

Productos químicos, cáncer, causalidad y precauciones

Bruce N. Ames*

En el medio ambiente se encuentran muchas de las fuentes de mutágenos y carcinógenos. Algunos ejemplos son los productos químicos que se encuentran en las plantas y que las defienden de los insectos, los productos químicos que se forman al cocinar o preparar los alimentos y los productos comestibles con hongos (quesos) y otros componentes de nuestra dieta. Debido a que parece ser que los carcinógenos naturales son extremadamente comunes, debe darse prioridad a la separación de daños importantes y triviales. En este artículo discutiré los mecanismos de carcinogénesis y sus implicaciones en la evaluación de riesgos. También discutiré las razones de por qué las pruebas de cáncer en animales no pueden usarse para predecir riesgos absolutos en humanos. Sin embargo, estas pruebas pueden ser utilizadas para indicar a qué productos químicos debemos prestar mayor atención. Los riesgos posibles, para humanos, de ciertos carcinógenos en roedores están graduados con un índice que relaciona la potencia de cada carcinógeno en roedores con la exposición al mismo en humanos. Esta graduación sugiere que los riesgos carcinógenos de los niveles actuales de residuos de pesticidas (o de contaminación del agua) parecen ser de importancia mínima comparándolos a los niveles de las sustancias naturales, aunque no puede decirse que la

exposición natural a estas sustancias naturales sea de mayor o menor importancia.

Muchos productos químicos son carcinogénicos y afectan la fertilidad y no pueden ser eliminados totalmente. Más de la mitad de los productos químicos probados en ratas y ratones son carcinógenos si se administran en grandes dosis^(1,2) (por ejemplo, la dosis máxima tolerada (MTD)). Nosotros hemos desarrollado una base de datos exhaustiva de pruebas de cáncer en animales^(3,4) que incluye 392 productos químicos probados en ratas y ratones a la MTD. De éstos, el 58% de los productos químicos sintéticos y el 45% de los productos químicos naturales fueron carcinogénicos por lo menos para una especie.^(1,2) Concluimos que la proporción de productos químicos carcinogénicos era sorprendentemente alta, misma conclusión a la que llegamos en otros estudios más reducidos. El estudio de Innes *et al.*⁽⁵⁾ a veces es citado para apoyar la conclusión de que la proporción de carcinogénicos es baja. El estudio de Innes comprendió una serie de datos mucho menor (120 productos químicos, de los cuales 11 fueron productos positivos) y las pruebas, aunque adecuadas en su tiempo, sólo utilizaron una especie y fueron menos exhaustivas que las pruebas modernas.⁽²⁾

Aún cuando se reconoce que algunos productos químicos fueron probados porque se sospechaba su efecto, la proporción tan alta de pruebas positivas es impactante. Al considerar los mecanismos de carcinogénesis, es posible que una gran proporción de todos los productos químicos que se prueben en el futuro tanto natural como sintéticos sean carcinogénicos (ver Ref. 1, sección de extrapolación de riesgos).

También se informa de una alta proporción de resultados positivos en las pruebas de teratogénesis (sustancias que causan defectos en el desarrollo fetal). Se ha observado que una tercera parte de los 2 800 produc-

* Bruce N. AMES es director del Centro Ambiental de Ciencias de la Salud (Environmental Health Sciences Center, NIEHS) en la Universidad de California, Berkeley (94720; 415-642-5252). Es ampliamente reconocido por desarrollar la "prueba Ames" para la detección de compuestos mutagénicos y carcinogénicos potenciales. Sus intereses actuales incluyen el papel de la dieta y el cáncer, carcinógenos naturales, daño oxidativo del ADN y defensas contra la oxidación, relacionados con la edad. Ha recibido el Premio de la Fundación de Investigación del Cáncer de General Motors (1983) y el Premio Tyler (1985). Ames recibió su B.A. en Cornell y su Ph.D. en bioquímica y genética en Cal Tech.

Tomado de CHEMTEC, octubre de 1989, pp. 590 a 598.

Traducción: Irene Artigas.

tos químicos probados en animales de laboratorio producen efectos teratogénicos a la MTD.⁽⁶⁾ Por lo tanto, parece ser que un alto porcentaje de los productos químicos tanto naturales y de los sintéticos afectan la fertilidad al ser probadas a la MTD. El mundo está, y siempre ha estado, contaminado con carcinógenos y sustancias que afectan la fertilidad. Lo importante es la dosis a que se exponen los humanos que, afortunadamente, casi siempre es muy pequeña.

Los mayores factores de riesgo de cáncer que se pueden prevenir, tales como el tabaco, una dieta desbalanceada,⁽⁷⁻¹³⁾ las hormonas⁽¹⁴⁾ y los virus,^(15,16) han sido discutidos anteriormente por nosotros^(1,17-22) y por otros investigadores.^(7,14,23-25)

Los contaminantes químicos artificiales aparentemente no están presentes en cantidades significativas. Hemos intentado introducir el concepto de escala de prioridades entre los posibles riesgos carcinogénicos.⁽¹⁾ Debido a que los carcinógenos muestran una enorme variedad de potencia en las pruebas en roedores, debe tomarse en cuenta una comparación de los riesgos de su ingestión en humanos. Nuestro análisis utiliza una base de datos exhaustiva de pruebas de cáncer en animales (aproximadamente 3 500 experimentos en 975 productos químicos)^(3,4) que calcula la potencia carcinogénica, la TD₅₀ (dosis de carcinógeno necesaria para producir cáncer a la mitad del lote de animales). La TD₅₀ es cercana a la dosis máxima tolerada (MTD) originalmente proporcionada y, por lo tanto, se necesitó de una extrapolación mínima. Para calcular el índice de riesgo posible, expresamos cada exposición humana (dosis diaria de por vida en mg/kg) para cada carcinógeno. Llamamos a este porcentaje HERP (dosis de exposición humana/potencia de la dosis en roedores, por sus siglas en inglés). Como los datos de los roedores están calculados con base en la exposición de vida al valor de dosis diaria indicado,^(3,4) los datos de exposición humana se expresan de forma similar como valores de dosis diaria de por vida, aunque la exposición humana es menor a esta dosis diaria de vida. Los valores del HERP no constituyen una evaluación del riesgo involucrado ya que es imposible extrapolar las dosis menores (ver abajo). Sin embargo, representan una forma de comparar daños posibles de exposición, colocarlos con cierta perspectiva y dar prioridades (Tabla I).

Este análisis sugiere que las cantidades de contaminantes que los humanos están ingiriendo a partir de los residuos de pesticidas o de contaminantes en agua parecen ser triviales en comparación a la cantidad de carcinógenos naturales —por ejemplo los que se originan por cocinar los alimentos.^(1,22)

Los pesticidas de la naturaleza

Los estadounidenses ingieren en su dieta por lo menos 10 000 veces en peso más residuos de pesticidas naturales que de pesticidas sintéticos.⁽²²⁾ Estos productos tóxicos naturales tienen una enorme variedad de es-

tructuras químicas y aparentemente están presentes en todas las plantas, como un mecanismo de defensa frente a hongos, insectos y depredadores.^(21,22) Aunque en cada especie sólo se encuentran algunos pesticidas naturales, éstos constituyen aproximadamente el 5-10% del peso seco de la planta.⁽²²⁾ Hasta ahora no se había prestado mucho interés a la toxicología y carcinogenicidad de estos compuestos; sin embargo, son la principal fuente de productos químicos tóxicos ingeridos por los humanos.

