

# SUSTANCIAS CARCINOGENETICAS

**ENRIQUE MALBOYSSON**

*Dr. en Medicina*

*Asesor General del Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.*

**FRANCISCO REDONDO TRUJILLO**

*Dr. en Medicina*

*Asesoría General. Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.*

**MANUEL BASELGA MONTE**

*Ldo. en Medicina*

*Director Adjunto. Instituto Territorial de Barcelona Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.*

## IDENTIFICACION DE SUSTANCIAS CON RIESGO CARCINOGENETICO

### INTRODUCCION

Se designa con la palabra Cáncer a un grupo de enfermedades que aparecen en prácticamente todas las especies animales y, por supuesto, en el hombre. Desconocemos con exactitud la etiología de tales enfermedades, pero es razonable sospechar que ésta sea múltiple, dada la gran variedad de procesos que son englobados bajo la misma denominación genérica.

La razón por la que los científicos hablan a menudo del Cáncer como si se tratara de una sola enfermedad hay que buscarla, sin duda, en un rasgo o característica que se da, como denominador común, en todos los tipos de Cáncer: el crecimiento celular incontrolado. Ello aparte, las diferentes formas de Cáncer presentan peculiaridades muy diferenciadas, tienen una epidemiología peculiar y un pronóstico extremadamente variable.

La palabra tumor no es superponible a la de Cáncer, ya que ésta última presupone el carácter maligno de la lesión. No obstante a veces no resulta fácil establecer la frontera entre lo que debe entenderse por malignidad de un proceso neoplásico. En cualquier caso, en la literatura médica no se distingue siempre, con rigor, entre ambos vocablos.

La enfermedad (1) es conocida desde la antigüedad, citándose observaciones clínicas, referentes al Cáncer de mama y otros, desde el nacimiento de la Medicina. Retrospectivamente, puede evidenciarse su presencia incluso en épocas anteriores a la aparición del hombre sobre la tierra. En Wyoming ha sido iden-

tificado un crecimiento tumoral en la cola de un dinosaurio fósil, que vivió hace millones de años.



(1) Utilizamos el singular, con la salvedad ya mencionada.

En la actualidad podemos afirmar que el Cáncer es la segunda causa de muerte en la mayoría de los países, al menos en aquellos que cuentan con estadísticas fiables (ver tabla 1).

Pero, además la mortalidad por Cáncer aumenta ininterrumpidamente en todas las naciones industrializadas. La preocupación ante el hecho no se circunscribe a los círculos científicos sino que ha llegado hasta los núcleos de decisión política. En el Congreso de los EE.UU. funcionan ya Sub-Comités interesados en el tema. En el mismo sentido, el Dr. David Baltimore, uno de los tres científicos ganadores del Premio Nobel de Medicina en 1975, ha expresado su opinión de que la tendencia observada en cuanto a las cifras de mortalidad por Cáncer "refleja un aumento de exposición a agentes productores de Cáncer en el ambiente".

El punto de vista del Dr. Baltimore no es nuevo y representa una tendencia que parece imponerse en la actualidad. En efecto, aunque no vamos a detenernos, por razones obvias, en el estudio de la patogenia del Cáncer, (enfermedad en la que se han involucrado muy diversos factores y probablemente responde a una constelación de agentes etiológicos: genéticos, nutritivos, hormonales, virales, parasitarios, inmunológicos, etc.), si querríamos resaltar que, a pesar de nuestro desconocimiento de la etiología real y última de las enfermedades neoplásicas, una cosa parece importante: en un alto porcentaje de los casos, el Cáncer es consecuencia de la influencia externa de un agente, físico o químico, del ambiente, en muchas circunstancias producto de la actividad industrial; es decir, relacionado, más o menos directamente, con el trabajo. Así, por ejemplo, Maugh estima que entre el 60 % y 90 % de todos los casos de Cáncer producidos anualmente en Estados Unidos, responden a factores ambientales, sobre todo sustancias químicas.

En el Symposium internacional, que fué organizado conjuntamente por el Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer (CIRC), de Lyon, y el Instituto Nacional (francés) de la Salud e Investigaciones Médicas (INSERM), celebrado del 3 al 5 de Noviembre 1975, en la citada localidad francesa, el Prof. John Higginson, Director del CIRC, indicó que "se dispone ya de pruebas circunstanciales de que el 80-90 % de todos los casos de Cáncer dependen, directa o indirectamente, de factores ambientales".

