban en establecimientos de energía atómica y dividieron su muestra en cinco grupos: *a*) un grupo testigo que había recibido una dosis acumulada de menos de un rad; *b*) un grupo que había recibido una dosis acumulada media de 3,8 rads, con una amplitud de variación que iba de 1 a 10 rads; *c*) un grupo que había recibido una dosis acumulada media de 27 rads, con una amplitud de variación que iba de 23 a 34 rads; *d*) un grupo que había recibido una dosis acumulada media de 24 rads, con una amplitud de variación que iba de 15 a 37 rads; *e*) un grupo con una dosis acumulada media de 84 rads, con una amplitud de variación que iba de 75 a 98 rads. Los grupos irradiados diferían no sólo en cuanto a las dosis recibidas sino también en cuanto al tiempo durante el cual habían ocurrido las exposiciones. El grupo testigo no difería citológicamente de una población testigo tomada de fuera de establecimientos de energía atómica, pero todos los grupos irradiados presentaban aumentos altamente significativos del número de aberraciones. Aunque se observaron números de aberraciones dicéntricas y anulares de hasta 8 por cada 1.000 células, no se pudo advertir correlación alguna entre dosis y número.

218. Visfeldt[127] ha estudiado el número de aberraciones en las células de la sangre periférica de 10 empleados del Instituto del Radio de Copenhague que estuvieron expuestos durante 10 años a dosis acumulativas que fluctuaban entre 1 y 116 rads. También en este caso se observó un aumento evidente del número de aberraciones en el personal irradiado (13 dicéntricos más anillos en 950 células) en comparación con el grupo testigo (0 dicéntricos más anillos en 300 células), pero una vez más los datos son demasiado escasos para mostrar correlación alguna con la dosis recibida.

219. El-Alfi y colaboradores[279] analizaron células sanguíneas de 12 personas que trabajaban con radiaciones y que habían recibido durante períodos de hasta

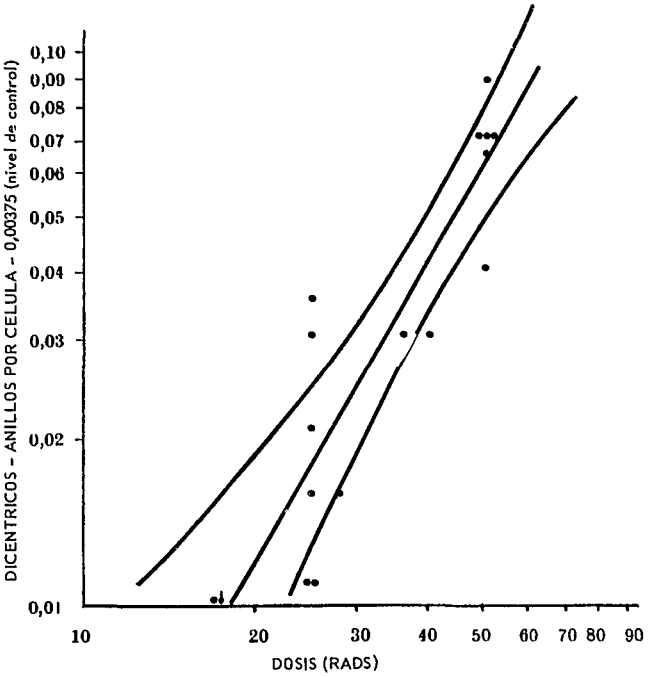


Figura 13. Relación entre el rendimiento de dicéntricos más anillos por célula e irradiación uniforme de todo el cuerpo en pacientes expuestos a rayos X de 2 MeV [271]*

* Datos de muestras de sangre tomadas 24 horas después de la irradiación. Los puntos proceden de los datos del cuadro V; las curvas representan los límites de la zona de confianza del 95% de la recta de regresión.

cuatro años el equivalente a una dosis acumulativa de hasta 1.110 mrems de rayos X, gamma o beta o hasta 9.722 mrems de neutrones. No se suministraron detalles sobre la calidad de la radiación ni los tipos de exposición, pero se observaron aumentos apreciables en el número de aberraciones en los seis individuos expuestos a neutrones, en relación con nueve individuos testigos.

220. Hace poco Wald y colaboradores[130] han descrito comprobaciones algo similares a las de Visfeldt. Estos autores estudiaron el número de aberraciones en 6 trabajadores de la industria nuclear que habían recibido dosis corporales externas de 25 a 55 rems con una tasa de acumulación media de 4,3 rems por año. Se observó un aumento significativo en la frecuencia de aberraciones estables e inestables en el personal irradiado en comparación con el personal testigo, pero no se pudo determinar una relación con los diferentes niveles de dosis y no se proporcionan datos citogenéticos detallados.

221. Se han efectuado varios estudios en personas que han trabajado en la industria de artefactos fosforescentes y que tienen concentraciones altas de Ra^{226} en el organismo. Estos estudios han demostrado asimismo un aumento significativo de aberraciones estables e inestables en los individuos irradiados en contraposición a los individuos no irradiados, aún en los individuos que tenían cargas corporales muy inferiores al límite máximo permisible[167, 281]. Con respecto a estos emisores internos existen indicios de un gradiente sistemático de la frecuencia creciente de las aberraciones con el aumento de las cargas corporales de radio[282]. En los datos de Boyd y colaboradores[282] sobre individuos que habían acumulado cargas de 0,10 a 0,56 microcurios de Ra^{226} en el organismo 18 años antes del estudio, se vio que un 3,2% aproximadamente de las células se clasificaban como "inestables" y contenían aberraciones asimétricas. En estos trabajos, la dosis profesional total de rayos gamma externos tenía un valor medio de aproximadamente 90 mrems. No se observó ninguna relación entre estas irradiaciones externas de bajo nivel y el número de aberraciones.

222. Todos estos datos procedentes de individuos irradiados en su trabajo demuestran claramente un aumento significativo en el número de aberraciones en casos de irradiación con dosis muy bajas. Esto, desde luego, está de acuerdo con observaciones anteriores sobre los efectos de las dosis bajas de irradiación para fines diagnósticos. Además, cabe subrayar que, respecto de los casos en que se ha llevado a cabo una dosimetría física exacta, puede afirmarse que se han observado apreciables rendimientos de aberraciones en individuos irradiados con dosis inferiores a los niveles permisibles.

3. *Irradiación accidental*

223. Bender y Gooch[128, 129] estudiaron la producción de aberraciones en las células sanguíneas periféricas de ocho hombres expuestos accidentalmente a radiaciones mixtas compuestas de rayos gamma y neutrones rápidos. Se calcula que las dosis iban desde 23 rads hasta 365 rads, correspondiendo a los neutrones un 26% de la dosis total. No se observaron aberraciones cromosómicas propiamente dichas en cinco individuos testigos (458 células en total), pero en los cinco individuos irradiados con dosis calculadas en más de 200 rads había dicéntricos y anillos. Se extrajeron muestras de sangre 29 meses después de la irradiación original y luego un año y medio más tarde. Existían aberraciones en todos los individuos excepto en la persona que había recibido la dosis más baja. En un individuo que había recibido una dosis calculada en 339 rads, la frecuencia de aberraciones dicéntricas y anulares era de 0,166 por célula (cuadro VII). En estos casos, todos los cultivos se mantuvieron durante 72 horas. Goh[283] prosiguió estas observaciones, examinando células de muestras de sangre, cultivadas durante 72 horas, extraídas de seis de dichos individuos siete años después del accidente original. También se muestrearon células de la médula ósea. Se observaron aberraciones tanto en las células de la médula como en las células de la sangre periférica, pero no se encontraron aberraciones dicéntricas en las células medulares. Si bien las frecuencias globales de las aberraciones en las células de la sangre periférica habían ido disminuyendo a medida que aumentaba el tiempo transcurrido desde la irradiación, se observaron apreciables números de aberraciones dicéntricas y anulares en cada una de las tres oportunidades en que se extrajeron muestras. Los datos publicados respecto de las aberraciones dicéntricas y anulares observadas en estos estudios se resumen en el cuadro VII.

224. Posteriormente, en un accidente de criticidad[131, 229] tres hombres recibieron dosis de 12, 22,5 y 47 rads de radiaciones mixtas (rayos gamma y neutrones de fisión), correspondiendo a los neutrones, en los distintos individuos, de un 25% a un 50% de la dosis total. En estos casos se extrajeron muestras de sangre desde 4 horas hasta 2 años después de la irradiación, y los cultivos se mantuvieron durante 72 horas. Se observaron aberraciones dicéntricas en los tres individuos, y su frecuencia presentaba un aumento evidente con el aumento de la dosis. Se observó una correlación razonable entre la dosis física calculada y el número de aberraciones: con la dosis más alta habían resultado afectadas un 3% de las células. Basándose en estos datos, información previa *in vitro* y ciertas presunciones, se sugirió que la EBR para los neutrones del espectro de fisión era, en comparación con los rayos gamma, del orden de 5:1.

225. Biola y Le Go[284] han descrito estudios de muestras sanguíneas extraídas de un individuo cuatro días después de una exposición muy irregular a una radiación mixta compuesta de rayos gamma y neutrones en un incidente ocurrido en Mol, Bélgica. Las estimaciones físicas de la dosis permitían suponer que el individuo había recibido una irradiación de aproximadamente 500 rads a lo largo del plano de simetría del organismo. En forma paralela a los estudios de la muestra de sangre del individuo irradiado, se estudiaron también células sanguíneas extraídas de un individuo normal y expuestas luego a rayos gamma de Co^{60} en dosis de 400 y 600 rads. Todos los cultivos se cosecharon a las 72 ó 96 horas, a fin de poder compararlos con los datos de Gooch y Bender[229], si bien era evidente que a las 72 horas un 10%, por lo menos, de las células se hallaban en su segunda mitosis en cultivo. Por lo tanto, resultaba claro que la producción de aberraciones observada constituía una subestimación del verdadero rendimiento; no obstante, dado que los cultivos de la sangre del individuo irradiado y de las células irradiadas *in vitro* se habían tratado exactamente igual, podían efectuarse comparaciones válidas. Los rendimientos efectivos observados *in vitro* eran semejantes a los que obtuvieron Gooch y Bender[229] con las dosis más bajas y a los que lograron Kelly y Brown[137] con las dosis más altas. El rendimiento *in vitro* con una dosis de 450 rads era equivalente al rendimiento obtenido en los cultivos del individuo irradiado, de manera que existía una correlación firme entre

las dosis estimadas físicamente y las dosis estimadas biológicamente.

226. Hace menos tiempo Buckton y colaboradores[132] estudiaron las células de dos hombres irradiados accidentalmente en todo el organismo con dosis de 17 y 18 rads; los individuos habían acumulado además 10 y 9 rads, respectivamente, debido a la irradiación profesional recibida durante varios años de empleo. En las células sanguíneas de ambos hombres había aberraciones dicéntricas y anulares hasta niveles máximos de un 3%, según que la sangre hubiera sido extraída 48 horas, uno o tres meses después de la irradiación. Uno de los dos testigos, que había recibido irradiaciones por razones profesionales de unos 2 a 3 roentgens, había evidenciado una frecuencia de aberraciones dicéntricas y anulares de aproximadamente 1% en dos de las tres ocasiones en que se le había extraído sangre. Aquí los datos son muy escasos para sacar conclusiones sobre la relación con la dosis.

227. Sugahara y colaboradores[285] han comunicado datos obtenidos con dos hombres expuestos a irradiación externa de rayos X de 250 kV y rayos gamma de Co^{60}, con irradiaciones estimadas en 66 roentgens y 40 roentgens, respectivamente, estudiados diez y doce meses después de la irradiación. Además, se obtuvieron datos de otros tres hombres que inhalaron fluoruro de uranilo y a quienes se extrajeron células sanguíneas cuarenta días después del accidente. Las cantidades de fluoruro de uranilo absorbidas (calculadas sobre la base de la excreción en la orina) iban de 2,2 mg a 3,9 mg, correspondiendo a una inhalación de entre 2,6 y 4,6 $\times 10^{-3}$ microcurios.

228. Se observaron apreciables incrementos en el número de aberraciones en células sanguíneas tomadas de los cinco hombres a que se refiere este estudio[285], en relación con células extraídas de individuos testigos, y se encontraron aberraciones dicéntricas y anulares en los cultivos de todos los individuos salvo uno. Los autores señalan que la frecuencia de las aberraciones en los individuos irradiados con rayos X y gamma alcanzó al nivel que cabía esperar sobre la base de observaciones anteriores de otros investigadores[128, 131] pero que en dos de los tres hombres que inhalaron uranio (uranio enriquecido al 3,2%) se obtuvieron rendimientos casi iguales. El equivalente de las dosis acumuladas de la irradiación profesional externa de estos hombres era bajo, oscilando entre 128 y 936 milirrems. Las observaciones efectuadas en estos tres hombres eran comparables con las que comunicaron Boyd y colaboradores[282] respecto de los pintores de cuadrantes luminosos (párrafo 219).

229. Wald y colaboradores[136] efectuaron estudios citogenéticos en un grupo de siete trabajadores que inhalaron accidentalmente yodo[125] y cuyas cargas corporales se midieron con métodos de recuento directo. Se determinaron cargas corporales que iban de 1,2 a 111 microcurios. Estos trabajadores habían acumulado el equivalente de dosis externas de 1 a 18,8 rems a razón, por término medio, de 1,4 rems por año. No se suministraron detalles de las calidades de las radiaciones externas. Los datos muestran claramente un aumento significativo en la frecuencia de las células portadoras de aberraciones inestables sobre los testigos, pero no se proporciona una subdivisión de los datos.

230. Lejeune y sus colaboradores[286] efectuaron observaciones semejantes a las que se describen más arriba en cuatro individuos, uno de los cuales había recibido una dosis máxima de 33 rads de neutrones y rayos gamma (a raíz de una exposición accidental a un haz de protones). Los otros habían recibido cantidades desconocidas de rayos gamma, si bien en un caso la dosis se calculaba entre 35 y 50 rads. Se observaron aumentos apreciables, en relación con los testigos, en el número de aberraciones en muestras extraídas a diversos intervalos hasta un año después de la irradiación. Entre las aberraciones había dicéntricos y anillos así como también varios cambios simétricos, y las células se cultivaron durante 72 horas antes de la preparación. En los individuos para los que se disponía de estimaciones físicas de la dosis, se comprobó que los rendimientos de aberraciones observados eran aceptablemente compatibles con lo previsto sobre la base del coeficiente de rendimiento de aberraciones citado por Bender y Gooch[229] (párrafo 156). Sin embargo, los autores tuvieron el cuidado de señalar que los datos no bastaban para extraer conclusiones firmes respecto de la relación entre el número de aberraciones y la dosis en dichos individuos.

231. Lisco y Lisco[287] examinaron recientemente leucocitos de sangre periférica (cultivos de 48 horas y 72 horas) de dos trabajadores cuyas manos derechas habían sufrido una irradiación mixta de rayos gamma y beta procedentes de una fuente de iridio[192]. La irradiación había durado 10 minutos y la dosis a las manos, físicamente calculada, había sido de 3.000 rads, debiéndose el 10% a los rayos gamma. Once días después de la irradiación el número de aberraciones dicéntricas y anulares en las células de ambas personas era de alrededor de 0,05 por célula (equivalente al observado con una dosis de 50 rads de rayos X al cuerpo entero) y se han observado altos números de aberraciones en cada uno de los estudios complementarios efectuados a intervalos de hasta tres años después del accidente. No se observaron aberraciones en las células de la médula ósea.

232. Los datos relativamente escasos procedentes de accidentes—afortunadamente raros—subrayan la anterior afirmación de que una de las complicaciones de la irradiación accidental es la dificultad de obtener buenos cálculos físicos de la dosis, especialmente en los casos de exposición a radiaciones mixtas. En general, los datos citológicos que se han obtenido, aunque consecuentes, son demasiado escasos para llegar a conclusiones definitivas sobre la utilidad del número de aberraciones para los fines de la dosimetría biológica en estos casos determinados.

4. *Explosiones nucleares*

233. Se han efectuado varios estudios[133-135, 168, 175, 182, 221] en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki que estuvieron expuestos a la radiación de la explosión nuclear de 1945. Los datos de Ishihari y Kumatori[135, 175] obtenidos con células sanguíneas de personas que se hallaban a una distancia de 500 a 2.000 metros del hipocentro y que fueron estudiadas 19 años más tarde, indican un aumento significativo en el número de aberraciones asimétricas y simétricas en comparación con los testigos.

234. En el trabajo de Bloom y colaboradores[133, 134, 288, 289] se hicieron dos estudios de sobrevivientes de distintos grupos de edad. En el primer estudio[133], realizado con 94 individuos irradiados y 94 testigos equiparados, todos los individuos de los que se tomaron muestras tenían menos de 30 años en el momento de los bombardeos de 1945. Se hallaron aberraciones cromosómicas en el 0,6% de los leucocitos de sangre periférica de los individuos irradiados, mientras que

en los testigos, sólo el 0,01% de las células contenía aberraciones. En las 8.847 células de los testigos examinadas no se observaron aberraciones dicéntricas, pero se encontraron 9 aberraciones de ese tipo en las 8.283 células de la población muestreada 20 años después de la irradiación.

235. En el segundo estudio de Bloom y colaboradores[134] se hicieron observaciones en 77 sobrevivientes gravemente irradiados (dosis estimadas superiores a 200 rads de radiación mixta compuesta de rayos gamma y neutrones) y 80 testigos, todos los cuales tenían más de 30 años de edad en el momento de los bombardeos. Se encontró que el 61% de los sobrevivientes gravemente irradiados y el 16% de los testigos contenían aberraciones con una frecuencia del 1,5% en las células de los individuos expuestos contra 0,3% en los testigos. Se detectó una aberración dicéntrica en las 7.188 células tomadas de los testigos; la célula portadora de la aberración procedía de un hombre de 80 años de edad. En las 6.778 células estudiadas de individuos irradiados se encontraron 8 aberraciones dicéntricas.

236. Las frecuencias relativas de las aberraciones asimétricas dicéntricas, anulares y fragmentarias en los sobrevivientes de los dos grupos de edades distintos eran muy similares. Sin embargo, se encontró que las translocaciones simétricas y las inversiones eran más frecuentes entre los sobrevivientes irradiados de más edad que en los jóvenes. Paralelamente a esta observación, se advirtió que las aberraciones simétricas eran también más frecuentes en las personas mayores de los dos grupos de testigos. Estas observaciones plantean una vez más la cuestión de si la sensibilidad a la inducción de aberraciones por irradiación puede relacionarse con la edad, problema que exige urgente atención.

237. Bloom y colaboradores[134] observaron que el tipo más frecuente de aberraciones en los sobrevivientes irradiados de más edad eran las translocaciones, que aparecieron en 72 de las 6.778 células contadas. Sin embargo, se observó que 20 de estas células portadoras de una translocación se habían detectado en cuatro individuos y representaban cinco tipos diferentes de translocación o cinco posibles clonas celulares.

238. Las estimaciones de las dosis recibidas por los sobrevivientes irradiados de más edad oscilaban entre 204 y 991 rads de una mezcla de rayos gamma y neutrones. Un intento preliminar de relacionar la frecuencia de las aberraciones con la dosis físicamente estimada sugirió que las aberraciones aumentaban en función aproximadamente lineal para la gama de dosis estudiada; la frecuencia general de las aberraciones, que era de cerca de 1% para dosis de 200 rads, aumentaba aproximadamente a razón de 0,5% por cada incremento de 100 rads. Sin embargo, debe señalarse que en este trabajo los leucocitos se cultivaron de 66 a 70 horas y, naturalmente, las muestras se estudiaron 20 años después de la irradiación original.

239. Los investigadores de la Comisión de Bajas Causadas por la Bomba Atómica[289] han analizado los cariotipos de 128 individuos que habían nacido después que uno, por lo menos, de sus padres había recibido una dosis mínima de 100 rads a consecuencia de los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki. Se efectuaron estudios de control en 57 hermanos de estos individuos nacidos antes del bombardeo. Se prestó especial atención a los 103 individuos que habían nacido en los primeros cinco años después de la irradiación de sus padres, pero no pudo detectarse un aumento significativo del número de individuos con cromosomas anormales. No obstante, en estudio detallado de 38 sobrevivientes que habían sido expuestos *in utero*[288], cuyas madres habían recibido más de 100 rads (amplitud de variación estimada entre 104 y 477 rads) en el momento del bombardeo, reveló un aumento pequeño pero significativo de la frecuencia de linfocitos con complejos reordenamientos de los cromosomas (0,52%) en relación con los testigos igualados (0,04%).

240. Sasaki y Miyata[221] examinaron nuevamente la cuestión de la relación entre el número de aberraciones y la dosis física estimada en los sobrevivientes de la bomba atómica, y presentaron un considerable volumen de datos detallados, obtenidos mediante el recuento de más de 80.000 células de individuos expuestos y testigos. Se analizaron cromosomas de 51 sobrevivientes de Hiroshima y 11 testigos 22 años después de la irradiación original. Se tuvo el cuidado de contar exclusivamente las células que se dividían por primera vez en cultivo, y los cultivos se terminaron a las 50 horas. Las aberraciones se clasificaron como se indica en los párrafos 24 a 34, y se comprobó que la cantidad media de dicéntricos y anillos en los individuos irradiados (201 en 73.996 células) llegaba a 0,0024 por célula, en comparación con 0,0002 por célula (2 en 9.510 células) en los testigos. Asimismo, se demostró que la frecuencia de las células portadoras de reordenamientos simétricos estables (principalmente, translocaciones recíprocas) llegaba a 0,40% en individuos expuestos, en comparación con 0,07% en los testigos.

241. Se observó un apreciable rendimiento de aberraciones en 19 sobrevivientes que se hallaban a más de 2,4 kilómetros del hipocentro en el momento de la explosión y que, según se calculó sobre la base de consideraciones físicas, habían recibido una dosis del orden de 1 rad. Once de estos individuos entraron a la zona bombardeada dentro de los tres días siguientes a la explosión, y la frecuencia de los dicéntricos y anillos en dichos individuos era de 0,0013 por célula, en comparación con una frecuencia de 0,0006 por célula en los ocho individuos que no entraron en la zona bombardeada.

242. Se dividió a los individuos irradiados en cuatro grupos sobre la base de la distancia a que se hallaban del hipocentro en el momento de la explosión y de la circunstancia de encontrarse directamente expuestos a la misma o protegidos por madera u hormigón. El número de células con aberraciones resultó ser proporcionalmente mayor en los sobrevivientes que se hallaban a la menor distancia del hipocentro y a una distancia dada, el número de aberraciones era mayor en los individuos que se hallaban expuestos directamente, intermedio en los que se encontraban protegidos por madera y más bajo en los que estaban escudados por hormigón.

243. Puesto que las observaciones se efectuaron 22 años después de la irradiación original, Sasaki y Miyata[221] emplearon dos métodos diferentes para estimar las dosis. Los estudios de otros investigadores[33, 44, 290] han revelado que la proporción de linfocitos de sangre periférica portadores de reordenamientos estables de los cromosomas (células C_s) que se observa muchos años después de una irradiación es igual a la proporción que se observa poco después de la irradiación. Por consiguiente, la relación entre las células C_s y las células normales podría utilizarse como criterio en estos sobrevivientes de Hiroshima, y en la figura 9 se indica la relación entre este criterio y la distancia al hipocentro.

244. Naturalmente, en los 22 años transcurridos desde la irradiación se ha eliminado la mayor parte de las aberraciones asimétricas, de manera que las frecuencias totales de las aberraciones dicéntricas y anulares en individuos que se hallaban a diferentes distancias del hipocentro no ofrecería un método eficaz para relacionar el número de aberraciones con la dosis absorbida. No obstante, la distribución de aberraciones cromosómicas en células X_1C_u que no se habían dividido después de la irradiación debería ser la misma que existía inmediatamente después de la irradiación. En la figura 15 aparece el número de aberraciones dicéntricas y anulares en células C_u en relación con la distancia del hipocentro.

245. Empleando la relación entre las células C_s y las células normales y el número de aberraciones dicéntricas más anulares en células C_u, Sasaki y Miyata[221] obtuvieron estimaciones de la dosis absorbida con sólo relacionar los valores que se asignan en las figuras 14 y 15 con los rendimientos equivalentes obtenidos con dosis medidas de rayos X de 2 MeV en estudios *in vitro*. En la figura 16 aparecen las dosis estimadas obtenidas en esta forma (sin que se haya intentado corregirlas para tener en cuenta la protección o la calidad de la radiación, etc.) representadas en relación con la distancia al hipocentro. La línea de trazos en dicha figura representa una reciente[291] estimación física indirecta de la dosis aérea a efectos de la comparación con la dosis calculada por métodos biológicos.

246. En comparación con las estimaciones físicas (figura 16), las estimaciones basadas en los rendimientos de aberraciones cromosómicas son bajas en los sobrevivientes que se hallaban cerca del hipocentro y altas en personas irradiadas a gran distancia. Los autores[221] sugieren que estas diferencias tal vez reflejen una mortalidad selectiva durante el período de 22 años en la población expuesta cerca del hipocentro, y que los individuos que se hallaban a más de 2,4 kilómetros de distancia pueden haber recibido radiaciones de fuentes distintas a los rayos primarios.

247. Hay tres trabajos que describen los estudios de los cromosomas de la sangre periférica de individuos expuestos accidentalmente a la precipitación radiactiva atmosférica ocasionada por la explosión de un dispositivo termonuclear en Bikini en 1954.

248. Ishihara y Kumatori[135, 292, 293] estudiaron células extraídas de 18 de los 22 pescadores que habían

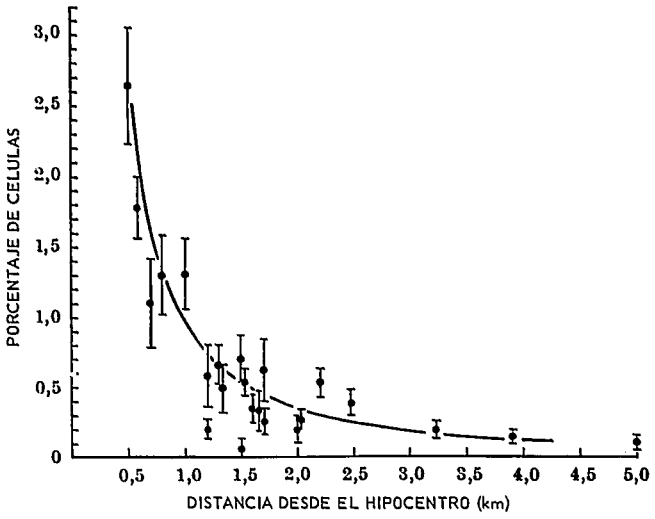


Figura 14. Frecuencia de las células C_s entre todas las células (excepto las C_u) representada en relación con la distancia desde el hipocentro[221]

recibido dosis externas con valores que iban, según se calcula, de 220 a 660 rads y una cantidad desconocida de radiación "interna". Se extrajeron muestras por primera vez 10 años después de la irradiación, y luego se ha seguido sacando muestras periódicamente. En el estudio original[135] se observó que el número de aberraciones de los individuos irradiados era significativamente superior al de los testigos y que había aberraciones dicéntricas, pero no se pudo correlacionar el número de aberraciones con la dosis estimada físicamente. No obstante, cuando los individuos se dividían en tres grupos según el grado de daño indicado por los niveles mínimos de neutrófilos alcanzados poco después de la exposición, se observaba que las frecuencias medias de células con aberraciones en estos tres grupos estaban correlacionadas con el grado de daño indicado por los resultados hematológicos originales. Los estudios complementarios indicaron que tres individuos poseían clonas de células con anomalías cromosómicas en su médula ósea, y se señaló que estas tres personas estaban, efectivamente, en el grupo que había tenido el nivel más bajo de neutrófilos poco después de la exposición.