La mayoría de los productos químicos probados en carcinogénesis en bioensayos en roedores son compuestos sintéticos; sin embargo, la proporción de pruebas positivas es casi la misma para pesticidas naturales y para productos químicos sintéticos (casi la mitad). Debido a que más del 99.99% de los pesticidas que ingerimos son pesticidas naturales,^(1,21,22) nuestra dieta parece ser muy alta en carcinógenos naturales. Su concentración en peso es generalmente de partes por millar o incluso mayor, mientras que la de los residuos de pesticidas sintéticos de contaminantes de agua está en el orden de las partes por millón.⁽¹⁾ Los carcinógenos naturales presentes en anís, manzanas, plátano, albahaca, brócoli, coles de Bruselas, col, melón, zanahoria, coliflor, apio, canela, clavo, cocoa, té de consueldo, hinojo, jugo de uva, melón gota de miel, rábano picante, berza, champiñones, mostaza, nuez moscada, jugo de naranja, perejil, chiviría, chícharos, pimienta negra, piña, rábano, frambuesa, salvia y nabo son sólo el principio de una larga lista de carcinógenos naturales ya que sólo se han probado algunos de los pesticidas de la naturaleza.^(1,21,22) Por ejemplo, un análisis reciente en habas⁽²⁶⁾ demostró una serie de 23 alcaloides naturales (con actividad biocida) en concentraciones que varían entre 0.2 a 33 partes por millar del peso en fresco en plantas estresadas. Ninguno de estos alcaloides fue sometido a pruebas de carcinogénesis o teratogénesis.

La ingestión de residuos de pesticidas sintéticos en productos alimenticios en los Estados Unidos, incluyendo los residuos de productos químicos industriales como los bifenoles policlorados (PCB), fue estudiada por la Federal Drug Administration (FDA), que investigó en alimentos residuos de los 70 compuestos que consideraron de mayor importancia.⁽²⁷⁾ La ingestión humana promedio fue de cerca de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ de los que aproximadamente 105 μg están constituidos por tres productos químicos: etil-hexil-difenil-fosfato, malatión y clorpropham; compuestos que no son carcinógenos en roedores.⁽¹⁾ Por ello, el consumo de carcinógenos a partir de residuos (45 $\mu\text{g}/\text{día}$ si todos los demás residuos son carcinogénicos, lo que es muy improbable) es muy pequeño en relación al contexto de pesticidas naturales que se estima en más de 1 $\text{g}/\text{día}$.^(1,22)

Los últimos datos de la FDA sobre exposición real no incluyen a todos los pesticidas sintéticos conocidos, pero constituyen un intento muy razonable por hacerlo. En un informe reciente del Congreso Nacional de In-

Tabla 1. Graduación de daños carcinogénicos posibles^a

Daños posibles EHPR ^b , %	Exposición diaria en humanos	Dosis carcinogénica para una persona de 70 kg	Potencia del carcinógeno: TD ₅₀ ^d mg/kg	
			Ratas	Ratones
Contaminación ambiental				
0.001 ^c	Agua de llave, 1 L	Cloroformo, 83 µg (promedio, EUA)	(119)	90
0.004 ^c	Agua de pozo contaminada, 1 L (el peor pozo en Silicon Valley)	Tricloroetileno, 2800 µg	(-)	941
0.0004 ^c	Agua de pozo, 1 L contaminada, Woborn, Mass	Tricloroetileno, 267 µg	(-)	941
0.0002 ^c		Cloroformo, 12 µg	(119)	90
0.0003 ^c		Tetracloroetileno, 21 µg	101	(126)
0.008 ^c	Alberca, 1 h (por niño)	Cloroformo, 250 µg (alberca promedio)	(119)	90
0.6	Aire en una casa convencional (14 h/día)	Formaldehído, 598 µg	1.5	(44)
0.004		Benceno, 155 µg	(157)	53
2.1	Aire en una casa remolque (14 h/día)	Formaldehído, 2.2 mg	1.5	(44)
Pesticidas y otros residuos				
0.0002 ^c	PCB ^e , consumo dieta diaria	PCB, 0.2 µg (promedio US)	1.7	(9.6)
0.0003 ^c	DDE/DDT; consumo dieta diaria	DDE, 2.2 µg (promedio US)	(-)	13
0.0004	EDB ^f ; consumo dieta diaria (a partir de granos y productos de granos)	EDB, 0.42 µg (promedio US)	1.5	(5.1)
Pesticidas naturales y toxinas de la dieta				
0.003	Tocino, cocinado (100 g)	Dimetilnitrosamina, 0.3 µg	(0.2)	0.2
0.006		Dietilnitrosamina 0.1 µg	0.02	(+)
0.003	Sake (250 mL)	Uretano, 43 µg	(41)	22
0.03	Té de consueldo, 1 taza	Simfitina, 38 µg (750 µg de alcaloides de pirrolizidina)	1.9	(?)
0.03	Mantequilla de cacahuete (32 g; un emparedado)	Aflatoxina, 64 ng (promedio, EUA, 2 ppb)	0.003	(+)
0.06	Calamar seco, cocinado en horno de gas (54 g)	Dimetilnitrosamina, 7.9 µg	(0.2)	0.2
0.07	Mostaza café (5 g)	Isotiocianato de alilo, 4.6 mg	96	(-)
0.1	Albahaca (1 g de hojas secas)	Estragol, 3.8 mg	(?)	52
0.1	Champiñones (15 g) (<i>Agaricus bisporus</i>)	Mezcla de hidrazinas	(?)	20, 300
0.2	Cerveza de raíz natural (12 oz; 354 mL) (prohibida)	Safrol, 6.6 mg	(436)	56
0.008	Cerveza, antes 1979 (12 oz; 354 mL)	Dimetilnitrosamina, 1 µg	(0.2)	0.2
2.8 ^c	Cerveza (12 oz; 354 mL)	Alcohol etílico, 18 mL	9110	(?)
4.7 ^c	Vino (250 mL)	Alcohol etílico, 30 mL	9110	(?)
6.2	Tabletas de pepsina de consueldo (9 diarias)	Raíz de consueldo, 2700 mg	626	(?)
1.3	Tabletas de pepsina de consueldo (9 diarias)	Simfitina, 1.8 mg	1.9	(?)
Aditivos para alimentos				
0.0002	AF-2: consumo diario antes de ser prohibido	AF-2(furilfuramida) 4.8 g	29	(131)
0.06 ^c	Cola dietética (12 oz; 354 mL)	Sacarina, 95 mg	2143	(-)
Medicamentos				
[0.3]	Tableta de fenacetina (dosis promedio)	Fenacetina, 300 mg	1246	(2137)
[5.6]	Metronidazol (dosis terapéutica)	Metronidazol, 2000 mg	(542)	506
[14]	Tableta de Isoniazida (dosis profiláctica)	Isoniazida, 300 mg	(150)	30
16 ^c	Fenobarbital, una tableta para dormir	Fenobarbital, 60 mg	(+)	5.5
17 ^c	Clofibrato (dosis diaria promedio)	Clofibrato, 2000 mg	169	(?)
Exposición ocupacional				
5.8	Formaldehído: consumo diario de un trabajador (promedio)	Formaldehído, 6.1 mg	1.5	(44)
140	EDB: consumo diario de un trabajador (exposición a dosis altas)	EDB, 150 mg	1.5	(5.1)

^a Exposición humana diaria. Los cálculos asumen una dosis diaria de por vida. Exposiciones por inhalación suponen inhalación de 9600 L por 8 h en el lugar de trabajo y 18 000 L por h en lugares cerrados.

