Riesgos biológicos comparados de los contaminantes químicos y de las radiaciones

por Ramendra Nath Mukherjee

Al tratar de los riesgos biológicos de las radiaciones ionizantes y de los productos químicos, uno de los requisitos previos más esenciales es enunciar claramente el contexto real y los correspondientes criterios específicos para poder evaluar los problemas en su verdadera perspectiva. Se sabe que tanto las radiaciones ionizantes como muchos productos químicos son peligrosos para la salud del hombre y de otros organismos. Además, la producción de efectos biológicos por ambas categorías de agentes responde a una determinada curva dosisefecto.

Esto permite predecir que al reducir en lo posible la exposición disminuirán marcadamente o desaparecerán por completo sus efectos perjudiciales. Por consiguiente, un requisito esencial del empleo de las radiaciones y de los productos químicos para ciertos fines que se estimen beneficiosos debería ser la elaboración de un programa eficaz de protección. El principio fundamental de ese programa debiera ser el de evitar la exposición innecesaria de las personas y de minimizar cualquier exposición inevitable ya sea de los trabajadores o del público en general. Además, otro requisito consistiría en que las exposiciones necesarias no excediesen de ciertos límites prefijados. Este principio se basa en la posibilidad de que incluso la exposición más baja puede entrañar algún riesgo, que cualquier riesgo debe estar justificado por las circunstancias, y que dicho riesgo debe limitarse siempre a un nivel adecuadamente bajo. Este concepto es vital y esencial en todas las actividades encaminadas a controlar la emisión de todo agente peligroso.

Las aplicaciones pacíficas de las radiaciones están adecuadamente complementadas por tales programas de protección de la salud. Es realmente alentador recordar que hace ya unos 35 años cuando el primer reactor nuclear alcanzó criticidad, se poseían conocimientos básicos gracias a varias décadas de trabajos de análisis detallado de los tipos de efectos perjudiciales resultante de las radiaciones y de estudios sobre la frecuencia de la inducción de tales efectos por una radioexposición dada. La Comisión Internacional de Protección contra las Radiaciones (CIPR) fue creada ya en aquel tiempo con normas recomendadas de directrices y de dosis límite para la exposición.

En pronunciado contraste con los usos pacíficos de la industria nuclear y de la generación nucleoeléctrica, actividades que se han desarrollado con gran prudencia desde su iniciación, poco se ha hecho desde un principio por comprender adecuadamente los riesgos que entrañan los productos químicos tóxicos liberados en la atmósfera por las centrales alimentadas con combustibles fósiles y por otras instalaciones de las industrias químicas y petroquímicas. Solo en el último decenio se ha observado un creciente despertar de la conciencia del peligro en el plano mundial, desplegándose en consecuencia esfuerzos por proteger al hombre y su medio ambiente contra los efectos nocivos de los contaminantes químicos ambientales resultantes de determinadas actividades humanas.

El Dr. Mukherjee es funcionario de la Sección de Radiobiología y de Investigaciones Ambientales relacionadas con la Salud, de la División de Ciencias Biológicas. Las opiniones expresadas en este artículo son las del autor y no reflejan necesariamente las del OIEA.

La Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente, celebrada en Estocolmo en 1972, y la subsiguiente creación de un organismo especializado, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), son testimonio de la preocupación cada vez más viva por conservar un medio ambiente limpio y viable. Simultáneamente, varias asociaciones científicas nacionales, regionales e interregionales, han empezado a identificar, vigilar y luchar contra la posible y continua exposición del hombre a sustancias tóxicas y nocivas. Para apreciar la magnitud del problema de la exposición del hombre a los contaminantes químicos ecológicos basta saber que solo en los Estados Unidos se producen y utilizan alrededor de 500 000 a 600 000 productos químicos (el número aumenta a un ritmo anual de unos 500). Cifras análogas podrían señalarse para otras regiones industrializadas.

En el presente artículo se estudiarán los riesgos biológicos comparados de los contaminantes químicos y de las radiaciones, clasificados en los siguientes epígrafes: i) origen y abundancia relativa en el medio ambiente; ii) mecanismo de acción para los efectos biológicos: iii) consecuencias sobre la salud y el medio ambiente humano; y iv) estado actual de la reglamentación vigente y propuesta, y de las medidas para proteger la salud humana contra esos contaminantes.