249. Lisco y Conard[294] han estudiado hace poco células sanguíneas extraídas de 51 naturales de las islas

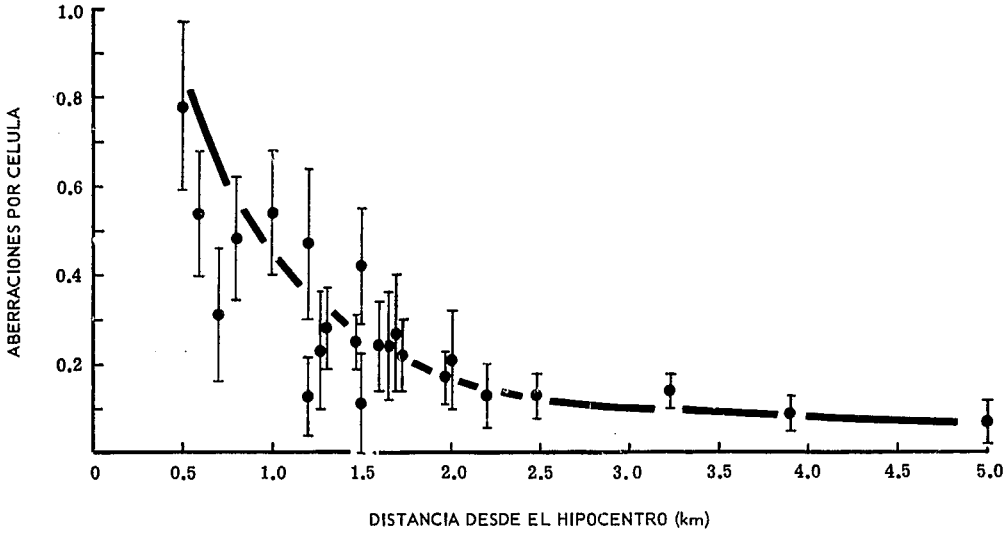


Figura 15. Número de dicéntricos más anillos por célula X_1C_u en relación con la distancia desde el hipocentro[221]

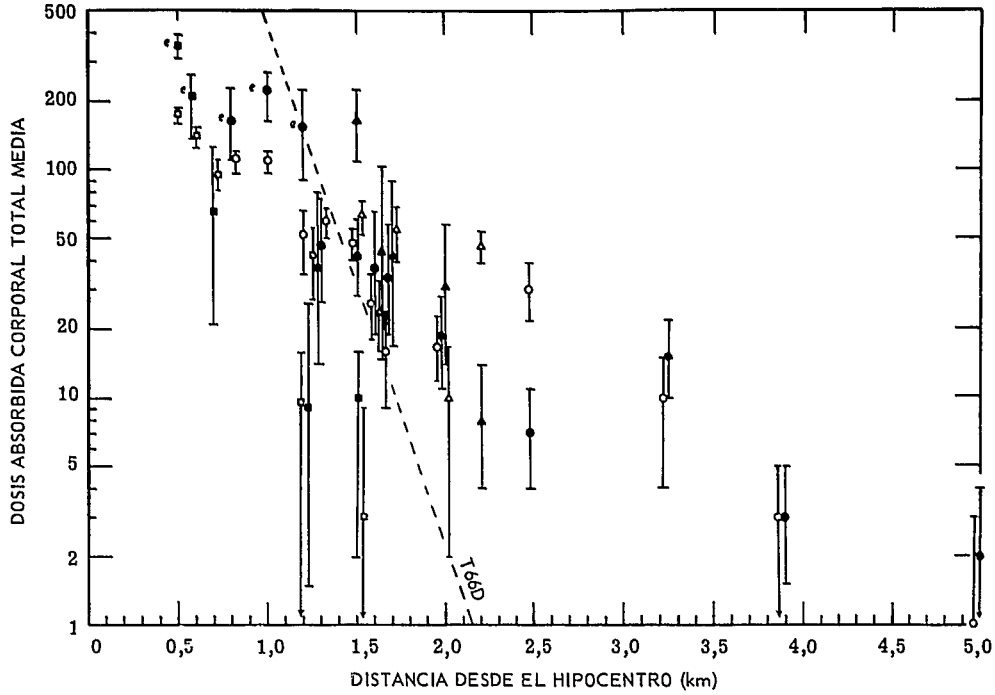


Figura 16. Dosis absorbida corporal total media calculada según la frecuencia de aberraciones cromosómicas en sobrevivientes de Hiroshima[221 a]

[a] Las líneas verticales que atraviesan los puntos representan los límites de confianza del 50%; la línea de rayas, T66D, da la dosis aérea calculada sobre la base de consideraciones físicas. Los símbolos blancos representan las dosis absorbidas calculadas a partir de los datos sobre células C_s (figura 14); los símbolos negros, cálculos basados en aberraciones dicéntricas y anulares en células X_1C_u (figura 15). Los triángulos, círculos y cuadrados representan sobrevivientes directamente expuestos, sobrevivientes protegidos por casas de madera y sobrevivientes protegidos por casas de hormigón, respectivamente. El subíndice *e* indica los sobrevivientes que padecieron epilación.

Marshall, 30 de los cuales habían recibido una dosis de rayos gamma en todo el organismo calculada en 175 rads, 13 habían recibido aproximadamente 70 rads, y 8 no habían sido irradiados y sirvieron como testigos. Los resultados son curiosos ya que se encontraron más fragmentos acéntricos en los testigos que en los individuos irradiados. Sin embargo, si se consideran sólo las aberraciones dicéntricas y anulares, se observa una diferencia entre los individuos irradiados y los no irradiados. En las 400 células analizadas de los testigos no se encontraron aberraciones de canje asimétricas, pero sí se encontraron 3 dicéntricos y anillos en 650 células del grupo expuesto a 70 rads y 6 en 1.500 células del grupo expuesto a 175 rads. Se encontró una diferencia similar entre los testigos y los individuos irradiados para las aberraciones de canje simétricas.

250. Todos estos datos relativos a individuos irradiados a raíz de una explosión nuclear revelan un apreciable número de aberraciones en los sobrevivientes estudiados. Además, las observaciones confirman estudios anteriores que demuestran que es posible detectar aberraciones cromosómicas radioinducidas en leucocitos de individuos irradiados con fines médicos hasta 22 años antes de la observación. En su mayoría, esos estudios anteriores no permitían llegar a conclusiones de orden cuantitativo respecto de la relación entre el número de aberraciones y la dosis absorbida, pero los amplios datos obtenidos más recientemente con los sobrevivientes de Hiroshima, y el análisis de los mismos, indican que existe una medida razonable de compatibilidad entre las estimaciones de dosis basadas en el número de aberraciones cromosómicas y las estimaciones indirectas de dosis aéreas calculadas empleando métodos físicos.

251. De los datos examinados hasta el momento se desprende claramente que el número de aberraciones debe declinar a medida que aumenta el tiempo transcurrido entre la irradiación y la extracción de la muestra de sangre, por lo cual conviene considerar ahora la influencia del factor tiempo sobre la producción de aberraciones.

5. *Tiempo transcurrido entre la irradiación y la extracción de la muestra*

252. Desde las primeras publicaciones[44, 128] que demostraban que se podía observar un número significativo de aberraciones en las células sanguíneas de individuos irradiados muchos años antes, virtualmente todas las publicaciones sobre la irradiación *in vivo* contienen datos que confirman estas observaciones.

253. En el trabajo original de Buckton y colaboradores[44], se demostró que la frecuencia de células portadoras de aberraciones asimétricas (células "inestables" C_u) presentaba una declinación aproximadamente exponencial con el aumento del tiempo transcurrido después de la irradiación, en tanto que la frecuencia de células con cambios simétricos (células "estables" C_s) se mantenía más bien constante con el tiempo (párrafo 243). Las comprobaciones citológicas señalaban que muchas de estas células aberrantes con cambios asimétricos se hallaban, en el momento de extraerse la muestra, en su primera mitosis después de la irradiación, de manera que los datos proporcionaban un medio para determinar la vida media, *in vivo* de los leucocitos latentes no proliferantes (linfocitos pequeños). Estudios ulteriores efectuados por Buckton y colaboradores[33, 295] y por Norman y colaboradores[290, 421] han ampliado y refinado el análisis y se ha concluido que la vida *media* de esta célula es de 500 a 1.500 días. Esa conclusión está de acuerdo con los datos obtenidos acerca de estas células por Little y colaboradores[193] mediante timidina marcada con tritio.

254. Goh[283] ha sugerido que no todas las aberraciones

observadas en leucocitos de sangre periférica muchos años después de la irradiación corresponden a aberraciones inducidas en el momento de la irradiación. Las pruebas en apoyo de esta hipótesis son escasas y, además, susceptibles de interpretarse en otra forma. No obstante, se sabe[296] que pueden inducirse aberraciones cromatídicas en fibroblastos humanos mediante el contacto con extractos de linfocitos alógenos, y Goh presenta pruebas[297] de que el plasma humano irradiado surte efectos limitados, aunque significativos, en cuanto a inducir aberraciones en leucocitos de sangre periférica, observación apoyada por los trabajos independientes de Hollowell y Littlefield[298]. En los experimentos de Goh, los cultivos se incubaron durante 72 horas y, de conformidad con las cifras de la descripción publicadas, es evidente que la mayoría de las aberraciones observadas eran cambios cromatídicos con algunos fragmentos cromosómicos propiamente dichos "derivados" (párrafo 74); no se encontraron dicéntricos ni anillos cromosómicos propiamente dichos. Hollowell y Littlefield[298] emplearon plasma de pacientes irradiados con dosis de hasta 4.500 rads de rayos X de 2 MeV y observaron cambios cromatídicos cromosómicos propiamente dichos en células sanguíneas de individuos normales cultivadas en presencia de dicho plasma. Se observaron cinco dicéntricos y anillos en 476 células, pero estas aberraciones eran probablemente de tipo "derivado". En los estudios inéditos de otros observadores[299-301] se registraron escasos incrementos en los rendimientos de aberraciones cromatídicas en las primeras divisiones de células cultivadas en contacto con plasma irradiado, o bien no se observó ningún efecto discernible.

255. Es de interés tomar nota aquí de informes[302, 303] según los cuales la prolongada persistencia de linfocitos con lesiones cromosómicas, claramente comprobada en el hombre y el mono Rhesus, tal vez no ocurra en otros mamíferos. Los estudios con células sanguíneas de monos, ratas, cobayos y cerdos, estimuladas con FHA, han demostrado que no se observan aberraciones cromosómicas inestables durante más de unas pocas horas después de la irradiación, salvo en el caso de los monos, en que se observaron células C_u durante todo el período en que se mantuvo en observación a los animales (siete meses). La rápida pérdida de células C_u en los animales mencionados es de particular interés, pues con el empleo de timidina marcada con tritio en estudios *in vivo*[304, 305], por lo menos en las ratas, se ha comprobado claramente la presencia de linfocitos de larga vida en animales no irradiados.

256. Para los fines de la dosimetría biológica es poco probable que interesen las muestras extraídas muchos años después de haber sido irradiados los individuos. Sin embargo, los estudios complementarios serán de indudable importancia con respecto a los posibles riesgos somáticos que vayan asociados a la presencia de aberraciones, y en este sentido los estudios cromosómicos de células de la médula ósea pueden revestir sumo interés en relación con los riesgos de leucemia. En el caso del leucocito de sangre periférica (linfocito pequeño), la composición de esta población celular en la sangre periférica (y por cierto, en las zonas extravasculares) va cambiando con el tiempo, simplemente debido al papel que esta célula desempeña en la reacción inmunológica[306]. En efecto, el trabajo de Nowell[218, 302] señala que el número de aberraciones observadas en leucocitos muchas semanas, meses o años después de la irradiación depende del número y tipo de estímulos antigénicos recibidos por el individuo entre el momento de la irradiación y el momento de la extracción de la muestra.

257. Aunque estos linfocitos pequeños intervienen en las reacciones inmunológicas, normalmente no se dividen, de manera que no debería haber, en el caso del hombre, una pérdida selectiva de las células portadoras de lesiones cromosómicas en las muestras extraídas muchas horas, días o incluso semanas después de la irradiación, siempre que las células no participen en una respuesta inmunológica. Los estudios *in vitro* de Scott y colaboradores[245] y de Kozlov[307], quienes han comparado los rendimientos de aberraciones en leucocitos de sangre periférica colocados en un medio de cultivo con FHA inmediatamente después de la irradiación, con células mantenidas en un medio de cultivo sin FHA durante períodos de 24 horas o menos después de la irradiación, corroboran este concepto. En ambos estudios, en que se emplearon neutrones rápidos[245] (párrafos 176 y 177) y rayos gamma de Co^{60}, [307] se llegó a la conclusión general de que el transcurso de más tiempo entre la irradiación y la estimulación mitótica tenía poca o ninguna influencia en la producción de aberraciones.

258. Cabe señalar, sin embargo, que se dispone de pocos datos tanto sobre la variación de la vida del linfocito pequeño como sobre la multiplicidad de las poblaciones presentes en el cuerpo. No obstante, según la información de que se dispone, parecería que, dentro de cualquier subpoblación definida, el número de aberraciones debería permanecer constante hasta que esa población participase en una reacción inmunológica. Naturalmente, se tropieza con la dificultad de definir una subpoblación o cohorte de una población mixta compuesta por células morfológicamente idénticas pero funcionalmente distintas que migran por todo el organismo.

259. Desde el punto de vista de la dosimetría biológica, la ubicación, distribución y densidad de población de los linfocitos en el organismo es un problema sin importancia si un individuo recibe una dosis uniforme en todo el organismo de un tipo de radiación de gran poder penetrante. Sin embargo, podría ser de gran importancia en el caso de un individuo que reciba una irradiación parcial del organismo o que sea sometido a una radiación de bajo poder penetrante o de calidad mixta. Desde luego, el problema puede reducirse al mínimo si hay suficiente mezcla de las células dentro de la población durante el tiempo transcurrido entre la irradiación y la extracción de la muestra.

260. Cuando la sangre se extrae *inmediatamente* después de una exposición aguda a la radiación, la única población de la muestra será probablemente la de los linfocitos que estaban en los vasos sanguíneos periféricos en el momento de la irradiación. Sin embargo, de demorarse la extracción de la muestra durante un tiempo suficiente, pero desconocido, los linfocitos que estaban en los diferentes centros linfopoyéticos en el momento de la irradiación podrían haberse incorporado al torrente sanguíneo. Los datos obtenidos en estudios extracorporales[227, 243, 244] permiten suponer que este intervalo no puede ser de más de 8 horas y que, en realidad, puede ser del orden de unos pocos minutos (párrafos 199-204). Si la extracción de la muestra se efectúa más tarde aún, algunos de los linfocitos observados en la sangre periférica no habrán estado expuestos directamente a la irradiación, sino que derivarán de células madres irradiadas.

261. Hasta el momento, no se dispone de mucha información sobre la variación del número de aberraciones en las muestras de sangre sacadas a intervalos frecuentes durante los dos o tres primeros días consecutivos a la irradiación. En los datos de Bender y Gooch[131] obteni-

dos con tres hombres que recibieron en un accidente de criticidad dosis de hasta 47 rads de radiaciones mixtas de rayos gamma y neutrones, había al parecer escasa diferencia en el número de aberraciones entre las muestras tomadas 4 horas, 2 semanas y 4 semanas después de la irradiación.

262. En un trabajo más reciente de Buckton y colaboradores[16] relacionado con la irradiación parcial del organismo de pacientes de espondilitis anquilosante con diferentes dosis de rayos X, se observó que se obtenía un mayor número de aberraciones en las muestras sanguíneas extraídas 24 horas después de la irradiación, que en las extraídas inmediatamente después de la irradiación (cuadro III). Posteriormente, estos autores efectuaron estudios más detallados en pacientes que habían recibido una irradiación parcial del organismo de 300 roentgens. En este estudio se extrajeron muestras a las 0, 3, 6, 12, 24 y 48 horas después de la irradiación. El número de aberraciones aumentaba al aumentar el tiempo de extracción de la muestra hasta las 24 horas para disminuir luego a las 48 horas. A las 0 y 48 horas la frecuencia de células "inestables" era aproximadamente la mitad de la frecuencia máxima observada en las muestras extraídas a las 24 horas. No se advirtió ninguna diferencia significativa entre los valores observados en las muestras extraídas a las 6, 12 y 24 horas.

263. Los escasísimos datos sobre irradiación corporal total en los accidentes de criticidad, en que la exposición suele ser muy irregular, no bastan para formular conclusiones sobre el cambio del número de aberraciones en las primeras horas después de la irradiación. Los pocos datos que existen no contradicen la suposición de que el número de aberraciones no cambia en función del momento del muestreo. Sin embargo, los recientes estudios[271] de irradiaciones corporales totales con rayos X corroboran las observaciones efectuadas anteriormente en trabajos con irradiaciones corporales parciales con rayos X (párrafo 212 y cuadro V). En las irradiaciones parciales del organismo y extracorporales de la sangre hay pruebas claras de que el número de aberraciones se modifica con el tiempo, incluso en las primeras 24 horas después de la irradiación. Es muy escasa la información acerca de la magnitud y la tasa del cambio y no se sabe si en estos parámetros influyen el nivel de la dosis, el lugar de la irradiación, y la edad y la salud de la persona irradiada.

D. Conclusiones

264. De los estudios llevados a cabo con pacientes sometidos a dosis bajas de rayos X por razones de diagnóstico y con individuos expuestos a dosis bajas crónicas como consecuencia de su ocupación, se desprende claramente que las dosis del orden de unos pocos rads de rayos X o gamma provocan un aumento significativo del número de aberraciones en los leucocitos sanguíneos. Este aumento resulta particularmente notable si se consideran las aberraciones dicéntricas y anulares, que son sumamente raras en las células sanguíneas de personas no irradiadas. Por consiguiente, en cuanto a su posible uso en dosimetría biológica, es evidente que este sistema particular es muy sensible.

265. El conocimiento de la forma de la relación entre el número de aberraciones y la dosis de radiaciones es indispensable en todo intento de extrapolar del primero a la segunda. Hasta hace muy poco, los resultados *in vitro* disponibles parecían un poco decepcionantes, ya que era evidente que había diferencias considerables entre los datos obtenidos en diferentes laboratorios. No obstante, dentro de cada laboratorio, cuando se empleaban las mismas técnicas, los resultados eran congruentes y muy repetibles (párrafos 178-179). Los datos que se han obtenido en fecha más reciente sobre la reacción a radiaciones de calidad diferente revelan un alto grado de congruencia entre los laboratorios cuando se usan condiciones semejantes de irradiación y de duración de los cultivos.

266. Los principales factores que contribuyen a producir las diferencias entre los laboratorios son: *a*) el uso de diferentes tiempos de cultivo; *b*) la irradiación de sangre entera antes del cultivo en lugar de la irradiación de sangre en cultivo, y *c*) el uso de radiaciones de calidad diferente. Es evidente que los números de aberraciones obtenidos en cultivos cuya duración va de 48 a 54 horas son en general superiores a los que se obtienen con células irradiadas y cultivadas en las mismas condiciones pero muestreadas a las 72 horas. También se han obtenido números de aberraciones más altos, sobre todo con niveles de dosis inferiores a 150 rads, aproximadamente, de rayos X o gamma, irradiando las células sanguíneas después del cultivo y no en sangre entera antes del cultivo. A consecuencia de esto, los exponentes de dosis obtenidos en experimentos con cultivos irradiados son algo inferiores a los obtenidos en experimentos con células irradiadas antes del cultivo. La razón de estas diferencias no es clara, y sin duda es necesario hacer más investigaciones sobre este punto. Se observan grandes diferencias entre las reacciones a radiaciones de calidad diferente, y la EBR de los rayos X de 2 MeV en comparación con los de 250 kVp es de 0,8.

267. En estudios sobre el número de aberraciones dicéntricas en sangre entera irradiada con rayos X de 2 MeV, rayos gamma de cobalto 60 o rayos X de 150-300 kVp, y cultivada por un período que oscilaba entre 48 y 54 horas, se observó que el exponente de dosis, n, en la ecuación $y = kD^n$, tiene un valor que va de 1,9 a 2, de 1,7 a 1,8 y de 1,5 a 1,6, respectivamente. En las células sanguíneas irradiadas en cultivo con rayos X de 180-250 kVp y con rayos gamma de cobalto 60, los exponentes de dosis descienden a una cifra que varía entre 1,2 y 1,3, aproximadamente. Estos datos indican que las aberraciones de canje inducidas *in vitro* por rayos X de 2 MeV son principalmente consecuencia de los efectos de dos trayectorias separadas. Sin embargo, con rayos X ordinarios (150-300 kVp), hasta niveles de dosis que producen menos de dos dicéntricos por célula, una proporción considerable de las aberraciones de canje es consecuencia de fenómenos de una sola trayectoria. Los estudios con neutrones DD de 2-5 MeV y con neutrones de fisión de 0,7 MeV (energía media) indican que con estas radiaciones hay una relación lineal entre dosis y número de aberraciones en una amplia gama de dosis. En el caso de los neutrones de 14,1 MeV, la relación no es lineal, y el exponente de dosis está entre 1,2 y 1,4. Se necesita más información sobre los efectos de los neutrones rápidos, particularmente en relación con la influencia de las condiciones y técnicas de irradiación y de cultivo.

268. En los estudios *in vivo* de la relación entre el número de aberraciones y la dosis, muchos de los datos se han obtenido con individuos expuestos a dosis corporales parciales. Esto plantea muchas complicaciones, ya que, en general, los datos indican que el número de aberraciones obtenido cambia con el tiempo transcurrido después de la irradiación dentro del primer día aproximadamente. Estos cambios corresponden a alteraciones

en el número, la distribución y la movilidad de los distintos leucocitos dentro de las regiones irradiadas y no irradiadas del cuerpo y entre ellas, en el momento de la irradiación, y al grado de mezcla que ocurre entre el momento de la irradiación y el momento del muestreo de la sangre periférica. Evidentemente, en estas circunstancias es difícil obtener una medida de la dosis absorbida.

269. En vista de las complicaciones antedichas, resulta claro que no puede existir una relación simple dosis-reacción para el número de aberraciones en los casos de irradiación parcial del cuerpo. En los casos en que regiones definidas del cuerpo han sido irradiadas con fines terapéuticos, y se han tomado muestras de sangre a intervalos cortos definidos después de la irradiación, se ha notado un aumento del número de aberraciones en función del aumento de la dosis cutánea. En estos casos la relación entre el número de aberraciones dicéntricas y anulares y la "dosis cutánea" puede ser casi lineal ($y = kD^{1,2}$) o aproximarse a una relación cuadrática con respecto a la dosis ($y = kD^2$).

270. En los estudios de irradiación corporal total en que se expuso a pacientes a dosis de 17 a 50 rads de rayos X de 2 MeV, el número de aberraciones dicéntricas y anulares aumentó en forma aproximadamente lineal con la dosis en muestras de sangre extraídas inmediatamente después de la irradiación ($y = kD^{1,13}$), pero aumentó en forma aproximadamente proporcional al cuadrado de la dosis en muestras extraídas 24 horas más tarde ($y = kD^{1,88}$). La elevación del exponente de la dosis en las muestras extraídas más tarde fue consecuencia de apreciables incrementos en la producción de aberraciones en dos de los pacientes irradiados con una dosis de 50 rads.

271. Varios laboratorios estudian actualmente la producción de aberraciones en pacientes sometidos a irradiación corporal total uniforme, de modo que es de esperar que en el futuro próximo se disponga de más datos sobre la relación entre la producción de aberraciones y la dosis de radiación así como la calidad de ésta.

272. En el caso de accidentes de criticidad en que los individuos reciben de modo no uniforme una irradiación mixta de rayos gamma y neutrones (párrafo 225) es naturalmente difícil evaluar los datos debido a complicaciones en cuanto a la distribución, composición de la radiación y la EBR. No obstante, en el individuo que recibió una dosis físicamente estimada en 47 rads (de la cual, se calculó que el 47% se debía a rayos gamma), el número de aberraciones dicéntricas y anulares era de 0,033 por célula en las células muestreadas entre 4 horas y 4 semanas después de la irradiación y cultivadas durante 72 horas. Este rendimiento es algo más bajo que el de 0,056 aberraciones dicéntricas y anulares por célula observado tras 48 horas de cultivo de sangre de individuos expuestos a 50 rads de rayos X de 2 MeV en todo el cuerpo (párrafos 210-213 y cuadro V).

273. Los escasos datos sobre irradiación del cuerpo entero sirven para mostrar que en tales casos el número de aberraciones puede ser útil en dosimetría, pero es indudable que hacen falta más datos. A este respecto, se ha señalado que los resultados de muestras tomadas poco después (en las primeras horas o días) de una irradiación uniforme de cuerpo entero tal vez no sean influidos por la distribución, etc., de los leucocitos en el momento de la irradiación o del muestreo. Pero en el caso de estudios complementarios, o cuando las primeras muestras se toman muchas semanas o meses después de la primera irradiación, las aberraciones se estudiarán en una población seleccionada de células de larga vida. Sin embargo, el número de aberraciones primarias en las células de larga vida lesionadas que sobrevivan será reflejo de la dosis recibida en la irradiación inicial (véanse los datos de Hiroshima y Nagasaki a que se hace referencia en los párrafos 240 a 246), y quizás aún sea posible estimar la dosis absorbida sobre la base de tales células. No obstante, hace falta mucho más trabajo en esta esfera, y se precisa un volumen mucho mayor de información respecto de la tasa de declinación de la frecuencia de las aberraciones con el tiempo y tal vez, en diversas condiciones, en los meses o años siguientes a la irradiación.

V. Posible significado biológico de las aberraciones

A. Introducción

274. El posible significado biológico de las aberraciones cromosómicas, particularmente en relación con su presencia en las células germinativas, ha sido objeto de continuo examen por el Comité[2, 3]. No hay datos directos sobre las consecuencias genéticas de las aberraciones cromosómicas radioinducidas en las células germinativas del ser humano, aunque se tiene información sobre las consecuencias genéticas de las anomalías cromosómicas radiodifundidas en mamíferos de laboratorio y sobre las anomalías cromosómicas constitucionales en el ser humano. Recientemente, en el informe de 1966[3], se hizo un examen detallado de esta información, de modo que ahora sólo se intentará un breve análisis del escaso material nuevo de que se dispone.

275. El significado de las aberraciones cromosómicas en las células somáticas ha sido objeto de muchas especulaciones. Se ha pensado que las aberraciones pueden ser agentes causales de ciertas enfermedades somáticas del ser humano desde que Boveri[308] sugirió por primera vez que las anormalidades estructurales de los cromosomas podían ser importantes factores causales en la neoplasia. El hecho de que puedan inducirse neoplasmas por radiaciones ultravioletas, ionizantes y por carcinógenos químicos, que estos agentes induzcan aberraciones cromosómicas y que tales aberraciones sean observadas en muchos tumores, ha brindado, naturalmente, un gran incentivo para examinar las posibles relaciones implícitas. A ello han contribuido también los estudios más recientes sobre la neoplasia inducida por virus en mamíferos y las aberraciones cromosómicas viroinducidas y, asimismo, el descubrimiento de un cambio cromosómico específico en las células de la médula ósea de personas afectadas por determinada forma de leucemia.

276. Por lo tanto, en esta sección se examinará la importancia mutacional de las aberraciones cromosómicas en relación con los efectos metabólicos, la muerte celular, el acortamiento de la vida, la neoplasia y la deficiencia inmunológica, efectos todos que se han atribuido, por lo menos en parte, a desequilibrios genéticos.