^b EHPR = dosis de exposición humana/dosis de potencia en roedores, mg/kg. Los corchetes indican medicamentos tomados por periodos de tiempo cortos.

^c Carcinógeno que no se ve sea genotóxico.

^d TD₅₀ = Dosis promedio causante de cáncer en la especie. Los números entre paréntesis se refieren a roedores menos sensibles; no se usan para cálculos de EHPR.

(-) = prueba para cáncer negativa.

(+) = prueba para cáncer positiva en pruebas que no son adecuadas para cálculos de TD₅₀.

(?) = No probado adecuadamente para carcinogénesis.

^e PCB = bifenilos policlorados.

^f EDB = dibromuro de etileno.

vestigación/Academia Nacional de las Ciencias (National Research Council/National Academy of Sciences NRC/NAS), llamado *Regulación de los pesticidas en alimentos* (Regulating Pesticides in Food),⁽²⁸⁾ se sugiere que algunos de los pesticidas no incluidos en el muestreo

de la FDA, particularmente aquellos usados en tomates, tendrán límites de aceptación menores y deben añadirse al programa de muestreo de la FDA. Aún así, los 45 μg estimados como residuos de pesticidas probablemente carcinógenos ingeridos por día son en cantidad pequeña, y por lo tanto concluimos que los posibles daños causados por estos residuos son mínimos comparados al contexto de los pesticidas de la naturaleza. Para tener una relación entre las cantidades de pesticidas sintéticos y los naturales,⁽¹⁾ hay 500 μg de carcinógenos en una taza de

café (peróxido de hidrógeno y metilglioxal), 185 μg de formaldehído carcinógeno en una rebanada de pan, 2 000 μg de formaldehído en un refresco de cola, 760 μg de estragol carcinogénico en una hoja de albahaca y en un gramo de material quemado ingerido cada día por cocinar los alimentos, además de una dosis indeterminada de nitrosoaminas producidas al cocinar en hornos de gas.

Se ha sugerido como alternativa al uso de pesticidas sintéticos elevar el nivel de toxinas naturales de la planta al cultivarlas. No es seguro que esta sugerencia, aunque factible, sea la más adecuada. Una consecuencia de la preocupación exagerada por la existencia de residuos de pesticidas sintéticos, como el dibromuro de etileno,⁽¹⁾ es que los agricultores están desarrollando plantas altamente resistentes a los insectos y, en consecuencia, están creando otros riesgos. Para ilustrar esto se tienen dos casos recientes: un agricultor muy importante introdujo al mercado una variedad de apio de alta resistencia a los insectos, lo que produjo infinidad de quejas dirigidas a los centros de control de enfermedades de todo el país porque la gente que manejó el apio presentó un salpullido severo al exponerse al sol. Algunos trabajos de investigación demostraron que el apio resistente contenía diez veces más psoralenos (carcinógenos mutagénicos activados por la luz) que el apio normal.^(29,30) No se sabe con seguridad si también aumentó la cantidad de otros pesticidas naturales del apio.

La solanina y la chaconina, los principales alcaloides naturales de la papa, son inhibidores de la colinesterasa y fueron introducidos a la dieta humana hace aproximadamente 400 años por la diseminación de la papa originaria de los Andes. Estos alcaloides pueden detectarse en la sangre de cualquier persona que coma

papas. La concentración total de alcaloides presentes en las papas es de 15 000 μg en 200 g de papa, valor que se encuentra a sólo 1/6 del margen de seguridad del nivel de toxicidad para humanos.⁽¹⁾ Ninguno de estos alcaloides ha sido probado como carcinógeno. En oposición,

el malatión que es el principal inhibidor organofosforado sintético de colinesterasa que está presente en nuestra dieta en una concentración de 17 $\mu\text{g}/\text{día}$, ha sido ampliamente probado y no resultó carcinógeno en roedores. Los agricultores produjeron una papa resistente a insectos que tuvo que ser retirada del mercado debido a su toxicidad aguda en humanos, a consecuencia de los altos niveles de solanina y chaconina.

El común de la gente suele pensar que los productos

El común de la gente suele pensar que los productos químicos son todos hechos por el hombre y son todos tóxicos, como si los productos naturales no fueran tóxicos a determinadas dosis.

químicos son todos hechos por el hombre y son todos tóxicos, como si los productos naturales no fueran tóxicos a determinadas dosis. Hasta en un informe reciente del NRC/NAS se establece: "Los avances en el cultivo de plantas... representa una promesa de pesticidas no químicos, lo que se logrará induciendo tolerancia si no se tienen métodos de control químico útiles a la mano." El informe se refería particularmente a algunos pesticidas utilizados en tomates. Por supuesto, la tomatina, uno de los alcaloides del tomate, es también un producto químico, que se introdujo desde el Nuevo Mundo hace 400 años, no ha sido probado en bioensayos para cáncer en roedores, está presente en una concentración de 72 000 $\mu\text{g}/200\text{ g}$ de tomate, y su toxicidad está más cercana al mínimo aceptable que el de los residuos de pesticidas artificiales que quedan en el tomate.

La idea de que la naturaleza es benigna y que la evolución nos ha permitido tolerar los productos químicos tóxicos naturales no es válida, por diferentes razones:

— No hay razones para suponer que la selección natural elimina el peligro de carcinogénesis de la toxina de una planta que causa cáncer después de la edad reproductora, aunque pudiera haber selección de resistencia a los efectos agudos de determinados carcinógenos. Como ejemplo tomemos a la aflatoxina, una toxina en hongos que supuestamente apareció tempranamente en la evolución y que causa cáncer en truchas, ratas, ratones y monos —probablemente en humanos— aunque las especies no tengan igual sensibilidad.^(18,32) Muchas de las sales de metales más comunes como plomo, cadmio, berilio, níquel, cromo, selenio y arsénico son carcinógenos a pesar de haber estado presentes a lo largo de la evolución.