No hará falta ni hacer notar que estos porcentajes y estos criterios no son universalmente aceptados. En realidad, algunos de los razonamientos en que se han basado no son de gran consistencia. Magee, por ejemplo, llega a una proporción de cánceres causados por sustancias químicas del 90 %, a través de un proceso lógico que presenta puntos débiles.

Afirma que, de los tres principales agentes que causan cáncer en animales, sólo las radiaciones y las sustancias químicas lo han producido, con certeza, también en el hombre, puesto que no hay todavía firmes pruebas de que alguna forma de cáncer humano haya sido producida por un virus (si bien existe una creciente evidencia de que éste sea el caso para ciertos tumores linfo-reticulares). Acepta después la tesis, ya expresada por Boyland en 1969, de que, en cualquier caso, no más del 10 % de los tumores, en seres humanos, son producidos por radiaciones o virus. Y concluye, naturalmente, que alrededor del 90 % de los casos de cáncer humano deben ser atribuidos a sustancias químicas, exógenas o endógenas.

Encontramos estos cálculos un poco arriesgados. Cuando no se conocen bien las causas del cáncer, no parece justificado un tratamiento matemático de su distribución.

El concepto de que muchas causas de Cáncer actúan de manera indirecta merece ser subrayado. Se reconoce hoy día que la mayoría de los carcinógenos químicos no son por sí mismos biológicamente activos, sino que han de ser convertidos metabólicamente en los verdaderos productos carcinogénicos, normalmente por la acción de las oxidasas de la fracción microsomal del hígado y otros órganos. Estos, así llamados, "carcinógenos últimos", son casi sin excepción, mutagénicos, lo que tiene gran importancia como veremos más adelante. Un requerimiento esencial de los carcinógenos químicos es que actúen irreversiblemente sobre las macromoléculas celulares (DNA, RNA, proteínas) para iniciar la transformación malignizante. Se supone que la forma química que últimamente reacciona con estas macromoléculas debe contener un centro reactivo electrofílico, que atacaría a los numerosos centros ricos en electrones de las proteínas y polinucleótidos. Los carcinógenos que no sean, ellos mismos, electrofílicos han de transformarse en compuestos de estas características.

#### Tests de laboratorio para investigación de las sustancias sospechosas

Dentro de la estrategia global para prevenir el cáncer profesional, tienen una especial importancia los estudios dirigidos a investigar las propiedades nocivas de las sustancias presuntamente implicadas en el proceso, a través del conocimiento de su estructura química y su acción sobre animales o sistemas de experimentación. Idealmente estas investigaciones deberían ser realizadas antes de su utilización, en el caso de compuestos de nueva introducción en la industria.

Por supuesto que en el intento de controlar la carcinogénesis ocupacional se asocian otros niveles de actuación. En conjunto, podrían ser resumidos como se indica en la tabla núm. 2.

**TABLA 2**  
**MEDIDAS PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER PROFESIONAL**

<b>I.- Investigación del trabajo y medio ambiente:</b>	
a) Estudios pasivos:	
1.- Químicos: sustancias químicas, elementos químicos, gases, fibras, etc.	
2.- Bioparamétricos: Acción sobre cultivos celulares "in vitro". Evaluación de tumores "in vivo". Acción teratogénica. Mutagénesis bacteriana.	
b) Estudios epidemiológicos:	
1.- Descriptivos	
2.- Prospectivos	
<b>II.- Prevención técnica:</b>	
1.- Sustitución de materiales	
2.- Modificación de procesos	
3.- Medición de concentraciones	
4.- Medidas de protección general	
5.- Medidas de protección personal	
<b>III.- Prevención médica:</b>	
1.- Selección de personal	
2.- Tests de exposición	
3.- Pruebas diagnósticas inmunológicas (CBA, etc.)	
4.- Diagnóstico precoz.	

En relación con algunas de las medidas de prevención técnica mencionadas en dicha tabla hay que convenir en que no han hecho más que iniciarse. En este sentido, basta mencionar que en el año 1974 no hubo, en los Estados Unidos, actividades de inspección con respecto a carcinógenos industriales, ni a nivel federal, ni en los diferentes Estados. En 1975, estas inspecciones supusieron sólo un 0,4% y un 0,3% respectivamente (tablas 3 y 4).