CONTAMINANTES QUÍMICOS AMBIENTALES DE IMPORTANCIA SANITARIA

La primera alteración desfavorable del medio ambiente natural resultante de las propias actividades del hombre tuvo lugar cuando éste aprendió a encender el fuego. Desde entonces, los productos de combustión continúan dispersándose en la atmósfera y contaminando el medio ambiente. La revolución industrial, hace un par de siglos, significó un momento importante en la historia de la contaminación ambiental. Simultáneamente, con el uso creciente del carbón y otros combustibles fósiles en numerosos procesos industriales para hacer frente a las crecientes necesidades fruto de la urbanización y del aumento del nivel de vida, la tasa de contaminación del medio ambiente aumentó de modo espectacular.

Cuadro 1: Productos químicos orgánicos sintéticos (en millones de libras anuales)

	1938	1958	1966	1980 (estimación)
Plásticos	130	4 500	13 585	75 000
Caucho sintético	5	2 200	3 929	10 000
Agente activos superficiales	_	1 355	3 321	8 500
Insecticidas y productos químicos agrícolas (excluidos los fertilizantes)	8	540	1 013	6 350

Fuente: Informe de la Comisión Arancelaria de los Estados Unidos.

El Cuadro 1 indica el crecimiento de la producción de algunos productos químicos característicos en los Estados Unidos. Un aspecto interesante de esta abundancia es el hecho de que actualmente se hallan registrados en el Departamento de Agricultura más de 55 000 fórmulas de pesticidas. La Administración de Alimentos y Drogas (AAD), que está obligada por la legislación en los Estados Unidos a certificar la inocuidad de los pesticidas y de los aditivos a los alimentos, recibe por término medio una nueva petición cada día laborable a lo largo del año. Una situación análoga se observa en otros países industrializados, con algunas variaciones en cuanto a detalles y cantidades. Las industrias químicas y petroquímicas

descargan en la atmósfera en forma de efluentes grandes cantidades de sustancias tóxicas y nocivas. La población humana de cualquier parte del globo y más que nadie los trabajadores de eses industrias, están sometidos a una exposición crónica y a los consiguientes riesgos sanitarios.

Cuadro 2: Pronóstico del porcentaje de energía nucleoeléctrica en la capacidad eléctrica instalada total (en miles de MW)

	1976	1977	1980	1985	1990	2000
Generación eléctrica	1 700	1 800	2 200	2 800-3 000	3 600–3 900	5 900–6 600
Generación nucleoeléctrica	85	95	170	300-400	500-700	1 300–2 000
Porcentaje de la generación nucleoeléctrica	5	5,3	8	11–13	14–18	22–30

Fuente: Informe anual del OIEA para 1977.

El Cuadro 2 ilustra las tendencias de las respectivas proporciones de las fuentes energéticas estimadas hasta el final del presente siglo. Se cree que dos de estas fuentes, a saber, las constituidas por combustibles fósiles y la nuclear, plantean problemas de salubridad ecológica. La combustión de recursos fósiles origina graves problemas de contaminación atmosferica. Las fuentes nucleares, aunque en potencia sean contaminantes radiactivos, presentan desde hace más de tres decenios un buen historial en materia de limpieza y seguridad, gracias a los perfeccionamientos continuos de las tecnologías, así como a una vigilancia y monitoraje rigurosos durante las operaciones.

El carbón, el petróleo y otros recursos energéticos fósiles contaminan el medio ambiente con óxidos de azufre y otras sustancias que contienen este elemento. Entre los contaminantes que entran en la atmósfera como resultado del funcionamiento de centrales tradicionales figuran las partículas carbonosas y cantidades excesivas de cenizas volantes, anhídrido carbónico, y algunos metales pesados, como el mercurio. Las fábricas de productos químocos y petroquímicos de caucho, plásticos, pesticidas, colorantes para textiles continúan sobrecargando el medio ambiente con una enorme cantidad de nocivos contaminantes químicos.

A estos hay que añadir otros como el óxido de carbono, los hidrocarburos carcinógenos y el plomo metálico de los gases de escape de los automóviles. Actualmente se utilizan en todo el mundo más de 3 500 aditivos alimentarios. Otro posible riesgo santiario lo representa el empleo de polifenoles para la conservación de productos alimentarios. Los insecticidas a base de hidrocarburos clorados, tales como el DDT, la dieldrina y la endrina, persisten en el suelo y pueden llegar al hombre a través de la cadena alimentaria.