B. Aberraciones en las células germinativas

277. Las variedades y la incidencia de la aneuploidia constitucional en el ser humano se examinaron en detalle en el informe de 1966[3] del Comité, y hay poca información nueva que interese a los efectos del presente estudio. En ese informe se hacía referencia a dos síndromes bien definidos que guardan relación causal con la pérdida de material autosómico, el síndrome "cri du chat" (una deficiencia en el brazo corto del cromosoma 5)[309] y una anomalía congénita resultante de una defi-

ciencia en el brazo largo del cromosoma 18 (18q -)[310, 311]. Se comprobó que otro síndrome ocasionado por una pérdida de material, comunicado por primera vez por Lejeune y colaboradores en 1964[312], se relacionaba con una pérdida de material del cromosoma 21 (de lo que resultaba una monosomía parcial); muchas de las características de este síndrome parecían constituir el reverso de las del síndrome de Down. Desde entonces, se han comunicado varios casos de un síndrome[313] en que los individuos afectados son completamente monosómicos en un cromosoma del grupo G[176-178] (considerado generalmente el 21). Por lo tanto, se están acumulando nuevas observaciones según las cuales determinadas deficiencias en ciertos cromosomas, y aun la pérdida de un cromosoma del grupo G (presumiblemente el cromosoma 21), tal vez no sean incompatibles con la vida, si bien todas parecen vincularse con graves anormalidades físicas y mentales.

278. En el informe de 1966[3] se consideró asimismo la incidencia de las anomalías cromosómicas en el aborto espontáneo y el nacimiento de niños muertos, y se hizo referencia expresa al trabajo de Carr[314, 315]. En este trabajo se había mostrado que los cigotos 45X se dan en el hombre con una frecuencia aproximada de 8,3 por 1.000 concepciones; la mayoría de esas concepciones XO terminan en aborto[316]; su efecto: según cierto cálculo, sólo uno de cada cuarenta llega a término. En el ratón, los individuos XO son hembras fecundas viables y la incidencia media de esta anomalía en el ratón es aproximadamente de 7 por 1.000 nacimientos[318, 319] (véase el cuadro VI del anexo C del informe de 1966[3]). Por lo tanto, la incidencia probable de la condición XO en el momento de la concepción en el ser humano y en el ratón puede ser muy similar e interesa señalar que se ha comprobado que en el ratón, según la etapa de desarrollo de las células germinativas en el momento de la irradiación, la incidencia de descendientes XO puede multiplicarse por tres o cuatro veces tras una exposición a 100 roentgens de rayos X[318-321].

279. Durante los tres últimos años han despertado mucho interés las personas con una estructura cromosómica del tipo XYY, por cuanto se ha comunicado que aparece con frecuencia relativamente alta en pacientes con "propensiones peligrosas, violentas y criminales" en los hospitales estatales[322] y en las poblaciones carcelarias[323, 324]. Jacobs y colaboradores[322] comunicaron que, de 314 pacientes de un hospital estatal escocés para deficientes mentales, el 3% tenían una estructura cromosómica XYY y que la altura media de esos pacientes superaba notablemente la altura media de otros pacientes cuya estructura cromosómica era del tipo XY. Previamente, se había informado[325] que los individuos XYY eran fecundos.

280. La posible significación de un cromosoma adicional Y en los varones XYY por lo que respecta a la conducta criminal no se ha aclarado, pues han aparecido varios informes contradictorios[326, 327], desde que por primera vez se sugirió esa vinculación[322]. Sólo recientemente se ha empezado a disponer de buenos cálculos de la incidencia de varones XYY en poblaciones "normales". Se informa[328] que sólo se encontró un varón XYY en un estudio de más de 2.000 varones de Edimburgo examinados antes de realizar encuestas en hospitales y prisiones. Recientes estudios hechos en Canadá[329] indican una frecuencia de varones XYY entre los recién nacidos de 2 por cada 1.000, y una investigación hecha en Francia[330] sugiere que hay una frecuencia que oscila entre 1 y 2 por 1.000 en la población general.

281. Se ha comunicado que cinco pacientes sexualmente anormales[313-316] contienen juegos de cromosomas con lo que parece ser un cromosoma y dicéntrico y se ha sugerido[335] que algunos isocromosomas con respecto al brazo largo del cromosoma X son dicéntricos. Esto se menciona aquí sólo para señalar que en los raros casos en que los dos centrómeros de un cromosoma dicéntrico están muy claramente yuxtapuestos, el dicéntrico puede comportarse en forma funcionalmente análoga a un cromosoma monocéntrico normal en la anafase de la mitosis y, en consecuencia, transmitirse a todas las células descendientes.

282. En el informe de 1966[3] se llegaba a la conclusión de que se observan anomalías cromosómicas en las células somáticas de 10 de cada 1.000 niños nacidos vivos, aproximadamente, y que la mitad de esas anomalías son causadas por translocaciones. Este cálculo de 5 individuos con translocaciones por cada 1.000 nacidos vivos representa, sin duda, un mínimo y no se podrá afinar el cálculo mientras no se realicen muchos más trabajos con células meióticas. Por esta razón, se considera pertinente examinar aquí algunos nuevos datos[331] obtenidos de una población muy seleccionada, formada por 50 varones que asistían a una clínica para casos de fecundidad insuficiente.

283. Estos individuos fueron escogidos debido a que tenían reacción negativa a la cromatina y su recuento de espermatozoides era de menos de 20 por 10^6 por mililitro; algunos de ellos eran azoospérmicos. La observación de interés en este caso es que, por medio de estudios meióticos, se determinó que cuatro de esos hombres eran portadores heterocigóticos de translocaciones, pero en sólo dos de ellos pudieron discernirse las translocaciones en células somáticas durante la mitosis. Este resultado permite subrayar la ineficacia de la detección de translocaciones en las células somáticas (obsérvese que anteriormente, en el párrafo 38, se llegó a la conclusión de que sólo puede detectarse aproximadamente un 20% de las translocaciones radioinducidas en las células somáticas) y señala una incidencia muy alta de heterocigotismo para translocaciones en los hombres subfecundos. Esta observación importa por sí misma ya que suele suponerse que la semiesterilidad observada en insectos o mamíferos de laboratorio que son portadores heterocigóticos de translocaciones será de poca importancia para el hombre debido a que el número de descendientes es de todos modos muy inferior al que permitiría la fecundidad de la especie.

284. Hace poco se comunicó un estudio[338] de la incidencia de las anormalidades cromosómicas constitucionales en hijos de madres que habían sido sometidas a irradiaciones abdominales con fines diagnósticos (con una dosis gonadal máxima estimada en 7 rads) antes de la concepción, y según la interpretación de los autores, los resultados revelan un mayor riesgo en tales hijos. En el mismo estudio, sin embargo, se observó que la frecuencia de hijos trisómicos en madres no irradiadas que servían de testigos pareados era inesperadamente baja, y que, además, la incidencia de niños nacidos muertos en este grupo testigo era apreciablemente superior a la del grupo irradiado. El Comité reexamina continuamente este problema, pero los nuevos datos mencionados no modifican sus opiniones expuestas en los informes de 1962 y 1966[2, 3], es decir, que la exposición a radiaciones ionizantes quizá ocasione un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas del desarrollo, pero que por ahora no pueden hacerse estimaciones cuantitativas.

C. Aberraciones en células somáticas

285. Ha habido muchas especulaciones acerca de las posibles relaciones entre las aberraciones cromosómicas radioinducidas en las células somáticas y distintos estados patológicos del ser humano. Sin embargo, hasta la fecha, casi no se han obtenido datos que permitan relacionar con precisión determinada aberración cromosómica con determinada lesión, o un rendimiento dado de aberraciones radioinducidas con una incidencia previsible de una enfermedad específica en el ser humano o en otros mamíferos. Con todo, las relaciones postuladas entre los cambios cromosómicos y desórdenes tales como la neoplasia, la autoinmunización y el envejecimiento no específico merecen estudio aunque sea para estimular nuevos trabajos.

1. *Mutación somática y efectos metabólicos*

286. Se ha formulado una hipótesis general según la cual las aberraciones cromosómicas radioinducidas pueden ser un importante mecanismo de mutación que ocasiona la alteración o merma celular en los órganos de los mamíferos con el aumento de la edad, lo que conduce a la enfermedad o a la muerte, pero se dispone de pocos datos confirmatorios[339, 340]. No se ha establecido relación directa entre los cambios metabólicos deletéreos en las células parenquimales de mamíferos que han sobrevivido al daño causado por la irradación y los cambios cromosómicos inducidos. Posiblemente haya material para esos estudios en las clonas de las células con aberraciones cromosómicas que repueblan la sangre periférica y los tejidos hematopoyéticos de los seres humanos y los roedores que sobreviven a dosis grandes de radiaciones[131, 135, 222, 341-344], pero hasta la fecha las alteraciones de la capacidad funcional específica de la actividad enzimática de esas células cromosómicamente anormales no se han comparado con las de poblaciones no irradiadas aunque, al menos superficialmente, dichas células parecen funcionar normalmente.

287. En la leucemia granulocítica crónica humana, incluidos los casos que se suponen radioinducidos, los niveles de fosfatasa alcalina disminuyen sistemáticamente en los leucocitos leucémicos, que también son portadores de un cromosoma No. 21 anormal (el cromosoma de Filadelfia)[345]. No se sabe si esta deficiencia enzimática tiene algún efecto deletéreo en las células afectadas.

288. Se dispone de datos muy fragmentarios acerca de los cambios enzimáticos ligados a las anormalidades cromosómicas constitucionales del ser humano (estas condiciones fueron examinadas por el Comité en su informe de 1966)[3]. La trisomía del 21 (síndrome de Down, o mongolismo) está ligada al aumento del nivel de varias enzimas leucocíticas[346-348], así como a alteraciones del metabolismo del triptófano[349], pero esto puede obedecer a una alteración general de los mecanismos de control del ARN o de la síntesis proteínica, antes que a la intervención de loci estructurales concretos[350]. Se han comunicado anormalidades en la síntesis de hemoglobina y haptoglobina en anomalías constitucionales relacionadas con los cromosomas del grupo D (Nos. 13-15), pero tampoco en este caso se sabe con certeza si se trata de genes estructurales o de mecanismos reguladores[351-353]. En las anormalidades del cromosoma X del ser humano, no se han reconocido alteraciones metabólicas específicas en las células afectadas; al parecer, el cromosoma X anormal es siempre genéticamente inactivo en esas células[354]. En consecuencia, los efectos metabólicos de anormalidades cromosómicas específicas en las células humanas siguen siendo casi totalmente desconocidos.

2. *Mutación somática y muerte celular*

289. Con respecto a la relación entre las aberraciones cromosómicas radioinducidas y la muerte celular, se dispone de datos más amplios. Estos datos se refieren principalmente a la muerte "reproductiva" *in vitro* de las células (es decir, a la incapacidad subsiguiente para completar con éxito una mitosis o proliferar lo suficiente para producir una clona viable), en contraposición a la muerte en interfase (es decir, la muerte de células que no están en vías de reproducción), y esto puede tener importancia al considerar la pertinencia de esos estudios en cuanto a los efectos de las radiaciones en el cuerpo humano. En general, las curvas de la reacción a la dosis de rayos X han resultado análogas tanto para la supervivencia "reproductiva" de las células como para la producción de anomalías cromosómicas en varios sistemas celulares[149, 355]; y hay indicios elocuentes de que ciertos tipos de aberraciones cromosómicas pueden dar lugar a la muerte celular (párrafos 24-50 B).

290. Sin embargo, se han observado discrepancias en algunos experimentos, tanto en la forma de las curvas, con las consiguientes consideraciones relativas a mecanismo de recuperación y reparación, como en el efecto de los factores modificantes. En efecto, parace ser que en algunos casos, mecanismos ajenos a las aberraciones cromosómicas pueden ocasionar la muerte celular reproductiva a consecuencia del daño causado por irradiación[149, 197]. Tanto la mutación somática como la muerte celular pueden acompañar a diversos efectos somáticos de las radiaciones ionizantes en los mamíferos y la lesión cromosómica puede ser la prueba visible del lugar primario del daño, pero toda afirmación cuantitativa basada en los datos conocidos actualmente que pretenda relacionar esos fenómenos puede resultar una excesiva simplificación.

3. *Mutación somática y acortamiento de la vida*

291. Se ha especulado mucho acerca de la función de las aberraciones cromosómicas como causa del proceso de envejecimiento. El hecho de que las radiaciones producen un acortamiento de la vida está bien documentado desde hace tiempo en los animales de laboratorio, con una amplia consideración de toda una variedad de parámetros de radiación[356], pero se ha debatido si el acortamiento de la vida deriva simplemente del aumento radioinducido de ciertas enfermedades específicas, o de la aceleración de un proceso de envejecimiento generalizado y no específico. En los casos en que el acortamiento radioinducido de la vida se relaciona claramente con un aumento de la incidencia de tumores, se aplicarían los mismos conceptos del papel de las aberraciones cromosómicas que se examinarán en la sección siguiente. Si se quiere postular un fenómeno de envejecimiento no específico, la posible importancia de las aberraciones cromosómicas depende de la teoría de senescencia particular que se proponga. Si se considera que el envejecimiento radioinducido de tejidos y órganos es el resultado de mutaciones que llevan a la muerte o a una función disminuida de células irreemplazables, o a la "muerte reproductiva" de células necesarias para la renovación, resulta evidente que las aberraciones cromosómicas podrían desempeñar un papel central. Asimismo, el envejecimiento atribuido a mecanismos de autoinmunización causados por "clonas prohibidas" derivadas a su vez de mutaciones somáticas (párrafo 317), podría también tener una base cromosómica[357-359]. Por otra parte, las teorías de envejecimiento basadas en alteraciones degenerativas extra-

celulares tales como un aumento de los enlaces transversales del colágeno[360], no parecen relacionarse con las alteraciones cromosómicas.

292. Las tentativas para abordar experimentalmente estas cuestiones han sido relativamente escasas. Curtis, en una serie de estudios efectuados en el ratón[340], ampliando los conceptos y técnicas de investigadores anteriores[330, 361, 362], demostró la existencia de una correlación directa entre el acortamiento de la vida y la frecuencia de las aberraciones cromosómicas en las células hepáticas. Se observó dicha relación después de diversos tipos de irradiación y además en cepas de ratones que diferían naturalmente en longevidad. Curtis cita estos resultados para apoyar la teoría de la mutación somática del envejecimiento, afirmando que el acortamiento radioinducido de la vida es resultado directo de la radioinducción de aberraciones cromosómicas. Esta conclusión ha sido atacada por diversas razones, incluidas la falta de correlación entre la alteración de los cromosomas hepáticos y la disfunción hepática, y el hecho de que las substancias químicas que producen alteraciones cromosómicas hepáticas en el ratón no causan acortamiento de la vida[363]. Kohn[360] ha sugerido que las aberraciones observadas podrían ser la consecuencia más bien que la causa de alteraciones metabólicas o enfermedades asociadas con el acortamiento de la vida.

293. No se dispone de datos comparables en el hombre, aunque se ha observado un aumento con la edad en la incidencia de la aneuploidia en cultivos de linfocitos de la sangre periférica procedentes de una población humana numerosa (párr. 78). Sin embargo, la incidencia de dichas alteraciones es siempre baja y no se han comunicado incrementos en las aberraciones estructurales. Como no existe una definición generalmente aceptada del concepto de envejecimiento, es difícil evaluar la relación entre el acortamiento de la vida radioinducido en los animales de laboratorio y los procesos relacionados con la edad en la población humana. Y aun cuando se acepte la validez de dicha relación, se necesitan más datos experimentales que relacionen específicamente el envejecimiento radioinducido con las aberraciones cromosómicas, en contraposición a otros mecanismos posibles.

4. *Mutación somática y neoplasia*

294. Las pruebas más concluyentes que relacionan las alteraciones cromosómicas radioinducidas en las células somáticas con efectos biológicos importantes en el hombre parecen presentarse en el campo de la neoplasia. Desde hace muchos años se reconoce que las radiaciones ionizantes producen aberraciones cromosómicas y también tumores tanto en el hombre como en los animales. Puesto que se ha demostrado la presencia de alteraciones cromosómicas en casi todos los tumores estudiados mediante las técnicas citogenéticas modernas, se han revivido conceptos previos relativos a la función causal de las aberraciones cromosómicas en las neoplasias[308], y ha resultado tentador especular que los tumores radioinducidos derivan directamente de las aberraciones cromosómicas radioinducidas. Se han acumulado muchas pruebas que apoyan al menos indirectamente dicha hipótesis, pero a la vez ha resultado extremadamente difícil demostrar la existencia de relaciones cuantitativas precisas, después de la irradiación entre la frecuencia de las aberraciones y la incidencia posterior de tumores. En los párrafos siguientes se resumen brevemente los datos que relacionan a las aberraciones cromosómicas con los tumores y se señalan algunas limitaciones de los datos y conceptos disponibles.

295. Está bien documentado, por cierto, que muchos agentes y condiciones que producen aberraciones cromosómicas también ocasionan tumores. Se ha demostrado que poseen dicha propiedad no sólo las radiaciones ionizantes, sino también la luz ultravioleta, varios virus oncogénicos y varias substancias químicas carcinogénicas (párrafos 53 y 56).

296. Tanto los virus con ADN como los virus con ARN de los tumores, incluidos el virus Rous, los adenovirus, el SV40 y el polioma[92, 98, 101, 364] han producido aberraciones cromatídicas en cultivos celulares humanos y de animales (párrafo 56). Resulta interesante comprobar que en tanto que la cepa Schmidt-Ruppin del virus Rous provoca anomalías cromatídicas en los cultivos de leucocitos humanos, y además tumores en los animales de laboratorio, la cepa Bryan de los virus Rous no produce, en circunstancias análogas, ni alteraciones cromosómicas ni neoplasma[103].

297. El benceno, quizá la sustancia química leucemogénica mejor documentada en el hombre, parece asimismo capaz de provocar alteraciones cromosómicas en las células humanas[365, 367]. Se ha demostrado que el tetracloruro de carbono y otros carcinógenos hepáticos producen tumores y aberraciones cromosómicas en el hígado de los roedores[368-370]. Aunque se ha demostrado recientemente que otras varias sustancias químicas mutagénicas producen alteraciones cromatídicas en las células humanas (párrafo 53), todavía queda por demostrar su carcinogenicidad.

298. Actualmente también resulta claro que en varias enfermedades raras del hombre (síndrome de Bloom, síndrome de Fanconi y quizás la ataxia-telangiectasia y el xeroderma pigmentoso), en las que hay una propensión constitucional al aumento de aberraciones cromosómicas espontáneas, observadas como aberraciones cromatídicas en cultivos de leucocitos, hay además un aumento en la incidencia de la leucemia y el linfoma[340, 371, 372]. Dichos datos, que comprenden a una variedad de agentes y condiciones, han sugerido que la lesión genética, según se trasunta en las aberraciones cromosómicas, podría ser un mecanismo común por el que actúan la mayoría de los carcinógenos, si no todos.

299. Se ha mencionado la frecuencia de las anomalías cromosómicas en los tumores para apoyar este argumento. Es verdad que todos los neoplasmas, radioinducidos o no, revelan aberraciones cromosómicas. Numerosos estudios efectuados en los últimos años[373-381] han demostrado que, con la excepción de algunas leucemias agudas en el hombre y algunas leucemias inducidas por virus en los roedores, casi todos los tumores de los mamíferos, para el momento en que alcanzan tamaño macroscópico, se caracterizan por alteraciones cromosómicas.

300. Además, las células neoplásicas portadoras de dichas anomalías suelen pertenecer a un mismo linaje o constituir clonas, particularmente en las leucemias, como asimismo en muchos tumores sólidos. Todo el neoplasma suele consistir en una clona única, revelando todas las células la misma alteración del cariotipo, o en un número reducido de clonas, a menudo con alteraciones cromosómicas afines. Este fenómeno de las clonas ha sugerido que un tumor puede consistir íntegramente en la progenie de una sola célula aberrante[344, 382], una célula que posee una ventaja proliferativa como resul-

tado de su cariotipo alterado. Seguidamente, pueden aparecer clonas adicionales e incluso llegar a predominar a medida que nuevas alteraciones cariotípicas les confieren más ventajas selectivas. Los estudios seriados de neoplasmas humanos han apoyado este concepto del importante papel que desempeñan las alteraciones cromosómicas en el desarrollo progresivo de los tumores[382-386].

301. Sin embargo, persiste un debate considerable sobre si las alteraciones cromosómicas observadas en los neoplasmas de los mamíferos son fenómenos primarios o secundarios; si participan en la iniciación del tumor o sólo en su progresión ulterior. La alteración que se observa en un tumor suele ser diferente de la que se observa en el siguiente, aun cuando los dos neoplasmas sean idénticos clínica e histológicamente[373-381]. En general, cada tipo de neoplasma de los mamíferos *no* se ha caracterizado por una anomalía cromosómica específica. Esto, además de la existencia de algunas leucemias e incluso de unos pocos tumores malignos sólidos[373, 380, 387] sin ninguna alteración cromosómica demostrable, ha llevado a muchos investigadores, aunque no a todos[373, 379], a concluir que las alteraciones cromosómicas observadas en la mayoría de los tumores son fenómenos secundarios, superpuestos sobre un proceso neoplástico ya existente. Dicha conclusión no descarta una alteración o alteraciones genéticas[388], como proceso iniciador de la neoplasia, sino que sugiere simplemente que éste puede ser submicroscópico.

302. El primer ejemplo de un neoplasma *con* un cambio cromosómico determinado es la leucemia granulocítica crónica del hombre, donde en el 90% al 95% de los casos típicos el cariotipo se caracteriza por la misma anomalía, un cromosoma 21 al que le falta aproximadamente la mitad de su brazo mayor, el llamado cromosoma de Filadelfia (Ph^1). Esta no es una alteración congénita, sino más bien una anomalía adquirida[405], limitada ordinariamente a las células hematopoyéticas neoplásicas (mieloides, megacariocíticas y eritroides), y que no está presente en los linfocitos u otros tejidos del organismo[374]. (En los individuos irradiados sin leucemia, el cromosoma Phil se ha observado ocasionalmente en los tejidos extramedulares (párrafo 309), y en dos casos no documentados completamente puede haberse presentado como una anomalía de familia[389, 390].

303. Cuando está presente en las células neoplásicas, el cromosoma de Filadelfia va asociado a la leucemia granulocítica crónica, aunque se ha observado en raras ocasiones en trastornos mieloproliferativos afines tales como la policitemia vera[384]. Persiste durante todo el curso de la enfermedad y se superponen con frecuencia alteraciones cariotípicas adicionales en las etapas terminales. Durante la remisión, cuando las células mieloides inmaduras desaparecen de la sangre periférica, puede no resultar demostrable el Ph^1 en los cultivos de leucocitos periféricos, pero se continúa observando en las células medulares en división[373].

304. La constancia de la asociación entre el cromosoma de Filadelfia y la leucemia granulocítica crónica ha sugerido que en este caso, la alteración cromosómica es un fenómeno primario y que la presencia de dicha aberración en una célula madre de la médula guarda relación directa con la iniciación del neoplasma.

305. Se podría formular una sugerencia similar para los demás tumores relativamente escasos del hombre y de los animales en los que se ha demostrado, al parecer, en una proporción de casos, una alteración cromosómica característica[393-397]. Estos incluyen neoplasmas como la macroglobulinemia de Waldenstrom, el linfoma de Burkitt, el mieloma múltiple, algunos tumores humanos testiculares y ováricos, y varias leucemias de ratas y ratones. En los tres primeros casos, por ejemplo, se ha demostrado en varios casos la presencia de un gran cromosoma anormal "marcador", similar a un cromosoma del grupo A (Nos. 1 a 3) en los tumores de Burkitt y Waldenstrom, y similar a un cromosoma grande del grupo D (Nos. 13 a 15) en el mieloma múltiple.

306. En ninguno de estos diversos tumores humanos y animales, sin embargo, se ha aproximado la constancia de la alteración cromosómica particular observada en cada caso a la del Ph^1 en la leucemia granulocítica crónica. En la mayoría de estos tumores, la anomalía característica de un neoplasma determinado se ha encontrado en menos de la mitad de los casos examinados. En estos trastornos es mucho más difícil, por tanto, postular una función primaria para la alteración cromosómica observada.

307. Desde luego, no se puede actualmente hacer honradamente una afirmación absoluta acerca de la naturaleza primaria de ninguna alteración cromosómica en ningún tumor. Unicamente cuando se puedan relacionar alteraciones cromosómicas específicas con anomalías metabólicas específicas (y se sepa además qué alteraciones metabólicas son críticas para la iniciación de la neoplasia), podrá hacerse dicha afirmación con seguridad. En la etapa actual de los conocimientos, se puede quizás sugerir solamente que es muy posible que las alteraciones observadas en la mayoría de los neoplasmas, debido a su inconstancia de un caso a otro, sean fenómenos evolutivos, de importancia progresiva, en tanto que es probable que el cromosoma de Filadelfia, debido a su asociación constante y específica con la leucemia granulocítica crónica, participe en la iniciación de dicha enfermedad.

308. Los tumores radioinducidos, según se ha comprobado, no constituyen una excepción a estos conceptos generales sobre la importancia de las alteraciones cromosómicas en las células neoplásicas. Al parecer, todos o casi todos los tumores radioinducidos presentan alteraciones cromosómicas, pero, como ocurre con la mayoría de los demás tumores, éstas varían de un caso a otro[344, 345, 366, 376, 398, 399]. Además, no todas las clonas celulares con aberraciones cromosómicas radioinducidas son necesariamente neoplásicas. Se ha observado en seres humanos y animales irradiados intensamente que persisten en sus tejidos hematopoyéticos, durante largos períodos después de la recuperación, clonas de células marcadas por aberraciones cromosómicas radioinducidas que al parecer no son neoplásicas y son funcionalmente normales[131, 135, 222, 341-344]. La frecuencia de tales clonas no leucémicas ha impedido emplear los estudios cromosómicos para predecir cuáles individuos irradiados habrán de contraer leucemia, aunque en los individuos no irradiados la presencia de una clona de células medulares con una anomalía cromosómica parece ser una buena señal de que hay un trastorno preleucémico en camino hacia una leucemia franca[341].

309. El cromosoma de Filadelfia se da en los casos de leucemia granulocítica crónica que al parecer son radioinducidos[345, 400-404], así como en los que no tienen antecedentes de irradiación. En los individuos irradiados *sin* leucemia, se lo ha observado (tanto en células aisladas como en clonas) en los linfocitos de la sangre peri-

férica y en células dérmicas[135, 406], pero con una posible excepción[223], no se ha comunicado que se haya observado en la médula ósea. Puesto que el Ph^1 parece tener efecto carcinógeno únicamente en la célula madre de la médula ósea, será de especial interés seguir la evolución de los individuos en que el Ph^1 se encuentra en dicho sitio para determinar si posteriormente hay o no leucemia.

310. Además de dichas consideraciones, la falta de conclusiones cuantitativas sobre el papel de las alteraciones cromosómicas en la carcinogénesis por radiación ha derivado también de la dificultad de obtener curvas precisas dosis-reacción ya sea para las aberraciones o para los tumores, aunque, en general, ambas muestran una incidencia creciente con dosis creciente. La inducción de tumores mediante radiaciones ionizantes es un problema complejo que fue detenidamente considerado por el Comité en su informe de 1964[392]. Además de los efectos modificadores importantes sobre la incidencia tumoral de variables tales como la calidad de la radiación, la intensidad de la dosis y la distribución desigual de la dosis sobre el organismo, se deben tener en cuenta asimismo posibles mecanismos indirectos que participan en la carcinogénesis por radiación[407-410]. La activación de virus oncogénicos, el debilitamiento de las reacciones de inmunidad, la alteración de los niveles hormonales, la muerte celular no específica y la estimulación regeneradora, pueden constituir todos efectos radioinducidos en el organismo que desempeñen un papel importante en la carcinogénesis.

