

## NUEVAS TENDENCIAS EXPERIMENTALES EN MEDICINA Y CIRUGÍA

**Conferencia Dictada en el Paraninfo de la Universidad de  
Honduras por 1 Brigadier General WALLACE H.  
GRAHAM, USAF, MC**

En este trabajo discutiré brevemente algunas de las drogas relativamente nuevas y experimentales que ahora usamos y que resultan muy eficaces tanto como revelan, un campo enteramente nuevo en el concepto de la terapéutica. Primero, mencionaré la utilidad clínica de la hormona adrenocorticotrópica —también conocida como ACTH— y cortisona, o Compuesto E. Dos hormonas, una de la hipófisis y la otra de la corteza suprarrenal, recientemente se han hecho disponibles en cantidades suficientes para permitir estudios clínicos que descubren nuevos caminos al entendimiento y al tratamiento de muchos trastornos. Estas hormonas son: el factor adrenocorticotrópico del prehipófisis, y 11 - dehidro -17 - hidrocórticosterona, o Compuesta E (cortisona), y las dos son todavía algo escasas y costosas. ACTH es una proteína y se puede obtener solamente por extracción de la hipófisis de animales. Cortisona es un esteroide que ahora se puede sintetizar, en parte, de otros esteroides de origen animal y vegetal, y ya no es necesario obtenerla sólo de las suprarrenales de animales. Los efectos metabólicos y terapéuticos de ACTH y cortisona tienen gran semejanza, puesto que ACTH actúa causando las cortezas suprarrenales y recipientes a producir cortisona y otras hormonas adrenocórticas.

### **FISIOLOGÍA DE LAS HORMONAS ADRENOCORTICAS:**

Después de el aislamiento de epinefrina de extractos suprarrenales, en 1901, por Abel y Takamine, independientemente, los fisiólogos podían demostrar que esta hormona de la médula no podía conservar la vida en animales adrenalectomizados. Se hizo evidente que una secreción hormonal de la corteza probablemente proveía el principio de conservar la vida. Sin embargo, la concentración de hormonas en la corteza estaba escasa y, en extracción, había contaminación con la sustancia sumamente activa, epinefrina, de modo que muchos años de labor penoso transcurrieron antes de la preparación de extractos adrenocórticos que conservaban indefinidamente la vida de animales adrenalectomizados. En 1930, Hartrann y sus colaboradores, y Swingle y Pfeffner lograron preparar estos extractos, y en el mismo año, el extracto adrenocórtico se usó con buen éxito en tratar" la enfermedad de Addison.

Los esteroides adrenocórticos actualmente conocidos se separan en tres grupos conforme a su actividad fisiológica: 1<sup>o</sup> Los que influyen el equilibrio electrolítico y fluido; 2<sup>o</sup> Los que influyen el metabolismo de proteínas y de carbohidratos; y 3<sup>o</sup> Los con efectos anabólicos y andrógenos.

En el primer grupo las funciones de las hormonas solapan algo entre los varios grupos. Seis de los 28 esteroides suprarrenales tienen la capacidad de conservar la vida en animales adrenalectomizados; 2 de éstos son desoxicórticosteronas que se incluyen en el primer grupo y que afectan principalmente el metabolismo de sal y de agua. El solo esteroide del tipo suprarrenal que al presente no es muy caro, se produce por síntesis y es muy disponible, es la 11-desoxicórticostrona, que ordinariamente se usa como acetato DCA. Aunque esta preparación sea eficaz en el promover de la retención de sal y de agua, y de la excreción de potasio, y en el elevar de la presión arterial, no es una terapia completa de substitución en la enfermedad de Addison. Algunos dudan que sea verdaderamente una hormona de la corteza suprarrenal. Se puede obtener sólo en cantidades minuciosas de la corteza suprarrenal.

Grupo 2: Los esteroides que se dirigen a acelerar la desintegración de las proteínas y a aumentar la producción de glucosa se llaman córticosteronas. Estos también se dirigen a causar la retención de sodio y la excreción de potasio, pero tienen mucho menos poder a este respecto que las desoxicórticosteronas.

Grupo 3: Este grupo incluye Los esteroides suprarrenales con actividad andrógeno. Se relacionan en estructura con la testosterona; tienen efectos de masculinizar y promueven el almacenaje de proteínas. Un esteroide típico se llama androsterona.

Los extractos adrenocórticos que se disponen en comercio son soluciones acuosas, eficaces la terapia, pero normalizadas por conservación de la vida en animales, y no por contenido exacto de cualesquier de los varios esteroides. Muy recientemente estos extractos se han hecho disponibles en la forma de tabletas para administración por la boca. Cortisona es el nombre popularizado para Compuesto E. Compuesto F, 17 - hidroxicórticosterona, tiene un efecto aun más potente sobre el metabolismo de carbohidratos. El esteroide suprarrenal más importante que se produce en respuesta a ACTH probablemente no es Compuesto E, sino Compuesto P.

Los datos que se han acumulado por mucho tiempo indican que el sistema pituitario adrenal se halla importante en la reacción a tensión, y en la movilización, de mecanismos defensivos. Estas reacciones se han llamado la respuesta inicial, brusca, y provisoria, o "la reacción de alarma". Con tensión repetida o prolongada, otras fases se ponen evidentes; por un tiempo, un estado de resistencia, y finalmente un estado de agotamiento. Las enfermedades de adaptación se pueden incluir hipertensión, nefrosclerosis, peri-artritis nudosa, fiebre reumática, y artritis reumatoidea; y sus manifestaciones patológicas pueden resultar de una reacción excesiva de adaptación por la corteza suprarrenal.