Resulta evidente que la lucha contra el Cáncer profesional ha de desarrollarse en varios frentes y de manera coordinada. No nos vamos a detener ahora analizando las características y posibilidades de las distintas acciones. Sólo dedicaremos nuestra atención, en el presente artículo, a las diferentes pruebas de laboratorio encaminadas a la "predicción" de las propiedades carcinogénicas, sobre el organismo humano, de ciertos compuestos de utilización industrial. Es obvio que las condiciones experimentales difícilmente son semejantes a las reales, en donde la regla es la exposición a una serie compleja de agentes, dotados de propiedades diversas (carcinogénicas, cocarcinogénicas, anticarcinogénicas, etc.) y con intrincadas relaciones entre sí. A pesar de todo, los estudios experimentales se han demostrado útiles y han contribuido a nuestro avance en el conocimiento del problema de la carcinogénesis (2). Dado el extraordinario número de sustancias que son utilizadas por la industria y que cada año entran a formar parte del ambiente (3), de una manera u otra, se impone la selección de los compuestos en los que ha de investigarse la potencialidad carcinogénica. En general, se estudian sustancias que resultan sospechosas por una o varias de las razones siguientes:

**TABLA 3**  
**ACTIVIDADES DE LA INSPECCIÓN FEDERAL DE SUSTANCIAS PELIGROSAS CONTROLADAS: AÑOS FISCALES 1974 Y 1975.**

SUSTANCIAS PELIGROSAS	FY 1974		FY 1975	
	NUMERO DE INSPECCIONES	PORCENTAJES	NUMERO DE INSPECCIONES	PORCENTAJES
Total	1,182	100,0	8,880	100,0
Monóxido de carb.	822	69,3	949	13,8
Sílice	227	19,0	467	6,8
Plomo	199	16,7	466	6,8
Asbestos	122	10,2	308	4,5
Polvo algodón	22	1,8	144	2,1
Ruido	*	*	4,503	56,6
Carcinógenos	*	*	23	0,4

\* No controlados en 1974.

FUENTE: Administración de Higiene y Seguridad en el Trabajo "Informe de actividad de la OSHA". - Informe 1 N-resumen nacional Departamento de Trabajo de los Estados Unidos, julio 27, 1974, página 5.  
Administración de Higiene y Seguridad en el Trabajo "Informe de actividad de la OSHA". - Informe 1 N-resumen nacional Departamento de Trabajo de los Estados Unidos, julio 22, 1975, página 4.

**TABLA 4**  
**ACTIVIDADES DE LA INSPECCIÓN DEL ESTADO DE SUSTANCIAS PELIGROSAS CONTROLADAS: AÑOS FISCALES 1974 Y 1975.**

SUSTANCIAS PELIGROSAS	FY 1974		FY 1975	
	NUMERO DE INSPECCIONES	PORCENTAJES	NUMERO DE INSPECCIONES	PORCENTAJES
Total	447	100,0	828	100,0
Monóxido de carb.	158	34,9	107	11,5
Sílice	171	38,3	183	19,7
Plomo	75	16,8	67	7,3
Asbestos	39	8,7	32	3,4
Polvo de algodón	6	1,3	25	2,7
Ruido	*	*	511	56,1
Carcinógenos	*	*	3	0,3

\* No controlados en 1974.

FUENTE: Administración de Higiene y Seguridad en el Trabajo "Informe de actividad de la OSHA". - Informe 1 N-resumen nacional Departamento de Trabajo de los Estados Unidos, julio 27, 1974, página 5.  
Administración de Higiene y Seguridad en el Trabajo "Informe de actividad de la OSHA". - Informe 1 N-resumen nacional Departamento de Trabajo de los Estados Unidos, julio 22, 1975, página 4.

- a) Compuestos que, a través de estudios u observaciones epidemiológicas, parecen implicados en la producción de cáncer en los humanos. Un ejemplo característico de este enfoque epidemiológico es el del descubrimiento de la beta-naftilamina como el agente productor del cáncer de vejiga en los trabajadores de la industria de anilinas. Una vez encontrado el animal de experimentación apropiado (el perro, en este caso), se pudo evidenciar la acción oncogénica de este intermediario en la síntesis de los colorantes de anilina.
- b) Compuestos de potencial uso farmacológico o industrial, susceptibles de afectar

(2) El término "carcinogénesis" sugiere literalmente la producción de cáncer, por lo que, en cierto sentido, sería más apropiado hablar de oncogénesis o tumorogénesis. Sin embargo, el uso ha confirmado el empleo, en sentido no estricto, del vocablo. En algún caso se utiliza la palabra tumorogénesis para hacer notar la específica producción de tumores benignos.