Esta lista de los productos químicos peligrosos presentes en el medio ambiente humano puede considerarse que contiene solo una fracción del total al que normalmente están expuestas con carácter crónico las poblaciones humanas. Por regla general, hasta muy recientemente la opinión pública mundial se ha preocupado poco por estos riesgos sanitarios procedentes de contaminantes químicos. En muchos casos estos temores solo se han manifestado después de una catástrofe, por ejemplo, el envenenamiento por mercurio en Minimata (Japón) y la enfermedad "itai itai" provocada por la contaminación con cadmio.

Además, la contaminación química de la atmósfera y del agua no conoce fronteras. El arte y los tesoros históricos de las antiguas civilizaciones de Roma y Atenas sufren los estragos de los ácidos y gases procedentes de los gases de escape de los automóviles y del "esmog" industrial. La nieve que cae en los bosques noruegos es gris debido al hollín y a los desechos minerales arrastrados desde zonas industrializadas situadas más allá de las fronteras. Cantidades siempre crecientes de residuos de pesticidas tales como el DDT, de abonos químicos, de cloruro de vinilo procedente de fábricas de plásticos, de metales pesados, (por ejemplo el mercurio, plomo, cadmio y vanadio), así como restos de petróleo y aceites crudos se desplazan de un hemisferio a otro a merced de los vientos y de las corrientes marítimas. Por tanto, muchos problemas de la contaminación química ambiental transcienden los límites nacionales y pueden considerarse como un "problema global" que debe resolverse mediante una apropiada acción internacional.

LAS RADIACIONES Y EL MEDIO AMBIENTE

El estudio de las radiaciones ionizantes en el medio ambiente debe empezar con las fuentes naturales de radiación de fondo. Desde tiempo inmemorial la humanidad vive inmersa en bajos niveles de radiación gamma y rayos cósmicos, estando expuesta a nucleidos radiactivos de la corteza terrestre. Además, el hombre está sometido a una irradiación interna, producida por las sustancias radiactivas lixiviadas o absorbidas a partir del suelo o ingeridas con los alimentos o el agua. La dosis media de las radiaciones ionizantes de estas fuentes naturales, denominada también radiación "de fondo", es, en el plano mundial, de unos 100 milirem por año, siendo la variación corriente inferior a un factor de dos.

En la etapa actual de desarrollo de la tecnología nuclear, se distinguen dos fuentes principales de exposición de la población general a las radiaciones artificiales: a) fuentes de radiaciones utilizadas en medicina, b) desechos radiactivos de las instalaciones nucleares. Debe añadirse una tercera categoría: las precipitaciones procedentes de los ensayos nucleares (que han ido perdiendo poco a poco importancia).

El mayor incremento de la dosis de radiación natural de fondo (100 milirem por año) se debe a los 25 a 50 milirem de rayos X utilizados para diagnósticos. Los recientes perfeccionamientos de la tecnología, en particular el empleo de películas ultrarrápidas y la reducción, gracias al empleo de colimadores, de las áreas expuestas, prometen seguir reduciendo esta dosis hasta un 75%. Las fuentes industriales de radiaciones ionizantes, comprendidos los programas nucleoeléctricos hoy en rápido crecimiento, han contribuido solo una fracción despreciable a la dosis de exposición de la población en general. El historial de seguridad de la tecnología nuclear es atribuible ante todo a las estrictas normas utilizadas en las tecnologías en juego, así como a la prudente aplicación de rigurosas prácticas de gestión y vigilancia.

Más del 99,9% de la radiactividad de los reactores de potencia permanece dentro de las vainas de los elementos combustibles hasta su reelaboración. Por ello, y debido a que una sola planta de reelaboración del combustible puede trabajar para un gran número de reactores de potencia, no se prevén importantes efectos ecológicos de esta radiactividad. Según un estudio sistemático de las características de los efluentes descargados en el medio ambiente por un reactor de agua hirviente en funcionamiento, el ³H, ⁵⁸Co, ⁸⁹Sr, ⁹⁰Sr, ¹³¹I y ¹³⁷Cs presentes en los desechos líquidos contribuirán por término medio con 0,189 × 10⁻⁷ Ci/ml a la actividad total durante un año. Además, los efluentes gaseosos están formados por los productos de fisión ⁸⁵Kr y ¹³³Xe que son gases nobles.

