

ANEXO 5

EFFECTOS TARDIOS DE LAS RADIACIONES DE LA BOMBA ATOMICA: HIROSHIMA Y NAGASAKI

por H. Kato e I. Shigematsu¹

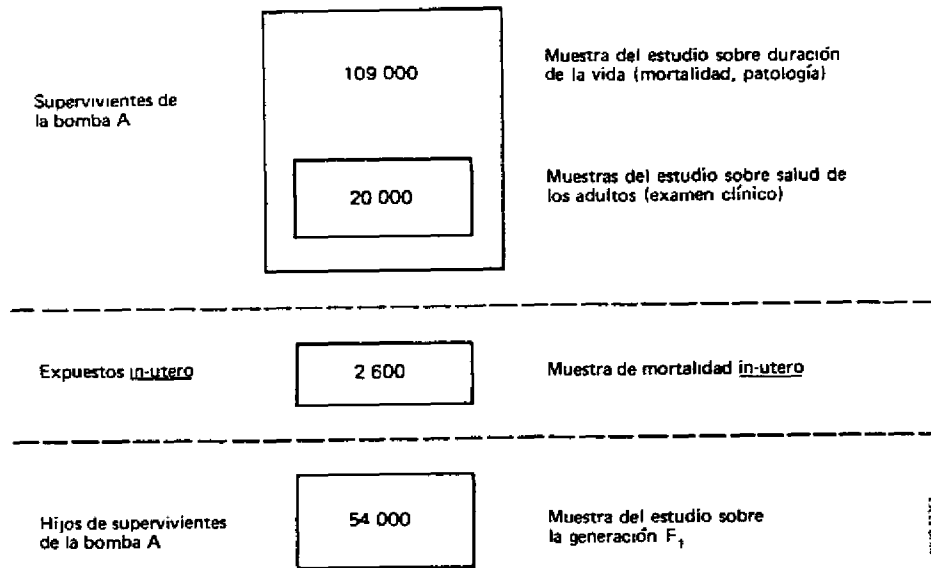
INTRODUCCION

1. En agosto de 1945 se lanzaron bombas atómicas contra Hiroshima y Nagasaki. Se calcula que por lo menos 65 000 habitantes de Hiroshima y 39 000 de Nagasaki, o sea, alrededor el 25% de la población que se suponía que habitaba entonces en las dos ciudades, perecieron a consecuencia de los efectos agudos de la bomba atómica, por radiaciones, quemaduras y/o traumatismos (1). Como se ignoraban los efectos tardíos de índole somática y genética que las radiaciones de la bomba atómica podían producir en el ser humano, en 1946 se estableció en las dos ciudades la "Atomic Bomb Casualty Commission" (ABCC) [Comisión sobre las Víctimas de la Bomba Atómica] atendiendo a la recomendación que un comité especial dirigió al Gobierno de los Estados Unidos de América. Pronto se sumó a la ABCC en esos estudios el Laboratorio del Instituto Nacional de Salud del Gobierno Japonés (JNIH). En los años subsiguientes, pese a la confusión creada por el bombardeo atómico, se efectuaron varios estudios sobre leucemia, catarata, crecimiento y desarrollo, y efectos genéticos. Salvo en la evaluación de los efectos genéticos, sin embargo, las muestras estudiadas dependieron de las circunstancias y no se emprendió ninguna investigación sistemática en gran escala.

2. A mediados de los años cincuenta, el programa de la Comisión fue revisado desde el punto de vista epidemiológico, y se recomendó sustituir el muestreo fortuito por estudios sobre una población fija seleccionada previamente para una investigación prospectiva y a largo plazo de los efectos tardíos de las radiaciones. Cinco años después de la guerra se efectuó por primera vez, como parte del censo nacional de 1950, un estudio en todo el país de los supervivientes de la bomba A. Se enumeró un total de 285 000 supervivientes. Entre éstos se seleccionó una cohorte de 109 000 sujetos, la muestra del "Life Span Study" (Estudio sobre duración de la vida) que comprendía individuos expuestos a las radiaciones y testigos no expuestos que todavía residían en Hiroshima o Nagasaki en la época del censo de 1950 (2). Desde 1950 se ha venido estudiando la mortalidad en esa cohorte y se han realizado autopsias de muchos de los individuos fallecidos (Fig.1). A partir de 1958, se han efectuado reconocimientos médicos bienales muy detallados (3), con tasas de participación de 75%-85%, en una submuestra que comprendía aproximadamente 1/5 de esa cohorte. Los casos de exposición in utero han sido objeto de observación ulterior, en relación con la mortalidad después del parto y con la morbilidad, sobre la base de una cohorte independiente de 2800 niños expuestos in utero y los testigos no expuestos. Además, en 1948-1954 se realizó un estudio genético en gran escala sobre la base del registro de embarazos tanto en Hiroshima como en Nagasaki (4). En 1958 se estableció una cohorte compuesta de 54 000 niños cuyos padres habían estado o no habían estado expuestos para observar la mortalidad y efectuar estudios citogenéticos y de genética bioquímica (5). Los resultados de los diversos estudios mencionados se han citado ampliamente en el Informe del CCNUEERA (6) de las Naciones Unidas y en el informe BEIR (7) de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América. Esos datos han sido utilizados por la Comisión Internacional de Protección Radiológica para establecer las normas de exposición admisible a las radiaciones ionizantes. En virtud de una reorganización efectuada en 1975, las responsabilidades de investigación que incumbían a la ABCC y al JNIH fueron asumidas por la "Radiation Effects Research Foundation" (RERF) [Fundación para la Investigación de los Efectos de las Radiaciones], institución binacional independiente financiada a partes iguales por los Gobiernos del Japón y de los Estados Unidos de América.

Anexo 5

FIG. 1 MUESTRAS DE POBLACION DEL ESTUDIO



PROBLEMAS DE EVALUACION DE LA EXPOSICION

3. Las bombas atómicas que estallaron sobre Hiroshima (6 de agosto de 1945) y Nagasaki (9 de agosto de 1945) eran de diseño y contenido diferentes. En Hiroshima se utilizó una bomba de uranio y en Nagasaki una bomba de plutonio. Mientras que en Nagasaki las radiaciones generadas eran casi todas de rayos gamma, los neutrones constituyeron parte de la dosis total que recibieron los supervivientes de Hiroshima; la cuantía de esa participación, sin embargo, ha sido recientemente objeto de controversias que continúan sin solución. La dosis realmente recibida por los individuos difiere según la protección de que gozaron; mediante entrevistas se consiguió determinar el tipo de protección y la distancia en relación con todos los miembros de las cohortes establecidas. En 1965 se calcularon las dosis kerma de rayos gamma y de neutrones, teniendo en cuenta la atenuación debida a la protección, denominadas T65D (tentative 1965 radiation dose estimates), es decir, dosis de radiación estimada provisionalmente en 1965. El Cuadro 1 muestra el número de sujetos de la cohorte, por dosis de exposición. Los sujetos expuestos recibieron una dosis kerma de 0,27 Gy (27 rad) en promedio, pero 6000 personas recibieron dosis de 1 Gy (100 rad) o más (2). Recientemente se ha calculado la dosis por órgano, es decir, la dosis absorbida por los distintos órganos, tales como el pulmón y el estómago, y actualmente en muchos análisis se utiliza esta última dosis en vez de la dosis kerma.

CUADRO 1. NUMERO DE SUJETOS DEL ESTUDIO, POR DOSIS DE EXPOSICION^a

Ciudad	Total	No expuestos	Dosis de exposición (Gy)					
			0	0,01 - 0,09	0,1 - 0,9	1 - 1,9	≥ 2	Desconocida
Hiroshima	82 081	20 170	27 577	15 933	13 694	1 740	1 538	1 429
Nagasaki	26 679	6 348	4 004	7 140	5 473	1 388	1 369	957
Total	108 760	26 518	31 581	23 073	19 167	3 128	2 907	2 386

^a Datos tomados de Kato y Schull (13).

4. Debe tenerse presente que la cuestión de la cantidad y la calidad de las radiaciones emitidas por aquellas dos armas nucleares, en particular la bomba de Hiroshima, sigue envuelta en incertidumbres. Sólo se ha hecho estallar una bomba de ese último tipo y, por consiguiente, su potencia ha de calcularse o reconstruirse a partir de los ensayos y de los experimentos en reactores sobre otras armas. Las diferentes reconstrucciones han conducido a distintas estimaciones de exposición a los rayos gamma y a los neutrones. Una nueva evaluación efectuada recientemente indica que las estimaciones de rayos gamma utilizados en los cálculos de la T65D fueron quizá demasiado bajas mientras que las estimaciones de neutrones fueron demasiado altas, y que la dosis kerma total pudo haber sido mayor de lo que se supuso anteriormente (9), aunque otro examen de la dosimetría (10) difiere en algunos de esos puntos. Esa rectificación tendería por efecto disminuir la inclinación de la curva de respuesta a la dosis basada en la dosis kerma total y haría que los resultados observados en las dos ciudades fuesen más parecidos entre sí si esas nuevas evaluaciones resultaran correctas. Sea como fuere, dadas las actuales incertidumbres, en el presente estudio limitamos la atención a la exposición expresada como kerma total (tejido) de T65D, ya que ese parámetro cambia menos, relativamente, para las exposiciones de 0,1 Gy (10 rad) o más cuando las nuevas evaluaciones de dosis se comparan con la T65D. Por desgracia, los nuevos cálculos son todavía demasiado incompletos para poder utilizarlos como base de un análisis significativo de la relación entre dosis y respuesta basado en evaluaciones de la exposición individual. Así, por ejemplo, no se dispone todavía de estimaciones apropiadas de los factores de protección aportada por los edificios o de la atenuación de la dosis en los tejidos, ya que es previsible que los factores de la T65D cambien, en particular con respecto a los neutrones.