(3) Estimaciones recientes (Laskin, 1970) sugieren la presencia, en el momento actual, de medio millón de sustancias químicas en el ambiente. Cada año se añadirían al mismo entre 400 y 500 nuevas sustancias.

a gran número de personas. Como caso típico de sustancias de este grupo, citaremos a la N-2-fluorenilacetamida que fue concebida como insecticida, pero no llegó a introducirse comercialmente debido a la variedad de tumores que indujo experimentalmente en las ratas.

- c) Compuestos que por su estructura química aparecen como sospechosos de potencialidad carcinogénica, gracias a su similitud con conocidos carcinógenos (hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.).

Una vez seleccionada la sustancia cuya carcinogenicidad se desea estudiar, debe escogerse igualmente la estrategia a seguir para la comprobación, o no, de su papel oncogénico. En cualquier caso, las circunstancias en que se analice la nocividad de la sustancia en cuestión deben reproducir, de la manera más fiel, las del ambiente al que, en realidad, está expuesto el ser humano. En un terreno ideal, la investigación sobre seres humanos presentaría algunas ventajas, pero, por razones obvias, esto es sólo realizable en un reducido número de ocasiones y no sin la presencia de escrúpulos difícilmente vencibles (4).

En la mayoría de los casos la asignación de propiedades carcinogénicas a un determinado compuesto químico, es la consecuencia de experimentos realizados con otros métodos. Nos referimos con algún detalle a los más importantes de los mencionados en el apartado a), dentro de las técnicas de investigación del riesgo carcinogénico expuestas en la tabla 2.

#### Producción de tumores "in vivo"

Como decíamos antes se ha de estudiar cuidadosamente sobre qué especie animal se va a realizar la experiencia. Casi siempre ésta se efectúa en más de una raza ya que éstas varían grandemente en su capacidad de desarrollar los diversos tipos de tumores.

Las especies más utilizadas han sido el ratón, la rata, el perro, el hamster, el cobaya, el conejo, etc. A veces se emplean igualmente gatos, peces y monos. La elección del animal sobre el que ha de recaer la investigación es de la mayor importancia, prefiriéndose los de pequeño volumen a los grandes, los animales jóvenes a los viejos (para que puedan ser sometidos por más largo tiempo al presunto carcinógeno) y se recomienda el uso de razas puras, que muestran una respuesta más estandarizada a los estímulos que se investigan. Como todos los animales sufren espontáneamente de tumores de diversa entidad, se impone el esta-

blecimiento de un grupo control (no tratado) para estudiar la variación de la incidencia de cáncer entre este grupo y el sometido a la acción del presunto carcinógeno.

La sustancia objeto de la investigación ha de encontrarse en estado suficientemente puro para que los resultados ofrezcan una fiabilidad razonable. La ruta de entrada en el organismo, la dosis y el ritmo de aplicación también han de ser cuidadosamente seleccionados. En cuanto a la vía de entrada se preferirá aquella que remede la manera en que el ser humano resulta, o puede resultar, expuesto y, en este sentido, las más utilizadas son la oral, la respiratoria y a través de la piel. Conviene hacer notar que los efectos del agente carcinogénico se ejercen, a veces, en órganos muy distantes de la puerta de entrada y que, con animales distintos, estos "órganos-diana" pueden ser muy diferentes, aún tratándose del mismo compuesto. En general, se piensa que las sustancias que causan cáncer en la misma zona de aplicación son aquellas que son directamente, o primariamente, carcinogénicas (5), mientras que las que causan el cáncer en áreas distantes de los sitios de inoculación serían carcinógenos indirectos; es decir, sustancias que para ejercer su acción habrían de convertirse en derivados, dentro del organismo (carcinógenos secundarios, indirectos o pro-carcinógenos).

La dosis es obviamente importante en los estudios experimentales de carcinogenicidad. Por debajo de un cierto nivel es posible que el efecto no pueda producirse o tenga una muy pequeña probabilidad de producción. Una dosis excesiva puede, por el contrario, causar la muerte del animal, sin dar lugar a que se manifiesten las propiedades carcinogénicas del compuesto. En general la experiencia ha demostrado que la dosis ideal para el estudio de la potencia carcinogénica de un compuesto está situada entre 1/2 y 1/3 de la dosis máxima tolerada.