311. En el nivel de la célula individual, se debe tener en cuenta, por supuesto, no sólo la lesión genética directa, sino además la posibilidad de que la célula lesionada por la radiación sea más susceptible al ataque de un virus oncogénico[408]. Esas células lesionadas por radiaciones tal vez sean, asimismo, más propensas a posteriores redistribuciones cromosómicas "espontáneas" durante la mitosis o a otras alteraciones genéticas "espontáneas"[286], y quizás sean también más susceptibles a la muerte "reproductiva"[409]. Las pruebas que incriminan a los virus en muchos tumores radioinducidos se han vuelto últimamente particularmente sólidas[410], pero estos diversos factores han contribuido a que sea extremadamente difícil predecir con certeza la incidencia subsiguiente de tumores a partir de una irradiación dada.

312. Análogamente, aunque se dispone actualmente de algunos datos *in vivo* y de considerables datos *in vitro* que permiten relacionar cuantitativamente la dosis de radiación con el número de aberraciones cromosómicas en células humanas así como de animales, la calidad de la radiación y la intensidad de la dosis constituyen factores modificadores importantes. Además, los resultados cuantitativos de los estudios *in vivo* pueden verse afectados también por la frecuencia de la división celular, en el huésped irradiado, de las células particulares estudiadas[218, 302].

313. Considerando todas estas variables quizás no sea sorprendente que actualmente no se disponga de datos sobre el hombre o animales para establecer relaciones cuantitativas precisas etre una irradiación dada, el número de aberraciones resultantes y el número o especie de tumores previsibles. Resulta de interés que la EBR de los neutrones frente a los rayos X parece ser comparable para los tumores[407] y las aberraciones cromosómicas, al menos en algunas circunstancias. Además, varios estudios han indicado que el *Thorotrast,* debido a su localización primaria en el sistema reticuloendotelial, produce tanto leucemias como hemangioendoteliomas y también alteraciones cromosómicas demostrables en los linfocitos; en tanto que el radio, localizado en el hueso, produce sarcomas osteogénicos con mayor frecuencia que leucemia y produce menos alteraciones cromosómicas en los linfocitos[179, 224, 268, 411, 412].

314. No obstante, se han hecho pocos experimentos para abordar en forma directa las relaciones cuantitativas entre las aberraciones cromosómicas y la incidencia de tumores. En un estudio en que se compararon los efectos de una dosis elevada con los de una dosis baja de radiación en el hígado del ratón[413], la producción de aberraciones cromosómicas fue *más* elevada, pero la incidencia subsiguiente de hepatomas fue *menos* elevada después de la irradiación a intensidades de dosis elevadas que después de la irradiación a intensidades de dosis bajas. Los autores postularon que la irradiación a una intensidad de dosis elevada provocaba la muerte celular, efecto este que iba asociado con aberraciones cromosómicas visibles que eliminaban las células potencialmente neoplásicas de la población sobreviviente.

315. *Resumen:* Tanto en el hombre como en los animales, las aberraciones cromosómicas radioinducidas y los neoplasmas radioinducidos aparecen regularmente juntos. Las alteraciones cromosómicas pueden representar una prueba visible de las alteraciones intracelulares que ocurren en los procesos neoplásicos. No obstante, dista mucho de quedar en claro el mecanismo de la carcinogénesis por radiación, y ni el número ni el tipo de las aberraciones cromosómicas radioinducidas observadas en individuos irradiados pueden utilizarse actualmente con confianza para predecir el riesgo de que más adelante contraigan un neoplasma, excepto quizás en el caso de la leucemia granulocítica crónica.

5. *Mutación somática y deficiencia inmunológica*

316. Tanto los procesos de mutación como la merma celular se han citado como posibles mecanismos de génesis de las deficiencias y trastornos inmunológicos, y ambos podrían resultar de aberraciones cromosómicas radioinducidas.

317. Si bien las radiaciones pueden producir una deficiencia inmunológica aguda por sus efectos letales sobre las células del sistema linfático[414], no se sabe en qué medida se debe este efecto a aberraciones cromosómicas. Asimismo, se desconoce si la tendencia de la deficiencia inmunológica a incrementar a medida que avanza la edad se debe a merma celular o a alteraciones genéticas del sistema inmunológico. Sin embargo, en un sistema en que parece ser necesaria la división celular para la iniciación de sus funciones específicas, se pueden imaginar fácilmente los efectos deletéreos de las aberraciones cromosómicas.

318. Se ha postulado que los trastornos de autoinmunización del hombre quizá deriven de mutaciones somáticas en el sistema linfático. Por ejemplo, el estudio estadístico de la distribución por sexo y por edad de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple y de otras enfermedades probablemente autoinmunes ha llevado a Burch[357] a sugerir, ampliando los conceptos de Burnet[415] y otros, que la mutación somática es la fuente de "clonas prohibidas" de células linfáticas capaces de reaccionar contra "sí mismas" y producir la enfermedad clínica. Aunque dichas teorías no requieren necesariamente las radiaciones como agente mutagénico ni una aberración cromosómica visible como forma de alteración genética, dichas posibilidades evidentemente existen.

319. Resulta de interés observar que al menos una de las enfermedades del hombre[338, 343] caracterizadas por un aumento de la fragilidad cromosómica, la ataxia-telangiectasia, está asociada además con una deficiencia inmunológica[388]. No se han advertido marcados defectos inmunológicos en la anemia de Fanconi ni en el síndrome de Bloom, los otros dos trastornos caracterizados por la ruptura cromosómica espontánea excesiva en los cultivos de linfocitos, pero ninguna de estas enfermedades se ha estudiado detenidamente desde este punto de vista[389].

320. Cabe afirmar, en suma, que en el presente no existen pruebas epidemiológicas ni experimentales que establezcan una relación directa entre las deficiencias o trastornos inmunológicos en el hombre o los animales y las aberraciones cromosómicas que, según se sabe, son inducidas por las radiaciones.

D. Conclusiones

321. En relación con las aberraciones de las células germinativas, es poco lo que cabe agregar a las conclusiones a que llegó el Comité en su informe de 1966[3]. El único punto digno de subrayar aquí es la necesidad de reunir más información sobre las células meióticas del hombre para poder calcular mejor el nivel espontáneo de translocaciones en el hombre y comprender más cabalmente sus consecuencias genéticas.

322. Al nivel de la célula somática, si bien se realizan continuamente tentativas de relacionar ciertas anomalías cromosómicas constitucionales en el hombre con desviaciones metabólicas específicas de la norma, hasta el momento existe escasa información directa que relacione la alteración o pérdida de la función de los genes con la alteración o pérdida de un cromosoma o segmento cromosómico determinado. Las pruebas de la existencia de clonas de células con cariotipos anormales en los leucocitos de la sangre periférica de individuos irradiados ofrecen actualmente la oportunidad de realizar estudios metabólicos detallados de una amplia variedad de células con aberraciones cromosómicas. Hasta la fecha no se han comunicado estudios de este tipo, pero la labor en esta esfera no sólo dejará en claro la variedad de efectos perjudiciales que cabría prever como resultado de la presencia de aberraciones en las células somáticas, sino que proporcionará, además, información para el trazado de un mapa genético de la dotación cromosómica humana.

323. Cabe suponer *a priori* que ciertas clases de aberraciones cromosómicas tendrán efectos letales para la célula, contribuyendo así a la merma celular. Sin embargo, no es posible consignar en términos cuantitativos la importancia relativa de las distintas aberraciones cromosómicas por su contribución a la muerte de las células somáticas humanas.

324. Si se intenta establecer una relación entre efectos somáticos específicos, tales como la deficiencia inmunológica o el acortamiento de la vida, y las alteraciones cromosómicas, el problema se vuelve aun más complejo. Se han formulado hipótesis que relacionan dichos trastornos con mutaciones somáticas radioinducidas, pero falta la corroboración de sólidas pruebas experimentales, y también se han invocado mecanismos ajenos a la mutación.

325. También dista de ser clara la importancia del papel desempeñado por las aberraciones cromosómicas en la etiología de las enfermedades neoplásicas. En el caso de la leucemia mieloide crónica, hay indicios elocuentes de que una aberración cromosómica específica (el cromosoma Ph[1]) desempeña un papel importante en la iniciación de dicha enfermedad. Aunque subsiste la posibilidad de que otras anomalías cromosómicas determinadas estén relacionadas con otros tipos de alteraciones neoplásicas, la presencia de una amplia variedad de aberraciones cromosómicas en muchos tumores, y su falta completa en unos pocos, parecen refutar la tesis de una relación causal sencilla. Las incongruencias que se han observado bien pueden ser resultado de la existencia de muchos caminos diferentes que llevan a un punto final biológico común. Si la neoplasia constituye un proceso con múltiples etapas, existe la posibilidad de que una alteración radioinducida del genoma cree un medio más favorable para la aparición de otras alteraciones esenciales, por un incremento de la susceptibilidad a un virus oncogénico o por una mayor propensión a los errores mitóticos "espontáneos", o por algún otro mecanismo. Hasta que se conozcan mejor los mecanismos básicos de la carcinogénesis por radiación, sera difícil definir con mayor claridad la función de las aberraciones cromosómicas en dicho proceso.

VI. Conclusiones

A. Aplicación de la frecuencia de las aberraciones a la dosimetría biológica

326. Las posibilidades de calcular la dosis de radiación recibida por un individuo utilizando métodos biológicos en lugar (o de ser posible, además) de métodos físicos, poseen un interés obvio, particularmente en los casos en que ha ocurrido una irradiación accidental. Las tentativas de efectuar cálculos rápidos de la dosis de radiación basándose en el dosímetro de película que lleva el personal que trabaja en radiaciones, están sujetas a error, especialmente si hay que formular hipótesis relativas a la protección suministrada por los objetos que se interponen entre el individuo irradiado y la fuente de radiación. Además, el grado de irradiación no suele ser uniforme en todo el organismo y esto lleva a complicaciones si el dispositivo dosimétrico es en esencia un receptor puntual.

327. En los casos de accidentes de criticidad, las mediciones físicas efectuadas en una etapa ulterior suelen exigir la preparación de una situación experimental ficticia, ideada para tratar de obtener una aproximación razonable de la dosis recibida durante el accidente. Las técnicas biológicas, fuera de la basada en las aberraciones, que se han estudiado desde el punto de vista de su utilidad dosimétrica, han resultado hasta el momento decepcionantes. Se han investigado varias posibilidades[276, 418], y, entre otros, se han hecho estudios de productos metabólicos excretados en la orina y de la frecuencia de linfocitos con núcleos bilobados o dobles, o de neutrófilos portadores de partículas con propiedades de tinción específicas. Sin embargo, no se ha demostrado que ninguno de estos parámetros biológicos varíe en consonancia con la dosis de radiación.

328. Desde el punto de vista cualitativo, no hay duda de que la presencia de un número significativo de aberraciones cromosómicas, particularmente del tipo dicéntrico y anular, puede ser indicio de una irradiación previa, puesto que se ha demostrado, sobre la base de los muchos centenares de casos examinados con este objeto, que la presencia espontánea *in vivo* de una aberración dicéntrica o anular en las células sanguíneas es un fenómeno extremadamente raro. Dichas aberraciones se presentan a lo sumo una vez por cada 2.000 células extraídas

de sujetos no irradiados, en tanto que cabría esperar 20 ± 5 aberraciones de ese tipo por cada 2.000 células extraídas de un individuo o individuos que hubieran recibido una dosis en todo el organismo de rayos X de 10 rads o su equivalente. La frecuencia de dichas aberraciones no parece estar influida por el contacto previo con agentes infecciosos ni (excepto en ciertos casos concretos) con sustancias químicas. Por lo tanto, la frecuencia de las aberraciones dicéntricas o anulares en una población o en un individuo puede servir de base para una buena prueba exploratoria de carácter cualitativo a fin de descubrir antecedentes de irradiación. Además, debido a la larga vida de al menos una parte de la población de linfocitos, se pueden observar aberraciones en dichas células muchos años después de la irradiación original.

329. Un buen ejemplo de la utilidad del número de aberraciones cromosómicas dentro de este contexto lo proporciona un informe[16] reciente acerca del examen de un individuo que, según se suponía sobre la base de mediciones efectuadas con un dosímetro de película, había recibido una dosis de 300 rads. Se pudo afirmar después de un análisis cromosómico que, de hecho, este individuo no había recibido una dosis considerable de radiación puesto que no se observaban anomalías cromosómicas en la sangre cultivada y ni siquiera en preparaciones directas de células de la médula ósea. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que el dosímetro de película era defectuoso o había resultado irradiado independientemente del individuo. En circunstancias como ésta, en que no existe un medio de reconstruir las condiciones en que ocurrió la "irradiación" y, por lo tanto, de verificar la validez de la información suministrada por el dosímetro de película, puede ser de gran valor la información proporcionada por el análisis cromosómico.

330. Las ventajas principales de emplear un método biológico, en contraposición a los métodos físicos, para medir la dosis absorbida por el hombre, derivan del carácter directo y de la disponibilidad permanente del método biológico; del hecho de que no se necesita información sobre las eficacias biológicas relativas de todo un espectro de radiaciones recibidas en una irradiación mixta ni es necesario extrapolar a partir de ellas; y de que el empleo del dosímetro biológico está por sí mismo un paso más cerca del problema de evaluar el daño inmediato y el riesgo futuro. En el caso particular de un dosímetro que utilice las aberraciones cromosómicas, bien puede agregarse a esto el hecho de que las aberraciones cromosómicas causan, según se cree, cierta proporción de la muerte celular observada después de la irradiación; que constituyen procesos de mutación, y que, en general, desempeñan al menos cierto papel, según se cree, en la aparición de efectos somáticos tardíos. Sin embargo, cabe subrayar aquí que, dado el estado actual de los conocimientos, no es posible vincular la producción de aberraciones con un efecto biológico, y que, por consiguiente, la presencia de una frecuencia baja de aberraciones en las células de la sangre periférica de un individuo no puede considerarse en modo alguno como representativa de un riesgo médico.

331. Los puntos de partida para considerar la posibilidad de utilizar las aberraciones cromosómicas en vez de otros sistemas biológicos posibles como indicadores de la dosis son: primero, la alta sensibilidad de la dotación cromosómica humana y el gran poder de resolución del método, ya que se pueden detectar los efectos de dosis de unos 5 rads o menos; y, segundo, el hecho de que el número de aberraciones cromosómicas inducidas está estrecha y específicamente correlacionado con la dosis de radiación recibida.

332. Se concluyó (párrafos 138-144) que, desde el punto de vista citológico, el mejor sistema que se podía emplear en la dosimetría a base de aberraciones cromosómicas era, con mucho, el sistema de los leucocitos de la sangre periférica, siempre que se contaran las aberraciones cromosómicas propiamente dichas y, en lo posible, que se contasen en la primera mitosis después de la irradiación. Además, existen pocas dudas de que la medición de la radiolesión sufrida por los leucocitos (particularmente los linfocitos pequeños), que están ampliamente distribuidos en la mayoría de los tejidos y zonas del organismo, constituiría un buen indicador del efecto de la radiación sobre todo el individuo. Sin embargo, el sistema tiene varias desventajas, si bien debe señalarse que muchas de estas desventajas son compartidas por los sistemas de dosimetría física.

333. Los dosímetros requieren calibración, y la calibración del sistema de los leucocitos de la sangre periférica exigirá, casi con certeza, una correlación exacta entre la reacción de estas células *in vitro* y su reacción cuando se las irradia *in vivo*. Esta referencia al sistema *in vitro* parece necesaria, puesto que las oportunidades de analizar células procedentes de individuos expuestos a diversos niveles de radiación en todo el organismo son, felizmente, raras. Así pues, será difícil obtener buenas curvas dosis-reacción *in vivo*, particularmente con individuos sanos irradiados accidentalmente. Sin embargo, estudios recientes (párrafos 199-205), incluidos los resultados de la técnica de irradiación extracorporal, indican que la respuesta obtenida *in vitro* equivale a la obtenida *in vivo*, aunque es evidente que se necesita investigar más esta cuestión.

334. En los experimentos *in vitro*, a pesar de que se poseen cálculos físicos exactos de las dosis y de que, en la mayoría de los laboratorios, siempre se observa una relación cuantitativa repetible entre número de aberraciones y dosis, hay, no obstante, diferencias entre laboratorios en cuanto al número absoluto de aberraciones con niveles determinados de dosis y en cuanto a la forma de las curvas de la relación entre dosis y reacción. Ahora se han aclarado algunas de las razones de estas diferencias. Cuando se tienen en cuenta factores como la calidad de las radiaciones, los métodos de irradiación y la duración del cultivo, se obtiene una buena concordancia entre los laboratorios. Sin embargo, es necesario estudiar más estos factores para que pueda realizarse la posibilidad de obtener series uniformes de coeficientes que relacionen el número de aberraciones con la dosis de radiaciones.

335. En varios laboratorios se han realizado estudios *in vitro* relativos a la influencia de la intensidad de la dosis sobre el número de aberraciones inducidas por los rayos X, y cabe concluir de los resultados obtenidos que la producción de aberraciones depende poco del tiempo de irradiación en períodos de 1 a 30 minutos. Esto, desde luego, constituye un aspecto de cierta importancia cuando se trata de relacionar el número de aberraciones producidas con la dosis. Estudios similares en que se emplearon neutrones de fisión han demostrado que el número de aberraciones inducidas por dichas radiaciones es, como cabía esperar, independiente de la intensidad de la dosis y del tiempo de exposición, y que los neutrones de fisión (energía media 0,7 MeV) y los neutrones rápidos (2,2 MeV y 14 MeV) son 2 a 5 veces más eficaces por rad que los rayos X de 250 kV en la inducción de aberraciones.

336. En las investigaciones efectuadas *in vivo,* sólo en un estudio se expuso a los individuos a una irradiación uniforme de todo el organismo controlada con precisión (rayos X de 2 MeV). En dicho estudio se demostró que si se sacaban las muestras inmediatamente después de la irradiación, el número de aberraciones dicéntricas y anulares producidas en las células de la sangre periférica aumentaba de manera aproximadamente lineal con la dosis, en la gama de dosis estudiadas (0 a 50 rads), y que el coeficiente de producción para dichas aberraciones era de 0,001 por célula-rad. La exposición uniforme de todo el organismo a una radiación penetrante, de modo que todas las células reciban una dosis similar, constituye el estado ideal para los fines de la dosimetría biológica. Dicho estado se encuentra, por supuesto, rara vez, y la mayoría de las investigaciones que se han efectuado *in vivo* se refieren a irradiaciones parciales o no uniformes del organismo, y es en estos casos donde se originan los mayores problemas dosimétricos.

337. En el caso de una irradiación corporal parcial aguda, la producción de aberraciones en los leucocitos de la sangre periférica depende de muchos factores diversos. Entre ellos cabe mencionar: *a*) la cantidad de energía de radiación depositada en la zona del cuerpo irradiada y la duración de la irradiación; *b*) la superficie y el volumen del cuerpo que se irradia; *c*) la proporción de leucocitos de la sangre periférica que resultan irradiados y el tiempo que permanecen en la zona afectada durante la irradiación; *d*) la proporción de leucocitos (linfocitos) presentes en zonas extravasculares dentro de la región irradiada; *e*) el volumen del intercambio de linfocitos entre la sangre periférica y los depósitos extravasculares; y *f*) el momento en que se extrae la muestra de sangre después de la irradiación. Puesto que existen indicios de que hay un considerable intercambio de linfocitos entre los vasos sanguíneos y los depósitos extravasculares en las primeras horas siguientes a la irradiación (párrafo 204), aún no es posible hacer estimaciones razonables de la dosis física a partir del análisis de los rendimientos de aberraciones cromosómicas en las irradiaciones corporales parciales.

338. La cuestión de qué se entiende por dosis, en función del efecto biológico o de las consecuencias biológicas, no es en sí muy significativa en el caso de la irradiación corporal parcial, no sólo porque dichos efectos tal vez dependan en gran medida de las regiones del organismo que se irradien, sino también porque la frecuencia de las aberraciones no puede vincularse a ningún efecto somático determinado. Cabe notar, sin embargo, que las dificultades que presenta el tipo de dosímetro biológico en estudio pueden ser mucho menores que las dificultades planteadas por un receptor puntual que mida la dosis física. Los estudios de individuos que habían recibido dosis variables en irradiaciones parciales del organismo en regiones (y superficies) análogas del cuerpo han revelado en todos los casos una estricta proporcionalidad entre la dosis cutánea medida físicamente y el número de aberraciones producidas. Sin embargo, no es posible establecer una relación simple entre el número de aberraciones, por un lado, y la dosis cutánea y la superficie o región expuesta, por el toro, puesto que, debido a la mezcla de las células, el número de aberraciones contadas varia con el momento en que se extrae la muestra de sangre en las primeras 24 horas después de la irradiación.

339. La única conclusión que cabe extraer del análisis realizado es que, en el caso de una irradiación parcial del organismo, habrá que saber mucho más acerca de la estructura de las poblaciones (y subpoblaciones) de los linfocitos pequeños y de la distribución, movilidad y longevidad de las células antes de que sea posible equiparar el número de aberraciones observadas en un momento determinado a la dosis absorbida en los linfocitos. En todo caso, conviene señalar que, dentro de los límites actuales de los conocimientos, cualquier rendimiento dado de aberraciones en dichas células sólo puede relacionarse en términos físicos con una "dosis corporal total equivalente."

340. Debe subrayarse una vez más que las dificultades con que se tropieza en el caso de la irradiación parcial del organismo no existen en el caso de la irradiación uniforme de todo el cuerpo. En el caso de la irradiación total uniforme, no cabe duda de que el rendimiento de aberraciones cromosómicas propiamente dichas en los leucocitos de la sangre periférica puede utilizarse como una medida precisa de la dosis recibida. En el caso de irradiaciones accidentales no uniformes de todo el organismo, la frecuencia de las aberraciones en células de la sangre periférica no puede dar mayor información sobre el grado de irregularidad de la irradiación, pero puede suministrar en cambio, sin dificultad, una estimación de la "dosis corporal total equivalente".[423] No obstante, debe tomarse nota con atención de que para las estimaciones de dosis es preciso emplear la cinética dosis-rendimiento obtenida en estudios *in vitro* e información también, posiblemente, sobre la forma de la distribución de las aberraciones entre las células.

B. Evaluación de los riesgos

341. No existe nueva información sobre la frecuencia estimada de las aberraciones inducidas en las células germinativas por las radiaciones y el riesgo consiguiente para los individuos y sus descendientes. Dichos riesgos se analizaron plenamente en el informe de 1966[3] y lo único que conviene agregar es la observación preliminar de una posible asociación entre translocación y subfecundidad en el varón; sin embargo, se necesitan mayores datos al respecto antes de que se pueda efectuar una evaluación efectiva.

342. En las células somáticas, la información sobre el número y los tipos de aberraciones cromosómicas no proporciona todavía un nuevo enfoque o un cálculo mejor de los riesgos, salvo en un caso particular y concreto. Con la información de que se dispone actualmente, el conocimiento del número de aberraciones cromosómicas en los leucocitos de la sangre periférica no permite formular ningún juicio cuantitativo sobre el riesgo de sufrir una enfermedad neoplásica, defectos inmunológicos, acortamiento de la vida, etc., por lo que no es posible derivar de la presencia de las aberraciones ninguna información de trascendencia médica. En consecuencia, es poco lo que puede agregarse a lo ya dicho por el Comité en sus informes anteriores sobre las evaluaciones del riesgo de contraer enfermedades somáticas. Desde el punto de vista de la evaluación de los riesgos, el número de aberraciones sólo puede emplearse directamente cuando constituye el único parámetro con que se cuenta para llegar a un cálculo "físico" de la dosis. Como es evidente, en los casos en que pueden hacerse estimaciones físicas de la dosis, el número de aberraciones puede servir de suplemento válido de los datos físicos.

343. La excepción mencionada en el párrafo precedente se refiere a la asociación entre la leucemia granu-

locítica crónica y la presencia del cromosoma Ph' en células de la médula ósea. La presencia de dicho cromosoma anormal en células de la médula ósea va siempre asociada (fuera de una posible excepción[223]) con una discrasia sanguínea; en casi todos los casos con leucemia granulocítica crónica, y en los demás con un trastorno como la policitemia vera. No se ha determinado aún si puede observarse el cromosoma Ph' en células de la médula ósea antes del desarrollo de una enfermedad hematológica franca. Sin embargo, su presencia en una célula de la médula ósea de todo individuo irradiado debe considerarse, a juzgar por los conocimientos actuales, como un riesgo extremadamente grande para el individuo de contraer leucemia. Por otra parte, se debe subrayar que se han observado cromosomas similares al Ph' en células aisladas y en clonas de linfocitos de la sangre periférica, así como en células cutáneas de individuos irradiados, y su presencia en dichas células no se ha asociado hasta la fecha con ningún tipo de alteración neoplásica.

C. Recomendaciones para nuevos estudios

344. La citogenética humana es todavía un campo relativamente nuevo y en vigoroso desarrollo y resulta evidente que hay grandes lagunas en los conocimientos tanto sobre la reacción de los cromosomas humanos a la radiación como sobre las consecuencias de las aberraciones cromosómicas radioinducidas en las células germinativas y somáticas del hombre. A continuación se enumeran algunos de los pasos más inmediatos que habría que dar para resolver interrogantes que exigen respuesta y algunos de los problemas más generales a largo plazo que requieren un ulterior examen. Así, habría que:

345. Realizar nuevos estudios de las células meióticas humanas, particularmente con el fin de obtener mejor información sobre la frecuencia y posibles consecuencias genéticas de las aberraciones simétricas espontáneas que no pueden detectarse en las células somáticas.

346. Lograr un mayor conocimiento de los efectos de las condiciones de cultivo sobre la producción de aberraciones en los leucocitos de la sangre periférica, con miras a establecer un método uniforme para ser empleado en los diversos laboratorios a fin de obtener coeficientes uniformes para la producción de diversos tipos de aberraciones.

347. Hacer nuevos estudios *in vitro* sobre los efectos de la intensidad de la dosis y del tiempo de exposición con radiaciones de baja transferencia lineal de energía y sobre la eficacias relativas con que producen aberraciones radiaciones de diferente calidad.

348. Reunir una información mucho más completa para definir hasta qué punto existe una gama de sensibilidad a la inducción de aberraciones en una población humana, y datos acerca de la posible influencia de la edad en la reacción. Dichos estudios pueden efectuarse midiendo la reacción de las células sanguíneas a la irradiación *in vitro*.

349. Realizar nuevas investigaciones de la relación entre las reacciones *in vivo* e *in vitro*, incluso estudios de mamíferos de laboratorio y, en lo posible, de seres humanos sometidos a tratamientos de irradiación extracorporal.

350. Reunir más información sobre la influencia de diversas modalidades de irradiación no uniforme y lograr una mayor comprensión de la población de linfocitos en el organismo, su distribución, estructura por edades y renovación.

351. Adquirir más datos sobre la tasa de disminución del número de aberraciones con el transcurso del tiempo después de la irradiación, para diversos regímenes de irradiación. Aquí, la atención debe centrarse no sólo en los cambios que ocurren a largo plazo, durante períodos de semanas, meses o años después de la irradiación, sino también en los cambios experimentados en las primeras horas y días. También debe tenerse presente en dicha investigación la importancia de la reacción inmunológica y otros posibles factores.

352. En la medida de lo factible, esforzarse al máximo por obtener datos de individuos sometidos a irradiación de todo el organismo.

353. Seguir investigando las diferencias cualitativas y cuantitativas entre las aberraciones inducidas por sustancias químicas y agentes infecciosos, por un lado, y las radioinducidas por el otro y estudiar la reacción de los leucocitos de la sangre periférica (y las células de la médula ósea) a la radiación durante las fases S y G_2 del ciclo celular puesto que la información con que se cuenta actualmente respecto de las aberraciones cromatídicas inducidas en dichas células es mínima.