RESULTADOS

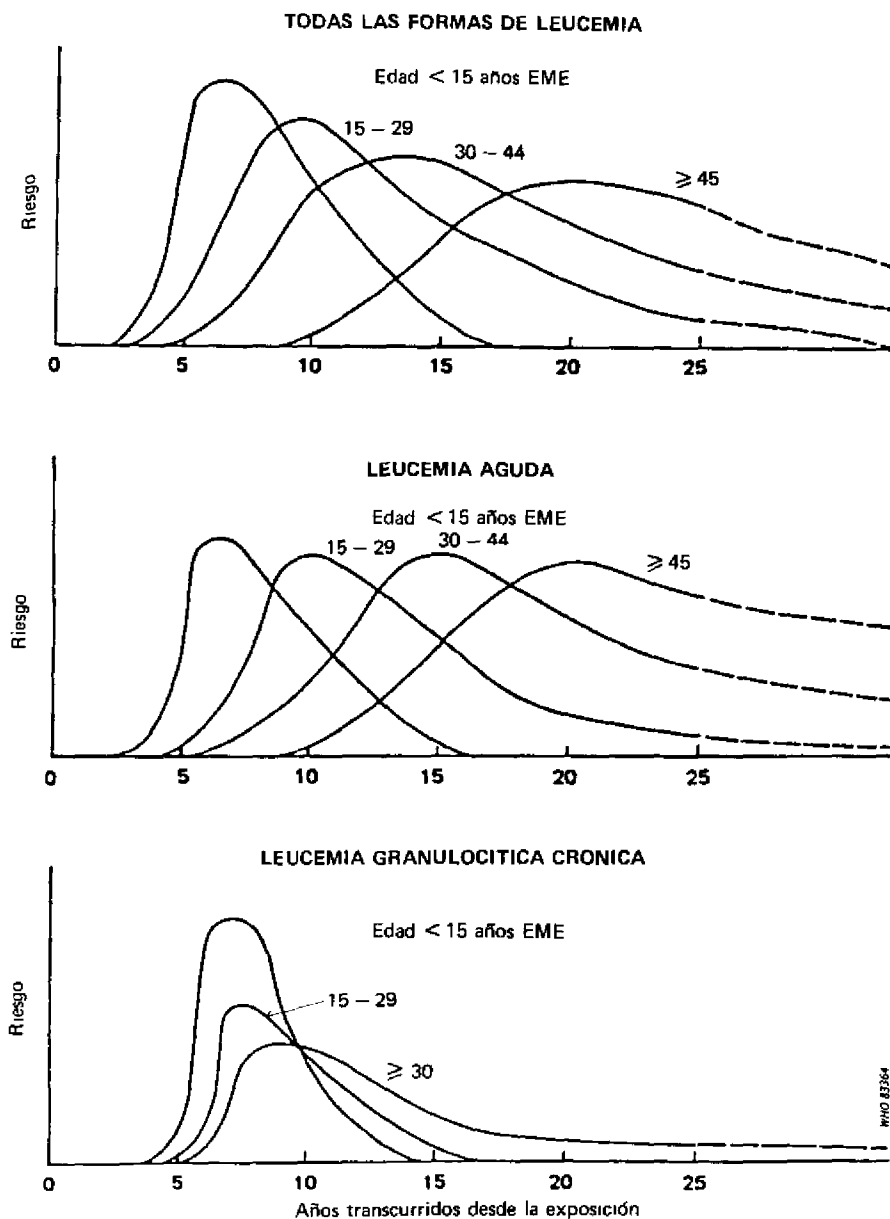
Leucemia (véase también el Anexo 7)

5. Unos 3 años después de la exposición a las bombas A comenzó a manifestarse en ambas ciudades un aumento de la incidencia de leucemia, que alcanzó su punto máximo alrededor de 1951-1952 (11, 12). Desde entonces, las tasas de leucemia entre las personas expuestas han venido disminuyendo regularmente. Las tasas en los supervivientes expuestos en Nagasaki no ha excedido de la registrada en la población testigo desde los primeros años del decenio 1970-1979, pero en Hiroshima hay todavía indicios de un ligero aumento de la tasa de leucemia en las personas expuestas (13). Al parecer, todas las formas de leucemia (con excepción de la leucemia linfocítica crónica) han aumentado en las personas expuestas, pero hay diferencias complejas entre los tipos de leucemia en relación con la edad en el momento de la explosión (EME) con la ciudad en que se produjo la exposición y con la duración del periodo de latencia que siguió a la exposición, como puede verse en el diagrama esquemático (Fig. 2) (12, 14).

6. Se observa que cuanto menor era la edad EME, mayor resultaba el riesgo de leucemia durante el primer periodo y más rápida la disminución subsiguiente de ese riesgo. En cambio, en el grupo de las personas que tenían 45 años o más EME, el aumento del riesgo se manifestó más tarde y persistió durante el periodo 1960-1971. Esa tendencia se observa principalmente en las formas agudas de leucemia. El riesgo de leucemia granulocítica crónica entre los supervivientes expuestos a grandes dosis llegó a su punto máximo 5-10 años después de la exposición y disminuyó subsiguientemente cualquiera que fuese la edad EME.

Anexo 5

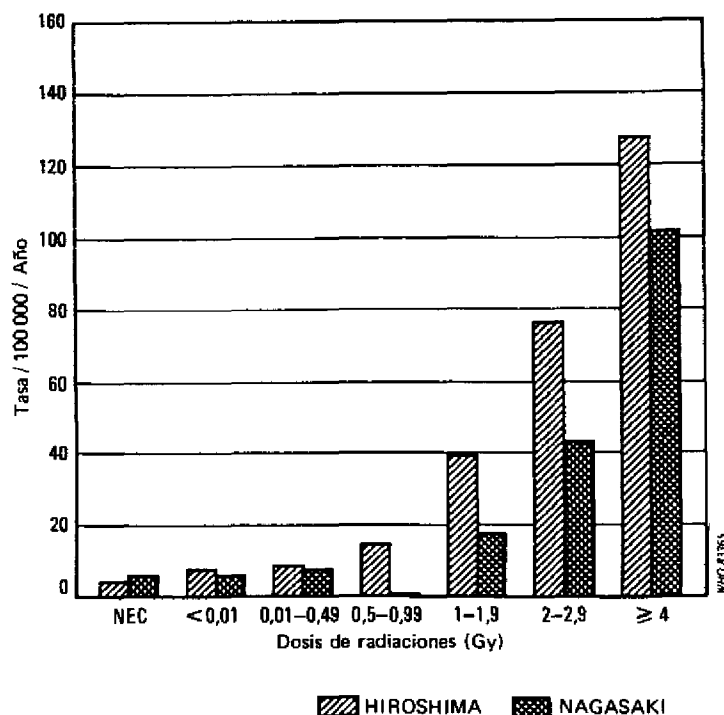
FIG. 2. MODELO ESQUEMATICO DE INFLUENCIA DE LA EDAD EME Y DEL TIEMPO TRANSCURRIDO SOBRE LOS EFECTOS LEUCEMOGENICOS DE LAS RADIACIONES (SUPERVIVIENTES MUY EXPUESTOS)^a



^a Reproducido, con autorización, de Ichimaru y cols. (12).

7. En ambas ciudades se observa una clara relación entre la incidencia de leucemia y la dosis de radiaciones, pero los efectos son más pronunciados en Hiroshima que en Nagasaki, como puede verse en la Figura 3. Las dosis más bajas con efectos leucemogénicos demostrables parecen estar en Hiroshima entre los 0,2-0,4 Gy (20-40 rad) (11).

FIG. 3. INCIDENCIA ANUAL DE LEUCEMIA POR DOSIS DE RADIACIONES Y CIUDAD, 1950-1971^a



^a Reproducido, con autorización, de Ichimaru y cols. (12).
 NEC = no en ciudad (es decir, no expuesto).

8. La relación dosis-respuesta difiere según el tipo de leucemia (12, 14). El riesgo de leucemia granulocítica crónica aparece considerablemente aumentado en los supervivientes de Hiroshima en la región de dosis bajas, pero no puede observarse ese mismo aumento en los supervivientes de Nagasaki. El riesgo de leucemia aguda sólo es alto para las personas de ambas ciudades que recibieron 1 Gy (100 rad) o más. La marcada diferencia entre las experiencias de Hiroshima y Nagasaki se ha atribuido al componente de neutrones de las radiaciones ionizantes de Hiroshima, cuya magnitud se discute actualmente.