El problema de si existen dosis, de agentes carcinogénicos reconocidos, por debajo de las cuales no se pueda manifestar su acción patógena está sujeto a permanente debate y no parece tener una solución fácil. Para muchos compuestos, capaces de actuar a través de una sola interacción fortuita con una molécula "clave", la imposibilidad de tal fenómeno no parece lógicamente proclamable, ni siquiera tratándose de una sola molécula de carcinógeno, aunque naturalmente la probabilidad de tal interacción sea "infinitamente" pequeña.

En todo caso, resulta justo afirmar que no existen en la actualidad medios científicos

(4) Tales experiencias se han llevado a cabo con enfermos de cáncer en estadios terminales y, por supuesto, con su consentimiento. Se puede demostrar así, por ejemplo, la capacidad del organismo humano para convertir, por N-hidroxilación, la N2-fluorenilacetamida en un potente carcinógeno, tal como ocurre en la rata y a diferencia de lo que ocurre en el cobaya, que es incapaz de realizar semejante transformación.

(5) Ejemplo de éstas sería el 3-metilcolantreno que produce carcinoma de piel si es aplicado sobre la piel del ratón, sarcoma si se inyecta subcutáneamente y cáncer de pulmón, estómago, etc., si se hace llegar experimentalmente a estos órganos.

para establecer cual sería el "nivel de no-riesgo", aunque tal nivel pudiera existir. Por ello resulta más razonable hablar de "riesgo aceptable".

Lo mismo puede decirse en cuanto al período de inducción establecido para distintos agentes carcinogénicos. En aquellos casos en que este período fuese superior a la expectativa de vida, la situación podría considerarse como de "no riesgo". Sin embargo, conviene hacer notar, como lo ha hecho el Dr. Epstein, de la Agencia estadounidense para la protección del ambiente, que estos períodos de inducción son medias estadísticas, a las cuales, fatalmente, ciertos individuos no dejarán de escapar.

Por lo que respecta al ritmo de administración, se sabe hoy que ciertos carcinógenos son relativamente inocuos en una sola dosis, incluso si ésta es grande. Por el contrario, cuando actúan a lo largo del tiempo, con dosis menores, pueden evidenciar su capacidad tóxica. De todas maneras hay agentes, tales como la dimetilnitrosoamina, que puede producir, tras una sola dosis, cáncer de riñón en las ratas.

Un aspecto importante de la carcinogénesis química viene dado por el hecho de que, en condiciones normales, los individuos no vienen expuestos a un agente químico aislado, sino a una multiplicidad de ellos, actuando simultáneamente y con todo género de interacciones entre sí. Es perfectamente pensable, y de hecho la experimentación lo ha comprobado, que ciertos agentes carcinogénicos requieren la actuación de otras sustancias que, no siendo oncogénicas ellas mismas, tienen la facultad de promover esta capacidad. Así, por ejemplo, si se aplica una sola vez benzopireno a la piel de un ratón no se produce cáncer, pero si el área tratada se expone a continuación a la acción de agentes tales como el aceite de crotón, aparece el cáncer, aunque esta última sustancia no tiene propiedades carcinogénicas de suyo. Ni siquiera hace falta que la sustancia "iniciadora" del cáncer y el agente "promotor" sean aplicados en la misma zona. En ratones, si se administra oralmente el carcinógeno uretano y se aplica el aceite de crotón en la piel de los animales, se origina cáncer en esta localización.

Para ciertos tipos de tumores se han creado modelos animales de experimentación útiles en el estudio de la carcinogénesis, respuesta terapéutica a diversos agentes, etc. Las ratas Sprague-Dawley han resultado muy interesantes para la investigación del cáncer de mama. Una sola administración de 7,12-dimetilbenzoantraceno, disuelto en aceite de sésamo es capaz de inducir este tipo de cáncer en esta raza de ratas. El tumor inducido tiene una estructura semejante al cáncer mamario humano y también responde favorablemente a la extirpación quirúrgica de los ovarios o de la hipófisis.