- Algunos argumentan que los humanos, a diferencia de ratas y ratones, deben haber desarrollado resistencia a las toxinas vegetales y a los productos químicos en los alimentos cocinados.⁽³¹⁾ Esto es muy improbable porque tanto los roedores como los humanos han desarrollado muchas formas de defensa contra las altas concentraciones y variedades de productos químicos tóxicos de las plantas (por ejemplo de pesticidas naturales).^(1,21,22) Estas defensas incluyen el cambio constante de la capa superficial de las células del tracto digestivo, las glutatión-transferasas que detoxifica a los agentes alquilantes, la excreción activa de toxinas hidrofóbicas por las células del hígado e intestinos, numerosas defensas contra radicales oxígeno y reparación del ADN. El hecho de que las defensas normalmente son inducibles y generales, en lugar de específicas para cada producto químico, tiene un buen sentido evolutivo y se ve apoyado por diferentes estudios. La evidencia experimental indica que estas defensas generales son eficaces tanto contra compuestos naturales como sintéticos⁽³³⁾ debido a que los mecanismos de carcinogénesis no son específicos para cada tipo de compuesto.
- La dieta humana ha cambiado drásticamente en los últimos siglos y la mayoría de nosotros comemos plantas introducidas recientemente —como café, papa, tomate, kiwi— que nuestros antepasados no comían.
- El argumento de que las plantas contienen anticarcinógenos que nos protegen en contra de los carcinógenos de la misma planta es irrelevante: los antioxidantes de la planta, el tipo más importante conocido de anticarcinógenos ingeridos, no distinguen si los carcinógenos oxidantes son de origen natural o sintético, y por lo tanto, nos protegen contra ambos.
- Se ha argumentado que los carcinógenos sintéticos son sinérgicos entre sí. Sin embargo, esto también es cierto para los productos químicos naturales y es irrelevante frente a la idea que los residuos pesticidas sintéticos en los alimentos y en contaminación de aguas representan un aumento muy pequeño en el contexto de los carcinógenos naturales.

Las trazas de pesticidas sintéticos encontradas en pozos contaminados o en alimentos, son causas insignificantes de defectos congénitos al compararlas al nivel de teratógenos conocidos, como el alcohol. La mayoría de los agentes que causan defectos congénitos no son dañinos a dosis bajas. Algunos de los riesgos más importantes de defectos congénitos en humanos son la edad de la madre, el alcohol, el cigarro y el virus de la rubeola.

El cocinar los alimentos genera una gran variedad de mutágenos y carcinógenos; la cantidad total de material dorado y quemado ingerida en un día normal es por lo menos, varios cientos de veces más que la inhalada por respirar aire muy contaminado.⁽²²⁾ Reciente-

mente se ha probado la mutagenicidad de nueve aminas heterocíclicas, aisladas de proteínas o aminoácidos calentados en formas que simulan los métodos de cocción; todas eran carcinógenos potentes en roedores.^(41,42) Muchas otras están siendo aisladas y caracterizadas.^(41,42) Recientemente se ha demostrado que tres nitropirenos presentes en el humo de diesel son también carcinógenos,⁽⁴³⁾ pero se ha estimado que la ingestión de estos nitropirenos carcinogénicos al comer pollo a la parrilla es mucho mayor que al aspirar aire contaminado.^(41,42,44)

Las flamas de gas generan NO₂ que puede generar cualquiera de los dos nitropirenos carcinogénicos,^(13,15) y nitrosaminas carcinogénicas en alimentos, como el pescado, al cocinarlos en hornos de gas. Parece ser que los alimentos cocinados en los hornos de gas son la mayor fuente de nitrosaminas y nitropirenos de nuestra dieta.

Los pesticidas pudieran tener un significado especial para los trabajadores que manejan los productos químicos, ya que su trabajo implica exposiciones muy largas y que pudieran ser significativas.^(1,45) La carcinogénesis potencial en trabajadores de Estados Unidos se ha medido usando el índice PERP, que es casi análogo al índice HERP,⁽¹⁾ ya que en lugar de incluir la exposición actual incluye los niveles de exposición permitida del US OSHA.⁽⁴⁵⁾ Los valores del PERP difieren más de 100 000 veces el valor del HERP. Para 12 sustancias, los niveles permitidos en trabajadores son mayores que el 10% de la dosis TD₅₀ en roedores. Se debe dar prioridad a la reducción de las exposiciones permitidas para el trabajador que aparecen como de más peligro según la graduación hecha por la PERP.

La TCDD comparada al alcohol y al brócoli

El sentido común sugiere que un contaminante químico no debe tratarse como un peligro significativo si su nivel de peligro potencial se encuentra muy por debajo de los niveles de la comida común. La TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina) es una sustancia de gran interés ya que es un carcinógeno y teratógeno muy potente en roedores, pero la exposición en humanos es muy baja comparada al nivel efectivo en roedores. Permítaseme analizar el problema de la dioxina con más detalle para ilustrar este punto. Para ejemplificar podemos comparar la TCDD con el alcohol. El alcohol es un carcinógeno y teratógeno muy débil, aunque los humanos se exponen a dosis muy altas comparadas a la dosis efectiva en roedores (o humanos). De hecho, las bebidas alcohólicas representan el más importante teratógeno humano conocido, y el nivel de dosis efectiva (5 copas/día) de alcohol en humano es similar (en mg/kg) al nivel que ocasiona defectos congénitos en ratones. En oposición, no se tiene evidencia convincente que la TCDD sea carcinógena o teratógena para el humano, aunque sí lo es para roedores. Si se compara la potencia teratogénica de la TCDD a la del alcohol para causar defectos congé-

nitos, comparando con su potencia en roedores,⁽¹⁾ un consumo diario de la dosis de referencia EPA (el límite de dosis aceptada) de la TCDD, 6 fg/kg/día, es equivalente, en potencial teratogénica, a la cantidad de alcohol ingerido diariamente en 1/3 000 000 de una cerveza, lo que equivale a tomar una cerveza (15 g de alcohol etílico) en un periodo mayor a 8 000 años. Una rebanada de pan o un vaso de jugo de naranja diarios contiene mucho más alcohol natural que esto.

Es muy claro que las bebidas alcohólicas son carcinogénicas en humanos, aunque sólo una de las diversas pruebas hechas en ratas con alcohol etílico resultó positiva.^(12,13) Esta prueba debería ser repetida para confirmar que el alcohol etílico es el componente activo, aunque hay evidencias claras de que lo es.⁽¹²⁾ Una comparación de la potencialidad carcinogénica de la TCDD y del alcohol, ajustando los valores a la potencia o en roedores, muestra que su equivalencia con la dosis de referencia de la TCDD (de 6 fg/kg/día) es equivalente a una cerveza cada 345 años. Si se sabe que el consumo promedio de alcohol en los Estados Unidos es equivalente a más de una cerveza diaria *per capita*, la gran preocupación por los niveles de TCDD en el rango de dosis de referencia no es sostenible.