9. La curva dosis-respuesta correspondiente a todos los tipos celulares de leucemia que se muestra en la Figura 3 fue reproducida con la mayor fidelidad mediante un modelo basado en el supuesto de que la tasa de incidencia es función lineal de la exposición a los neutrones y función cuadrática de la exposición a los rayos gamma (15). Debe señalarse, sin embargo, que no cabe excluir otros modelos como el lineal-cuadrático en los rayos gamma y el lineal en la exposición a los neutrones, o el lineal en las exposiciones tanto a los rayos gamma como a los neutrones. También se ha sugerido que el exceso observado de casos de leucemia granulocítica crónica debe atribuirse principalmente a la exposición a los neutrones.

10. No se ha observado ningún aumento de la leucemia linfocítica crónica en los supervivientes de Hiroshima ni en los de Nagasaki (12, 14). Tampoco los enfermos de espondilitis anquilosante tratados con rayos X han mostrado un aumento del riesgo de leucemia linfocítica crónica (16). El hecho de que no se haya observado leucemia linfocítica crónica inducida por las radiaciones reviste particular interés desde el punto de vista de una teoría general de la carcinogénesis por radiaciones.

Anexo 5

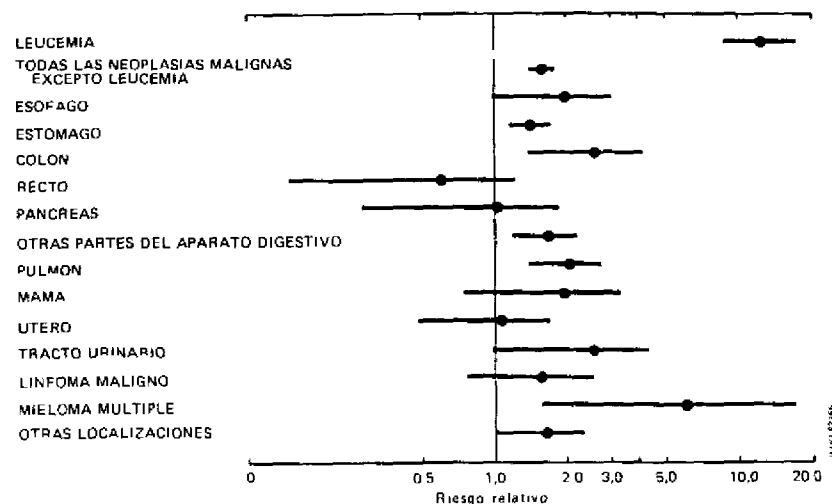
11. En un total de 4512 de los primeros componentes de la cohorte de la RERF durante 1950-1978 se registraron 6 defunciones por leucemia (4 en Hiroshima y 2 en Nagasaki) (17). Sin embargo, la mortalidad por leucemia en este grupo no difiere de la observada en el grupo de 0 Gy. Además, esas leucemias entre los primeros sujetos se produjeron después de 1958 más que durante el primer periodo (1950-1958), cuando los grupos expuestos mostraron el máximo exceso. Hay, sin embargo, un informe que parece indicar un aumento de la incidencia de leucemia entre los primeros sujetos (18, 19). Sin embargo, hay algunas incertidumbres en los datos: 1) los datos están basados en los poseedores de una cartilla de bomba A, que reciben atención médica gratuita, por lo que esos datos tienden a incluir más casos de leucemia; 2) la población expuesta se estimó sobre la base de 3 encuestas transversales realizadas entre 1950 y 1974, sin tener en cuenta las migraciones. Por otra parte, los datos de la RERF están basados en una cohorte bien definida, pero el número de primeros sujetos de esa cohorte es pequeño.

12. Con respecto a las enfermedades del tejido linfático y hematopoyético distintas de la leucemia, un estudio de los casos de la incidencia registrada hasta 1965 indicaba un aumento de linfomas malignos en supervivientes de Hiroshima expuestos a 1 Gy (100 rad) o más (20). Sin embargo, los resultados de un reciente análisis de la mortalidad (1950-1978) no parecen indicar ningún exceso de linfoma maligno en la misma cohorte (13). Se requiere un estudio catamnésico basado en el examen anatomopatológico. Un exceso de riesgo de mieloma múltiple en el grupo de dosis altas se observó por primera vez 20 años después de la exposición, tanto en Hiroshima como en Nagasaki (13, 21). El riesgo relativo de anemia aplásica ha resultado 1,8 veces mayor en los supervivientes con 0,01 Gy (1 rad) o más que en los que recibieron dosis de menos de 0,01 Gy durante el periodo de tiempo que va desde 1950 hasta 1967. Sin embargo, este aumento no resultó significativo desde el punto de vista estadístico (22).

Tumores sólidos malignos (véase también el Anexo 7)

13. Los análisis de mortalidad basados en la muestra del Estudio sobre duración de la vida (1950-1978) han mostrado un exceso significativo de defunciones causadas por tumores sólidos malignos, pero ningún aumento del riesgo debido a otras causas de defunción, por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, cardiopatías o tuberculosis (13). Los riesgos relativos (≥ 2 contra 0 Gy) para diversos tumores malignos, que se muestran en la Figura 4 con sus intervalos de confianza del 90%, varían considerablemente según su localización. Es evidente un aumento

FIG. 4. RIESGO RELATIVO E INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 90% PARA DETERMINADAS LOCALIZACIONES DE CANCER, 1950-1978^a
(≥ 2 Gy CONTRA 0 Gy)



^a Reproducido, con autorización, de Kato y Schull (13).

significativo respecto a leucemia, cáncer del pulmón, de la mama y del estómago y mieloma múltiple. Cuando se amplía la observación para incluir datos sobre incidencia de cáncer, el riesgo relativo resulta también significativo para el cáncer del tiroides (23). Asimismo se indica, aunque todavía no se ha confirmado, que hay un aumento de riesgo de cáncer de esófago (2, 13), colon (13), tracto urinario (2, 13) y glándulas salivales (24). No es todavía evidente ningún aumento de mortalidad por cáncer del páncreas, del recto o del útero (13). Otros estudios sobre la misma población fija no han mostrado ningún aumento del cáncer del hígado (25), de los ovarios (26) o de la próstata (27), ni de los tumores intracraneales (28) o del osteosarcoma (29).

14. Sin embargo, como se indica en la Figura 4, en la mayoría de los casos los riesgos relativos para los distintos órganos no difieren significativamente entre sí en cuanto al nivel de mortalidad. Como es de suponer que el riesgo aumente en el futuro a medida que la cohorte envejezca, deberá organizarse una estrecha vigilancia ulterior antes de poder sacar conclusión alguna sobre diferencias en el riesgo de carcinogénesis según la localización. Además, los datos sobre incidencia parecen indicar que los tejidos de la mama y del tiroides son especialmente sensibles a la acción carcinogénica de las radiaciones ionizantes.

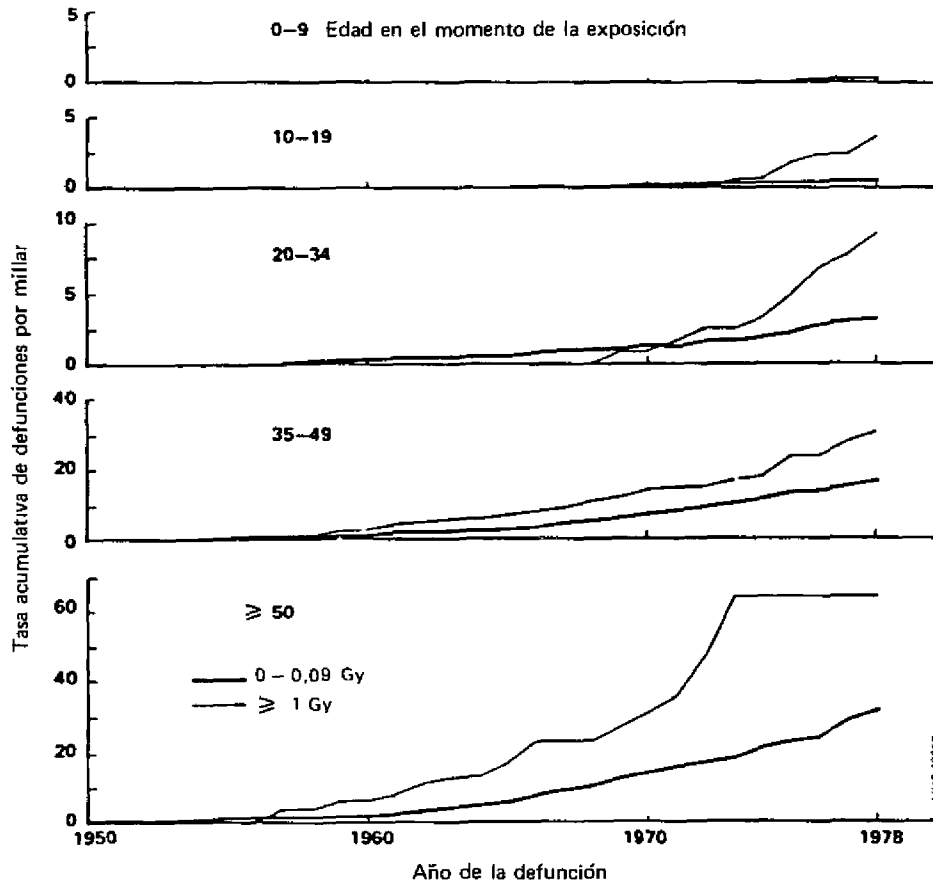
15. Las tasas de defunción por todos los tumores malignos aumentan con la dosis, tanto en Hiroshima como en Nagasaki, pero el aumento con la dosis no es tan grande en Nagasaki como en Hiroshima. Anteriormente se atribuyó este hecho a la diferencia entre esas ciudades con respecto a la exposición a los neutrones y a la mayor eficacia biológica de éstos (en comparación con los rayos gamma).