## Acción sobre cultivos celulares "in vitro"

En los ensayos de inducción experimental de tumores, el largo período de tiempo necesario para la producción de los mismos constituye un grave inconveniente, en términos de economía, practicabilidad, explotación estadística de los resultados etc. Por todo ello se ha intentado desde siempre la invención de un sistema más sencillo para el descubrimiento de las propiedades carcinogénicas de los diversos agentes ambientales. Tales sistemas escogerían un "punto final" experimental más fácil y rápido de lograr que el representado por la producción real de un tumor en los animales de experimentación. Por supuesto que el valor de tales pruebas residiría en la correlación entre las propiedades estudiadas y las estrictamente carcinogénicas de los agentes investigados.

Como ejemplos de estos sistemas nos referiremos ahora al de los cromosomas de células cultivadas y su exposición a presuntos carcinógenos. Otros sistemas simplificados para el estudio de la carcinogénesis serían el de sensibilización del *Paramecium* a la luz ultravioleta por ciertos carcinógenos, la producción de nódulos hiperplásticos en las glándulas mamarias de ratas y ratones, la transformación de células en el tubo de ensayo, el estudio de la evolución de tumores implantados en animales de laboratorio, etc.

La base para el desarrollo de los tests cromosómicos en cultivos celulares reside en que muchos de los carcinógenos son también capaces de producir la rotura de los cromosomas en las células cultivadas. En muchas ocasiones se utilizan linfocitos humanos, procedentes de sangre periférica, que son incubados en medios especiales, durante un cierto tiempo. A su vez, el agente cuya carcinogenicidad se pretende valorar puede ser añadido al medio de cultivo, desde el comienzo de la incubación o bien un número de horas (4,24 horas, etc.) antes del estudio al microscopio del cultivo celular. Los linfocitos son teñidos con orceína y examinados para cuantificar el número de aberraciones cromosómicas observables. Ciertas clasificaciones, como la de Buckton y Pike, ayudan a definir y evaluar las alteraciones, según se produzcan roturas cromosómicas simples, reestructuraciones estables e inestables de los fragmentos, etc. Estos datos son comparados con los de cultivos de control que han sido incubados en idénticas condiciones, pero sin haber recibido el presunto agente carcinogénico, deduciéndose de los efectos observados la capacidad inductora de cáncer, "in vivo", del mismo.

Otro sistema análogo consiste en el estudio de la acción de los presuntos carcinógenos sobre el normal proceso de reparación de las roturas cromosómicas, inducidas

en cultivos de linfocitos por las radiaciones ionizantes. Se ha relacionado, claro está, este efecto inhibitorio con la capacidad carcinogénica en el animal. Tras una primera irradiación del cultivo, se aplicaría otra segunda dosis de radiación con un intervalo de 5 horas. Durante el intervalo se añadiría al cultivo la sustancia cuya acción oncogénica se pretende estudiar. El análisis de los resultados, tras la segunda irradiación, comparándolos con los obtenidos en cultivos "control", que no fueron sometidos, durante el intervalo, a la acción de ninguna sustancia, permite la elaboración de conclusiones experimentales.

### Pruebas de mutagénesis bacteriana

El establecimiento de estas recientes técnicas para el estudio de la carcinogénesis experimental es consecuencia de la estrecha correlación existente entre las propiedades mutagénicas y carcinogénicas de los distintos agentes, lo que permite analizar muchas sustancias, estudiando su capacidad de producir mutaciones sobre ciertas cepas especiales de bacterias. Los resultados de tales pruebas arrojan una luz importante sobre la potencialidad carcinogénica de la sustancia en cuestión.

La técnica, por otra parte, no es complicada y requiere poco tiempo. Las cepas bacterianas seleccionadas (de *E. Coli*, *S. typhimurium*, etc.) han sufrido una mutación que les impide crecer en el medio de cultivo empleado, a no ser que sufran una retromutación, con lo que su metabolismo revierte a la normalidad. Tales retromutaciones se producen espontáneamente, pero se hacen más frecuen-

tes si se añade al medio de cultivo un agente dotado de poder mutagénico. Con los oportunos controles, se puede estudiar así la mutagenicidad de diversos compuestos químicos, de manera fácil y rápida. Añadiendo también fracción microsomal de células hepáticas, se puede estudiar la potencialidad mutagénica de los productos metabólicos de la sustancia analizada, lo cual es de gran importancia, como ya se hizo constar anteriormente.