La suposición de una respuesta a la dosis lineal en el peor de los casos usada generalmente para carcinógenos, no es aplicable a la TCDD, aunque extrapolar estos valores para humanos ha causado gran interés. La TCDD se fija a un receptor de las células de los mamíferos, el receptor Ah, y los hechos parecen sugerir que todos los efectos de la TCDD se deben a esta unión.⁽³⁴⁾ Aún más, una gran variedad de sustancias naturales se fijan al receptor Ah y, hasta donde han sido examinadas, todas tienen las propiedades de la TCDD. Un trozo de carne asada contiene hidrocarburos policíclicos que se unen al receptor Ah e imitan a la TCDD. Además, nuestra dieta contiene varias flavonas y otras sustancias provenientes de las plantas que también se fijan al receptor Ah. La más interesante es el indolcarbinol (IC), que se encuentra en grandes cantidades en el brócoli (100 mg/200 g), col, coliflor y demás miembros de la familia de las Brassicas.⁽³⁵⁾ El IC induce al mismo grupo de enzimas que la TCDD⁽³⁶⁾. Si se suministra antes de la ingestión de aflatoxinas u otros carcinógenos protege contra la carcinogénesis, igual que la TCDD.⁽³⁷⁾ Sin embargo, si se ingiere después de aflatoxinas o de otros carcinogénicos, es un promotor potente de la carcinogénesis, como la TCDD.⁽³⁸⁾ Esta misma estimulación de carcinogénesis ha sido demostrada en la col.⁽³⁹⁾ Al exponer al IC a un pH ácido, equivalente al del estómago, se hidroliza en una serie de dímeros y trímeros similares en forma y tamaño a la TCDD; éstos se fijan al receptor Ah e inducen a la misma serie de enzimas que la TCDD, en otras palabras mimetizan a la TCDD⁽³⁶⁾ (Bradfield, C.: Bjeldanes, L., University of California, Berkeley, comunicación personal, 1988). La "dosis de referencia" del EPA de 360 fg de TCDD/día es equivalente a 50 mg

de IC contenidos en 100 g de brócoli (una porción). Debido a que la afinidad de los derivados del indol por el receptor Ah es menor en factor de 8 000, la porción de brócoli podría representar aproximadamente 20 millones de veces el daño potencial. Aunque estos derivados del IC parecen representar un riesgo mucho mayor al de la TCDD, no queda claro si existe realmente daño a dosis tan bajas.

Otro estudio⁽⁴⁰⁾ muestra que cuando la luz del sol oxida al triptofano, un aminoácido natural, lo convierte en varios indoles (parecidos a los dímeros IC del brócoli), que se fijan al receptor Ah y mimetizan la acción de la TCDD. Parece que en el futuro se descubrirán muchas más de estas dioxinas naturales.

Valores límites de dosis-respuesta

No podemos extrapolar riesgos sin entender los mecanismos de la carcinogénesis. Es prudente asumir que si un producto químico es un agente carcinógeno en ratas y ratones al valor de MTD, seguramente también será carcinógeno en humanos a la MTD. Sin embargo, hasta que no comprendamos mejor estos mecanismos, no podemos predecir con fiabilidad riesgos en humanos a dosis bajas, ya que las dosis son muchos cientos de miles de veces menores a la dosis en las que se observan los efectos en roedores. Por lo tanto, una evaluación de riesgos cuantitativa no es por ahora posible desde el punto de vista científico.^(1,17,20,24)

Las mutaciones y la proliferación de células están involucradas en la carcinogénesis.^(1,46) Existe un grado muy alto de daño espontáneo al ADN debido a oxidantes endógenos que hemos estudiado en relación al cáncer y a la edad.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ Existe también un grado espontáneo de proliferación en las células,^(7,14) de aquí que el aumento de mutaciones o de proliferación de células sería un proceso carcinogénico. Sin embargo muchos tipos de mutaciones sólo aparecen a partir de la carcinogénesis y existen muchos niveles inducibles de defensa en contra de los carcinógenos; todo esto sugiere la existencia de una relación dosis-respuesta sublineal que es consistente en los datos obtenidos en animales y en humanos,⁽⁵¹⁾ y cuyas interacciones multiplicativas serán causas comunes de cáncer en humanos. La administración de productos químicos en pruebas de cáncer a la MTD pueden causar la proliferación de células.^(1,46,52,53) Si un producto químico no es mutagénico y su carcinogenicidad se debe a su capacidad de ocasionar la proliferación de células, podemos esperar que haya normalmente un valor umbral.^(1,46,52)

El hecho de que dosis altas de un producto químico ocasionen la formación de tumores no implica que en dosis pequeñas también los produzcan. La mayoría de los productos químicos no son nocivos a dosis bajas y el tener una lista de carcinógenos no es suficiente. La regla principal de la toxicología es que la dosis ocasiona el daño: cualquier producto químico a cierto nivel es tóxico, pero hay niveles, menores a éste, en los que el

producto es seguro. En la década de los setenta el consenso científico en relación con los carcinógenos desarrolló la idea de que debemos considerar a los carcinógenos de otra forma, asumiendo que aún dosis bajas de un producto químico pudieran ser nocivas, aunque no tengamos los métodos para medir sus efectos a estos niveles. Esta idea surge del hecho de que la mayoría de los carcinógenos parecen ser mutagénicos, es decir son agentes que dañan el ADN. El hecho precedente de que la radiación, que es tanto mutagénica como carcinogénica, dio las bases para pensar que podría haber efectos debidos a estos productos químicos aún a dosis muy bajas.

La idea de que la mayoría de los carcinógenos clásicos eran mutágenos que dañaban al ADN (aproximadamente el 90% en nuestros estudios)^(54,56) y el trabajo que se hacía en oncogenes,⁽⁵⁶⁾ reforzaron la conexión mutagénesis-carcinogénesis. Sin embargo en los últimos años el panorama ha cambiado, aproximadamente la mitad de los productos químicos probados en animales son carcinogénicos, y sólo la mitad de éstos parecen ser mutagénicos. Ahora es normal, en toda prueba de cáncer, proporcionar los datos de dosis máxima tolerada del producto químico para la vida del animal, y este factor, o la posibilidad de que los carcinógenos clásicos se vean como un grupo especial, pudieran representar un cambio en los porcentajes. Parece razonable pensar que agentes no mutagénicos pueden causar cáncer porque una dosis igual a la MTD desencadena la carcinogénesis.^(57,58)

La promoción o proliferación de células pueden también verse acelerada por virus del tipo de los virus carcinogénicos humanos de la hepatitis β , el principal causante de cáncer de hígado en el mundo⁽¹⁶⁾ o el virus 16 del papiloma humano, que contribuye al cáncer del cérvix.⁽¹⁵⁾ Ambos virus ocasionan la muerte crónica de células y en consecuencia la proliferación de células neoplásicas. La promoción también puede ser causada por hormonas, lo que producirá la proliferación de células; así, las hormonas parecen ser factores importantes de riesgo de algunos cánceres en humanos, como por ejemplo, el cáncer de seno.⁽⁴⁾ El cáncer puede también ser acelerado por productos químicos. El alcohol, por ejemplo, ocasiona cirrosis que después conducirá al cáncer de hígado. Los productos químicos clásicos, del tipo del fenobarbital y del acetato del forbol de tetradecanoilo, son carcinógenos al ser probados en animales⁽⁵⁸⁾. Las evidencias señalan que dosis bajas de los promotores no son activas.^(46,52) Por lo tanto, parece ser que un alto porcentaje de los productos químicos del mundo, tanto artificiales como naturales, serán clasificados como carcinógenos aunque la mayoría de estos son promotores y por lo tanto no son de interés a dosis menores a la tóxica.⁽¹⁾