16. Si los individuos expuestos recibieron una mezcla de neutrones y rayos gamma, es imposible estimar por separado la respuesta a la dosis de neutrones y a la de rayos gamma, salvo por métodos estadísticos. Pero, hasta ahora, en los análisis basados en la T65D esos métodos no han distinguido entre los tres modelos básicos, es decir, lineal para los rayos gamma y los neutrones a la vez, lineal-cuadrático para los rayos gamma y lineal para los neutrones, y cuadrático para los rayos gamma y lineal para los neutrones. La EBR (eficacia biológica relativa) estimada de los neutrones, basada en el modelo lineal para los neutrones y los rayos gamma a la vez, osciló entre 2 y 10 según la localización (30). (Con la nueva dosimetría esos análisis quedarán sin duda anticuados.)

17. Los cánceres inducidos por las radiaciones aparecen después de un periodo de latencia. Como ya se ha dicho, los casos de leucemia empezaron a aparecer unos 3 años después del momento de la exposición, alcanzaron su máximo nivel a los 6 ó 7 años y actualmente han disminuido hasta llegar casi al nivel de control. Además, la duración del periodo de latencia parece disminuir con las dosis (12, 13). Las neoplasias malignas distintas de la leucemia muestran periodos de latencia que varían con el tiempo. Por ejemplo, en la Figura 5, las tasas acumulativas de defunción por año para el cáncer del pulmón se presentan agrupadas por la edad EME para las personas con ≥ 1 Gy y para las personas con 0 Gy. Los cánceres inducidos por las radiaciones no se manifiestan hasta que se alcanza la edad EME usual de aparición del cáncer. Aun para las personas que ya habían alcanzado esa edad EME el periodo de latencia más corto es de 10-15 años, y no se ha observado ninguna reducción del periodo de latencia en el grupo de dosis altas.

Anexo 5

FIG. 5. TASA ACUMULATIVA DE DEFUNCIONES POR CANCER DEL PULMON, POR MILLARES EN FUNCION DE LA EDAD EN EL MOMENTO DE LA EXPLOSION, 1950-1978^a



^a Reproducido, con autorización, de Kato y Schull (13).

18. La precedente observación epidemiológica apoya firmemente la teoría según la cual los tumores sólidos no se desarrollan como resultado de las radiaciones únicamente, sino más bien como resultado de un proceso en dos o más etapas. En este proceso las radiaciones actúan como factor de iniciación, pero el tumor no se forma hasta que interviene como promotor otro factor carcinogénico, por ejemplo el hábito de fumar. En el caso de la leucemia, la sensibilidad a las radiaciones es grande y la enfermedad parece desarrollarse sin la acción de un promotor. Para la leucemia, el periodo de latencia puede depender de la dosis. Esa teoría, aunque demasiado simplificada, es útil como hipótesis de trabajo (13).

19. El Cuadro 2 muestra, por localización y ciudad, la evolución en el tiempo del riesgo absoluto, midiéndose el riesgo en términos de exceso de defunciones por 10 000 personas-años por gray (=1 millón de personas-años por rad), según la hipótesis lineal. El riesgo absoluto para la leucemia ha seguido disminuyendo desde el punto máximo alcanzado en 1950-1954 hasta 1975-1978, cuando sólo se observa un exceso en Hiroshima. El exceso de otros cánceres distintos de la leucemia ha aumentado gradualmente a partir de 1960 aproximadamente y, en promedio de todos los periodos, el riesgo absoluto de esos cánceres excede actualmente al de la leucemia. Ese riesgo es mayor en Hiroshima que en Nagasaki, pero en el periodo de tiempo más reciente Nagasaki muestra un riesgo absoluto mucho mayor que en ningún periodo de tiempo precedente (13).

20. Es posible que ciertos factores como la edad EME, la edad alcanzada, el sexo y la exposición a otros agentes como el humo de tabaco, las hormonas, etc. modifiquen el proceso de carcinogénesis por irradiación. El riesgo absoluto de cáncer distinto de la leucemia figura en el

CUADRO 2.^a RIESGO ABSOLUTO (EXCESO DE DEFINICIONES POR 10 000 PERSONAS-AÑOS POR Gy)^b POR PERIODO Y CIUDAD (HIROSHIMA Y NAGASAKI) PARA LA LEUCEMIA, LOS CÁNCERES DEL ESTÓMAGO, DEL PULMÓN, DE LA MAMA Y DEL COLÓN Y PARA EL TOTAL DE LOCALIZACIONES DE CÁNCER

Neoplasia maligna	Ciudad	Periodo									
		Total: 1950-1978	1950-1954	1955-1958	1959-1962	1963-1966	1967-1970	1971-1974	1975-1978		
Leucemia	H	2,12(1,91, 2,34) ^c	4,10	3,55	1,27	1,49	1,72	0,80	0,96		
	N	1,27(1,05, 1,49)	4,50	0,34	2,49	0,20	0,44	-0,13	-0,21		
Todos los cánceres (excepto leucemia)	H	4,32(3,28, 5,36)	1,05	0,11	4,02	4,93	4,70	6,28	12,80		
	N	1,27(0,19, 2,36)	2,39	-0,55	0,44	0,36	1,13	0,75	4,74		
Cáncer del estómago	H	1,01(0,35, 1,66)	0,03	-0,23	1,41	1,76	1,64	1,19	1,92		
	N	0,48(-0,15, 1,12)	2,06	-0,20	-0,94	0,39	0,31	0,20	1,26		
Cáncer del pulmón	H	0,83(0,50, 1,16)	-0,06	0,58	0,08	0,75	0,93	1,34	3,10		
	N	0,34(-0,04, 0,72)	-0,14	-0,10	0,72	0,64	-0,23	-0,28	1,93		
Cáncer de la mama	H	0,70(0,40, 0,99)	-0,00	-0,02	-0,16	1,21	1,80	-0,33	2,91		
	N	0,23(-0,10, 0,57)	-0,03	0,20	-0,45	-0,00	1,65	-0,09	0,57		
Cáncer del colon	H	0,45(0,26, 0,65)	-0,13	-0,10	0,03	0,56	0,98	-0,19	2,73		
	N	0,09(-0,08, 0,26)	-0,04	-0,06		0,01	0,45	-0,39	0,67		

^a Reproducido, con autorización, de Kato y Schull (13).

^b 10⁴ personas-años por Gy = 10⁶ personas-años por rad.

^c Intervalos de confianza del 90% entre paréntesis.

Anexo 5

Cuadro 3, por edad EME y por edad al morir. Para una edad de defunción fija, el riesgo absoluto es manifiestamente mayor para las personas que eran más jóvenes en el momento de la exposición. Debe mencionarse también que el riesgo absoluto aumenta con la edad de defunción dentro de una cohorte con la misma edad EME (13). Esta última observación abona el modelo de riesgo relativo más que el modelo del riesgo absoluto como base para la proyección de cáncer inducido por las radiaciones para periodos que abarcan toda la vida, como se representa esquemática-

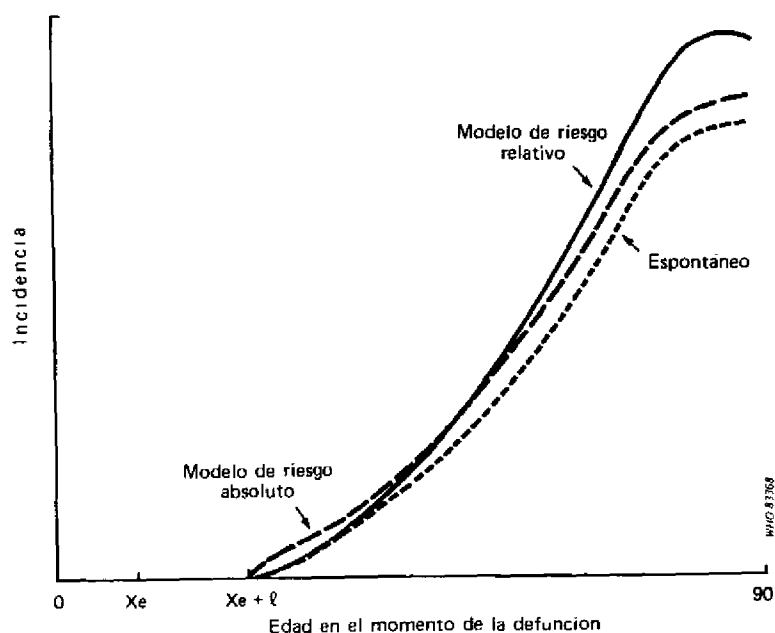
CUADRO 3. RIESGO ABSOLUTO PARA TODOS LOS TIPOS DE CANCER, EXCEPTO LEUCEMIA, POR EDAD EME (EXCESO DE DEFUNCIONES POR 10 000 PERSONAS-AÑOS POR Gy) 1950-1978^a