354. En el futuro los progresos en todos los aspectos de la citogenética de población se verán muy facilitados por la introducción de sistemas automáticos en los procesos de análisis citogenético. En el caso de los estudios de poblaciones expuestas a mutágenos que producen anomalías cromosómicas, aunque una cantidad considerable de información valiosa seguirá obteniéndose mediante los métodos tradicionales los sistemas automáticos proporcionarán instrumentos poderosos al citólogo y debe fomentarse su desarrollo.

355. Deben realizarse esfuerzos incesantes encaminados a relacionar tanto el número como el tipo de las aberraciones cromosómicas con enfermedades somáticas específicas. A este respecto, conviene efectuar estudios de control ulterior de los individuos irradiados, y es esencial proseguir los estudios de los individuos irradiados que presenten cromosomas similares al Ph[1] y otros cambios clonales en sus células proliferantes.

356. Es preciso realizar nuevos estudios sobre la posible relación entre la incidencia de las aberraciones y la neoplasia tanto en el ser humano como en animales de laboratorio. A este respecto, convendría señalar que no se dispone en absoluto de información directa sobre una posible acción recíproca sinérgica entre los virus oncogénicos y la lesión cromosómica radioinducida. En la actualidad, es posible abordar experimentalmente este problema.

357. Hay una falta total de información que relacione las aberraciones radioinducidas con puntos finales biológicos. Cabe subrayar, pues, que la existencia de clonas de células portadoras de cariotipos anormales en la piel, la médula ósea y los leucocitos de la sangre periférica de individuos irradiados, ofrece actualmente la oportunidad de efectuar estudios metabólicos detallados de una amplia variedad de células con cromosomas aberrantes. En este contexto, las células híbridas de seres humanos y animales[419, 420] pueden constituir una herramienta útil. Dichos estudios proporcionarán valiosa información genética, así como datos sobre los efectos perjudiciales que cabría esperar de ciertos tipos de aberraciones.

358. Deben proseguirse los estudios que indiquen

una posible diferencia en la reacción *in vivo* de los linfocitos a la inducción de aberraciones cromosómicas en diferentes mamíferos de laboratorio.

359. Se precisan nuevos estudios sobre la reacción a la irradiación en diferentes tejidos y la sensibilidad a la radiación de diferentes tipos de células, así como sobre la posibilidad de utilizar otros materiales fuera de las células sanguíneas para medir la producción de aberraciones.

360. Ha de proseguirse el estudio de la frecuencia, tipos y consecuencias de las anomalías cromosómicas constitucionales en el hombre.

CUADRO I. FRECUENCIA DE LAS ABERRACIONES DICÉNTRICAS EN SUJETOS "NORMALES" NO EXPUESTOS A MÁS RADIACIONES QUE LA DOSIS DIAGNÓSTICA USUAL

Los 47 individuos de la columna *c* eran enfermos de espondilitis anquilopoyética, y las muestras se tomaron antes de la aplicación de cualquier tratamiento, pero *poco después* de que los individuos recibieran dosis de irradiación para diagnóstico. Los 38 individuos de la columna *b* eran miembros de una población general y sirvieron de grupo de control de la población *c*

Autores	*Norman y col.*[165]	*Ishihara y Kumatori*[175]	*Evans y Speed*[422]	*Norman*[34]	*Bloom y col.*[133]	*Court Brown*[264]			*Sasaki y Miyata*[221]
						a	*b*	*c*	
Número de individuos de la muestra.....	23	20	200	?	94	438	38	47	11
Número de células marcadas..	5.784	2.875	2.400	2.295	8.847	12.420	1.060	2.269	9.510
Número de aberraciones dicéntricas observadas.....	0	0	0	0	0	7	0	3	2
Frecuencia de las aberraciones dicéntricas por célula.....	<1 in 5,8 x 10^3	<1 in 2,8 x 10^3	<1 in 2,4 x 10^3	<1 in 2,3 x 10^3	<1 in 8,8 x 10^3	1 in 1,8 x 10^3	<1 in 1 x 10^3	1 in 0,76 x 10^3	1 in 4,7 x 10^3

CUADRO II. DOSIS FÍSICAS Y DOSIS CALCULADAS SOBRE LA BASE DEL NÚMERO DE ABERRACIONES DICÉNTRICAS PRODUCIDAS EN LEUCOCITOS DE LA SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES[227]

A: Después de una pasada por un irradiador extracorporal de Sr^{90}–Y^{90}.
B: Después de varias pasadas por el irradiador.

	Dosis física calculada total (rads)	*Dosis total calculada sobre la base de la frecuencia de aberraciones dicéntricas (nivel de confianza del 80%)*
A. Estudios *in vitro*: muestras de sangre tomadas después de una sola pasada a una velocidad que osciló entre 3,0 y 15,7 ml/min	450[a]	440–490
	565[a]	510–565
	295[a]	245–310
	148[a]	115–175
B. Estudios *in vivo*: muestras de sangre tomadas después de una irradiación extracorporal cuya duración osciló entre 4 y 8 horas	120[b]	145[c]
	120[b]	180[c]
	240[b]	230[c]

[a]Dosis física calculada sobre la base de la velocidad de circulación y el volumen de sangre pasada por el irradiador.
[b]Dosis física calculada sobre la base del volumen de sangre, la velocidad de circulación y la duración de la irradiación.
[c]Dosis calculada sobre la base de la frecuencia de aberraciones dicéntricas en 200–300 figuras metafásicas de leucocitos de la sangre inmediatamente después de la irradiación.

CUADRO III. NÚMERO DE ABERRACIONES DESPUÉS DE UNA SOLA IRRADIACIÓN DE PARTE DEL CUERPO DE ENFERMOS DE ESPONDILITIS ANQUILOPOYÉTICA CON RAYOS X (250 kV)[16]

Células A — Células ilesas
Células B — Células con aberraciones cromatídicas
Células C_u — Células con aberraciones cromosómicas inestables (anillos, dicéntricos y fragmentos)
Células C_s — Células con aberraciones cromosómicas estables

Dosis cutánea en rads	*Tiempo de muestreo después de la irradiación en horas*	*Total de células estudiadas*	*Células A*			*Células B*		*Células C_u*		*Células C_s*		*Anillos + dicéntricos*		*Fragmentos*	
			Modales	*No modales*											
			No.	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*
100	0	300	256	13	4,3	22	7,3	6	2,0	3	1,0	5	1,7	2	0,7
	24	300	266	8	2,7	14	4,7	5	1,7	7	2,3	3	1,0	2	0,7
150	0	400	349	14	3,5	16	4,0	13	3,3	8	2,0	8	2,0	7	1,8
	24	500	408	18	3,6	30	6,0	32	6,4	12	2,4	20	4,0	13	2,6
200	0	250	205	12	4,8	11	4,4	17	6,8	5	2,0	15	6,0	5	2,0
	24	300	240	7	2,3	21	7,0	27	9,0	5	1,7	16	5,3	13	4,3
250	0	300	218	8	2,7	33	11,0	24	8,0	17	5,7	11	3,7	14	4,7
	24	300	221	7	2,3	30	10,0	32	10,7	10	3,3	20	6,7	20	6,7
300	0	400	319	14	3,5	14	3,5	41	10,3	12	3,0	28	7,0	19	4,8
	24	350	240	23	6,6	13	3,7	67	19,1	7	2,0	55	15,7	27	7,7
700	24	100						29	29,0			30	30,0	18	18,0

CUADRO IV. NÚMERO DE ABERRACIONES EN SIETE PACIENTES DESPUÉS DE UNA SOLA IRRADIACIÓN DE TODO EL CUERPO CON RAYOS X (2 MeV)[1]

Células A — Células ilesas
Células B — Células con aberraciones cromáticas
Células C_u — Células con aberraciones cromosómicas inestables (anillos, dicéntricos y fragmentos)
Células C_s — Células con aberraciones cromosómicas estables

Dosis cutánea en rads	*Tiempo de muestreo después de la irradiación en horas*	*Total de células estudiadas*	*Células A*			*Células B*		*Células C_u*		*Células C_s*		*Anillos + dicéntricos*		*Fragmentos*	
			Modales	*No modales*											
			No.	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*	*No.*	*%*
Testigo "O"		700	618	45	6,4	27	3,9	5	0,7	5	0,7	2	0,3	3	0,4
25	0	600	489	38	6,3	27	4,5	31	5,2	15	2,5	16	2,7	18	3,0
	24	600	499	31	5,1	30	5,0	23	3,8	17	2,8	16	2,7	11	1,8
50	0	800	632	56	7,0	26	3,3	61	7,6	25	3,1	37	4,6	27	3,4
	24	800	637	34	4,3	28	3,5	76	9,5	25	3,1	53	6,6	29	3,6

CUADRO V. FRECUENCIA DE DICÉNTRICOS + ANILLOS EN CULTIVOS DE SANGRE PERIFÉRICA TOMADOS INMEDIATAMENTE DESPUÉS, Y 24 HORAS DESPUÉS DE LA IRRADIACIÓN DE TODO EL CUERPO CON RAYOS X DE 2 MeV EN LAS DOSIS INDICADAS[271]

Número del caso	*Dosis recibida (rads)*	*Control (100 células)*	*Inmediatamente después del tratamiento (200 células)*	*24 horas después del tratamiento (200 células)*
1.....	25	1	5	3
2.....	25	0	2	8
3.....	25	0	9	5
4.....	25	0	6	7
5.....	25	0	8	4
6.....	25	0	5	3
7.....	50	0	4	15
8.....	50	0	14	14
9.....	50	3[a]	10	15
10.....	50	1	9	9
11.....	50	0	11	15
12.....	50	1	9	7[b]
13.....	17	0	2	1
14.....	28	0	1	4
15.....	36	0	5	7
16.....	40	0	8	7

[a] Una célula que tenía un dicéntrico y un tricéntrico se ha contado como tres dicéntricos.
[b] Siete anillos y dicéntricos en 75 células estudiadas.

CUADRO VI. DICÉNTRICOS + ANILLOS DESPUÉS DE LA IRRADIACIÓN *in vitro* Y DESPUÉS DE LA IRRADIACIÓN *in vivo* (DE TODO EL CUERPO)

Autores	*Calidad de las radiaciones*	*Dosis en rads*	*Irradiación*	*Tiempo de muestreo en horas*	*Tiempo de cultivo en horas*	*Dicéntricos + anillos por célula*
Evans[212].....	Rayos X de 240 kV	25 50	*In vitro*		54	0,065 0,15
Gooch y col.[229].....	Rayos X de 250 kV	25 50	*In vitro*		72	0,003 0,017
Langlands y col.[271].....	Rayos X de 2 MeV	25	*In vivo*	0	53	0,029
		25		24		0,025
		50		0		0,05
		50		24		0,07
Mouriquand y col.[138].....	Rayos X de 160 kV	25 50	*In vitro*		72	0,025 0,05
Norman y Sasaki[240].....	Rayos X de 1,9 MeV	50	*In vitro*		50	0,014
Vander Elst y col.[230].....	Rayos X de 220 kV	25 50	*In vitro*		72	0,009 0,021
Visfeldt[242].....	Rayos X de Co^{60}	50	*In vitro*		48	0.02

CUADRO VII. FRECUENCIA DE DICÉNTRICOS + ANILLOS POR CÉLULA EN LEUCOCITOS DE LA SANGRE PERIFÉRICA A DIVERSOS INTERVALOS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A RADIACIONES MIXTAS GAMMA Y DE NEUTRONES RÁPIDOS (CULTIVOS DE 72 HORAS; NÚMERO OBSERVADO ENTRE PARÉNTESIS)

Caso	*Dosis calculada (rads)*	*Tiempo transcurrido después de la exposición*		
		29 meses[128]	*42 meses*[129]	*7 años*[283]
A	365	0,01 (1)	0,04 (4)	0,02 (2)
B	270	0,01 (1)	0,02 (2)	0,03 (3)
C	339	0,166 (24)	0,02 (2)	0,018 (2)
D	327	0,04 (4)	0,023 (2)	0,07 (2)
E	236	0,013 (1)	0,03 (3)	0,05 (5)
F	68,5	0	0	0
G	68,5	0	0	—
H	22,8	0	0,01 (1)	—

No se observaron dicéntricos ni anillos en 900 células de individuos empleados como testigos[129].

REFERENCIAS

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 13th session, Suppl. No. 17 (A/3838). United Nations, N.Y., 1958.
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 17th session, Suppl. No. 16 (A/5216). United Nations, N.Y., 1962.
3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 21st session, Suppl. No. 14 (A/6314). United Nations, N.Y., 1966.
4. Hsu, T. C., C. M. Pomerat, Mammalian chromosomes *in vitro*. II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. J. Heredity 44: 23-29 (1953).
5. Makino, S., I. Nishimura, Water-pretreatment squash technique. Stain Technol. 27: 1-7 (1952).
6. Ford, C. E., J. L. Hamerton, A colchicine hypotonic citrate squash sequence for mammalian chromosomes. Stain Technol. 31: 247-251 (1956).
7. Rothfels, K. H., L. Siminovitch, An air drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown *in vitro*. Stain Technol. 33: 73-77 (1962).
8. Bender, M. A., X-ray induced chromosome aberrations in normal diploid human tissue cultures. Science 126: 974-975 (1957).
9. Puck, T. T., Action of radiation on mammalian cells. III. Relation between reproductive death and induction of chromosome anomalies by X-irradiation of euploid human cells *in vitro*. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 44: 772-780 (1958).
10. Puck, T. T., Growth and genetics of somatic mammalian cells *in vitro*. J. Cell. Comp. Physiol. 52, Suppl. 1 : 287-311 (1958).
11. Chu, E. H. Y., N. M. Giles, K. Passano, Types and frequencies of human chromosome aberrations induced by X-rays. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 47: 830-839 (1961).
12. Bender, M. A., X-ray-induced chromosome aberrations in mammalian cells *in vivo* and *in vitro*. Int. J. Rad. Biol, Suppl: 103-118 (1960).
13. Fliedner, T. M., E. P. Cronkite, V. P. Bond *et al.*, The mitotic index of human bone marrow in healthy individuals and irradiated human beings. Acta Haemat. (Basle) 22: 65-78 (1959).
14. Moorhead, P. S., P. C. Nowell, W. J. Mellman *et al.*, Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 20: 613-616 (1960).
15. Tough, I. M., K. E. Buckton, A. G. Baikie *et al.*, X-ray-induced chromosome damage in man. Lancet ii: 849-851 (1960).
16. Buckton, K. E., A. O. Langlands, P. G. Smith, Chromosome aberrations following partial- and whole-body X-irradiation in man. Dose response relationships, pp. 122-135 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.
17. Evans, H. J., Chromosome aberrations induced by ionizing radiations. Int. Rev. Cytol. 13: 221-321 (1962).
18. Sax, K., The time factor in X-ray production of chromosome aberrations. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 25: 225-233 (1939).
19. Sax, K., An analysis of X-ray induced chromosomal aberrations in Tradescantia. Genetics 25: 41-68 (1940).
20. Sax, K., Types and frequencies of chromosomal aberrations induced by X-rays. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. IX: 93-103 (1941).
21. Lea, D. E., Actions of Radiations on Living Cells. The University Press, Cambridge, 1955. 2nd edition.
22. Wolff, S., Radiation genetics, pp. 419-475 *in* Mechanisms in Radio-biology. M. Errera, A. Forssberg, eds., vol. I, Academic Press, N.Y. 1961.
23. Wolff, S., K. C. Atwood, M. L. Randolph *et al.*, Factors limiting the number of radiation-induced chromosome exchanges. 1. Distance evidence from non-interaction of X-ray and neutron-induced breaks. J. Biophys. Biochem. Cytol. 4: 365-372 (1958).
24. Revell, S. H., The accurate estimation of chromatid breakage, and its relevance to a new interpretation of chromatid aberrations induced by ionizing radiations. Proc. Roy. Soc. B (Lond.) 150: 563-589 (1959).
25. Revell, S. H., Evidence for a dose squared term in the dose-response curve for real chromatid discontinuities induced by X-rays, and some theoretical consequences thereof. Mutation Res. 3: 34-53 (1966).
26. Howard, A., S. R. Pelc, Synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. Heredity 6, Suppl: 261-273 (1953).
27. Lajtha, L. G., On the concept of the cell cycle. J. Cell. Comp. Physiol. 62, Suppl.1: 143-145 (1963).

28. Gelfant, S., Patterns of cell division: the demonstration of discrete cell populations, pp. 359-395 *in* Methods in Cell Physiology, vol. II. D. M. Prescott, ed., Academic Press, N.Y., 1966.

29. Evans, H. J., J. R. K. Savage, The relation between DNA synthesis and chromosome structure as resolved by X-ray damage. J. Cell Biol. 18: 525-540 (1963).

30. Wolff, S., H. E. Luippold, Chromosome splitting as revealed by combined X-ray and labelling experiments. Exp. Cell Res. 34: 548-556 (1963).

31. Evans, H. J., Chromatid aberrations induced by gamma irradiation. I. The structure and frequency of chromatid interchanges in diploid and tetraploid cell of *Vicia faba*. Genetics 46: 257-275 (1961).

32. Heddle, J. A., Randomness in the formation of radiation-induced chromosome aberrations. Genetics 52: 1329-1334 (1965).

33. Buckton, K. E., P. G. Smith, W. M. Court Brown, The estimation of lymphocyte lifespan from studies on males treated with X-rays for ankylosing spondylitis, pp. 106-114 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

34. Norman, A., Multihit aberrations, pp. 53-57 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

35. Сусков, И. И., Хромосомные аберрации в культуре лейкоцитов человека. Радиочувствительность хромосом и доза-эффект. Генетика № 7: 112-118 (1967).

36. Butler, J. W., M. K. Butler, A. Stroud, Automatic classification of chromosomes, II, pp. 261-275 *in* Data Acquisition and Processing in Biology and Medicine, vol. 4. Pergamon Press, N. Y., 1965.

37. Mendelsohn, M. L., T. J. Conway, D. A. Hungerford *et al.*, Computer-orientated analysis of human chromosomes. I. Photometric estimation of DNA content. Cytogenetics 5: 223-242 (1966).

38. Mendelsohn, M. L., D. A. Hungerford, B. H. Mayall *et al.*, Computer-orientated analysis of human chromosomes. II. Integrated optical density as a single parameter for karyotype analysis. Annals N. Y. Acad. Sci. In press.

39. Neurath, P. W., B. L. Bablouzian, T. H. Warms *et al.*, Human chromosome analysis by computer — an optical pattern recognition phenomenon. Annals N. Y. Acad. Sci. 128: 1013-1028 (1966).

40. Gilbert, C. W., A computer programme for the analysis of human chromosomes. Nature 212: 1437-1440 (1966).

41. Rutovitz, D., Machines to classify chromosomes, pp. 58-89 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

42. Wald, N., A mechanized microscope for automatic cytogenetic analysis system, pp. 90-93 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

43. Darlington, C. D., M. B. Upcott, Spontaneous chromosome change. J. Genet. 41: 297-339 (1941).

44. Buckton, K. E., P. A. Jacobs, W. M. Court Brown *et al.*, A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis. Lancet ii: 676-682 (1962).

45. Buckton, K. E., M. C. Pike, Time in culture. An important variable in studying *in vivo* radiation-induced chromosome damage in man. Int. J. Rad. Biol. 8: 439-452 (1964).

46. Kihlman, B. A., The Actions of Chemicals on Dividing Cells. Prentice Hall, Inc., N. J., 1966.

47. Loveless, A., Genetic and Allied Effects of Alkylating Agents. Butterworth, London, 1966.

48. Rieger, R., A. Michaelis, Die Chromosomenmutationen. Gustav Fischer, Jena, 1967.

49. Biesele, J. J., Mitotic Poisons and the Cancer Problem. Elsevier Press, Amsterdam, 1958.

50. Brookes, P., P. D. Lawley, Evidence for the binding of polynuclear aromatic hydrocarbons to the nucleic acids of mouse skin: Relation between carcinogenic power of hydrocarbons and their binding to deoxyribonucleic acid. Nature 202: 781-784 (1964).

51. Cohen, M. M., The specific effects of streptonigrin activity in human chromosomes in culture. Cytogenetics 2: 271-279 (1963).

52. Brewen, J. G., The induction of chromatid lesions by Cytosine Arabinoside in post-DNA-synthetic human leukocytes. Cytogenetics 4: 28-36 (1965).

53. Brewen, J. G., N. T. Christie, Studies on the induction of chromosomal aberrations in human leukocytes by cytosine arabinoside. Exptl. Cell Res. 46: 276-291 (1967).

54. Cohen, M. M., M. W. Shaw, Effects of mitomycin C on human chromosomes. J. Cell Biol. 26: 386-395 (1964).

55. Cohen, M. M., M. W. Shaw, A. P. Craig, The effects of streptonigrin on cultured human leucocytes. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 50: 16-24 (1963).

56. Kato, R., Chromosome breakage induced by a carcinogenic hydrocarbon in Chinese hamster cells and human leukocytes *in vitro*. Hereditas 59: 120-141 (1968).

57. Керкис, Ю. Я., Н. Г. Столбова, Исследование мутагенного действия N-нитроза — N-метилмочевины на эмбриональные фибробласты человека. Генетика № 9: 170-172 (1966).

58. Kihlman, B. A., W. W. Nichols, A. Levan, The effect of deoxyadenosine and cytosine arabinoside on the chromosomes of human leukocytes *in vitro*. Hereditas 50: 139-143 (1963).

59. Платонова, Г. М., Е. Е. Погосянц, Е. Н. Толкачева, Мутагенные действия уретена и гидроксиуретана в опытах *in vitro*. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животных. М., 1967.

60. Jackson, J. F., Chromosome aberrations in cultured human leucocytes treated with 8-ethoxycaffeine. J. Cell Biol. 22: 291-293 (1964).

61. Kaback, M. M., E. Saskela, W. J. Mellman, The effect of 5-bromodeoxyuridine on human chromosomes. Exptl. Cell Res. 34: 182-212 (1964).

62. Nowell, P. C., Mitotic inhibition and chromosome damage by mitomycin in human leucocyte cultures. Exptl. Cell Res. 33: 445-449 (1964).

63. Ostertag, W', W. Kersten, The action of proflavin and actinomycin D in causing chromatid breakage in human cells. Exptl. Cell Res. 39: 296-301 (1965).

64. Ostertag, W., E. Duisberg, M. Sturinann, The mutagenic activity of caffeine in man. Mutation Res. 2: 293-296 (1965).

65. Shaw, M. W., M. M. Cohen, Chromosome exchanges in human leucocytes by Mitomycin C. Genetics 51: 181-190 (1965).

66. Hampel, K. E., M. Gerhartz, Strukturanomalien der Chromosomen menschlicher Leukozyten *in vitro* durch Triathylennelamin. Exptl. Cell Res. 37: 251-258 (1965).

67. Nichols, W. W., W. K. Heneen, Chromosomal effects of arabinosylcytosine in a human diploid cell strain. Hereditas 52: 402-410 (1965).

68. Nichols, W., A. Levan, W. Heneen *et al.*, Synergism of the Schmidt-Ruppin strain of the Rous sarcoma virus and cytidine triphosphate in the induction of chromosome breaks in human cultured leukocytes. Hereditas 54: 213-236 (1965).

69. Engel, W., W. Krone, V. Wolf, Die Wirkung von Thioguanin, Hydroxylamin und 5-Bromodesoxyuridin auf menschliche Chromosomen *in vitro*. Mutation Res. 4: 353-368 (1967).

70. Селезнев, Ю. В., Мутагенный эффект некоторых канцерогенов. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.

71. Cohen, P. E., G. S. Lansky, Chromosome damage during nitrogen mustard therapy. Brit. Med. J. ii: 1055-1057 (1961).

72. Elves, M. W., A. S. Buttoo, M. D. Israels *et al.*, Chromosome changes caused by 6-azauridine during treatment of acute myeloblastic leukemia. Brit. Med. J. i: 156-161 (1963).

73. Moore, J. G., J. L. van Campenhout, W. W. Brandkamp, Effects of ionizing irradiation and chemotherapeutic agents on human chromosomes. Amer. J. Obstet. Gynec. 88: 985-1000 (1964).

74. Nasjleti, C. E., J. M. Walden, H. H. Spencer, Polyploidy and endoreduplication induced *in vivo* and *in vitro* in human leukocytes with N, N'-bis (3-bromopropionyl) piperazine (A.8103). Cancer Res. 25: 275-285 (1965).

75. Nasjleti, C. E., H. H. Spencer, Chromosome damage and polyploidization induced in human peripheral leukocytes *in vivo* and *in vitro* with nitrogen mustard, 6-Mercaptopurine, and A-649. Cancer Res. 26, Part I: 2437-2443 (1966).

76. Cohen, M. M., M. J. Marinello, N. Back, Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. Science 155: 1417-1419 (1967).

77. Erwin, S., J. Egozque, Chromosomal abnormalities in leukocytes from LSD-25 users. Science 157: 313-314 (1967).

78. Cohen, M. M., K. Kirschorn, W. A. Frosch, *In vivo* and *in vitro* chromosomal damage induced by LSD-25. New England J. Med. 277: 1043-1049 (1967).

79. Zellweger, H., J. S. McDonald, G. Abbo, Is lysergide a teratogen? Lancet ii: 1306-only (1967).

80. Loughman, W. D., T. W. Sargent, D. M. Israelstam, Leukocytes of human exposed to lysergic acid diethylamide: Lack of chromosomal damage. Science 158: 508-510 (1967).

81. Sparkes, R. S., J. Melnyk, L. P. Bozzetti, Chromosomal effect *in vivo* of exposure to lysergic acid diethylamide. Science 160: 1343-1344 (1968).

82. Bender, L., D. V. S. Sankar, Chromosome damage not found in leukocytes of children treated with LSD-25. Science 159: 749 (1968).

83. Skakkebaek, N. E., J. Philip, O. J. Rafelsen, L.S.D. in mice: abnormalities in meiotic chromosomes. Science 160: 1246-1248 (1968).

84. Grace, D., E. A. Carlson, *Drosophila melanogaster* treated with LSD: Absence of mutation and chromosome breakage. Science 161: 694-696 (1968).

85. Browning, L. S., Lysergic acid diethylamide. Mutagenic effects in *Drosophila*. Science 161: 1022-1023 (1968).

86. Aula, P., E. Saskela, Early morphology of the chromosome damage induced by Sendai virus. Hereditas 55: 362-366 (1966).

87. Aula, P., Chromosome breaks in leukocytes of chickenpox patients. Hereditas 49: 451-453 (1963).

88. Bartsch, H. D., K. O. Habermehl, W. Diefenthal, Chromosomal damage after infection with poliomyelitis virus. Exptl. Cell Res. 48: 671-675 (1967).

89. Дементьев, И. В., И. Ф. Боринский, Повреждение хромосом в лейкоцитах крови больных эпидемическим гепатитом в различные сроки от начала заболевания. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.

90. El-Alfi, O. S., P. M. Smith, J. J. Biesele, Chromosomal breaks in human leucocyte cultures induced by an agent in the plasma of infectious hepatitis patients. Hereditas 52: 285-293 (1964).

91. Gripenberg, U., Chromosome studies in some virus infections. Hereditas 54: 1-18 (1965).

92. Hampar, B., S. A. Ellison, Chromosomal aberration induced by an animal virus. Nature 192: 145-147 (1961).

93. Harnden, D. G., Cytogenetic studies on patients with virus infection and subjects vaccinated against yellow fever. Amer. J. Human Genet. 16: 204-213 (1964).

94. Kato, R., Localisation of spontaneous and Rous sarcoma-virus-induced breakage in specific regions of the chromosomes of the Chinese hamster. Hereditas 58: 221-247 (1967).