Falacias epidemiológicas

El número de cigüeñas en Europa ha ido disminuyendo

durante décadas, al mismo tiempo, el número de nacimientos también ha disminuido. Seríamos muy tontos si pensáramos que la comparación de estos valores⁽⁵⁹⁾ evidencia el hecho de que las cigüeñas traen a los bebés. La ciencia de la epidemiología trata de tomar, de la multiplicidad de relaciones posibles, aquellas que son significativas y que involucran causa y efecto. Sin embargo, no es fácil obtener evidencia convincente a partir de los métodos epidemiológicos ya que existen dificultades metodológicas inherentes.⁽²⁴⁾ La predisposición respecto a los datos observados y la variación de posibilidades constituyen factores importantes. Por ejemplo, debido a la variedad de tipos de cáncer o de efectos teratogénicos pudiéramos suponer que algunos de éstos ocurrirán al azar y con gran frecuencia en una comunidad pequeña. La toxicología proporciona evidencias que ayudan a decidir si cierta correlación es causal o accidental.

Ni la epidemiología ni la toxicología nos dan evidencia convincente acerca de si la contaminación es una fuente significativa de efectos teratogénicos y cáncer como lo ejemplifican los estudios epidemiológicos en Love Canal, la dioxina en el agente naranja,^(60,61) las refinerías del Condado de Contra Costa,^(62,63) Silicon Valley,⁽⁶⁴⁾ Woburn⁽⁹¹⁾ o el DDT. Hasta en Love Canal, donde la gente vivía al lado de un basurero de desechos tóxicos, la evidencia epidemiológica de algún efecto en la salud pública es equívoca. El análisis de los datos toxicológicos de muchos de estos casos sugiere que la cantidad de productos químicos involucrada estaba muy por debajo del nivel de carcinogénicos naturales y tradicionales necesario para ser la posible fuente de aumento del cáncer en humanos.⁽¹⁾ Sería de interés realizar un análisis comparativo de teratógenos que utilice un índice tipo HERP (ver Ref. 1, comparación del alcohol y la TCDD) aunque hasta ahora no se ha hecho en forma sistemática.

La exposición ambiental al dibromuro de etileno y a otros pesticidas contaminantes es cientos de veces menor que la exposición a estos agentes en el lugar de trabajo^(1,45) (Tabla 1). Por lo que, si partes por millón de estos contaminantes estuvieran causando cáncer o efectos teratogénicos, se esperarían estos mismos efectos en los lugares de trabajo. Hasta ahora, los estudios sobre estos productos químicos no han proporcionado evidencia que justifique alguna asociación en lugares de trabajo a dosis muy altas del producto químico. Por ejemplo, los niveles de dibromuro de etileno a los que los trabajadores fueron expuestos eran sorprendentemente altos (Tabla 1). Yo testifico que en 1981, en California, nuestros cálculos mostraron que los trabajadores respiraron dosis en mayor concentración que las que ocasionaron cáncer en la mitad de las ratas. Desde entonces, en California se ha disminuido la exposición permitida a un trabajador, en más de 100 veces. A pesar de que la epidemiología del dibromuro de etileno en trabajadores con larga exposición no muestra un efecto significativo,


lo incompleto de nuestros conocimientos hace relevante el establecer reglas estrictas respecto a los trabajadores, ya que están expuestos a dosis muy altas de productos químicos.

La tecnología no nos está embaucando

La tecnología moderna siempre está remplazando tecnologías más viejas y peligrosas. La razón por la cual se emplean billones de libras de los disolventes como el tricloroetileno (TCE, uno de los disolventes industriales no inflamables más importantes) y el percloroetileno (PCE, el disolvente para lavado en seco más importante de los Estados Unidos) es por su baja toxicidad y por el hecho de que no son inflamables. ¿Es recomendable regresar a la época en que la industria o las tintorerías utilizaban disolventes inflamables y frecuentemente se incendiaban? El eliminar un carcinógeno no es siempre una buena idea. Por ejemplo, el dibromuro de etileno, el fumigante más utilizado de los Estados Unidos hasta antes de que lo retiraran, se encontraba en cantidades triviales en nuestra comida: el consumo promedio diario era de un décimo de la concentración de riesgo carcinógeno posible por ingerir la aflatoxina de un emparedado de mantequilla de cacahuate normal, riesgo que por sí sólo es también trivial⁽¹⁾ (Tabla 1); su eliminación de la fumigación ha dado como consecuencia la invasión de insectos y la contaminación subsecuente de los granos por hongos carcinogénicos. Todo esto podría resultar en un retroceso en la salud pública (no un avance) además de que también aumenta en gran medida los costos. Las alternativas futuras, como irradiar la comida, pueden ser más peligrosas que el uso de dibromuro de etileno y también resultan más costosas. De una forma parecida, los pesticidas modernos han remplazado a sustancias más peligrosas del tipo del arsenato de plomo, uno de los pesticidas más importantes en el pasado. El plomo y el arsénico son productos naturales, altamente tóxicos y carcinógenos. Los pesticidas han aumentado el rendimiento de las cosechas y han disminuido el precio de los alimentos, lo que representa un gran avance en salud pública.

Cualquier ser vivo y cualquier industria "contamina" de cierta forma. ¿Qué tanto quiere gastar la sociedad en librarse de la última parte por millón de TCE en los pozos de Silicon Valley o del PCE de las plantas de lavado en seco? Estamos gastando enormes cantidades de dinero tratando de eliminar cantidades cada vez menores de contaminación; una estimación es de 80 mil millones de dólares en todo un año,⁽²⁰⁾ en comparación se gastan 9 mil millones de dólares en el total de investigación científica básica. El hecho de que los científicos hayan desarrollado métodos que midan partes por millón o menos no quiere decir que la contaminación significativa esté aumentando o que la contaminación que se encuentra sea causante de daños en los humanos.

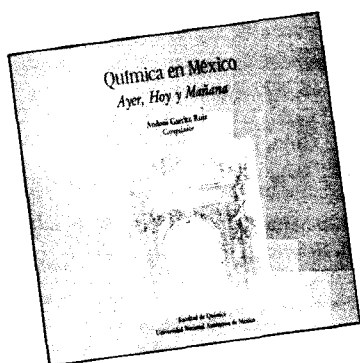
Todo mundo sabe que el dirigir todos nuestros esfuerzos a cosas triviales, sin enfocar los problemas

importantes es contraproducente. Si concentramos nuestra atención en las trazas de contaminantes y las desviamos de las preocupaciones de salud pública más importantes como el cigarro (que causa 400 mil muertes por año), el alcohol (100 mil muertes por año), las dietas desbalanceadas (por ejemplo con muchas grasas saturadas y colesterol), el SIDA, la contaminación por radón y la exposición por trabajo a altas dosis de contaminantes, no mejoraremos la salud pública y los daños importantes se perderán en la confusión. El inexorable progreso de la tecnología moderna y de la investigación científica nos seguirán proporcionando conocimientos que son necesarios para disminuir el cáncer y los efectos teratogénicos y para alargar nuestra vida. 