El proceder fué ideado inicialmente por Ames, hace ya algunos años, hoy es universalmente utilizado y creemos que tiene un indudable lugar en los programas de prevención del cáncer profesional. Por supuesto que no siempre es lícito extrapolar los resultados experimentales al hombre, sobre todo tratándose de organismos tan diferentes como en el caso de las pruebas bacterianas. Sin embargo, estas técnicas tienen gran valor como técnicas de "screening", que luego pueden ser completadas con otras más elaboradas. Hay que considerar que con este procedimiento en un laboratorio pueden estudiarse alrededor de 100 sustancias químicas por año, con un costo aproximada de 2000 dólares por cada una de ellas.

Se han expuesto someramente algunas de las áreas experimentales de interés en el estudio de la carcinogénesis ambiental, industrial o no. Doscientos años después de la descripción de Sir Percival Pott, el problema del cáncer profesional sigue necesitando una solución urgente, porque hace falta pasar de una "post-regulación" de la enfermedad laboral a una verdadera estrategia preventiva de la misma.

### BIBLIOGRAFIA

AMBROSE E. Y ROE F., *The biology of Cancer*, London, D. Van Nostrand Co., Ltd. 1966.  
 AMES B., DURSTON W., YAMASAKI E. Y LEE F., *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*, 70, 2281, 1973.  
 AMES B., *Proc. 11 th Int. Cancer Congress (Florence, Octubre 1974)*.  
 BERENBLUM I., *Cáncer Research today*, Pergamon Press, Oxford, 1967.  
 BOYLAND E., *Occupational carcinogenesis*, Practitioner, 199, 277, 1967.  
 BUCKTON K. Y PIKE M., *Int. J. Radiat. Biol.*, 8, 439, 1964.  
 BUCKTON K. Y EVANS H., *Methods for the analysis of human chromosome aberrations*, WHO, Ginebra, 1973.  
 BURROWS T., *Chemical Carcinogenesis*, Brit. J. Cáncer, 751-23, 1969.  
 COOKE M. Y KIPLING M., *Occupation cancer of the skin in Great Britain*, Arch. Mal. Prof., 34, 244, 1973.  
 EPSTEIN M., *The possible role of viruses in human cáncer*, The Lancet, 26 Junio, 1971.  
 GUPTA M., *Cancerogenes*, Encyclopedie de Medicine, d'Hygiene et de Securite du travail, O.I.T. Ginebra 1973.  
 HENSCHKE U. et al., *Alarming increase of the cancer mortality in the U.S. black population*, Cancer, 763, Abril 1973.  
 KOTIN P., *environmental Cancer*, Amer. Industr. Hyg. Assoc. J., 27 (2), 115, 1966.  
 LASKIN, S., *Progress against Cancer*, U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1970.

MALBOYSSON E., *Cancer Profesional, Medicina y Seguridad del Trabajo*, 22, núm. 89-90, 1975.  
 MILLER R., *Environmental agents in Cancer*, Yale J. Biol. Med. 37, 487, 1965.  
 MILLER J. Y MILLER E., *Natural and synthetic chemical carcinogens in the etiology of Cancer*, Cancer Res, 25, 1292, 1965.  
 MORIMOTO K., *Inhibition of repair of radiation-induced chromosome breaks* Jap. J. Ind. Health, 17, 166, 1975.  
 MORIMOTO K., *Combined cytogenetic effect of benzene and radiation on cultured human lymphocytes*, Jap. J. Ind. Health, 17, 106, 1975.  
 MOTTRAM, J., *Extrapolation of the experimental carcinogenicity to the reality of industrial exposures*, Ann. Hyg., 15/1, 75, 1972.  
 PREMPREE T. Y MERZ T., *Radiosensitivity and repair time. The repair time of chromosome breaks produced during the different stages of the cell cycle*, Mutation Res., 7, 441, 1969.  
 ROE F., *Carcinogenesis in the context of occupational Hygiene*, Ann. of Occup. Hyg. 15/1972  
 SEARLE C., HARNDEN D., VENITT S. Y GYDE O., *Nature*, 255, 506, 1975.  
 SHIMKIN M., *Biological tests of carcinogenic activity*, Arch. Environ. Health, 16, 522, 1968.  
 SHIMKIN M., *Environmental Carcinogens*, Arch. Environ. Health, 16, 513, 1968.  
 WOLFF S., *The repair time of X-ray-induced chromosome aberrations in stimulated and unstimulated human lymphocytes*, Mutations Res., 15, 435, 1972.