Edad en el momento de la explosión (años)	Edad al morir (años)					
	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
<10	1,2	4,4	13,4	-	-	-
10-19	0,02	1,7	4,7	20,8	-	-
20-34	-	1,3	1,8	7,9	11,1	-
35-49	-	-	1,0	-0,5	2,8	15,7
≥50	-	-	-	17,5	3,5	13,0

^a Reproducido, con autorización, de Kato y Schull (13).

mente en la Figura 6 (7). Esas observaciones son ciertas en general para determinadas localizaciones del cáncer, tales como el pulmón o el estómago, pero no para el cáncer de la mama. No se ha observado ningún exceso en la incidencia del cáncer de la mama en las personas que tenían 40-49 años de edad EME, y hasta ahora se ha observado muy poco exceso en las personas que tenían menos de 10 años EME, lo que sugiere la posibilidad de una interacción entre las radiaciones y los factores hormonales (31). Con respecto a las diferencias por sexo, se ha observado que el riesgo relativo de cáncer del tiroides es mayor en las hembras que en los varones (23, 26).

FIG. 6. VARIACIONES, DURANTE EL TIEMPO DE VIDA, DE LA TASA DE DEFUNCIONES POR CANCER INDUCIDO POR LAS RADIACIONES: COMPARACION ENTRE LOS MODELOS DE RIESGO ABSOLUTO Y RELATIVO^a



^a Basado en datos de National Academy of Sciences (7).

21. No es seguro que existan interacciones entre otros factores carcinogénicos y las radiaciones. Con el fin de estudiar esa cuestión respecto al hábito de fumar, se han examinado por separado las curvas de dosis-respuesta para fumadores y no fumadores. En la inducción del cáncer del pulmón el efecto del hábito de fumar parece sumarse al de las radiaciones (13). Los resultados del estudio controlado de enfermas con cáncer de la mama sugieren también una relación aditiva entre diversos factores de riesgo para el cáncer de la mama (primiparidad, edad, número de hijos) y las radiaciones (32). Sin embargo, como ese estudio versó sobre un número muy pequeño de casos, actualmente está en marcha un estudio controlado en mayor escala.

22. Como índice de la magnitud del efecto de las radiaciones, se ha estimado la proporción de defunciones por cáncer causadas en la cohorte por las radiaciones en el periodo 1950-1978, partiendo del supuesto de que la curva de dosis-respuesta es lineal (13). Aunque la leucemia inducida por las radiaciones representa el 50,4% de las 179 defunciones por leucemia registradas en la cohorte, se estima que sólo el 3,4% del total de 4575 defunciones por tumores malignos distintos de la leucemia fueron inducidas por las radiaciones. Por localización, la proporción de cánceres relacionados con las radiaciones va desde un 2,2% para el cáncer del estómago hasta un 28,5% para el mieloma múltiple.

Efectos teratogénicos (véase también el Anexo 9)

23. La exposición a las radiaciones in utero ha tenido marcados efectos en el crecimiento y el desarrollo. La observación más notable ha sido el aumento de los casos de cabeza pequeña en niños expuestos a cantidades importantes de radiaciones, en particular durante las primeras 17 semanas de gestación (Cuadro 4).

CUADRO 4. FRECUENCIA ABSOLUTA Y PORCENTAJE DE CASOS DE CIRCUNFERENCIA CRANEAL PEQUEÑA POR EDAD GESTACIONAL Y EXPOSICION^a

Dosis (rad)	Edad gestacional (semanas)					
	Hiroshima				Nagasaki	
	0-17		≥ 18		0-17	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0-9	4(1) ^b /63	6	4/65	6	0/1	-
10-19	6(1) ^b /54	11	0/44	-	0/7	-
20-29	6/24	25	1/14	7	0/5	-
30-39	4/8	50	0/10	-	2/4	50
40-49	3/11	27	0/6	-	0/6	-
50-99	9(2) ^b /20	45	2/24	8	0/9	-
100-149	2/4	50	0/10	-	0/2	-
≥ 150	5(5) ^b /13	38	1(1) ^b /8	13	8(3) ^b /9	89
					2(1) ^b /9	22

^a Reproducido, con autorización, de Miller y Blot (33).

^b El número de los que padecían retraso mental se da entre paréntesis.

Anexo 5

24. En Hiroshima se ha observado un gradiente de radiaciones en cuanto a este efecto, pero en Nagasaki el efecto se ha producido únicamente en el sector de dosis muy altas. En esos estudios, la "cabeza pequeña" se ha definido como más de dos desviaciones típicas por debajo de la media de los testigos. En total, se han identificado unos 62 niños con cabeza pequeña, en 14 de los cuales parece observarse una inteligencia inferior a la normal (33). En Hiroshima, el riesgo de retraso mental aumentó con las dosis de exposición de más de 0,5 Gy (50 rad), mientras que en Nagasaki sólo se ha observado retraso mental en asociación con dosis de exposición muy altas (34).

25. Los niños expuestos a altas dosis in utero han mostrado una disminución considerable de la estatura (altura y peso) a la edad de 10 años, pero la tasa de crecimiento en los 7 años subsiguientes ha sido normal. Sin embargo, como no se efectuaron mediciones sistemáticas antes de la edad de 10 años, no se sabe a qué edad se produjo la disminución de la estatura (35).

26. También se ha observado un aumento considerable de la mortalidad infantil, en particular de las defunciones neonatales en niños muy expuestos (36). Sin embargo, no se observa ningún aumento de la mortalidad por leucemia y otros cánceres en el periodo 1945-1976 (36, 37). Como el número de sujetos es pequeño y no han alcanzado todavía la edad del cáncer, habría que seguir vigilando cuidadosamente esos casos.

Catarata

27. Entre los supervivientes a la bomba A se produjeron casos de catarata varios meses, y aun años, después de la exposición. Los casos graves surgieron en los primeros 10 meses, mientras que los casos leves o moderados necesitaron periodos de tiempo más largos para producirse (38). Se ha observado un pequeño número de cataratas bien desarrolladas, pero en general las lesiones han consistido en un brillo sedoso lenticular posterior o en pequeñas placas subcapsulares que no afectan a la visión (39). No hay pruebas de progresión de esas lesiones durante los años siguientes a su detección inicial. Un estudio de observación ulterior efectuado a mediados de los años sesenta confirmó la persistencia de las lesiones y demostró claramente una relación entre las radiaciones y la formación de placa subcapsular lenticular posterior (40, 41). No fue posible efectuar una evaluación cuantitativa de la dosis-respuesta dada la índole subjetiva de la técnica de examen del cristalino utilizada por los distintos investigadores que participaron en los estudios (7, 39, 40). Sin embargo, esos datos son coherentes con una relación sigmoidea dosis-respuesta (7, 39).

Enfermedades infecciosas

28. La mayoría de los estudios sobre una posible relación entre la exposición a las radiaciones y un aumento de los casos de trastornos infecciosos, inflamatorios o inmunológicos han dado resultados negativos (42). Sin embargo, los estudios han indicado la posibilidad de una reducción temporal de la respuesta de anticuerpos gripales en algunas personas expuestas in utero (43), y también de una mayor prevalencia de antígeno asociado a la hepatitis en el suero de personas muy expuestas en comparación con los testigos correspondientes (44). Los estudios preliminares aportan firmes indicios de depresión moderada de la proporción entre linfocitos T y B y de la sensibilidad de los linfocitos T a la fitohemaglutinina en las personas muy expuestas, en particular las de mayor edad (45).