95. Керкис, Ю. Я., О. В. Саблина, С. И. Раджабли и др., Исследование хромосомных нарушений в лейкоцитах периферической крови больных острым эпидемическим гепатитом. Генетика № 5: 85-94 (1967).

96. Matsaniotis, N., K. A. Kiossoglou, F. Maounis, Chromosomes in infectious hepatitis. Lancet ii: 1421 (1966).

97. Moorehead, P. S., E. Saskela, Non-random chromosomal aberrations in SV_{40}-transformed human cells. J. Cell. Comp. Physiol. 62: 57-72 (1963).

98. Nichols, W. W., Relationships of viruses, chromosomes and carcinogenesis. Hereditas 50: 53-80 (1963).

99. Nichols, W. W., Studies on the role of viruses in somatic mutation. Hereditas 55: 1-27 (1966).

100. Nichols, W. W., A. Levan, B. Hall *et al.*, Measles-associated chromosome breakage. Preliminary communication. Hereditas 48: 368-370 (1962).

101. Nichols, W. W., A. Levan, W. Heneen, Studies on the role of viruses in somatic mutations. Hereditas 57: 365-368 (1967).

102. Nichols, W. W., A. Levan, P. Aula *et al.*, Chromosome damage with the measles virus *in vitro*. Hereditas 54: 101-118 (1965).

103. Nichols, W. W., A. Levan, L. L. Coriell *et al.*, *In vitro* chromosome abnormalities in human leukocytes associated with Schmidt-Rupoin Rous sarcoma virus. Science 146: 248-250 (1964).

104. Саблина, О. В., Н. Д. Бочаров, Хромосомные нарушения, вызванные вирусом герпеса в клетках культур тканей. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.

105. Селезнева, Т. Г., С. А. Демидова и др., Изучение действия вируса цитомегалии на хромосомы человека. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.

106. Stich, H. F., D. S. Yohn, Mutagenic capacity of adenoviruses for mammalian cells. Nature 215: 1292-1294 (1967).

107. Stich, H. F., T. C. Hsu, F. Rapp, Viruses and mammalian chromosomes. 1. Localisation of chromosome aberrations after infection with Herpes simplex virus. Virology 22: 439-445 (1964).

108. Tanzer, J., Y. Stoitchkov, P. Harel, Chromosomal abnormalities in measles. Lancet ii: 1070-1071 (1963).

109. Leisti (in press) quoted by Halkka, O., L. Heinonen. Hereditas 58: 253-261 (1967).

110. Вашкова, В. В., Вирус как фактор, вызывающий перестройки хромосом в клетках культуры ткани эмбрионов человека. Генетика № 4: 100-103 (1965).

111. Paton, G. R., J. P. Jacobs, F. T. Perkins, Chromosome damage in human diploid cell cultures infected with Mycoplasma. Nature 207: 43-45 (1965).

112. Fogh, J., H. Fogh, Chromosome changes in PPLO-infected F L human amnion cells. Proc. Roy. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 233-238 (1965).

113. Burdette, W. J., J. S. Yoon, Mutation, chromosomal aberrations, and tumours in insects treated with oncogenic virus. Science 154: 340-341 (1967).

114. Halkka, O., L. Heinonen, Chromosome breakage associated with infection. 11. Stained sections. Hereditas 58: 253-261 (1967).

115. Heddle, J. A., H. J. Evans, D. Scott, Sampling time and the complexity of the human leucocyte system, pp. 6-19 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

116. Evans, H. J., D. Scott, Influence of DNA synthesis on the production of chromatid aberrations by X-rays and maleic hydrazide in *Vicia faba*. Genetics 49: 17-38 (1964).

117. Evans, H. J., D. Scott, The induction of chromosome aberrations by nitrogen mustard and its dependence on DNA synthesis. Proc. Roy. Soc. B (London). In press.

118. Catcheside, D. G., D. E. Lea, J. M. Thoday, Types of chromosome structural change induced by the irradiation of *Tradescantia* microspores. J. Genetics 47: 113-136 (1946).

119. Evans, H. J., Chromosome aberrations and target theory, pp. 8-40 *in* Radiation-Induced Chromosome Aberrations. S. Wolff, ed., Columbia Univ. Press, N.Y., 1963.

120. Evans, H. J., Repair and recovery from chromosome damage induced by fractionated X-ray exposures, pp. 482-501 *in* Radiation Research, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

121. Scott, D., H. J. Evans, X-ray-induced chromosomal aberrations in *Vicia faba*: changes in response during the cell cycle. Mutation Res. 4: 579-599 (1967).

122. Mouriquand, C., C. Gilly, J. Patel *et al.*, Etude de 1000 caryotypes chez des sujets non irradiés. Compt. rend. des Seances Soc. Biol. 161: 341 (1967).

123. Court Brown, W. M., K. E. Buckton, P. A. Jacobs *et al.*, Chromosome studies on adults. Vol. 42. Eugenics Laboratory Memoirs series, Cambridge Univ. Press, 1966.

124. Court Brown, W. M., P. A. Jacobs, I. M. Tough, Problems encountered in undertaking population cytogenetic surveys, pp. 114-121 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

125. Bender, M. A., P. C. Gooch, Types and rates of X-ray-induced chromosome aberrations in human blood irradiated *in vitro*. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 48: 522-532 (1962).

126. Millard, R. E., Abnormalities of human chromosomes following therapeutic irradiation. Cytogenetics 4: 277-294 (1965).

127. Visfeldt, J., Chromosome aberrations in occupationally exposed personnel in a radiotherapy department, pp. 167-173 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

128. Bender, M. A., P. C. Gooch, Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. Rad. Res. 16: 44-53 (1962).

129. Bender, M. A., P. C. Gooch., Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. II. Three and one-half year investigation. Rad. Res. 18: 389-396 (1963).

130. Bender, M. A., Chromosome breakage *in vitro*, pp. 87-107 *in* Mammalian Cytogenetics and Related Problems in Radiobiology. C. Pavan, C. Chagas, O. Frota-Pessoa *et al.* eds., Pergamon Press, London, 1964.

131. Bender, M. A., P. C. Gooch, Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation: The "Recuplex" criticality accident. Rad. Res. 29: 568-582 (1966).

132. Buckton, K. E., G. W. Dolphin, A. S. McLean, Studies of chromosome aberrations in cultures of peripheral blood from men employed at UKAEA establishments, pp. 174-182 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

133. Bloom, A. D., S. Neriishi, N. Kamada *et al.*, Leucocyte chromosome studies in adult and *in utero* exposed survivors of Hiroshima and Nagasaki, pp. 136-143 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

134. Bloom, A. D., S. Neriishi, A. A. Awa *et al.*, Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Lancet ii: 802-805 (1967).

135. Ishihara, T., T. Kumatori, Chromosome studies on Japanese exposed to radiation resulting from nuclear bomb explosion, pp. 144-166 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

136. Wald, N., A. Koizumi, S. Pan, A pilot study of the relationship between chromosome aberrations and occupational external and internal radiation exposure, pp. 183-193 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

137. Kelly, S., C. D. Brown, Chromosome aberrations as a biological dosimeter. Amer. J. Public Health 55: 1419-1429 (1965).

138. Mouriquand, C., J. Patel, C. Gilly *et al.*, Chromosomes et radiations: Etude *in vitro* de l'action des rayons X sur les lymphocytes humains. Rapport CEA-R3007. Commissariat a l'Energie atomique, France (1966).

139. Lubs, H. A., J. Sammelson, Chromosome abnormalities in lymphocytes from normal human subjects. Cytogenetics 6: 402-411 (1967).

140. Bell, A. G., D. G. Baker, Irradiation-induced chromosome aberrations in normal human leukocytes in culture. Canadian J. Genetics and Cytol. 4: 340-351 (1962).

141. Bender, M. A., P. C. Gooch, Chromatid-type aberrations induced by X-rays in human leukocyte cultures. Cytogenetics 2: 107-116 (1963).

142. Brewen, J. G., Cell-cycle and radiosensitivity of the chromosomes of human leukocytes. Int. J. Rad. Biol. 9: 391-397 (1965).

143. Dekaban, A. S., R. Thron, J. Steusing, Chromosomal aberrations in irradiated blood and blood cultures of normal subjects and of selected patients with chromosomal abnormality. Rad. Res. 27: 50 (1966).

144. Джемилев, З. А., Радиочувствительность хромосом лейкоцитов периферической крови человека в разных фазах митотического цикла. Генетика № 5: 67-78 (1967).

145. Kucerova, M., Comparison of radiation effects *in vitro* upon chromosomes of human subjects. Acta Radiologica 6: 441 (1967).

146. Гольдман, И. Л., Э. Л. Иофа, Радиогенетическое исследование человека. Радиочувствительность хромосом человека в культуре лейкоцитов циркулирующей крови. Генетика № 8: 115-125 (1967).

147. Bender, M. A., P. C. Gooch, D. M. Prescott, Aberrations induced in human leucocyte chromosome by ^{3}H-labelled nucleosides. Cytogenetics 1: 65-74 (1962).

148. Ockey, C. H., Chromatid aberrations resulting from ^{3}H-thymidine incorporation into early and late S periods in human fibroblasts. Int. J. Rad. Biol. 13: 479-484 (1967).

149. Davies, D. R., H. J. Evans, The role of genetic damage in radiation-induced cell lethality, pp. 243-353 *in* Advances in Radiation Biology, vol. 2. L. G. Augenstein, R. Mason, M. R. Zelle, eds., Academic Press, N.Y., 1966.

150. Hsu, T. C., W. C. Dewey, R. M. Humphrey, Radio-sensitivity of cells of Chinese hamster *in vitro* in relation to the cell cycle. Exp. Cell. Res. 27: 441-452 (1962).

151. Bender, M. A., P. C. Gooch, Spontaneous and X-ray-induced somatic-chromosome aberrations in the Chinese hamster. Int. J. Rad. Biol. 4: 175-184 (1961).

152. Brooks, A. I., F. W. Lengemann, Comparison of radiation-induced chromatid aberrations in the testes and bone-marrow of the Chinese hamster. Rad. Res. 32: 587-595 (1967).

153. Cohn, N. S., An analysis of the rejoining of X-ray-induced broken ends of chromosomes in the root tips of *Allium cepa*. Genetics 43: 362-373 (1958).

154. Revell, S. H., An attempt at continuous metaphase estimation of chromatid and chromosome aberration frequencies in broad bean root meristem cells in the period 2-23 hours after 50 r of X-rays, pp. 229-242 *in* Effects of Ionizing Radiation on Seeds. Proc. Symposium, Karlsruhe 1960. IAEA, Vienna, 1961.

155. Evans, H. J., Repair and recovery from chromosome damage after fractionated X-ray dosage, pp. 31-48 *in* Genetical Aspects of Radio-Sensitivity: Mechanisms of Repair. IAEA, Vienna, 1966.

156. Evans, H. J., Actions of radiations on chromosomes. Scientific Basis of Med. Ann. Rev. 321-339 (1967).

157. Evans, H. J., Repair and recovery at chromosome and cellular levels: similarities and differences, pp. 111-131 *in* Recovery and Repair Mechanisms in Radiobiology. Brookhaven Symposia in Biology, No. 20. Brookhaven National Laboratory. Upton, N.Y., 1968.

158. Jacobs, P. A., W. M. Court Brown, R. Doll, Distribution of human chromosome counts in relation to age. Nature 191: 1178-1180 (1961).

159. Jacobs, P. A., M. Brunton, W. M. Court Brown *et al.*, Change of human chromosome count distributions with age; evidence for a sex difference. Nature 197: 1080-1081 (1963).

160. Hamerton, J. L., A. I. Taylor, R. Angell *et al.*, Chromosome investigations of a small isolated human population: chromosome abnormalities and distribution of chromosome counts according to age and sex among the population of Tristan Da Cunha. Nature 206: 1232-1234 (1965).

161. Керкис, Ю. Я., С. И. Раджабли, Возрастная изменчивость кариотипа в соматических клетках человека. Цитология № 2: 282-285 (1966).

162. Керкис, Ю. Я., С. И. Раджабли, Т. В. Поспелова и др., О причинах возрастного увеличения анеуплоидии в лейкоцитах человека. Генетика № 4: 137-141 (1967).

163. Бочков, Н. П., М. М. Антощина, В. М. Козлов и др., Анализ анеуплоидии в культуре эмбриональных фибробластов и лейкоцитов человека. Генетика № 10: 120-124 (1966).

164. Бочков, Н. П., Цитогенетические эффекты облучения у человека. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 1969.

165. Norman, A., M. Sasaki, R. E. Ottoman *et al.*, Chromosome aberrations in radiation workers. Rad. Res. 23: 282-289 (1964).

166. Warren, S., L. Meisner, Chromosomal changes in leukocytes of patients receiving irradiation therapy. J. Amer. Med. Ass. 193: 351-358 (1965).

167. Tuscany, R., J. Muller, Chromosomal study of bone marrow and peripheral blood in persons carrying body burdens of ^{226}Ra and ^{90}Sr, pp. 203-207 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

168. Doida, Y., T. Sugahara, M. Horikawa, Studies on some radiation-induced chromosome aberrations in man. Rad. Res. 26: 69-83 (1965).

169. Awa, A., Y. Ohnuki, C. M. Pomerat, Further chromosomal studies on irradiated human leukocytes *in vitro*. Jap. J. Genet. 38: 106-112 (1963).

170. Anchi, W., C. Shing-Ting, Chromosomal aberrations of human leucocytes irradiated *in vitro*. Acta Biol. exp. sin. 9: 178-183 (1964).

171. Антошина, М. М., Влияние ионизирующей радиации на возникновение анеуплоидии в культуре лейкоцитов перефирической крови человека. Симпозкум по цитогенетике человека и эксперим. животным. Москва, 1967.

172. Amarose, A. P., D. H. Baxter, Chromosomal changes following surgery and radiotherapy in patients with pelvic cancer. Obstet. Gynecol. 25: 828-843 (1965).

173. Ohnuki, Y., A. Awa, C. M. Pomerat, Chromosomal studies on irradiated leukocytes *in vitro*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 95: 882-900 (1961).

174. Goodlin, R. C., Preliminary reports of chromosome studies during radiation therapy. Amer. J. Roentgenology 87: 555-558 (1962).

175. Ishihara, T., T. Kumatori, Chromosome aberrations in human leukocytes irradiated *in vivo* and *in vitro*. Acta Haem. Jap. 28: 291-307 (1965).

176. Thorburn, M. J., B. E. Johnson, Apparent monosomy of a G autosome in Jamaican infant. J. Med. Genet. 3: 290-292 ( ).

177. Hall, B., K. Fredga, N. Svenningsen, A case of monosomy G? Hereditas 57: 356-364 (1967)

178. Aisha, M. S. A., F. de la Cruz, L. A. Goldsmith *et al.*, Autosomal monosomy in man: complete monosomy G (21/22) in a 4½ years old mentally retarded girl. New England J. Med. 277: 777-781 (1967).

179. Fischer, P., E. Golob, E. Kunze-Mühl *et al.*, Chromosome aberrations in peripheral blood cells in man following chronic irradiation from internal deposits of Thorotrast. Rad. Res. 29: 505-515 (1966).

180. Lindgren, M., C. Norryd, Chromosome aberrations in one of a pair of identical twins after Roentgen irradiation of the spine. Hereditas 48: 688-698 (1962).

181. Buckton, K. E., M. C. Pike, Chromosome investigations on lymphocytes from irradiated patients: Effect of time in culture. Nature 202: 714-715 (1964).

182. Ishihara, T., T. Kumatori, Polyploid cells in human leukocytes following *in vivo* and *in vitro* irradiation. Cytologia 31: 59-68 (1966).

183. Evans, H. J., J. A. Heddle, Unpublished information.

184. Bell, A. G., Diploid and endoreduplicated cells: measurements of DNA. Science 143: 139-140 (1964).

185. Ohnuki, J., C. M. Pomerat, Chromosomal studies in irradiated leukocytes *in vitro*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 95: 882-900 (1961).

186. Порошенко, Г. Г., Эндоредупликация хромосом у больных хроническим миелолейкозом. Цитология № 2: 316-319 (1966).

187. Tough, I. M., W. M. Court Brown, Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. Lancet i: 684 (1965).

188. Tjio, J. H., J. Whang, Chromosome preparations of bone marrow cells without prior *in vitro* culture or *in vivo* colchicine administration. Stain Tech. 37: 17-22 (1962).

189. Tjio, J. H., J. Whang, Direct chromosome preparations of bone-marrow cells, pp. 51-56 *in* Human Chromosome Methodology. J. J. Yunis, ed., Academic Press, N.Y., 1965.

190. Harnden, D. G., S. Brunton, The skin culture technique, pp. 57-73 *in* Human Chromosome Methodology. J. J. Yunis, ed., Academic Press, N.Y., 1965.

191. Bond, V. P., E. P. Cronkite, T. M. Fliedner *et al.*, Deoxyribonucleic acid synthesizing cells in peripheral blood of normal human beings. Science 128: 202-203 (1958).

192. MacKinney, A. A., F. Stohlman, G. Brecher, The kinetics of cell proliferation in cultures of human peripheral blood. Blood 19: 349-358 (1962).

193. Little, J. R., G. Brecher, T. R. Bradley *et al.*, Determination of lymphocyte turnover by continuous infusion of H^3-thymidine. Blood 19: 236-242 (1962).

194. Bender, M. A., D. M. Prescott, DNA synthesis and mitosis in cultures of human peripheral leukocytes. Exp. Cell Res. 27: 221-229 (1962).

195. Lima de Faria, A., A. J. Reitalu, S. Bergman, The pattern of DNA synthesis in the chromosomes of man. Hereditas 47: 695-704 (1962).

196. Mellman, W. J., Human peripheral blood leucocyte cultures, pp. 21-49 *in* Human Chromosome Methodology. J. J. Yunis, ed., Academic Press, N.Y., 1965.

197. Moorhead, P. S., Comments on the human leukocyte culture, pp. 1-5 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

198. Osgood, E. E., J. H. Brooke, Continuous tissue culture of leukocytes from human leukemic bloods by application of "gradient principles". Blood 10: 1010-1022 (1955).

199. Osgood, E. E., M. L. Krippaehne, The gradient tissue culture method. Exptl. Cell Res. 9: 116-127 (1955).

200. Nowell, P. C., Differentiation of human leukæmic leukocytes in tissue culture. Exptl. Cell Res. 19: 267-277 (1960).

201. Nowell, P. C., Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. 20: 462-466 (1960).

202. Hungerford, D. A., A. J. Donelly, P. C. Nowell *et al.*, The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. Am. J. Human Genetics 11: 215-236 (1959).

203. Carstairs, K., The human small lymphocyte: its possible pluripotential quality. Lancet i: 829-832 (1962).

204. Tanaka, Y., L. B. Epstein, G. Brecher *et al.*, Transformation of lymphocytes in cultures of human peripheral blood. Blood 22: 614-629 (1963).

205. Farnes, P., B. E. Barker, L. E. Brownhill *et al.*, Mitogenic activity in *Phytolacca americana* (pokeweed). Lancet ii: 1100 (1964).

206. Pearmain, G., R. R. Lycette, P. H. Fitzgerald, Tuberculin-induced mitosis in peripheral blood leukocytes. Lancet i: 637-638 (1963).

207. Elves, M. W., S. Roath, G. Taylor *et al.*, The *in vitro* production of antibody lymphocytes. Lancet i: 1292 (1963).

208. Hirschorn, K., F. Bach, R. L. Kolodny *et al.*, Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. Science 142: 1185-1187 (1963).

209. Bain, B., M. R. Vas, L. Lowenstein, The development of large immature mononuclear cells in mixed lymphocyte cultures. Blood 23: 108 (1964).

210. Hungerford, D. A., Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. Stain Tech. 40: 333-338 (1965).

211. Evans, H. J., Dose-response relations from *in vitro* studies, pp. 20-36 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

212. Evans, H. J., The response of human chromosomes to X-irradiation: *in vitro* studies. Proc. Roy. Soc. Edin. B. 70: 132-151 (1968).

213. Evans, H. J., A simple microtechnique for obtaining human chromosome preparations with some comments on DNA replication in sex chromosomes of the goat, cow and pig. Exptl. Cell Res. 38: 511-516 (1965).

214. Adams, A., H. J. Evans, Personal communication.

215. Sharpe, H. B. A., Personal communication.

216. Sasaki, M. S., A. Norman, Proliferation of human lymphocytes in culture. Nature 210: 913-914 (1966).

217. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. Москва, 1967.

218. Nowell, P. C., Unstable chromosome changes in tuberculin-stimulated leukocyte cultures from irradiated patients. Evidence from immunologically committed, long-lived lymphocytes in human blood. Blood 26: 798-804 (1965).

219. Sasaki, M. S., A. Norman, Selection against chromosome aberrations in human lymphocytes. Nature 214: 502-503 (1967).

220. Terasima, T., L. J. Tolmach, Variations in several responses of HeLa cells to X-irradiation during the division cycle. Biophysical Journal 3: 11-33 (1963).

221. Sasaki, M. S., H. Miyata, Biological dosimetry in atomic bomb survivors. Nature 220: 1189-1193 (1968).

222. Dekaban, A. S., Persisting clone of cells with an abnormal chromosome in a woman previously irradiated. J. Nucl. Med. 6: 740-746 (1965).

223. Goh, K., Smaller G chromosome in irradiated man. Lancet i: 659-660 (1966).

224. Buckton, K. E., O. A. Langlands, G. E. Woodcock, Cytogenetic changes following thorotrast administration. Int'l. J. Rad. Biol. 12: 565-577 (1967).

225. Осетрова, Т. Д., Л. М. Морозова, Ю. Я. Керкис, Радиочувствительность хромосом в эмбриональных фибробластах *in vivo* и *in vitro* у разных видов и линий млекопитающих. Генетика 4 № 10: 85-91 (1968).

226. Brewen, J. G., X-ray-induced chromosome aberrations in the corneal epithelium of the Chinese hamster, *Cricetulus griseus*. Science 138: 820-822 (1962).

227. Winkelstein, A., C. G. Craddock, D. C. Martin *et al.*, Sr^{90} — Y^{90} extracorporeal irradiation in goats and man. Rad. Res. 31: 215-229 (1957).

228. Cleminger, J. F., Personal communication.

229. Gooch, P. C., M. A. Bender, M. L. Randolph, Biological effects of neutron and proton irradiations, pp. 325-341 *in* Proc. Symp. on Biol. Effects of Neutron Irradiations, vol. I. IAEA, Vienna, 1964.

230. Vander Elst, E., J. C. Gimenez, D. Beninson, Utilizacion del indice de aberraciones chromosomicas como dosimetro biologico. Report of Comision Nacional de Energia Atomica, Buenos Aires, 1967.

231. Bajerska, A., J. Liniecki, The influence of x-ray dose parameters and conditions of irradiation on the yield of chromosomal aberrations in human lymphocytes I. *In vitro* studies. Personal communication.

232. Scott, D., Personal communication.

233. Scott, D., H. B. A. Sharpe, A. L. Batchelor *et al.*, Radiation-induced chromosome damage in human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. I. RBE and dose rate studies with fast neutrons. Personal communication.

234. Sasaki, M. S., Personal communication.

235. Sharpe, H.B.A., D. Scott, G. W. Dolphin, Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by x-irradiation *in vitro*. The effect of culture technique and blood donors on aberration yield. Mutation Res. In press.

236. Buckton, K. E., Cited by Sharpe *et al.*, reference 235.

237. Sevankayev, A.V., N.P. Bochkov, The effect of gamma rays on human chromosome aberration frequency upon the dose with irradiation *in vitro*. Genetika 4: 130-137 (1968).

238. Evans, H. J., A. Adams, Personal communication.

239. Norman, A., R. E. Ottoman, M. Sasaki *et al.*, The frequency of dicentrics in human leukocytes irradiated *in vivo* and *in vitro*. Radiology 83: 108-110 (1964).

240. Norman, A., M. S. Sasaki, Chromosome exchange aberrations in human lymphocytes. Int'l. J. Rad. Biol. 11: 321-328 (1966).

241. Scott, D., Personal communication.

242. Visfeldt, J., Radiation-induced chromosome aberrations in human cells. Doctoral thesis published as Risö report No. 117. Danish Atomic Energy Commission (1966).

243. Sharpe, H. B. A., G. W. Dolphin, K. B. Dawson *et al.*, Chromosomal aberration in lymphocytes from an extracorporeally irradiated patient. Lancet ii: 1338-1339 (1967).

244. Scott, D., H. Sharpe, H. J. Evans, Personal communication.

245. Scott, D., H. Sharpe, A. L. Batchelor *et al.*, RBE for fast neutrons and dose rate studies using fast neutrón irradiation, pp. 37-52 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

246. Giles, N. H., The effect of fast neutrons on the chromosomes of *Tradescantia*. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 26: 567-575 (1940).

247. Giles, N. H., Comparative studies of the cytogenetical effects of neutrons and X-rays. Genetics 28: 398-418 (1943).

248. Conger, A. D., M. L. Randolph, C. W. Sheppard *et al.*, Quantitative relation of RBE in *Tradescantia* and average LET of gamma-rays, X-rays and 1.3-2.5 and 14.1 MeV fast neutrons. Rad. Res. 9: 525-547 (1958).

249. Neary, G. J., J. R. K. Savage, H. J. Evans *et al.*, Ultimate maximum values of the RBE of fast neutrons and gamma rays for chromosome aberrations. Int'l. J. Rad. Biol. 6: 127-136 (1963).

250. Evans, H. J., J. A. Heddle, D. Scott *et al.*, Personal communication.

251. Коноплянникова, О. А., Возрастное изменение цитогенетической радиочувствительности соматических клеток млекопитающих. Генетика № 10: 111-119 (1966).

252. Pilosov, R. A., N. P. Bochkov, Age dependent differences in the radio-sensitivity of human leucocyte chromosomes. *In* Symposium on the Cytogenetics of Man and Experimental Animals. Moscow, 1967.

253. Migeon, B. R., T. Merz, Artefactual chromatid aberrations in untreated and x ray treated human lymphocytes. Nature 203: 1395-1396 (1964).

254. Бочков, Н. П., В. М. Козлов, Р. А. Пилосов и др., Спонтанный уровень хромосомных аберраций в культуре лейкоцитов человека. Генетика 4 № 10: 93-98 (1968).

255. Evans, H. J., A. H. Sparrow, Nuclear factors affecting radiosensitivity. II. Dependence on nuclear and chromosome structure and organisation, pp. 101-127 *in* Fundamental Aspects of Radiosensitivity. Brookhaven Symposia in Biology No. 14 (1961).

256. Denver Study Group, A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet i: 1063-1065 (1960).

257. Chudina, A. P., T. S. Malutina, H. E. Pogosianz, Comparative radio-sensitivity of chromosomes in the cultured peripheral blood leukocytes of normal donors and patients with Down's syndrome. Genetika 4: 50-63 (1966).

258. Stewart, J. S. S., A. R. Sanderson, Chromosomal aberration after diagnostic X-radiation. Lancet i: 978-979 (1961).

259. Evans, H. J., R. M. Speed, Personal communication.

260. Lejeune, J., Personal communication.

261. Conen, P. E., Chromosome damage in an infant after diagnostic X-irradiation. Lancet ii: 47 (1961).

262. Conen, P. E., A. G. Bell, N. Aspin, Chromosomal aberration in an infant following the use of diagnostic X-rays. Pediatrics 31: 72-79 (1963).

263. Bloom, A. D., H. J. Tjio, *In vivo* effects of diagnostic X-irradiation on human chromosomes. New England J. Med. 270: 1341-1347 (1964).