Bibliografía

- (1) Ames, B.N.; Magaw, R.; Gold, L. S. *Science* 1987, **236**, 71-80.
- (2) Gold, L.S.; Bernstein, L. Magaw, R.; Slone, T.H. *Environ. Health Perspect.*, 1989, en prensa.
- (3) Gold, L.S.; Sawyer, C.B.; Magaw, R.; Backman, G.M.; de Veciana, M.; Levinson, R.; Hooper, N.K.; Havender, W.R.; Bernstein, L.; Peto, R.; Pike, M.C.; Ames, B.N. *Environ. Health Perspect.*, 1984 **58**, 9-319.
- (4) Gold, L.S.; Slone, T.H.; Backman, G.; Magaw, R.; Da Costa, M.; Ames, B.N. *Environ. Health Perspect.*, 1987, **74**, 237-329.
- (5) Innes, J.R.M.; Ulland, B.M.; Valerio, M.G.; Petrucelli, L.; Fishbein, L.; Hart, E.R.; Pallota, A.J.; Bates, R.R.; Falk, H.L.; Gart, J.J.; Klein, M.; Mitchell, I.; Peters, J.J. *Natl. Cancer Inst.* 1969, **42**, 1101-14.
- (6) Schardein, J.L.; Schwetz, B.A.; Kenal, M.F. *Environ. Health Perspect.*, 1985, **61**, 55-67.
- (7) Lipkin, M. *Cancer Res.* 1988, **48**, 235-45.
- (8) Yang, C.S.; Newmark, H.L. *CRC Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 1987, **7**, 267-87.
- (9) Pence, B.C.; Buddingh, F. *Carcinogenesis* 1988, **9**, 187-90.
- (10) *Diet, Nutrition, and Cancer: A Critical Evaluation*; Reddy, B.S.; Cohen, L.A., Eds.; CRC Press: Boca Ratón, FL, 1986; Vols. I and II.
- (11) *Diet and Human Carcinogenesis*; Joossens, J.V.; Hill, M.J.; Geboers, J.; Eds.; Elsevier Science Publishers B.V.: Amsterdam, 1986.
- (12) Ames, B.N. *Review of Evidence for Alcohol-Related Carcinogenesis*. Report for proposition 65 Meeting, Sacramento, CA, Diciembre 11, 1987.
- (13) *IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Alcohol Drinking*, Vol. 44, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1988.
- (14) Henderson, B.E.; Ross, R.; Bernstein, L. *Cancer Res.* 1988, **48**, 246-53.
- (15) *Viral Etiology of Cervical Cancer: Banbury Report 21*; Peto, R.; zur Hausen, H.; Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory: Cold Spring Harbor, NY, 1986.
- (16) Yeh, F.-S.; Mo, C.C.; Luo, S.; Henderson, B.E.; Tong, M.J.; Yu M.C. *Cancer Res.* 1985, **45**, 872-73.
- (17) Ames, B.N.; Magaw, R.; Gold, L.S. *Science* 1987, **237**, 235.
- (18) Ames, B.N.; Magaw, R.; Gold, L.S. *Science* 1987, **237**, 1283-84.
- (19) Ames, B.N.; Gold, L.S.; Magaw, R. *Science* 1987, **237**, 1399-1400.
- (20) Ames, B.N.; Gold, L.S. *Science* 1987, **238**, 1634.
- (21) Ames, B.N.; Gold, L.S. *Science* 1988, **240**, 1045-47.
- (22) Ames, B.N. *Science* 1983, **221**, 1256-64.
- (23) Doll, R.; Peto, R. *The Causes of Cancer*, Oxford University Press: Oxford, England, 1981.
- (24) Higginson J. *Cancer Res.* 1988, **48**, 1381-89.
- (25) Peto, R. *In Assessment of Risk from Low-Level Exposure to*