ACCION BIOLOGICA DE LOS CONTAMINANTES QUIMICOS Y DE LAS RADIACIONES

Poco después del descubrimiento de los rayos X y de la radiactividad, el estudio de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes demostró sus efectos mortales sobre células aisladas y sobre organismos enteros. Alrededor de la misma época, a fines del primer cuarto de

nuestro siglo, H.J. Müller descubrió la acción mutágena de las radiaciones ionizantes. Este descubrimiento, si bien constituyó un valioso instrumento de investigación genética, hizo aparecer simultáneamente el espectro de un tipo totalmente nuevo de riesgo sanitario, el de la lesión de las generaciones futuras.

Los estudios de sistemas biológicos (utilizando dosis de radiación mucho más altas que aquéllas a las que está potencialmente expuesta en el medio ambiente la población en general) han demostrado que los efectos genéticos de las radiaciones ionizantes aumentan en proporción directa con la dosis recibida. Además, se supone que no hay ninguna dosis umbral por debajo de la cual no sean probables efectos genéticos. Este enfoque prudente, basado en la "inexistencia de un umbral para las lesiones genéticas" ha sido utilizado por diversos órganos nacionales e internacionales que formulan recomendaciones, tales como la CIPR y el Consejo Federal de Radiaciones de los Estados Unidos, a fin de establecer dosis admisibles para la población en general y para los trabajadores expuestos por razones profesionales.

Unos diez a quince años después de las primeras investigaciones sobre los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes, se iniciaron estudios sobre la acción genética de agentes químicos sobre sistemas biológicos principalmente en los trabajos precursores de C. Auerbach en el Reino Unido. Los rápidos progresos conseguidos en la biología celular y en las investigaciones genéticas, con el descubrimiento del ADN como la base química y molecular de la herencia y de las funciones celulares, permitieron conocer mejor los mecanismos básicos de los efectos biológicos de las radiaciones y de los productos químicos. Dejando de lado las diferencias en los mecanismos detallados de la acción química sobre el ADN, los efectos biológicos finales de la mayoría de los agentes químicos son muy parecidos a los de las radiaciones ionizantes. En otras palabras, muchos efectos químicos constituyen una "imitación" de los efectos de las radiaciones y, por ello, sus agentes se denominaron "agentes radiomiméticos".

CONSECUENCIAS AMBIENTALES COMPARADAS DE LOS CONTAMINANTES RADIACTIVOS Y QUÍMICOS

Aunque se sospeche que un creciente número de contaminantes químicos son cancerígenos de distintos tipos, faltan todavía datos sistemáticos de sus efectos sobre el hombre que sirvan para un análisis cuantitativo de los riesgos, a diferencia de lo que ocurre con las radiaciones ionizantes. Estos carcinógenos comprenden tanto sustancias inorgánicas, por ejemplo, el amianto, el arsénico, el cromo y el níquel, como sustancias orgánicas tales como el benzo(a)pireno, la bencidina, el cloruro de vinilo y el alquitrán.

El benzo(a) pireno se forma en cantidades sustanciales en la combustión del carbón y está presente también en los gases de escape de los automóviles. La concentración de benzo(a) pireno en las grandes ciudades se halla comprendida entre 1 y 4 ng/m³ (excluyendo las zonas de alta densidad industrial). La dosis equivalente de radiación para 1 ng/m³ de benzo(a) pireno en el aire se ha calculado en 240 milirem/año. De ello se desprende que el riesgo corriente de inhalar benzo(a) pireno únicamente es casi 100 veces mayor que el riesgo de radioexposición a la dosis prevista resultante de un programa nucleoeléctrico de gran envergadura.