264. Court Brown, W. M., Human Population Cytogenetics. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

265. Sasaki, M., R. E. Ottoman, A. Norman, Radiation-induced chromosome aberrations in man. Radiology 81: 652-656 (1963).

266. Kumatori, T., T. Ishihara, Chromosome abnormalities of leucocytes observed in Thorotrast injected cases. Ann. Rep. Natl. Inst. Radiol. Sci. (NIRS-3) 3: 62 (1963).

267. Ishihara, T., T. Kumatori, Personal communication.

268. Fischer, P., E. Golob, E. Kunze-Muehl *et al.*, Chromosome aberrations in persons with thorium dioxide burdens, pp. 194-202 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

269. Sharpe, H. B. A., G. W. Dolphin, K. B. Dawson *et al.*, Methods for computing lymphocyte kinetics in man by analysis of chromosomal aberrations sustained during extracorporeal irradiation of the blood. Cell and Tissue Kinetics 1: 263-271 (1968).

270. Дуброва, С. Е., Исследование кариотипа клеток крови и костного мозга у двух больных миеломной болезнью в связи с рентгенотерапией. Генетика № 6: 54-61 (1967).

271. Langlands, A. O., P. G. Smith, K. E. Buckton *et al.*, Chromosome damage induced by radiation. Nature 218: 1133-1135 (1968).

272. Boyd, E., W. Watson Buchanan, B. Lennox, Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine. Lancet i: 977-978 (1961).

273. MacIntyre, M. N., B. M. Dobyns, Anomalies in chromosomes of the circulating leukocytes in man following large doses of radio-active iodine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 1171-1181 (1962).

274. Nofal, M. M., A. Al-Saadi, W. H. Beierwaltes, Chromosomal abnormalities fourteen years following treatment of thyrotoxicosis with I^{131}. J. Nuclear Med. 5: 367 (1964). Abstract.

275. Nofal, M. M., W. H. Beierwaltes, Persistent chromosomal aberrations following radio-iodine therapy. J. Nuclear Med. 5: 480-485 (1964).

276. Court Brown, W. M., K. E. Buckton, A. S. McLean, Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to x rays and gamma rays. Lancet i: 1239-1241 (1965).

277. Lisco, H., E. Lisco, Personal communication.

278. Горизонтова, М. Н., Некоторые показатели митотической активности костного мозга при воздействии на организм ионизирующей радиации. Мед. радиол. 11: 55-56 (1966).

279. El-Alfi, O. S., A. S. Ragab, E. H. M. Eassa, Detection of radiation damage in exposed personnel by chromosome study. Brit. J. Radiol. 40: 760-764 (1967).

280. Sugahara, T., Y. Doida, Y. Ueno *et al.*, Biological dose estimation by means of radiation induced chromosome aberrations in human blood. Nippon Acta Radiologica 25: 816-823 (1965).

281. Müller, J., A. David, M. Rejskova *et al.*, Chronic occupational exposure to strontium-90 and radium-226. Lancet ii: 129-131 (1961).

282. Boyd, J. T., W. M. Court Brown, G. E. Woodcock *et al.*, Relationship between external radiation exposure and chromosome aberration among luminous dial painters, pp. 208-214 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

283. Goh, K. O., Total body irradiation and human chromosomes: cytogenetic studies of the peripheral blood and bone marrow leukocytes seven years after total body irradiation. Rad. Res. 35: 155-170 (1968).

284. Biola, M. T., R. LeGo, Utilisation des analyses chromosomiques en tant que dosimetrie biologique. Paper presented at the 1st International Congress of the International Radiation Protection Association, Rome, 5-10 September 1966.

285. Sugahara, T., Y. Doida, M. Sakurai *et al.*, Chromosome aberrations in accidentally irradiated human subjects. Nippon Acta Radiologica 27: 129-133 (1967).

286. Lejeune, J., R. Berger, C. I. Levy, Analyse caryotypique de quatre cas d'irradiation accidentelle. Ann. de Genet. 10: 118-123 (1967).

287. Lisco, H., E. Lisco, Personal communication.

288. Bloom, A. D., S. Neriishi, P. G. Archer, Cytogenetics of the *in utero* exposed of Hiroshima and Nagasaki. Lancet ii: 10-12 (1968).

289. Awa, A., A. D. Bloom, M. C. Yoshida *et al.*, Cytogenetic study of the offspring of atom bomb survivors. Nature 218: 367-368 (1968).

290. Norman, A., M. S. Sasaki, R. E. Ottoman *et al.*, Elimination of chromosome aberrations from human lymphocytes. Blood 27: 706-714 (1966).

291. Auxier, J. A., J. S. Cheka, F. F. Haywood *et al.*, Free-field radiation dose distribution from the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Physics 12: 425-429 (1966).

292. Ishihara, T. Cytogenetic studies on fishermen exposed to fall-out radiation in 1954, pp. 182-183 *in* Proc. XII International Congress Genetics, vol. II, 1968.

293. Ishihara, T., T. Kumatori, Cytogenetic studies on fishermen exposed to fall-out radiation in 1954. Japan J. Genetics. Suppl. In press.

294. Lisco, H., A. Conard, Chromosome studies on Marshall Islanders exposed to fallout radiation. Science 157: 445-447 (1967).

295. Buckton, K. E., W. M. Court Brown, P. G. Smith, Lymphocyte survival in men treated with X-rays for ankylosing spondylitis. Nature 214: 470-473 (1967).

296. Fialkow, P. J., Chromosomal breakage induced by extracts of human allogenic lymphocytes. Science 155: 1676-1677 (1966).

297. Goh, K. O., H. Sumner, Breaks in normal human chromosomes. Are they induced by a transferable substance in the plasma of persons exposed to total body irradiation? Rad. Res. 35: 171-181 (1968).

298. Hollowell, J. A., L. G. Littlefield, Chromosome damage induced by plasma of x-rayed patients; an indirect effect of x-rays. Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 129: 240-244 (1968).

299. Adams, A., H. J. Evans, Personal communication.

300. Buckton, K., Personal communication.

301. Scott, D., Personal communication.

302. Nowell, P. C., Chromosome aberrations and immunological memory, pp. 99-105 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

303. Weber, W. T., P. C. Nowell, Studies on long-lived small lymphocytes in the Rhesus monkey and some other mammals. J. Reticuloendothelial Soc. 2: 326-342 (1965).

304. Miller, J. J., An autoradiographic study of plasma cell and lymphocyte survival in rat popliteal lymph nodes. J. Immunol. 92: 673-681 (1964).

305. Robinson, S. H., G. Brecher, I. S. Lourie *et al.*, Leukocyte labelling in rats during and after continuous infusion of tritiated thymidine. Blood 26: 281-295 (1965).

306. Fitzgerald, P. H., The life-span and role of the small lymphocyte, pp. 94-98 *in* Human Radiation Cytogenetics. H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. McLean, eds., North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

307. Козлов, В. М., Интервал времени между облучением и митозом в культуре лейкоцитов человека и количество хромосомных аберраций. Радиобиология 8: 79-81 (1968).

308. Boveri, T., Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Fischer, Jena, 1914.

309. Lejeune, J., J. Lafourcade, J. de Grouchy *et al.*, Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. Sem. Hôp. 18: 1069 (1964).

310. de Grouchy, J., P. Royer, Ch. Salmon *et al.*, Délétion partielle des bras longs du chromosome 18. Path. Biol. 12: 579-582 (1964).

311. Lejeune, J., R. Berger, J. Lafourcade *et al.*, La délétion du bras long du chromosome 18. Individualisation d'un nouvel état morbide. Ann. Génét. 9: 32-38 (1966).

312. Lejeune, J., R. Berger, M. O. Rethore *et al.*, Monosomie partielle pour un petit acrocentrique. C. R. Acad. Sci. (Paris) 259: 4187-4190 (1964).

313. Riesman, L. E., S. Kasahara, C. Y. Chung *et al.*, Antimongolism: Studies in an infant with a partial monosomy of the 21 chromosome. Lancet i: 394-397 (1966).

314. Carr, D. H., Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet ii: 603-606 (1963).

315. Carr, D. H., Chromosome studies in spontaneous abortions. Amer. J. Obstet. Gynec. 26: 308-325 (1965).

316. Geneva Conference, Standardization of procedures for chromosome studies in abortion. Cytogenetics 5: 361-393 (1966).

317. de Grouchy, J., Personal communication.

318. Russell, L. B., Experimental studies on mammalian chromosome aberrations, pp. 61-86 *in* Mammalian Cytogenetics and Related Problems in Radiobiology. C. Pavan, C. Chagas, O. Frota-Pessoa *et al.*, eds., Pergamon Press, London, 1964.

319. Searle, A. G., Personal communication.

320. Russell, L. B., C. L. Saylors, The relative sensitivity of various germ-cell stages of the mouse to radiation-induced non-disjunction, chromosome loss and deficiencies, pp. 313-340 *in* Repair from Genetic Radiation Damage, F. S. Sobels, ed., Pergamon Press, London, 1963.

321. Russell, L. B., C. S. Montgomery, Radiation sensitivity differences within cell division cycles during mouse cleavage. Int'l J. Rad. Biol. 10: 151-164 (1966).

322. Jacobs, P. A., M. Brunton, M. M. Melville *et al.*, Aggressive behaviour, mental subnormality and the XYY male. Nature 208: 1351 (1965).

323. Weiner, S., G. Sutherland, A. A. Bartholomew, XYY males in a Melbourne prison. Lancet i: 150 (1968).

324. Griffiths, A. W., J. Zaremba, Crime and sex chromosome anomalies. British Med. J. 4: 622 only (1967).

325. Hauschka, T. S., J. E. Hasson, M. M. Goldstein *et al.*, An XYY man with progeny indicating familial tendency to non-disjunction. Am. J. Human Genet. 14: 22-29 (1962).

326. Welch, P. J., D. S. Borgaonkar, H. M. Herr, Psychopathy, mental deficiency, aggressiveness and the XYY syndrome. Nature 214: 500-501 (1967).

327. Goodman, R. M., W. S. Smith, C. J. Migeon, Sex chromosome abnormalities. Nature 216: 942-943 (1967).

328. Court Brown, W. M., Males with an XYY chromosome complement. J. Med. Genet. 5: 341-359 (1968).

329. Sergovish, F., G. H. Valentine, A. T. L. Chen *et al.*, Chromosome aberrations in 2,159 newborn babies. New England J. Med. 280: 821-855 (1969).

330. Recherche Cooperative sur Programme N° 85 (CNRS), Fréquence de la constitution XYY dans la population générale. Ann. Génét. II: 245-246 (1969).

331. McIlree, M. E., W. H. Price, W. M. Court Brown *et al.*, Chromosome studies on the testicular cells from 50 subfertile men. Lancet ii: 69-71 (1966).

332. Polani, P. E., R. Angell, Unpublished. Quoted *in* Evans, H. J., W. M. Court Brown, A. S. McLean, Human Radiation Cytogenetics. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

333. Jacobs, P. A., Unpublished. Quoted *in* Evans, H. J., W. M. Court Brown, A. S. McLean, Human Radiation Cytogenetics. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1967.

334. Johnston, A., R .M. S. Speed, A. Klopper *et al.*, Personal communication.

335. de la Chapelle, A., J. Wennström, H. Hortling *et al.*, Isochromosome-X in man. Part I. Hereditas 54: 260-276 (1966).

336. Севанькаев, А. В., Дозовая зависимость частоты хромосомных аберраций при гамма облучении лейкоцитов человека. Симпозиум по цитогенетике человека и эксперим. животным. М., 1967.

337. Сусков, И. И., Дозовая зависимость возникновений радиационных повреждений хромосом в клетках человека. Сб. Вопросы эксперим. и клинич. рентгенорадиологии. Л., 1966, стр. 63.

338. Uchida, I. A., R. Holunga, C. Lawler, Maternal radiation and chromosome aberrations. Lancet ii: 1045-1049 (1968).

339. Failla, G., *in* The Biology of Aging. B. L. Strehler, ed., American Institute Biological Sciences, Washington, D. C., 1960.

340. Curtis, H. J., Biological mechanisms underlying the aging process. Science 141: 686-694 (1963).

341. Nowell, P. C., Prognostic value of marrow chromosome studies in human "preleukæmia." Arch. Path. 80: 205-208 (1965).

342. Barnes, D. W. H., C. E. Ford, S. M. Gray *et al.*, Spontaneous and induced changes in cell populations in heavily irradiated mice, pp. 1-10 *in* Progress in Nuclear Energy, Series VI, vol. 2. J. G. Bugher, J. Coursaget, J. F. Loutit, ed., Pergamon Press, N. Y., 1959.

343. Nowell, P. C., L. J. Cole, Clonal repopulation in reticular tissues of X-irradiated mice: effect of dose and of limb-shielding. J. Cell. Physiol. 70: 37-43 (1967).

344. Joneja, M. G., H. F. Stich, Chromosomes of tumour cells. IV. Cell population changes in thymus, spleen and bone marrow during X-ray induced leukæmogenesis in C57BL/6J mice. J. Nat'l Cancer Inst. 35: 421-434 (1965).

345. Tough, I. M., Cytogenetic studies in cases of chronic myeloid leukæmia with a previous history of radiation, pp. 47-54 *in* Current Research in Leukæmia. F. Hayhoe, ed., Cambridge Univ. Press, London, 1965.

346. Alter, A. A., S. L. Lee, M. Pourfar *et al.*, Leucocyte alkaline phosphatase in mongolism; a possible chromosome marker. J. Clin. Invest. 41: 1341 (1962). Abstract.

347. Rosner, F., B. H. Ong, R. S. Paine *et al.*, Biochemical differentiation of trisomic Down's syndrome (mongolism) from that due to translocation. New England J. Med. 273: 1356-1361 (1965).

348. Mellman, W. J., F. A. Oski, T. A. Tedesco *et al.*, Leucocyte enzymes in Down's syndrome. Lancet ii: 674-675 (1964).

349. Jerome, H., Des effets biochimiques de quelques chromosomes. Ann. Génét. 7. 88-100 (1964).

350. Benson, P. F., Protein and RNA synthesis in trisomic Down's syndrome leucocytes. Nature 215: 1290-1291 (1967).

351. Powars, D., R. Russell, D. Graves, Fœtal hæmoglobin and neutrophil anomaly in the D_1 trisomy syndrome. Lancet i: 1363-1364 (1964).

352. Wilson, M. G., W. A. Schroeder, D. A. Graves *et al.*, Hæmoglobin variations in D-trisomy syndrome. New England J. Med. 277: 953-958 (1967).

353. Bloom, G. E., P. S. Gerald, L. E. Reisman, Ring D chromosome: a second case associated with anomalous haptoglobin inheritance. Science 156: 1746-1748 (1967).

354. Moore, K., ed., The Sex Chromatin. W. B. Saunders, U.S.A., 1966.

355. Berry, R. J., Similarities and disparities between x-ray induced cell-killing and the production of chromosomal abnormalities in mammalian cells: a cellular frame of reference for evaluation of long-term radiation effects, pp. 89-103 *in* Radiation and Ageing. P. J. Lindop, G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis Ltd., London, 1966.

356. Lindop, P. J., G. A. Sacher, eds., Radiation and Ageing. Taylor & Francis Ltd., London, 1966.

357. Burch, P. R. J., Age and sex distributions for some idopathic non-malignant conditions in man. Some possible implications for growth-control and natural and radiation-induced ageing, pp. 117-155 *in* Radiation and Ageing. P. J. Lindop, G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis Ltd., London, 1966.

358. Guttman, P. H., A consideration of the role of autoimmunity in ageing and in the late effects of irradiation, pp. 77-81 *in* Radiation and Ageing. Lindop, P. J., G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis, London, 1966.

359. Comfort, A., Mutation, autoimmunity and ageing. Lancet ii: 138-140 (1963).

360. Kohn, R. R., A possible final common pathway for natural ageing and radiation induced life-shortening, pp. 373-392 *in* Radiation and Ageing. P. J. Lindop, G. A. Sacher, eds., Taylor & Francis Ltd., London, 1966.

361. Szilard, L., On the nature of the ageing process. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 45: 30-45 (1959).

362. Albert, M. D., X-irradiation-induced mitotic abnormalities in mouse liver regenerating after carbon-tetrachloride injury. II. Partial-body irradiation. J. Nat'l. Cancer Inst. 20: 321 (1958).

363. Alexander, P., D. I. Connell, Differences between radiation-induced lifespan shortening in mice and normal aging as revealed by serial killing, pp. 277-283 *in* Cellular Basis and Aetiology of Late Somatic Effects of Ionizing Radiation. R. J. C. Harris, ed., Academic Press, New York, 1963.

364. Moorhead, P. S., E. Saksela, The sequence of chromosome aberrations during SV40 transformation of a human diploid cell strain. Hereditas 52: 271-284 (1965).

365. Pollini, G., R. Colombi, Il danno cromosomico midollare nell'anemia aplastica benzolica. Med. Lavoro 55: 241-255 (1964).

366. Baikie, A. G., Chromosomal aspects of leukæmia, p. 198 *in* Proceedings 11th Congress International Society Hematology, Sydney, 1966.

367. Tough, I.M., W. M. Court Brown, Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. Lancet i: 684 (1965).

368. Edwards, J. E., Hepatomas in mice induced with carbon tetrachloride. J. Nat'l Cancer Inst. 2: 197-199 (1941).

369. Nowell, P. C., D. E. Craig, F. A. Matthews *et al.*, Chromosome abnormalities in liver and marrow of mice irradiated with fast neutrons, gamma rays and X-rays: Effect of dose rate. Rad. Res. 24: 108-118 (1965).

370. Maini, M. M., H. F. Stich, Chromosomes of tumour cells. II. Effect of various liver carcinogens on mitosis of hepatic cells. J. Nat'l. Cancer Inst. 26: 1413-1427 (1961).

371. Hecht, F., R. Koler, D. Rigas *et al.*, Leukæmia and lymphocytes in ataxia-telangiectasia. Lancet ii: 1193 (1966).

372. de Grouchy, J., C. de Nava, J. Feingold *et al.*, Asynchronie chromosomique dans un cas de xeroderma pigmentosum. Ann. Génét. 10: 224-225 (1967).

373. Conen, P. E., Chromosome studies in leukæmia. Canadian Med. Assoc. J. 96: 1599-1605 (1967).

374. Baikie, A. G., Chromosomes and leukæmia. Acta Hæmat. 36: 157-173 (1966).

375. Hayhoe, F. J., F. Hammouda, Cytogenetic and metabolic observations in leukæmias and allied states, pp. 55-76 *in* Current Research in Leukæmia. F. G. J. Hayhoe, ed., Cambridge Univ. Press, London, 1965.

376. Nowell, P. C., Chromosome changes in primary tumours, pp. 83-103 *in* Progress in Experimental Tumor Research, vol. 7. F. Homburger, ed., S. Karger, Basel, 1965.

377. Lejeune, J., Leucémies et cancers, pp. 181-215 *in* Les chromosomes humains. R .Turpin, J. Lejeune, eds., Gauthier-Villars, Paris, 1965.

378. Lejeune, J., Aberrations chromosomiques et cancers. Sciences 48 : 9-17 (1967).

379. Lejeune, J., R. Berger, Chromosomes et cancers, pp. 223-241 *in* Les maladies humaines par aberrations chromosomiques. XX Congrès des Pédiatres de langue française Nancy. L'Expansion scientifique française, Paris, 1965.

380. Sandberg, A. A., The chromosomes and causation of human cancer and leukæmia. Cancer Res. 26 : 2064-2081 (1966).

381. Castoldi, G. L., I cromosomi nelle malattie neoplastiche. Arch. Ital. Patol. Clin. Tumori 8 : 119-138 (1965).

382. Ford, C. E., J. L. Hamerton, R. H. Mole, Chromosomal changes in primary and transplanted reticular neoplasms of the mouse. J. Cell. Comp. Physiol. 52, Suppl. 1 : 235-269 (1958).

383. Ford, C. E., C. M. Clarke, Cytogenetic evidence of clonal proliferation in primary reticular neoplasms. Canadian Cancer Conf. 5: 129-146 (1963).

384. Lejeune, J., R. Berger, M. Haines *et al.*, Constitution d'un clone à 54 chromosomes au cours d'une leucoblastose congénitale chez une enfant mongolienne. C. R. Acad. Sc. (Paris) 256: 1195-1197 (1963).

385. Berger, R., Chromosomes et leucémies humaines. La notion d'évolution clonale. Ann. Génét. 8: 70-82 (1965).

386. de Grouchy, J., C. de Nava, J. M. Cantu *et al.*, Models for clonal evolutions: a study of chronic myelogenous leukemia. Amer. J. Human Genetics 18: 485-503 (1966).

387. Nowell, P. C., N. P. Morris, V. R. Potter, Chromosomes of 'minimal deviation' hepatomas and some other transplantable rat tumors. Cancer Res. 27: 1565-1579 (1967).

388. Burch, P. R. J., Leukæmogenesis in man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 114: 213-222 (1964).

389. Levin, W. C., E. W. Houston, S. E. Ritzmann, Polycythemia vera with Ph' chromosomes in two brothers. Blood 30: 503-512 (1967).

390. Weiner, L., A family with high incidence leukæmia and unique chromosome findings. Blood 26: 871 (1965). Abstract.

391. Martineau, M., A similar marker chromosome in testicular tumors. Lancet i: 839-842 (1966).

392. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly document, 19th session, Suppl. No. 14 (A/5814). United Nations, N.Y., 1964.

393. Lejeune, J., R. Berger, Sur une méthode de recherche d'un variant commun des tumeurs de l'ovaire. C. R. Acad. Sc. (Paris) 262: 1885-1887 (1966).

394. Jacobs, P. A., I. M. Tough, D. H. Wright, Cytogenetic studies in Burkitt's lymphoma. Lancet ii: 1144-1146 (1963).

395. Wald, N., A. C. Upton, A. K. Jenkins *et al.*, Radiation-induced mouse leukæmia: consistent occurrence of an extra and a marker chromosome. Science 143: 810-813 (1964).

396. Sugiyana, T., Y. Kurita, Y. Nishizuka, Chromosome abnormality in rat leukæmia induced by 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene. Science 158: 1058-1059 (1967).

397. Tassoni, E. M., J. R. Durant, S. Becker *et al.*, Cytogenetic studies in multiple myeloma: a study of fourteen cases. Cancer Res. 27: 806-810 (1967).

398. Nadler, C. F., Chromosomal patterns of irradiated leukæmic and non-leukæmic C47BL/6J mice. J. Natl'l. Cancer Inst. 30: 923-931 (1963).

399. Ford, C. E., J. L. Hamerton, R. H. Mole, Chromosomal changes in primary and transplanted reticular neoplasms of the mouse. J. Cell. Comp. Physiol. 52, Suppl. 1: 235-269 (1958).

400. Nowell, P. C., D. A. Hungerford, Chromosome studies in human leukæmia. II. Chronic granulocytic leukæmia. J. Nat'l. Cancer Inst. 27: 1013-1035 (1961).

401. Engel, E., X-rays and Philadelphia chromosome. Lancet ii: 291-292 (1965).

402. Gavosto, F., A. Pileri, L. Pegoraro, X-rays and Philadelphia chromosome. Lancet i: 1336-1337 (1965).

403. Tanaka, N., K. Ito, N. Kamada *et al.*, A case of atomic bomb survivor with chronic granulocytic leukæmia in the early state. J. Kyushu. Hemat. Soc. 13: 124-128 (1963).

404. Kamada, N., H. Uchino, Double Ph' chromosomes in leukæmia. Lancet i: 1107 (1967).

405. Tokuhata, C., C. Neely, D. Williams, Chronic myelocytic leukæmia in identical twins and a sibling. Blood 31: 216-225. (1968).

406. Engel, E., J. M. Flexner, L. Engel-de Montmollin *et al.*, Blood and skin chromosomal alterations of a clonal type in a leukæmic man previously irradiated for a lung carcinoma. Cytogenetics 3: 228 (1964).

407. Upton, A. C., M. L. Randolph, J. W. Conklin, Late effects of fast neutrons and gamma rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: life shortening. Rad. Res. 32: 493-509 (1967).

408. Fialkow, P. J., "Immunologic" oncogenesis. Blood 30: 388-394 (1967).

409. Cole, L. J., P. C. Nowell, Radiation carcinogenesis: the sequence of events. Science 150: 1782-1786 (1965).

410. Kaplan, H. S., The role of radiation on experimental leukæmogenesis, pp. 207-217 *in* International Symposium Control of Cell Division and the Induction of Cancer. Nat'l. Cancer Inst. Monograph 14. U.S. Department of Health, Education and Welfare Public Health service, Bethesda, Maryland, 1964.

411. Horta, J. da S., J. D. Abbatt, L. C. da Motta *et al.*, Malignancy and other late effects following administration of thorotrast. Lancet ii: 201-205 (1965).

412. Boyd, J. T., W. M. Court Brown, J. Vennart *et al.*, Chromosome studies on women formerly employed as luminous dial painters. Brit. Med. J. i: 377-382 (1966).

413. Nowell, P. C., L. J. Cole, Hepatomas in mice: incidence increased after gamma irradiation at low dose rates. Science 148: 96-97 (1965).

414. Taliaferro, W. M., L. G. Taliaferro, B. N. Jaroslow, Radiation and Immune Mechanisms. Academic Press, N.Y., 1964.

415. Burnett, F. M., Somatic mutation and chronic disease. Brit. Med. J. i: 338-342 (1965).

416. Peterson, R. D., M. D. Cooper, R. A. Good, Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasis. The Amer. J. Med. 41: 342-359 (1966).

417. Schoen, E. J., M. A. Shearn, Immunoglobulin deficiency in Bloom's syndrome. Amer. J. Dis. Child. 113: 594-596 (1967).

418. Smith, H., A. O. Langlands, Alterations in tryptophan metabolism in man after irradiation. Int'l. J. Rad. Biol. 11: 487-494 (1966).

419. Weiss, M. C., H. Green, Human-mouse hybrid cell lines containing partial complements of human chromosomes and functioning human genes. Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.) 58: 1104-1111 (1967).

420. Matsuya, Y., H. Green, C. Basilica, Properties and uses of human-mouse hybrid cell lines. Nature 220: 1199-1202 (1968).

421. Norman, A., M. S. Sasaki, R. E. Ottoman *et al.*, Lymphocyte lifetime in women. Science 147: 745-747 (1965).

422. Evans, H. J., R. M. Speed, Personal communication.

423. Dolphin, G. W., A review of methods of biological dosimetry with particular reference to chromosome aberration analysis. IAEA, Vienna. In press.

Anexo D

LISTA DE INFORMES RECIBIDOS POR EL COMITE

1. En este anexo figura una lista de los informes que el Comité ha recibido de los Gobiernos y de los organismos de las Naciones Unidas entre el 8 de junio de 1966 y el 16 de mayo de 1969.