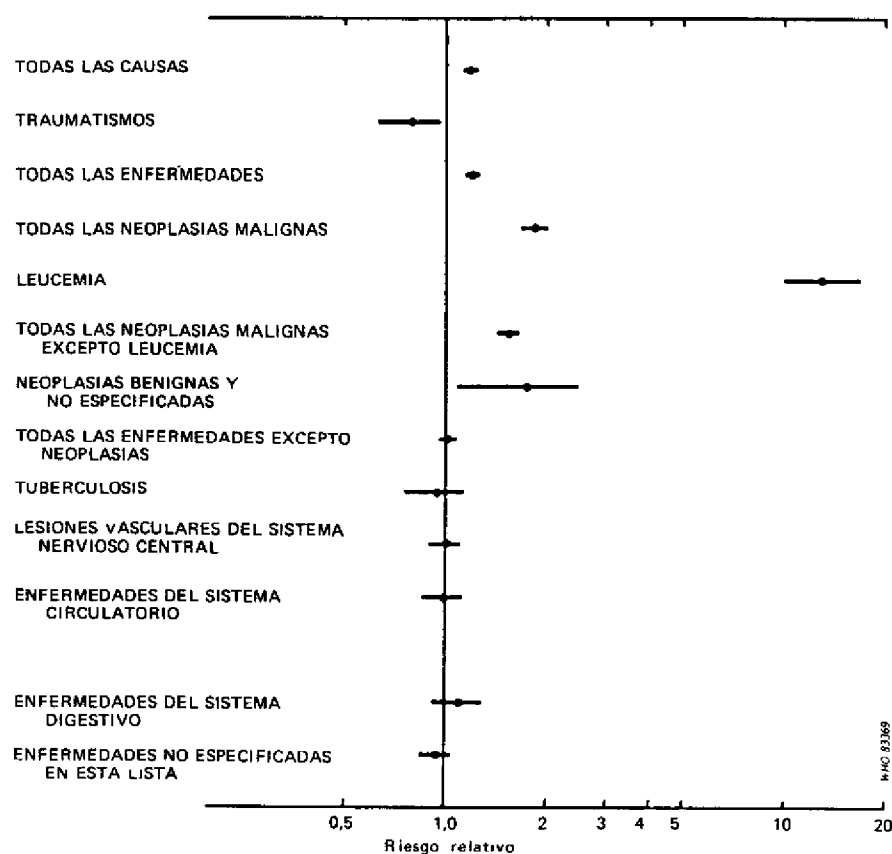
29. Recientemente se han iniciado en la RERF estudios inmunológicos intensivos en los que se utilizan técnicas modernas tales como la producción de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales, pero no se dispone todavía de resultados.

Envejecimiento

30. La hipótesis según la cual las radiaciones ionizantes aceleran el proceso natural de envejecimiento ha sido objeto de estudio desde los primeros años cincuenta. Los análisis más recientes de la mortalidad en la muestra del estudio sobre duración de la vida (1950-1978) confirmaron

una vez más las observaciones precedentes según las cuales no se registra ningún aumento de la mortalidad aparte del originado por neoplasias malignas (Fig. 7), y no hay prueba alguna de acortamiento de la vida, salvo por cáncer. Así pues, las observaciones efectuadas sobre la mortalidad no abonan la hipótesis de la aceleración del envejecimiento por las radiaciones. Las extensas observaciones clínicas efectuadas sobre los índices de envejecimiento, es decir, la edad fisiológica calculada como combinación lineal de ciertas pruebas relacionadas con la edad, tales como la agudeza o la capacidad de acomodación visual, etc., no han revelado relación alguna con la dosis de radiaciones (46). Se ha sugerido la posibilidad de que las radiaciones causen efectos de anormalidad capilar (47), pero las observaciones no fueron confirmadas en la vigilancia ulterior de los mismos individuos. Los estudios necrópsicos sobre modificaciones tisulares relacionadas con la edad no han revelado relación alguna con la dosis de radiaciones, con la excepción de ciertas alteraciones testiculares y de la proporción de colágeno en la piel y en la aorta (48).

FIG. 7. RIESGO RELATIVO E INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 80% PARA LAS CATEGORIAS PRINCIPALES DE CAUSAS DE DEFUNCION (≥ 2 Gy CONTRA 0 Gy)^a



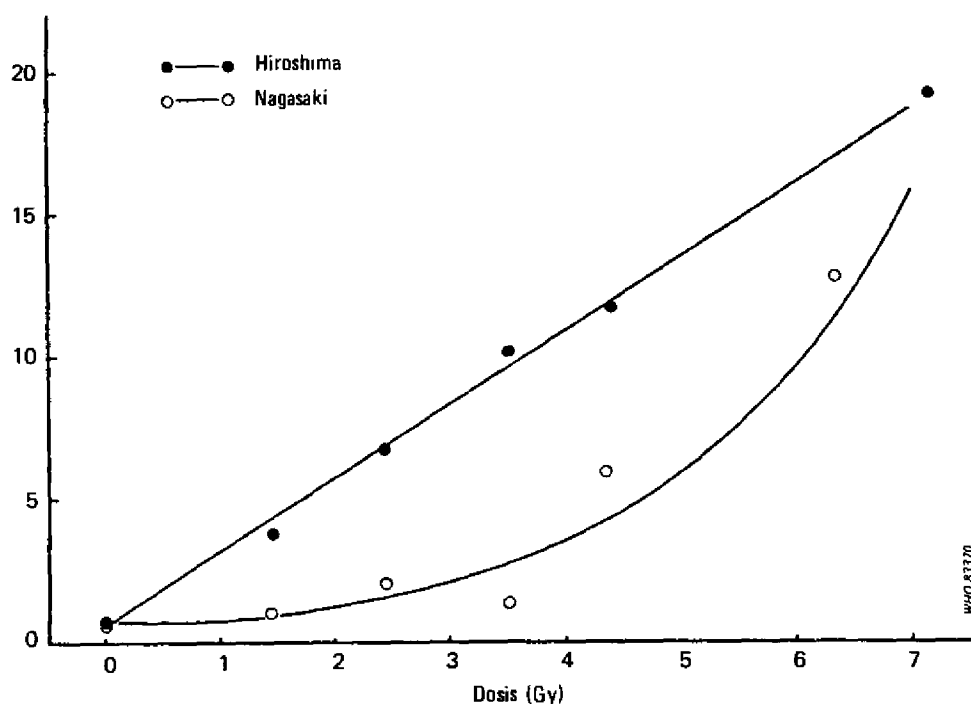
^a Basado en datos de Kato y cols. (17).

Anexo 5

Aberraciones cromosómicas

31. Los estudios de la ABCC mostraron un aumento significativo de aberraciones cromosómicas en los linfocitos de la sangre periférica de personas que habían estado expuestas a altas dosis de radiaciones in utero o en cualquier momento después de su nacimiento (49, 52). Los estudios cromosómicos efectuados a fines de los años sesenta indicaron que la frecuencia de células con aberraciones era mayor en personas que tenían más de 30 años EME que en las que tenían menos de 30 años EME (50, 51). Sin embargo, los estudios efectuados recientemente en la RERF no han confirmado las observaciones según las cuales la frecuencia de aparición de aberración cromosómica en los linfocitos guardaría relación con la edad EME (52). La frecuencia de células aberrantes y la frecuencia de aberraciones cromosómicas por célula aumentan con la dosis de radiaciones en ambas ciudades, pero en todos los niveles de dosis la frecuencia de células aberrantes es más alta en Hiroshima que en Nagasaki, según la dosimetría T65. El trazado de la relación dosis-respuesta en Hiroshima aparece lineal, mientras que en Nagasaki aparece no lineal, como puede verse en la Figura 8 (50, 52). Esta posible diferencia en las características de la dosis-respuesta entre las dos ciudades se ha atribuido al hecho de que en Hiroshima la exposición a los neutrones fue mayor que en Nagasaki, pero es posible que la revisión de las estimaciones de las dosis obligue a modificar esa conclusión.

FIG. 8. ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN EL ESTUDIO SOBRE SALUD DE LOS ADULTOS, POR EXPOSICION Y CIUDAD^a



^a Reproducido, con autorización, de Awa y cols. (52).

32. La mayoría de las aberraciones cromosómicas son del tipo de intercambio simétrico que han persistido durante más de 30 años en los linfocitos de la sangre periférica de las personas expuestas. En todos los niveles de dosis han predominado las translocaciones recíprocas. Los intercambios asimétricos constituyen aproximadamente un 20% de las aberraciones en el nivel de las dosis bajas, pero son relativamente menos comunes en los niveles de dosis más altas (50, 52). En los linfocitos de personas muy expuestas se han observado con frecuencia clones de células con idénticas aberraciones cromosómicas (51).

33. Los estudios cromosómicos preliminares efectuados por medio de técnicas de tinción en bandas parecen indicar que las aberraciones cromosómicas en los supervivientes expuestos son aun más frecuentes que las detectadas anteriormente por medio de las técnicas tradicionales (53). Ello se debe principalmente a una mejor detección de los diversos tipos de intercambios cromosómicos. La importancia clínica de las alteraciones cromosómicas sigue siendo incierta y hasta la fecha no ha sido posible vincular directamente ninguna de las lesiones cromosómicas asociadas a las radiaciones con la presencia de ningún trastorno médico específico. Sin embargo, la frecuencia de las aberraciones cromosómicas sigue guardando relación con la exposición a las radiaciones de la bomba A, aun actualmente, después de haber transcurrido tanto tiempo.

Fecundidad

34. Una importante observación negativa efectuada en el estudio de supervivientes de Hiroshima y Nagasaki es la ausencia de pruebas de disminución de la fecundidad tanto en las hembras como en los varones que estuvieron expuestos a radiaciones ionizantes in utero o en el periodo prepuberal (54, 55). La tasa de matrimonio es más baja entre las personas muy expuestas in utero que entre los individuos no expuestos o ligeramente expuestos. Sin embargo, no se ha observado ninguna relación sistemática entre la exposición a las radiaciones y los matrimonios sin hijos, el número de hijos o el intervalo entre el matrimonio y el primer hijo (56).