Algunos de los conocimientos más recientes acerca de los riesgos sanitarios de la exposición crónica a bajas dosis de contaminantes químicos específicos sospechosos se basan en estudios epidemiológicos. Un ejemplo clásico lo constituyen los estudios efectuados en trabajadores de la industria de los plásticos expuestos a efluentes de cloruro de vinilo. Distintos países han comunicado un aumento significativo de la incidencia de cáncer de hígado, el angiosarcoma, en los trabajadores expuestos; estos estudios han demostrado las propiedades carcinógenas del cloruro de vinilo. Estudios análogos epidemiológicos y

experimentales de ciertos agentes terapéuticos, tales como el halotan o utilizado en anestesia, la hicantona empleada para el control de la esquistomiasis, y el dietilestilbestrol utilizado para el tratamiento del cáncer del cuello del útero, han puesto de manifiesto los efectos secundarios carcinógenos y mutágenos en los pacientes tratados con tales sustancias, en algunas clases incluso en sus descendientes. Una selección experimental de una amplia gama de agentes químicos utilizados diariamente o presentes en nuestro entorno inmediato ha indicado que algunos poseen marcadas propiedades mutágenas y carcinógenas.

Cuadro 3: Efectos comparados sobre la salud resultantes de distintas fuentes energéticas*

(datos estandarizados para el ciclo total del combustible necesario para producir 10¹⁰ KWh de electricidad)

Combustible	Número estimado de muertes	Número estimado de incapacidades			
Carbón	10-200	300-500			
Petróleo	3-150	150-300			
Gas	0,2	20			
Energía nucleoeléctrica	1–3	8–30			

^{*} Estimaciones basadas en datos de los Estados Unidos relativos a 1975. Fuente: L.D. Hamilton y A.S. Manne

El Cuadro 3 presenta las estimaciones comparadas de los efectos sanitarios asociados con el ciclo total del combustible, incluidas las distintas fuentes energéticas utilizadas hoy día, según cálculos de la División de Evaluación Biomédica y Ambiental de Brookhaven basados en datos de los Estados Unidos relativos a 1975. El significado de estos datos con respecto a los efectos comparados sobre la salud de las radiaciones procedentes de fuentes nucleoeléctricas y de fuentes constituidas por combustible fósil es evidente. La contaminación atmosférica por combustibles fósiles es el agente que más contribuye a las muertes registradas.

MEDIDAS PARA CONTROLAR LOS CONTAMINANTES DE MEDIO AMBIENTE

Varios centros regionales en todo el mundo han iniciado investigaciones para identificar los contaminantes químicos sospechosos y evaluar los efectos carcinógenos y mutágenos de las dosis mínimas de exposición. Estas actividades han tenido en cuenta los productos químicos peligrosos locales que se utilizan en la industria, los alimentos, la agricultura y sanidad pública. Si estas investigaciones señalan que un agente químico posee un efecto mutágeno y/o carcinógeno sobre el sistema o sistemas biológicos ensayados, se recomienda retirarlo del mercado, sustituyéndolo por otro no carcinógeno, caso de existir. Estas actividades han sido patrocinadas por sociedades científicas nacionales y regionales que investigan los carcinógenos y mutágenos ambientales y son coordinadas por la Asociación Internacional de las Sociedades de Mutágenos Ambientales (AISMA) y el Instituto Nacional de Ciencias Sanitarias Ambientales de los Estados Unidos, entre otros.

Los expertos internacionales en estudios ambientales han recomendado además el establecimiento de una "Comisión Internacional de Protección contra los Mutágenos y Carcinógenos Ambientales" de estructura parecida al de la Comisión Internacional de protección contra las Radiaciones (CIPR). Se admite además que el estudio de los problemas planteados por la protección del hombre contra los contaminantes químicos podría

beneficiarse grandemente de la amplia experiencia adquirida en las esferas nucleares y del excelente historial de protección contra las radiaciones en particular. Hoy día se está tratando de "equiparar" los riesgos biológicos de determinados contaminantes químicos en términos de las unidades "radequivalente químico" — o unidades REQ (es decir, los efectos biológicos equivalentes en términos, por ejemplo, de la mutagenecidad o carcinogenecidad de una dosis determinada de un agente químico y de las radiaciones ionizantes expresadas en rad). Esta tentativa persigue implícitamente el objetivo de expresar el "riesgo sanitario comprometido" general procedente de la exposición combinada a contaminantes químicos y a radiaciones del medio ambiente. Huelga decir que estos trabajos se encuentran en su fase inicial y están preñados todavía de numerosas incertidumbres técnicas.