2. Los informes recibidos por el Comité antes del 8 de junio de 1966 figuran en anexos a informes anteriores del Comité a la Asamblea General.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1101	Radiological Health Data and Reports, volume 7, No. 4, April 1966.
1102	Terrestrial and freshwater radioecology (A selected bibliography—Supplement No. 4). TID-3910.
1103	The extent of radioactive equilibrium between radon and its short-lived daughter products in the atmosphere. Report NRL 6374 (1966).
	REINO UNIDO
1104	The assessment of the possible radiation risks to the population from environmental contamination.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1105	Fallout program quarterly summary report, July 1, 1966. HASL-172.
1106	Flight data and results of radiochemical analyses of filter samples collected, during 1965 under Project Stardust, July 1, 1966. HASL-176.
	DINAMARCA
1107	Environmental radioactivity in Denmark in 1964. Risö report No. 107.
1108	Environmental radioactivity in the Faroes in 1964. Risö report No. 108.
1109	Environmental radioactivity in Greenland in 1964. Risö report No. 109.
	SUECIA
1110	Gamma radiation at ground level in Sweden during 1960-1965.
	REPÚBLICA ARABE UNIDA
1111	Fallout program in U.A.R. during 1964. Report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 7-1, June 1965.
1112	Sr^{90} and I^{131} content of certain food items in U.A.R. during 1964. Report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 7-2, June 1965.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1113	Radiologic ' Health Data and Reports, volume 7, No 6, June 1966.
1114	Radiological Health Data and Reports, volume 7, No. 5, May 1966.
A/AC.82/G/R. 225/Add.12	
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	Supplement to NYO-4700—Manual of Standard Procedures, August 1965.
A/AC.82/G/L.	
	AUSTRALIA
1115	Strontium-90 in the Australian environment during 1964.
	REPÚBLICA ARABE UNIDA
1116	Environmental radioactivity in U.A.R. in 1965. Report U.A.R.S.C.E.A.R. vol. 8-1, June 1966.
	ITALIA
1117	Data on environmental radioactivity collected in Italy (July-December 1964). Report PROT.SAN/06/65.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1118	Fallout program quarterly summary report, October 1, 1966. HASL-173.
1118/Add.1	Appendix to HASL-173.
	NUEVA ZELANDIA
1119	The genetically significant dose to the population of New Zealand from diagnostic radiology.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	MÉXICO
1120	Strontium 90 content in milk in Mexico.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1121	Cosmic-ray ionization in the lower atmosphere.
	REINO UNIDO
1122	Annual report 1965-66. ARCRL 16.
1123	Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. MRC Monitoring report No. 13 (1966).
	SUECIA
1124	Effects of some raidoprotective substances upon pre-natal survival of offspring to roentgen irradiated male mice.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1125	Fallout program quarterly summary report, January 1, 1967. HASL-174.
1125/Add.1	Appendix to HASL-174.
	INDIA
1126	Measurements on airborne and surface fallout radioactivity in India from nuclear weapon tests. Report A.E.E.T.-247.
	BÉLGICA
1127	La retombée radioactive mesurée à Mol. Année 1965. Rapport d'avancement.
	REINO UNIDO
1128	Radioactive fallout in air and rain: Results to the middle of 1966. Report AERE-R 5260 (1966).
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1129	Frequency of live births among survivors of Hiroshima and Nagasaki atomic bombings.
1130	Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki; and A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombings.
	AUSTRALIA
1131	Fall-out over Australia from nuclear weapons tested by France during July 1966.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1132	1966 Annual report of the Radiobiology Laboratory. Report UCD 472-113.
	SUECIA
1133	^{222}Rn in milk.
1134	Observed levels of ^{137}Cs in Swedish reindeer meat.
1135	Observations on the $^{137}Cs/^{90}Sr$ ratio in dairy milk from different parts of Sweden.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1136	Fallout program quarterly summary report, April 1, 1967. HASL-181.
1136/Add.1	Appendix to HASL-181.
1137	Manual of standard procedures, second issuance 1967. NYO-4700.
1137/Add.1	Addendum to Manual of standard procedures, NYO-4700.
1138	Filter pack technique for classifying radioactive aerosols by particle size. Part 5—Final report. NRL report 6520.
1139	Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.
1140	Testicular changes in atomic bomb survivors.
1141	Radiation-induced leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964. II. Observations on type-specific leukemia, survivorship, and clinical behavior.
1142	*In utero* exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation: Twenty years later.
	AUSTRALIA
1143	Concentration of caesium-137 in Australian rainwater during 1964 and 1965.
1144	Concentration of caesium-137 in Australian milk during 1965.
	REINO UNIDO
1145	Agricultural Research Council Radiobiological Laboratory's Annual report for 1966. ARCRL 17.
	FRANCIA
1146	Retombées radioactives à la suite des tirs nucléaires en Polynésie—juin-décembre 1966.
	SUECIA
1147	Influence of gestation and lactation on radiostrontium-induced malignancies in mice. I. Incidence, distribution and characteristics of ^{90}Sr-induced malignancies.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
1148	Influence of gestation and lactation on radiostrontium-induced malignancies in mice. II. Retention of radiostrontium and relation between tumour incidence and excretion rate.
	FAO/OIEA
1149	Dietary levels of strontium 90, caesium 137 and iodine 131 for the years 1965-67 (Interim report for the period 1.1.65-31.3.67).
1149/Add.1	Addendum to the report on dietary levels of strontium 90, caesium 137 and iodine 131 for the years 1965-67.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1150	Fallout program quarterly summary report, July 1, 1967. HASL-182.
1150/Corr.1	Corrigendum to HASL-182.
1150/Add.1	Appendix to HASL-182.
	INDIA
1151	Estimates of biospheric contamination and radiation dose from fallout for all the pre-treaty tests of nuclear weapons.
	REINO UNIDO
1152	Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom, results for 1966, Part I. MRC Monitoring report No. 14.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1153	Strontium 90 concentrations and stratospheric transport.
	AUSTRALIA
1154	Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia from July to October 1966.
1155	Strontium 90 in the Australian environment during 1965.
1156	Iodine-131 levels in milk in Australia during the period July-December 1966.
	FAO/OIEA
1157	The reliability of world wide monitoring in the light of accuracy in low level radiochemical analysis.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1158	Strontium-90 deposition in New York City.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	SUECIA
1159	The fallout situation in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1965-1966; report from a meeting of Scandinavian experts on radiation protection, Helsinki, May 11-12, 1967.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1160	Fallout program quarterly summary report, October 1, 1967. HASL-183.
1160/Add.1	Appendix to HASL-183.
	SUECIA
1161	Effects of radiostrontium and roentgen rays on germ cells of male mice.
	REPÚBLICA ARABE UNIDA
1162	Fall-out and radioactive content of food chain in U.A.R. during the year 1966.
1163	Changes in the quenching effects of animal plasma and sera with the radiation dose.
	INDIA
1164	Gamma activity of the food samples in India during the period 1963-65. Report A.E.E.T. 273.
1165	Cesium-137 and potassium in milk. Report BARC-278.
	UNIÓN DE REPÚBLICAS SOCIALISTAS SOVIÉTICAS
1166	Об искусственной радиоактивности атмосферных аэрозолей.
1167	Содержание стронция-90 и цезия-137 в водах Атлантического океана и его морей в августе-ноябре 1963 г.
1168	Содержание стронция-90 и цезия-137 в водах Атлантического океана и его морей в апреле-июле 1964 г.
1169	Распределение стронция-90 и цезия-137 по профилю почв в природных условиях в 1964 г.
1170	О загрязнении растительности продуктами деления тяжелых ядер.
1171	Накопление искусственных радионуклидов на земной поверхности в районе г. Ленинграда в 1954-1965 гг.
1172	Выпадение продуктов деления в окрестностях Ленинграда в 1957-1965 гг.
1173	Исследование радиоактивного загрязнения воды некоторых водоемов Ленинградской области и Северо-Западного бассейна СССР в 1961-1966 гг.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
1174	Распределение радиоактивных и стабильных изотопов щелочных и щелочноземельных элементов в надземных органах сельскохозяйственных растений.
1175	О влиянии природных условий на содержание и распределение радиоактивного стронция в почвенном покрове.
1176	Распределение радиоактивного стронция в почвах различных природных зон.
1177	Результаты определения стронция-90 в водах Индийского океана в 1962 г.
1178	Стронций-90 в водоемах солоноватоводного и пресноводного типа (1966 г.).
1179	Некоторые аспекты тканевой дозиметрии радия-226.
1180	Дозиметрические характеристики инкорпорированного мезотория-228.
1181	Некоторые радиационно-гигиенические аспекты микроклимата строений.
1182	Радиоактивность тканей жителей отдельных районов Советского Союза.
1183	Статистические параметры обмена цезия-137 глобального происхождения у жителей Арктических районов.
1184	Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза.
1185	Цезий-137 в организме жителей г. Москвы.
1186	Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1965-1966 гг. в результате стратосферных выпадений, и Дозы облучения населения СССР от стратосферных выпадений в 1964-1965 гг.
1187	Особенности миграции глобального цезия-137 из дерново-подзолистых песчаных почв по пищевым цепочкам в организм человека.
1188	Уровни содержания глобального цезия-137 в организме людей различных групп коренного населения Ненецкого национального округа в 1965 г.
1189	Основные итоги радиационно-гигиенических исследований миграции глобальных выпадений в приарктических районах СССР в 1959-1966 гг.
1190	Стронций-90 и полоний-210 в костях жителей Крайнего Севера в 1965 г.
1191	Исследование распространения радиоактивного загрязнения, обусловливаемого сбросом радиоактивных отходов в Ирландское море.
1192	Радиоактивность атмосферного воздуха и некоторых продуктов питания в г. Москве в 1965 и 1966 гг.
1193	Содержание цезия-137 и калия у населения СССР в 1962-1966 гг.
1194	Стронций-90 в водорослях, цветковых растениях, моллюсках, ракообразных и рыбах Черного моря (1965-1966 гг.).
1195	Цезий-137 и стронций-90 в тюленях и океанических рыбах.
1196	Определение концентраций кадмия-109 в приземном воздухе и выпадениях в некоторых пунктах Советского Союза в 1964-1966 гг.
1197	Методика расчета и определение доз внешнего облучения от гамма-излучающих в умеренном поясе Северного полушария в 1962-1965 гг.
1198	Прогноз уровней облучения коренных жителей Крайнего Севера за счет инкорпорированного глобального цезия-137.
1199	Содержание стронция-90 в глобальных выпадениях на территории Украинской ССР в 1963-1966 гг.
1200	Глобальные выпадения стронция-90 на территории Урала в период 1961-1966 гг.
1201	Уровни радиоактивного загрязнения приземного слоя атмосферы и поверхности земли продуктами ядерных взрывов в 1963-1965 гг. в Подмосковье.
1202	Сравнение результатов измерений атмосферных выпадений стронция-90 в разных странах.
	ITALIA
1203	Data on environmental radioactivity collected in Italy, January-June 1965.
1204	Data on environmental radioactivity collected in Italy, July-December 1965.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1205	Fallout program quarterly summary report, January 1, 1968. HASL-184.
1205/Add.1	Appendix to HASL-184.
	BÉLGICA
1206	La retombée radioactive mesurée à Mol. Année 1966. Rapport R.2429.
	SUECIA
1207	Irradiation induced asymmetry of the thymus in mice.
1208	The radiosensitivity of offspring of an irradiated mouse population. II. The effects of acute or fractionated doses of X-rays on male offspring.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	REINO UNIDO
1209	Assay of strontium-90 in human bone in the United Kingdom. Results for 1966, Part II with some further results for 1965.
	MÉXICO
1210	Análisis radioquímicos en muestras ambientales en México durante 1966.
	REINO UNIDO
1211	Radioactive fallout in air and rain: results to the middle of 1967. Report AERE-R 5575.
	SUECIA
1212	Protective effect of cysteamine at fractionated irradiation. II. Shortening of life span.
	FAO/OIEA
1213	Dietary levels of strontium-90, caesium-137 and iodine-131 for the years 1965-68. Second interim report covering period 1.1.65-10.2.68.
	AUSTRALIA
1214	Iodine-131 concentrations in Australian milk resulting from the 1967 French nuclear weapon tests in Polynesia.
1215	Fallout over Australia from nuclear weapons tested by France in Polynesia during June and July 1967.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1216	Atmospheric burnup of a plutonium-238 generator.
1217	Fallout program quarterly summary report, April 1, 1968. HASL-193.
1217/Add.1	Appendix to HASL-193.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1218	Environmental gamma radiation from deposited fission products, 1960-1964.
	AUSTRALIA
1219	Strontium-90 in the Australian environment during 1966. Suppl. for Jan.-June 1967 attached.
	ITALIA
1220	Data on environmental radioactivity collected in Italy (January-June 1966).
1221	Data on environmental radioactivity collected in Italy (July-December 1966).

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	AUSTRALIA
1222	Concentrations of caesium-137 in rainwater and milk in Australia during 1966.
1223	Strontium-90 and caesium-137 in some Australian drinking water supplies—1961-1965.
	SUECIA
1224	Pathologic effects of different doses of ^{90}Sr in mice. Development of carcinomas in the mucous membranes of the head.
	FRANCIA
1225	Premier bilan de sept annés de recherche sur les niveaux de la contamination du milieu ambiant et de la chaine alimentaire par les retombées radioactives sur le territoire Français. Rapport SCPRI No. 115.
	DINAMARCA
1226	Low dose X-irradiation and teratogenesis. A quantitative experimental study, with reference to seasonal influence.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1227	Fallout program quarterly summary report, July 1, 1968. HASL-197.
1227/Add.1	Appendix to HASL-197.
	REINO UNIDO
1228	Annual report, 1967. ARCRL 18.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1229	Terrestrial and freshwater radioecology. A selected bibliography. TID-3910, Suppl.5.
1230	Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.
1231	Variation in the human chromosome number.
1232	Lens findings in atomic bomb survivors.
1233	Spleen shielding in survivors of the atomic bomb.
1234	Leukemia in offspring of atomic bomb survivors.
1235	Fallout program quarterly summary report. HASL-200, October 1, 1968.
1235/Add.1	Appendix to HASL-200.
	SUIZA
1236	11. Bericht der Eidg. Kommission zur Uberwachung der Radioaktivität für das Jahr 1967 zuhanden des Bundesrates.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1237	Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors.
1137/Add.2	Health and Safety Laboratory Manual of standard procedure, NYO-4700. Revised pages, August 1968.
1238	Effects of ionizing radiation from the atomic bomb on Japanese children.
	DINAMARCA
1239	Strontium-90 in human bone. Denmark 1964-1967.
	REINO UNIDO
1240	Radioactive fallout in air and rain—results to the middle of 1968.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1241	Fallout program quarterly summary report, 1 January 1969. HASL-204.
1241/Add.1	Appendix to HASL-204.
	UNIÓN DE REPÚBLICAS SOCIALISTAS SOVIÉTICAS
1242	Диффузия стронция-90 в почвах.
1243	Биологическая миграция радионуклидов в пресноводных и солоноватоводных водоемах.
1244	Стронций-90 в костной ткани населения Советского Союза (1957-1967 гг.).
1245	Поступление стронция-90 и цезия-137 с пищевым рационом населению Советского Союза в 1966-1967 гг. в результате стратосферных выпадений.
1246	Математическое описание динамики процессов радиоактивного загрязнения морских организмов из водной среды.
1247	Закономерности радиоэкологических процессов концентрирования в морях и океанах.
1248	Содержание стронция-90 и цезия-137 в некоторых объектах внешней среды и в организме людей в 1958-1967 гг.
1249	Стратосферные выпадения радиоактивных продуктов ядерных взрывов на материки и океаны в умеренных широтах северных полушарий.
1250	Экспоненциальный источник как модель радиоактивных загрязнений почвы.
1251	Трех- и четырехкамерная модель метаболизма цезия у крыс и человека.
1252	Некоторые закономерности загрязнения объектов внешней среды стронцием-90 в период стратосферных выпадений.
1253	О методике исследования поведения радиоактивного стронция в почвах различных геохимических ландшафтов.
1254	Радиоэкологические процессы накопления и динамики водных масс в морях и океанах.
1255	Некоторые изменения в двигательной сфере у лиц, работающих в условиях хронического лучевого воздействия.
1256	Характер распределения цезия-137 по глубине почвы в некоторых районах Советского Союза в 1966-1967 гг.
1257	Концентрация цезия-137 в волосах человека как индикатор количества этого изотопа в организме.
1258	Вертикальное распределение и оценка подвижности продуктов ядерных взрывов в некоторых типах почв Советского Союза.
1259	Радиометрическая установка для определения содержания стронция-90 в морской воде.
1260	Полоний-210 в организме и окружающей среде.
1261	Состояние нервной системы у детей в отдаленные сроки после лучевого воздействия.
1262	Оседание радиоактивной пыли и ее удаление из атмосферы осадками.
1263	О возможности вредного действия ионизирующих излучений в малых дозах на функции зрелой центральной нервной системы.
1264	О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека. Часть 1.
1264/Add.1	О действии ионизирующих излучений на нервную систему человека. Часть 2.
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
1265	Cytogenetics of the in-utero exposed of Hiroshima and Nagasaki.
1266	Lung cancer following atomic radiation.
1267	Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.
	AUSTRALIA
1268	Strontium-90 in the Australian environment during 1967.
	FRANCIA
1269	Radioactivité naturelle de 250 sources hydrominérales françaises. SCRPI No. 117.
	BÉLGICA
1270	La retombée radioactive mesurée à Mol. Rapport d'avancement due Departement "Mesure et Controle des Radiations", année 1967. Rapport R. 2468.

No. del documento	*País y título*
A/AC.82/G/L.	
	INDIA
1271	Atmospheric and precipitation radioactivity in India.
	REINO UNIDO
1272	Assay of strontium-90 in human permanent teeth in the United Kingdom 1963-1965.
1273	The accumulation and retention of strontium-90 in human teeth in England and Wales—1959 to 1965.
	FAO/OIEA
1274	Dietary levels of strontium-90, caesium-137 and iodine-131 for the years 1965-68.

Anexo E

CARTA DIRIGIDA A PETICION DEL COMITE, POR SU SECRETARIO, A LOS ESTADOS MIEMBROS DE LAS NACIONES UNIDAS Y A LOS MIEMBROS DE LOS ORGANISMOS ESPECIALIZADOS Y DEL ORGANISMO INTERNACIONAL DE ENERGIA ATOMICA EL 30 DE ABRIL DE 1968

Excelentísimo Señor:

Tengo el honor de comunicarle que el Comité Científico para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas, creado por la Asamblea General en su décimo período de sesiones, ha terminado su 18.º período de sesiones, durante el cual examinó, entre otras cosas, sus necesidades actuales de información para evaluar los niveles de radiación resultantes de los ensayos nucleares.

El Comité observó que en ocasiones anteriores había recibido de una serie de países mucha información sobre la contaminación radiactiva del ambiente resultante de ensayos nucleares. El Comité expresó su reconocimiento por el suministro de esta amplia información, que le ha sido muy útil en sus evaluaciones. Aunque hay grandes zonas de Africa, Sudamérica y Asia, que abarcan cerca de dos tercios de la población mundial, sobre las cuales la información ha sido fragmentaria, el Comité ha podido hacer cálculos razonables de la exposición media de la población mundial.

Sin embargo, para precaverse contra la posibilidad de que la exposición de la población en ciertas zonas, y por consiguiente la contribución de esta exposición al promedio de la población mundial, se hubieran subestimado por falta de información, el Comité creyó que sería útil tener algunas medidas de la contaminación ósea en algunos lugares escogidos. No se necesitan estudios amplios de estas zonas para evaluar la exposición media mundial, pero sería útil disponer de más información sobre los mecanismos ambientales de transferencia para estimar las exposiciones locales en posibles situaciones futuras de contaminación del medio.

Con respecto a las zonas de las que proviene la mayor parte de la información, los principios generales que rigen la transferencia de material radiactivo al hombre por medio de las cadenas alimentarias se comprenden mejor hoy que en 1960, cuando el Comité formuló su último pedido de medidas. En el pasado, la contaminación radiactiva se ha producido en gran medida por depósito directo en las partes aéreas de las plantas, pero actualmente las tasas de depósito del material radiactivo son relativamente bajas y, a menos que se reanuden los ensayos atmosféricos en gran escala, el modo de entrada futuro de los núclidos de período largo en las cadenas alimentarias será principalmente la absorción por las raíces del material radiactivo acumulado en el suelo. Las oportunidades de estudiar cuantitativamente este mecanismo, así como el comportamiento de los radionúclidos de período largo en el suelo, han sido limitadas en el pasado, y el Comité expresó la esperanza de que se siguieran haciendo estudios para acrecentar la información sobre este problema.

El Comité consideró que esta información podrá obtenerse mediante estudios que se hicieran sólo en un número limitado de países en los que las prácticas agrícolas y la composición de la alimentación fuesen representativas de las de una zona más amplia, y recomendó que los países que venían comunicando datos de estudios sobre contaminación de los alimentos y de tejidos humanos desde 1961 o antes siguieran haciéndolo en el futuro. Como antes, las medidas que necesita el Comité son las cantidades totales de núclidos de período largo en los alimentos y en tejidos humanos, los niveles de la radiación externa procedente de radionúclidos depositados y los niveles de contaminación con núclidos de período corto en los alimentos.

Las necesidades concretas del Comité en materia de mediciones permanentes son las siguientes:

a) Las estimaciones del Comité de la cantidad total de núclidos particulares en la atmósfera y en el suelo se han basado hasta ahora en los resultados de dos estudios mundiales permanentes. El Comité expresó la esperanza de que los resultados de estos estudios siguiesen estando a su disposición en el futuro.

b) Con respecto a los niveles en los alimentos, el Comité necesita los resultados de las mediciones de la contaminación con Sr^{90} (en pCi/g CA y pCi/kg) y Cs^{137} (en pCi/g K y pCi/kg) de los productos lácteos, los cereales y las verduras. El Comité también manifestó interés en obtener algunas medidas representativas de los niveles de estroncio estable en los mismos alimentos.

c) Los niveles tisulares comprenden: i) la cantidad de Cs^{137} en el cuerpo, y ii) las relaciones Sr^{90}/Ca en el esqueleto. Como se prevé que la distribución del Sr^{90} en los huesos de adultos se hará más uniforme en los próximos años, el Comité recomendó que las comparaciones de los niveles de contaminación en diversos tipos de huesos y en todo el esqueleto se hicieran con más regularidad que hasta ahora. El Comité también observó que actualmente está aumentando el número de las personas que entran en la vida adulta después de haber estado expuestas a la contaminación con Sr^{90} durante su período de crecimiento y en quienes la distribución del Sr^{90} en el esqueleto será distinta de la de las que han estado expuestas sólo en la edad adulta. Por consiguiente el Comité recomendó que los resultados que se obtuviesen con adultos se comunicasen separadamente con respecto a las personas que tuviesen entre 20 y 30 años y con respecto a las que tenían más de 30 años en 1967, y que en los próximos años los resultados relativos a los niños se presentasen subdivididos por años hasta la edad de cuatro años y sin subdivisiones entre las edades de 5 y 19 años. Por su importancia para evaluar el comportamiento a largo plazo del Sr^{90} en el cuerpo humano,

el Comité también tendría interés en obtener medidas del estroncio estable en los huesos de jóvenes y adultos de las poblaciones sobre las que se tienen también datos comparables relativos a la alimentación.

d) Los niveles de la radiación externa procedente de radionúclidos depositados se han registrado de manera continua en algunos lugares, y el Comité recomendó continuar estos registros y tomar también otras mediciones que permitieran mejorar la exactitud de las estimaciones de las dosis de la radiación gamma externa procedente del Cs^{137} y de los núclidos de período corto.

e) El Comité tiene un interés permanente en los niveles de I^{131} en la leche y en las verduras en razón de la alta concentración del iodo en la glándula tiroides, en relación con la de otros tejidos, y de las dosis locales resultantes de radiación, que pueden ser de particular importancia en los infantes y niños.

f) El Comité también tiene interés en datos sobre otros emisores internos en zonas limitadas, cuando estos emisores hacen una contribución sustancial a la exposición a la radiación procedente de la contaminación del medio.

Las necesidades del Comité en materia de información sobre zonas no abarcadas en los estudios permanentes son las siguientes:

Con el fin de obtener información sobre las zonas del mundo acerca de las cuales los datos son todavía escasos bastaría con hacer investigaciones limitadas en lugar de estudios permanentes. En el futuro próximo no habrá que hacer más que una vez las mediciones del Sr^{90} en los huesos de la población de algunas zonas. Las zonas de mayor interés para el Comité son aquellas donde la contribución media del calcio a la alimentación procede de cereales como el arroz y el maíz, o de legumbres y nueces. El Comité cree que una manera eficaz de efectuar esta reunión limitada de muestras sería encargarla a organismos del sistema de las Naciones Unidas y a laboratorios nacionales ya existentes.

El Comité subrayó que sólo había delineado la información que necesitaba actualmente para sus fines y señaló que podría ser necesario volver a revisar sus necesidades si se reanudaban las inyecciones masivas de material radiactivo en la atmósfera mediante ensayos nucleares, y que en todo caso las necesidades se revisarían apenas se hubiera acumulado el conocimiento adicional suficiente.

Aprovecho la oportunidad para reiterar a Vuestra Excelencia las seguridades de mi consideración más distinguida.

(*Firmado*) Francesco SELLA
Secretario
Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas

Apéndice I

LISTA DE EXPERTOS CIENTIFICOS, MIEMBROS DE DELEGACIONES NACIONALES

A continuación se enumeran los expertos científicos que participaron en la preparación del presente informe mientras asistían a las reuniones del Comité en calidad de miembros de delegaciones nacionales:

Argentina

Dr. D. Beninson (Representante)
Dr. A. Placer
Dr. E. Ramos Zabarain
Dr. E. Van der Elst

Australia

Sr. D. J. Stevens (Representante)
Dr. R. Motteram

Bélgica

Profesor J. A. Cohen (Representante)

Brasil

Profesor L. R. Caldas (Representante)
Profesor C. Pavan (Representante)

Canadá

Dr. G. C. Butler (Representante)
Dr. J. D. Abbatt
Dr. W. E. Grummitt
Dr. J. B. Sutherland

Checoslovaquia

Dr. V. Zelený (Representante)

Estados Unidos de América

Dr. R. H. Chamberlain (Representante)
Dr. A. M. Brues
Dr. H. D. Bruner
Dr. C. L. Dunham
Dr. E. Furchtgott
Dr. J. H. Harley
Dr. W. Haymaker
Dr. D. J. Kimeldorf
Dr. J. Rivera
Dr. F. Rosenthal
Sr. G. C. Spiegel
Dr. J. G. Terrill
Dr. C. A. Tobias
Dr. P. C. Tompkins

Francia

Profesor L. Bugnard (Representante)
Profesor M. P. Avargues
Dr. A. Benazet
Dr. R. B. Coulon
Profesor J. W. De Grouchy
Dr. M. H. Dousset
Dr. H. P. Jammet
Profesor J. Lejeune
Profesor P. Pellerin

India

Dr. A. R. Gopal-Ayengar (Representante)

Japón

Dr. K. Misono (Representante)
Dr. K. Tsukamoto (Representante)
Profesor Y. Hiyama
Dr. R. Ichikawa
Dr. T. Ishihara
Profesor E. Tajima

México

Dr. M. Martínez Báez (Representante)
Dr. F. Alba-Andrade
Dr. A. León de Garay
Dr. R. González Constandse

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Dr. E. E. Pochin (Representante)
Sr. K. B. Dawson
Dr. W. G. Marley
Dr. R. S. Russell

República Arabe Unida

Dr. M. E. A. El-Kharadly (Representante)
Dr. K. E. A. A. Mahmoud (Representante)

Suecia

Profesor B. Lindell (Representante)
Dr. L. J. G. Fredriksson
Dr. A. Nelson

Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas

Profesor A. M. Kuzin (Representante)
Sr. G. Apollonov
Profesor A. Gus'kova
Dr. I. L. Karol
Dr. A. A. Moiseev

APÉNDICE II

LISTA DE EXPERTOS CIENTIFICOS QUE HAN COOPERADO CON EL COMITE EN LA PREPARACION DEL INFORME

Dr. P. J. Barry
Dr. R. Berger
Dr. K. Edvarson
Profesor H. J. Evans
Dr. E. I. Komarov
Profesor B. Larsson
Dr. J. T. Leith
Dr. J. Liniecki
Dr. P. C. Nowell
Dr. F. Sella
Dr. A. B. Tsypin
Dr. K. Zakrzewski

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 librairie ou adressez-vous à: Nations Unies, Section des ventes, New York ou Genève.

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.

Printed in U.S.A. Price: $U.S. 4.00 (or equivalent in other currencies) 19271—October 1969—600