- Radiation and Chemicals*; Woodhead, A.D.; Shellabarger, C.J.; Pond, V.; Hollaender, A., Eds.; Plenum: New York, 1985; pp. 3-16.
- (26) Harbone, J.B. In *Natural Resistance of Plants to Pests. Roles of Allelochemicals*; Green, M.B.; Hedin, P.A.; Eds.; ACS Symposium Series 296; American Chemical Society: Washington, DC, 1986; Capitulo 3.
- (27) Gartrell, M.J.; Craun, J.C.; Podrebarac, D.S.; Gunderson, E. L. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1986, **69**, 146
- (28) National Research Council, Board on Agriculture, *Regulating Pesticides in Food*; National Academy Press: Washington, DC, 1987.
- (29) Berkley, S.F.; Hightower, A.W.; Beier, R.C.; Fleming, D.W.; Brokopp, C.D.; Ivie, G.W.; Broome, C.V. *Ann. Intern. Med.* 1986, **105**, 351-55.
- (30) Seligman, P.J.; Mathias, C.G.T.; O'Malley, M.A.; Beier, R.C.; Fehrs, L.J.; Serril, W.S.; Halperin, W.E. *Arch. Dermatol.* 1987, **123**, 1478-82.
- (31) Davis, D.L. *Science* 1987, **238**, 1633-34.
- (32) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs volumes 1-42 (Supplement 7)*; International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1987.
- (33) *Enzymatic Basis of Detoxification*; Jakoby, W.B., Ed.; Academic Press: New York, 1980; Vols. I and II.
- (34) Knutson, J.C.; Poland, A. *Cell* 1982, **30**, 225-34.
- (35) Bradfield, C.A.; Bjeldanes, L.F. *J. Agric. Food Chem.* 1987, **35**, 46-49.
- (36) Bradfield, C.A.; Bjeldanes, L.F. *J. Toxicol. Environ. Health* 1987, **21**, 311-23.
- (37) Dashwood, R.H.; Arbogast, D.N.; Fong, A.T.; Hendricks, J.D.; Bailey, G.S. *Carcinogenesis* 1988, **9**, 427-32.
- (38) Bailey, G.S.; Hendricks, J.D.; Shelton, D.W.; Nixon, J.E.; Pawlowski, N.E. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987, **78**, 931-34.
- (39) Birt, D.F.; Pelling, J.C.; Pour, P.M.; Tibbels, M.G.; Schweickert, L.; Bresnick, E. *Carcinogenesis* 1987, **83**, 913-17.
- (40) Rannug, A.; Rannug, U.; Rosenkranz, H.S.; Winqvist, L.; Westerholm, R.; Agurell, E.; Grafstrom, A.K. *J. Biol. Chem.* 1987, **262**, 15422-27.
- (41) Sugimura, T.; Sato, S.; Ohgaki, H.; Takayama, S.; Nagao, M.; Wakabayashi, K. En *Genetic Toxicology of the Diet*; Knudsen, I., Ed.; ALAN R. LISS: New York, 1986, **233**, 312-18.
- (42) Sugimura, T. *Science* 1986, **233**, 312-18.
- (43) Ohgaki, H.; Hasegawa, H.; Kato, T.; Negishi, C.; Sato, S.; Sugimura T. *Cancer Lett.* 1985, **25**, 239-45.
- (44) Kinouchi, T.; Tsutsui, H.; Ohnishi, Y. *Mutation Res.* 1986, **171**, 105-13.
- (45) Gold, L.S.; Backman, G.M.; Hooper, N.K.; Peto, R. *Environ. Health Perspect.* 1987, **76**, 211-19.
- (46) Pitot, H.C.; Goldsworthy, T.L.; Moran, S.; Kennan, W.; Glauert, H.P.; Maronpot, R.R.; Campbell, H.A. *Carcinogenesis* 1987, **8**, 1491-99.
- (47) Park, J.W.; Ames, B.N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, **85**, 7467-70 y **85**, 9508.
- (48) Ames, B.N. En *Medical Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals*; Hayaishi, O.; Niki, E.; Konda, M.; Yoshikawa, T., Eds.; Elsevier Science Publishers, B.V.; Amsterdam, 1989; Vol. 2, pp. 1453-60.
- (49) Adelman, R.; Saul, R.L.; Ames, B.N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, **85**, 2706-08.
- (50) Richter, C.; Park, J.-W.; Ames, B.N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, **85**, 6465-67.
- (51) *1987 Annual Cancer Statistics Review Including Cancer Trends: 1950-1985* (NIH Publication No. 88-2789); National Institutes of Health: Bethesda, MD, 1988.
- (52) Farber, E. *Environ. Health Perspect.* 1987, **75**, 65-70
- (53) Swenberg, J.A.; Richardson, F.C.; Boucheron, J.A.; Deal, F.H.; Belinsky, S.A.; Charbonneau, M.; Short, B.G. *Environ. Health Perspect.* 1987, **76**, 57-63.
- (54) McCann, J.; Choi, E.; Yamasaki, E.; Ames, B.N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1976, **73**, 950-54.
- (56) Stowers, S.J.; Maronpot, R.R.; Reynolds, S.H.; Anderson, M.W. *Environ. Health Perspect.* 1987, **75**, 81, 86.
- (57) *Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis: Banbury Report 25*; Butterworth, B.E.; Slaga, T.J., Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory: Cold Spring Harbor, N.Y., 1987.
- (58) *Theories of Carcinogenesis*; Iversen, O.H., Ed.; Hemisphere Washington, DC, 1988.
- (59) Sies, H. *Nature* 1988, **332**, 495.
- (60) Lathrop, G.D.; Machado, S.G.; Karrison, P.G.; Grubbs, W.D.; Thomas, W.F.; Wolfe, W.H.; Michalek, J.E.; Miner, J.C.; Peterson, M.R.; Ogerskok, R.W. *Air Force Health Study: Epidemiologic Investigation of Health Effects in Air Force Personnel Following Exposure to Herbicides. First Follow-Up Examination Results*; U.S. Air Force: Brooks Air Force Base, TX, 1987.
- (61) Gough, M. *Dioxin, Agent Orange: The Facts*; Plenum Press: New York, 1986.
- (62) Austin, D.F.; Nelson, V.; Swain, B.; Johnson, L.; Lum, S.; Flessel, P. *Epidemiological Study of the Incidence of Cancer as Related to Industrial Emissions in Contra Costa County, California* (NTIS Publication No. PB84-199785); U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1984.
- (63) Smith, A.H.; Waller, K. *Air Pollution and Cancer Incidence in Contra Costa County: Review and Recommendations. A Report Prepared for the Contra Costa County Department of Health Services*; Berkeley, CA, 1985.
- (64) California Department of Health Services, Epidemiological Studies and Services Section. *Pregnancy Outcome in Santa Clara County 1980-1985*; California Department of Health Services: Berkeley, CA, 1988.
- (65) Ames, B.N. En *Important Advances in Oncology 1989*; De Vita, Jr., V.T.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A.; Eds.; J.B. Lippincott: Philadelphia, 1989; pp. 237-47.



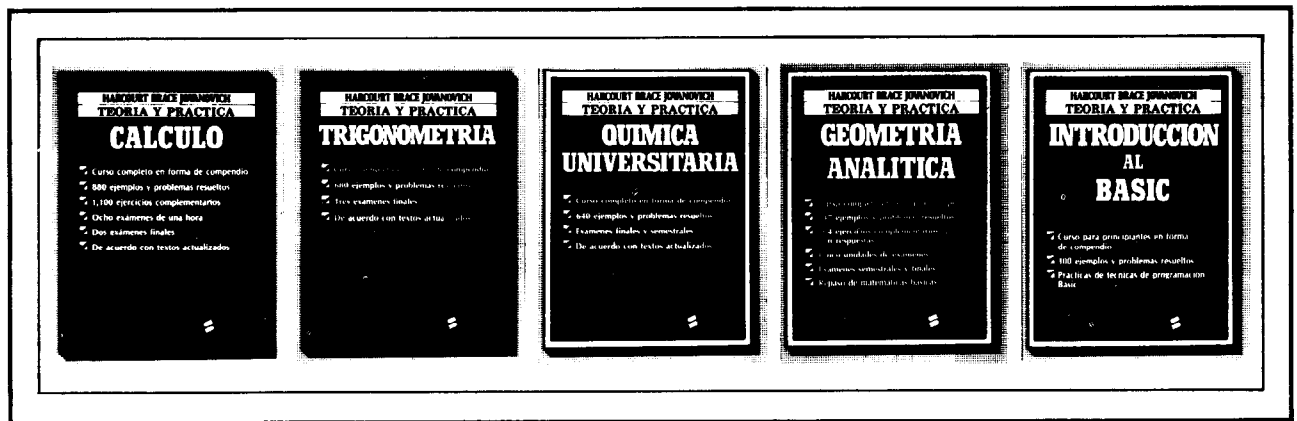
Para celebrar los 75 años de Educación Química en México, la Facultad de Química ha editado el libro

“Química en México: Ayer, hoy y mañana”

que contiene 29 ensayos de connotados miembros del gremio, sobre la historia, el presente y el futuro de la educación, la investigación y la industria química en México.

El ejemplar puede adquirirse en la Caja de la Facultad de Química o llamando al teléfono 658 7566.







SERIE
TEORIA Y PRACTICA
HARCOURT BRACE JOVANOVICH



Esta serie contiene puntos clave para el aprendizaje actualizado, conciso y completo para los primeros semestres de carreras de las áreas:

Económico Administrativa, Físico Matemática,
Química y Computación.

En cada título se incluyen:

-  Cursos para principiantes en forma de compendio
-  Ejemplos y problemas resueltos
-  Ejercicios complementarios
-  Exámenes semestrales y finales
-  Textos actualizados
-  Repaso de conocimientos básicos



SITESA
SISTEMAS TECNICOS
DE EDICION, S.A. de C.V.

San Marcos 102, Col. Tlalpan
Delegación Tlalpan
Código postal 14000. México, D.F.
Apartado Postal 22-311. México 14060 D.F.