En virtud de sus objetivos, el OIEA fomenta las aplicaciones prácticas de las técnicas nucleares a fin de contribuir a resolver los problemas planteados por el control de la contaminación ambiental. Por ejemplo, mediante el apoyo y la coordinación de las investigaciones, las técnicas de análisis por activación neutrónica se han transformado en métodos aplicables al estudio epidemiológico de la contaminación por metales pesados en muestras de cabello. Los análisis por activación se han ampliado también para abarcar la detección de residuos de pesticidas y para la correlación de la contaminación por metales con la incidencia de enfermeddades cardiovasculares. El control genético (biológico de los insectos nocivos para los cultivos agrícolas "la técnica de los machos estériles") utilizando la radiación gamma evita que el medio ambiente reciba pesticidas químicos peligrosos. El programa de la División de Seguridad Nuclear y Protección del Medio Ambiente del Organismo se ocupa de formular normas sanitarias y de seguridad radiológica y directrices aplicables a la manipulación de materiales nucleares con fines pacíficos, en particular a la evacuación sin riesgos de los desechos radiactivos procedentes de instalaciones nucleares.

El OIEA facilita a los Estados Miembros útiles informaciones sobre las aplicaciones de la energía nuclear con fines pacíficos por medio de reuniones científicas y cursos de capacitación, prestación de asistencia técnica, becas y servicios de expertos, y la publicación de actas. manuales e informes técnicos. En todas estas actividades coopera con los correspondientes programas del PNUMA, la OMS y la FAO.

CONCLUSIONES

Los contaminantes químicos procedentes de fuentes industriales y energéticas de tipo tradicional liberados en el medio ambiente suponen probablemente un riesgo para la salud del hombre y los recursos ecológicos. El insuficiente conocimiento de sus detallados mecanismos de interacción en los sistemas biológicos parece constituir la mayor dificultad para una evaluación realista de los riesgos sanitarios a corto y a largo plazo de los contaminantes químicos. Sin embargo, sus consecuencias perjudiciales para la salud son cada vez más evidentes como resultado de los últimos estudios epidemiológicos realizados en trabajadores de centrales de tipo tradicional y del público en general expuesto de modo crónico a esos contamínantes.

Hasta la fecha la generación nucleoeléctrica ha tenido un notable historial en cuestiones de seguridad y salud. Debido a su proyectada expansión convendría proseguir las investigaciones sobre los efectos biológicos de los radionucleidos y de las radiaciones de baja intensidad a fin de revaluar sus efectos sobre la salud. No obstante, una proyección de la experiencia del pasado, junto con los esfuerzos continuos para mejorar los aspectos de protección sanitaria parece justificar la esperanza de que la propuesta expansión de los programas nucleoeléctricos no ejercerá una influencia negativa sobre el medio ambiente. Los riesgos potenciales y los problemas ecológicos planteados por las radiaciones han demostrado ser superables. Ahora urge prestar más atención a proteger tanto la salud del hombre como el medio ambiente contra los contaminantes químicos.

Bibliografía

THE PROPERTY OF THE PROPERTY O

- NUCLEAR POWER AND THE ENVIRONMENT, preparado por el OIEA en cooperación con la OMS (1972).
- 2. BRIDGES, B.A., "Radiation-equivalent dose of chemical mutagens: Problems and perspectives", en Radiological Protection (Ed. R. Chanet), Comisión de las Comunidades Europeas (1977).
- HAMILTON, L.D., MANNE, A.S., "Costos de salud de alternativas fuentes de energía" (Actas de la Conferencia Internacional sobre la energía nucleoeléctrica y su ciclo del combustible, OIEA, Salzburgo, mayo de 1977) 7, OIEA, Viena, (1977). 73–93.
- INFANTE, P.E., et al., "Carcinogenic, mutagenic and teratogenic risks associated with vinyl chloride", Mutation Res 41, (1976) 131–142.
- ENVIRONMENTAL MUTAGENIC HAZARDS, informe del Comité 17 del Consejo de la Sociedad de Mutágenos Ambientales, Science. 187 (1975) 503–514.
- ENVIRONMENTAL HEALTH IN BIOLOGY AND THE FUTURE OF MAN, (Ed. por Philip Handler, Presidente de la Academia Nacional de Ciencias, Oxford University-Press (1970) 831–887.