Efectos genéticos (véase también el Anexo 8)

35. Quizá los estudios más importantes entre los que han dado resultados negativos sean los relativos a los efectos genéticos de la exposición a la bomba A (4, 58, 59). En 70 000 abortos no se observaron efectos significativos de la exposición de los padres a las bombas A en el nacimiento de niños muertos, los defectos congénitos, la mortalidad infantil o las alteraciones del peso al nacer (54). Los primeros estudios sobre la proporción de hijos de uno u otro sexo hicieron pensar en ciertas modificaciones relacionadas con la exposición de los padres a las radiaciones, pero esos resultados no fueron confirmados en estudios ulteriores (57). Estudios subsiguientes no han podido mostrar ninguna relación entre la exposición de los padres y la mortalidad en la primera generación de descendientes (58).

36. Aunque no se han obtenido pruebas de una mayor incidencia de leucemia en los descendientes de personas expuestas a la bomba A, debe tenerse en cuenta que esos hijos están llegando actualmente a la edad en que la incidencia de cáncer es mayor; importa seguir vigilando este grupo de manera permanente. El hecho de que no se hayan detectado efectos médicos indeseables en la generación F_1 no demuestra que no haya habido efectos genéticos. Puede significar solamente que esos efectos son demasiado pequeños para poder detectarlos con los métodos de estudio empleados, o que la metodología aplicada no es apropiada. Por esta razón los estudios citogenéticos se hicieron extensivos a los individuos F_1 y se emprendió el Programa de Genética Bioquímica para investigar la posibilidad de un aumento de las mutaciones inducidas por las radiaciones a nivel molecular en los hijos de padres expuestos a la bomba A (59, 60).

37. Esos estudios, en los que se utilizan técnicas electroforéticas y cinéticas para investigar posibles mutaciones en los sistemas proteínicos del suero y de los hematíes, están actualmente en curso. Los resultados obtenidos hasta ahora no muestran ninguna relación con el estado de exposición de los padres, y se está considerando la posibilidad de emprender un estudio intensivo en el que se empleen técnicas más avanzadas, como la electroforesis bidimensional.

38. Recientemente, se ha calculado que el promedio de la dosis de duplicación de las mutaciones es de 1,56 Sv (156 rem) (61), sobre la base de los resultados de los mencionados estudios genéticos, es decir, 1) frecuencia de los diferentes desenlaces del embarazo en los primeros estudios genéticos (54) (mortinatalidad, defectos congénitos graves, defunciones durante la primera semana posnatal), 2) mortalidad de niños nacidos vivos (58); y 3) frecuencia de niños con aneuploidia cromosómica sexual (59).

Anexo 5

RESUMEN

39. En el Cuadro 5 se resumen sucintamente los efectos tardíos de las radiaciones de la bomba A observados hasta ahora. Esos efectos pueden dividirse en los tres tipos siguientes: 1) efectos en los que se ha comprobado una relación precisa con la exposición a la bomba A; 2) efectos en los que esa relación es dudosa o verosímil; y 3) efectos acerca de los cuales no se ha comprobado la existencia de ninguna relación. Los efectos de las radiaciones quedan limitados a un aumento de los tumores malignos, así como a un exceso de la incidencia de cataratas, pequeño tamaño de la cabeza y retraso mental entre las personas expuestas in utero, aberraciones cromosómicas y un retraso del crecimiento y el desarrollo que se produjeron en un periodo de tiempo relativamente corto después de la exposición a las radiaciones de la bomba A.

CUADRO 5. RESUMEN DE LAS OBSERVACIONES SOBRE LOS EFECTOS TARDIOS DE LAS RADIACIONES DE LA BOMBA ATOMICA

Aumento comprobado	Aumento posible	Ausencia de aumento
1. Tumor maligno: leucemia, cáncer del tiroides, de la mama, del pulmón y del estómago, mieloma múltiple	1. Tumor maligno: cáncer del esófago, del colon, de las glándulas salivales y del tracto urinario, linfoma maligno	1. Tumor maligno: leucemia linfática crónica, osteosarcoma
2. Opacidades del cristalino	2. Ciertos aspectos de inmunidad de base humoral y celular	2. Mortalidad por tumores no malignos
3. Aberraciones cromosómicas de los linfocitos		3. Aceleración del envejecimiento (incluidas las enfermedades cardiovasculares)
4. Pequeño tamaño de la cabeza y retraso mental en las personas expuestas <u>in utero</u>		4. Infecundidad
		5. Defectos congénitos o mortalidad en la generación F ₁

40. No hemos observado ninguna aceleración relacionada con las radiaciones de factores de envejecimiento inespecífico, ni supresión de la respuesta inmunitaria y la fecundidad, ni efectos genéticos. Sin embargo, esos resultados negativos no demuestran forzosamente la inexistencia de esa clase de efectos. Pueden significar que la magnitud de las muestras no era suficiente o que los índices de los efectos de las radiaciones aplicados no eran bastante sensibles.

41. Como ninguna de las entidades nosológicas estudiadas es atribuible exclusivamente a las radiaciones, ha sido necesario aplicar el criterio epidemiológico para investigar su posible relación con las radiaciones. Quiere decirse que siempre existe la posibilidad de que algún sesgo desconocido influya en los resultados. A ese respecto debe señalarse que la cohorte del estudio sobre duración de la vida está compuesta de supervivientes de la bomba A que residían en Hiroshima o Nagasaki cuando se levantó el censo de 1950. Dado que no se incluyó en esa cohorte a ninguna de las personas que fallecieron en el intervalo transcurrido entre la expo-

sición y el año 1950, es posible que se incluyera selectivamente a los supervivientes dotados de fuerte resistencia a las radiaciones, con lo que pueden haberse infravalorado los efectos (18, 62, 63). Se dispone, sin embargo, de listas (aunque incompletas) de supervivientes de la bomba A que fueron confeccionadas de varios meses hasta un año después del bombardeo (64, 65). También los datos relativos a esas personas son objeto de estudio, y se cree que los efectos de la selección son pequeños (17, 66, 67).

42. Por último, habida cuenta de que el riesgo de tumores malignos inducidos por las radiaciones, aparte de la leucemia, ha aumentado con la edad, y dado que las personas que eran jóvenes en el momento de la explosión y han mostrado los valores más elevados en cuanto a riesgo relativo y absoluto acaban de alcanzar la edad en que es más frecuente el cáncer, deberían proseguirse cuidadosamente las actividades a largo plazo de vigilancia de la cohorte. La importancia de la carcinogénesis por las radiaciones se resume brevemente en el Cuadro 6.

CUADRO 6. ESTIMACIONES DEL RIESGO DE CANCER PARA LOS SUPERVIVIENTES DE LA BOMBA A·
EADAES, SEXOS Y CIUDADES COMBINADOS

Neoplasia maligna	Intervalo de tiempo	Riesgo relativo ^a		Riesgo absoluto ^a (exceso de defunciones por millón persona-año-rad)	Referencia bibliográfica
		Tipo de datos	≥1 Gy		
Leucemia	1950-1978	Mortalidad	7,8 (6,1-10,0)	1,72 (1,57-1,87)	<u>13</u>
Cáncer del pulmón	1950-1978	Mortalidad	2,1 (1,7-2,5)	0,61 (0,37-0,86)	<u>13</u>
Cáncer del estómago	1950-1978	Mortalidad	1,2 (1,0-1,3)	0,79 (0,34-1,24)	<u>13</u>
Cáncer de la mama (hembras) ^b	1959-1978	Incidencia	4,0 (2,6-6,1)	3,30 (2,45-4,16)	<u>26</u>
Cáncer del tiroides ^b	1959-1978	Incidencia	3,2 (2,0-5,0)	1,32 (0,88-1,76)	<u>26</u>

^a Los intervalos de confianza del 80% para el riesgo relativo y del 90% para el riesgo absoluto se dan entre paréntesis.

^b Registro de tumores de Nagasaki (1959-1978).

BIBLIOGRAFIA

1. Oughterson, A. W. y Warren, S., ed., Medical effects of the atomic bomb in Japan. Nueva York, McGraw-Hill, 1956, págs. 447-458.
2. Beebe, G. W. y cols. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-74. Radiation research, 75: 138-201 (1978).
3. JNIIH-ABCC. Research plan for joint ABCC-JNIIH adult health study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC Technical Report 11-62, 1962.
4. Neel, J. V. y Schull, W. J., ed. The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington, DC, NAS-NRC Publication No. 461, 1956.
5. Kato, H. y Schull, W. J. Joint JNIIH-ABCC Life Span Study of children born to atomic bomb survivors. Research plan. ABCC Technical Report 04-60, 1960.

Anexo 5

6. Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas. Fuentes y efectos de la radiación ionizante. Nueva York, Naciones Unidas, 1977.
7. National Academy of Sciences. The effects on population of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, DC, National Academy Press, 1980 (BEIR III report).
8. Comisión Internacional de Protección Radiológica. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication No. 26, Oxford, Pergamon Press, 1977.
9. Loewe, W. E. y Mendelsohn, E. Revised estimates of dose at Hiroshima and Nagasaki, and possible consequences for radiation-induced leukemia. (Preliminary) Lawrence Livermore National Laboratory Report D 80-14, 1980.
10. Kerr, G. D. y cols. Tissue kerma vs distance relationships for initial nuclear radiation from the atomic bombs, Hiroshima and Nagasaki. En: US-Japan Joint Workshop for Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Proceedings of a Workshop held at Nagasaki, Japan, 16-17 February 1983. Hiroshima, Fundación para la Investigación de los Efectos de las Radiaciones, 1983.
11. Ishimaru, T. y cols. Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950 to 30 September 1966. Radiation research, 45: 216-233 (1971).
12. Ichimaru, M. y cols. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-71 by radiation dose, years after exposure, age and type of leukemia. Journal of radiation research, 19: 262-282 (1978).
13. Kato, H. y Schull, W. J. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-1978: Part I. Cancer mortality. Radiation research, 90: 395-432 (1982).
14. Ichimaru, M. e Ishimaru, T. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. D. Leukemia and related disorders. Journal of radiation research, 16 (Suppl.): 89-96 (1975).
15. Ishimaru, T. y cols. Incidence of leukemia among atomic bomb survivors in relation to neutron and gamma dose, Hiroshima and Nagasaki, 1950-71. Radiation research, 77: 377-394 (1979).
16. Court Brown, W. M. y Doll, R. Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Londres, H.M.S.O., 1957 (Medical Research Council Special Reports Series, No. 295).
17. Kato, H. y cols. Studies of the mortality of A-bomb survivors. Report 7. Mortality, 1950-1978: Part II. Mortality from causes other than cancer and mortality in early entrants. Radiation research, 91: 243-264 (1982).
18. Rotblat, J. The puzzle of absent effects. New Scientist, 25 de agosto de 1977, págs. 475-476.
19. Hirose, F. Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima, 1946-1967. Acta haematologica japonica, págs. 765-771 (1968).
20. Nishiyama, H. y cols. Malignant lymphoma and multiple myeloma in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1945-65. Cancer, 32: 1301-1309 (1973).
21. Ichimaru, M. y cols. Multiple myeloma among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-76. New England journal of medicine, 301: 439-440 (1979).

22. Ichimaru, M. y cols. Aplastic anemia in Hiroshima and Nagasaki with special reference to incidence in atomic bomb survivors. Radiation research, 49: 461-472 (1972).
23. Parker, L. N. y cols. Thyroid carcinoma diagnosed between 13 and 26 years after exposure to atomic radiation: a survey of the JNIIH-ABCC Adult Health Study population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. Annals of internal medicine, 8: 600-604 (1974).
24. Belsky, J. L. y cols. Salivary gland neoplasms following atomic radiation. Additional cases and reanalysis of combined data in a fixed population, 1957-1970. Cancer, 35: 555-559 (1975).
25. Asano, M. y cols. Primary liver carcinoma and liver cirrhosis in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1961-75, with special reference to HBs antigen. RERF Technical Report 9-81, 1981.
26. Wakabayashi, T. y cols. Studies of the mortality of A-bomb survivors, Report 7, Part III. Incidence of cancer in 1959-1978, based on the tumor registry, Nagasaki. Radiation research, 93: 112-146 (1983).
27. Bean, M. A. y cols. Prostatic carcinoma at autopsy in Hiroshima and Nagasaki. 1. Prevalence and relation to radiation. Cancer, 32: 498-506 (1973).
28. Pinkston, J. A. y cols. Cancer of the head and neck in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1957-76. RERF Technical Report 6-80, 1980.
29. Yamamoto, T. y Wakabayashi, T. Bone tumors among the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. Acta pathologica japonica, 19: 201-202 (1969).
30. Fujita, S. y cols. RBE of neutrons in cancer mortality among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-79. RERF Technical Report 9-80, 1980.
31. Tokunaga, M. y cols. Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1974. Journal of the National Cancer Institute, 62: 1347-1359 (1979).
32. Nakamura, K. y cols. Epidemiologic study of breast cancer in A-bomb survivors. ABCC Technical Report 9-77, 1977.
33. Miller, R. W. y Blot, W. J. Small head size after in utero exposure to atomic radiation. Lancet, 2: 784-787 (1972).
34. Blot, W. J. y Miller, R. W. Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. Radiology, 106: 617-619 (1973).
35. Wood, J. W. y cols. The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. American journal of public health, 57: 1374-1380 (1967).
36. Kato, H. Mortality of in utero children exposed to the A-bomb and of offspring of A-bomb survivors. En: Late biological effects of ionizing radiation. Viena, Organismo Internacional de Energía Atómica, 1978, Vol. I, págs. 49-60.
37. Jablon, S. y Kato, H. Childhood cancer in relation to parental exposure to atomic bomb radiation. Lancet, 2: 1000-1003 (1970).
38. Tokunaga, T. The latent period of A-bomb cataracts. Journal of the Hiroshima Medical Association, 15: 891 (1962).
39. Dodo, T. A review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. H. Cataracts. Journal of radiation research, 16 (Suppl.): 132-137 (1975).

Anexo 5

40. Miller, R. J. y cols. Lens findings in atomic bomb survivors. A review of major ophthalmic surveys at the Atomic Bomb Casualty Commission (1949-1962). Archives of Ophthalmology, 78: 697-704 (1967).
41. Nefzger, M. D. y cols. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki 1963-64. American journal of epidemiology, 89: 129-138 (1969).
42. Finch, S. C. A review of immunologic and infectious disease studies at ABCC-RERF. RERF Technical Report 22-79, 1979.
43. Kanamitsu, M. y cols. Serologic response of atomic bomb survivors following Asian influenza vaccination. Japanese journal of medical science and biology, 19: 73-84 (1966).
44. Kato, H. y cols. The relationship of HBs antigen and antibody to atomic bomb radiation in the Adult Health Study sample, 1975-77. RERF Technical Report 13-80, 1980.
45. Yamakido, M. y cols. Immunological status of atomic bomb survivors with special reference to T cells, B cells and PHA response. En: The 2nd Radiation Biology Center International Symposium. Perspectives in the Modification of the Rate of Aging. 30 de agosto - 1 de septiembre de 1978, Kyoto, pág. 24.
46. Belsky, J. L. y cols. Aging studies in atomic bomb survivors. RERF Technical Report 11-78, 1978.
47. Tsuya, A. y cols. Capillary microscopic observation on the superficial minute vessels of atomic bomb survivors, 1956-57. Radiation research, 46: 199-216 (1971).
48. Anderson, R. E. Aging in atomic bomb survivors. Archives of pathology, 79: 1-6 (1965).
49. Bloom, A. D. y cols. Cytogenetics of the in utero exposed subjects, Hiroshima and Nagasaki. Lancet, 2: 10-12 (1968).
50. Awa, A. A. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. G. Chromosome aberrations in somatic cells. Journal of radiation research, 16 (Supl.): 122-131 (1975).
51. Bloom, A. D. y cols. Chromosome aberrations in leukocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Lancet, 2: 802-805 (1967).
52. Awa, A. A. y cols. Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. Journal of radiation research, 19: 126-140 (1978).
53. Sofuni, T. y cols. A cytogenetic study of Hiroshima atomic bomb survivors. En: Evans, H. J & Lloyd, D. C., ed. Mutagen-induced chromosome damage in man. Edimburgo, Edinburgh University Press, 1978, págs. 108-114.
54. Blot, W. J. y Sawada, H. Fertility among female survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. American journal of human genetics, 24: 613-622 (1972).
55. Blot, W. J. y cols. Reproductive potential of males exposed in utero or prepubertally to atomic radiation. ABCC TR 39-72, 1972.
56. Blot, W. J. y cols. Frequency of marriage and live births among survivors prenatally exposed to the atomic bomb. American journal of epidemiology, 102: 128-136 (1975).

57. Schull, W. J. y cols. Some further observation on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. American journal of human genetics, 18: 328-338 (1966).
58. Neel, J. V. y cols. Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. Genetics, 76: 311-326 (1974).
59. Awa, A. A. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors, B. Genetic effects. 2. Cytogenetic study. Journal of radiation research, 16 (Supl.): 75-81 (1975).
60. Neel, J. V. y cols. A consideration of two biochemical approaches to monitoring human populations for a change in germ cell mutation rates. RERF Technical Report 4-77, 1977.
61. Schull, W. J. y cols. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. Science, 213: 1220-1227 (1981).
62. Stewart, A. M. The carcinogenic effects of low-level radiation. A reappraisal of epidemiologists methods and observations. Health physics, 24: 223-240 (1973).
63. Kneale, G. W. y Stewart, A. M. Pre-cancers and liability to other diseases. British journal of cancer, 37: 448-457 (1978).
64. Tachikawa, K. y Kato, H. Mortality among atomic bomb survivors, October 1945 - September 1964. ABCC Technical Report 6-69, 1969.
65. Tachikawa, K. Mortality follow-up of Shirabe 1945 Nagasaki questionnaire sample, 1945-66. ABCC Technical Report 17-71, 1971.
66. Beebe, G. W. y Land, C. E. The hypothesis of radiation-accelerated aging and the mortality of Japanese A-bomb victims. En: Late biological effects of ionizing radiation. Viena, Organismo Internacional de Energía Atómica, 13-17 de marzo de 1978, Vol. 1, págs. 3-27.
67. Beebe, G. W. Review and commentary. The atomic bomb survivors and the problem of low-dose radiation effects. American journal of epidemiology, 114: 761-783 (1981).