**IMPLICACIONES CLÍNICAS:**

Varios trastornos clínicos y su posición y relación posibles al síndrome general de adaptación y a la actividad pituitario-adrenal van a mencionarse. En el síndrome clínico de choque hay una falta de fenómenos reactivos, y se hallan presión arterial baja, temperatura baja del cuerpo, disminución del tono muscular, hemoconcentración, anuria, desarrollo de edema, hipocloremia, acidosis, hipopotasemia, leucopenia, y desarrollo de úlceras gastrointestinales agudas. El estado de choque puede durar pocos minutos o muchas horas; pero si no termina fatalmente, la fase de contra choque sigue, con signos de aumento de la actividad adrenocórtica y reversión de la mayor parte de los signos característicos de choque. En cuanto a la sangre, hay dilución, aumento del volumen, elevación de azúcar y cloruro, disminución de potasio, aumento de presión arterial y de la temperatura del cuerpo, alcalosis y diuresis.

Algunas enfermedades, como nefritis, fiebre reumática, artritis reumatoidea, y úlcera péptica y aguda, algunas veces parecen resultar de varias clases de tensión aguda, infección, influencia de frío, o trauma emocional. Las enfermedades colágenas sean quizá estados de agotamiento en los cuales había tensión repetida o prolongada. En algunos casos, alivio dramático se obtiene en este grupo de trastornos por tratamiento con ACTH o cortisona.

Mencionaré las "enfermedades colágenas". Sin embargo, este término tiene significado relativamente indefinido. Algunos autores tienen, la tendencia a incluir todos los trastornos alérgicos, pero otros incluyen solamente las enfermedades que muestran degeneración colágena, implicando la serosa, los vasos y las articulaciones. Los fibroblastos y su producto, la matriz colágena, tanto como otros tejidos) y células se implican también. Algunas células que se originan de la mesénquima primitiva, incluyendo el retículo y sus productos: globulina, colágeno y quizás hialina; osteoide y músculo, representan un papel en los procesos defensivos tanto como restaurativos de Los organismos. Cuando las respuestas de las unidades defensivas de la mesénquima están excesivas, varias enfermedades pueden resultar.

Un grupo de estas enfermedades se puede arreglar como esto: enfermedad del suero, periarteritis nudosa, fiebre reumática, artritis reumatoidea, y lupus eritematoso disseminado. El componente alérgico se reconoce bien en la enfermedad del suero y en la periarteritis nudosa, pero se pone menos evidente a medida que se avance por la serie de enfermedades. Se ha demostrado que cortisona y ACTH suprimen la formación de anticuerpos. Algunas de las características de enfermedades colágenas sugieren hipofuncionamiento de la corteza suprarrenal: por ejemplo, linfadenopatía, eosinofilia e hiperglobulinemia. En la artritis reumatoidea, astenia, hipotensión y sensibilidad anormal al calor, al frío y al ejercicio posiblemente se relacionan con carencia adrenocórtica. Así, lesiones patológicas, debidas a hiporreacciones prolongadas o repetidas

de la corteza suprarrenal. Además, algunos aspectos clínicos de enfermedades colágenas sugieren relaciones con hormonas esteroideas: la incidencia sexual de lupus y de artritis reumatoidea (predominantemente entre las mujeres), el alivio de artritis reumatoidea durante gestación, y la noticia reciente de alivio dramático por tratamientos con ACTH o con cortisona. Una reacción se puede explicar por el hecho de que el ácido hialurónico es un componente importante de las paredes celulares. La hialuronidasa es una enzima que aumenta la permeabilidad de las paredes celulares y de las membranas. Los estenoides adrenocórticos tienen una acción anti-hialuronidasa y, por consiguiente, pueden evitar trasudaciones y exudaciones anormales y la diseminación de la infección. Tal vez, la reducción de los dolores y de la tumefacción de las articulaciones, que ocurre muy pronto después de la administración de ACTH y cortisona en artritis reumatoidea, gota y fiebre reumática, depende de esta acción, anti-hialuronidasa.

En abril de 1949, Hench y sus colaboradores observaron que mejoramiento notable en artritis reumatoidea era producido por la administración de cortisona. También respondía prontamente la fiebre reumática; pero en ambas condiciones remisiones duraban sólo mientras el tratamiento se continuaba. Resultados excelentes se obtienen también en lupus eritematoso diseminado y en gota. Estas drogas han dado alivio en enfermedades colágenas en un estado hipersensitivo, como asma, urticaria, enfermedad de suero y fiebre del heno estacional. También se hallan útiles para el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, muchos pacientes que reciben ACTH o cortisona sienten una elevación evidente de humor, o euforia esteroidea. En algunos casos el mejoramiento usual de humor no es normal, pero se puede exagerar. Algunos pacientes han demostrado síntomas maníacos y otros se sienten deprimidos.

Algunos tipos de linfomas y leucemia se han influido favorablemente. En anemias resistentes de ciertos tipos, había estimulación definitiva de la médula ósea con aumento de reticulocitos y las células rojas circulantes de la sangre y de la hemoglobina.

Algunas agudas enfermedades inflamatorias del ojo han respondido favorablemente a ACTH y cortisona, como iritis, iridociclitis, coriorretinitis, coroiditis, neuritis retrobulbar, neuritis óptica, oftalmía simpática, y muchas otras enfermedades.

Varias condiciones severas de la piel han respondido favorablemente a ACTH y cortisona, notablemente pénfigo, edema angioneurótico, dermatitis atópica y dermatitis exfoliativa.

En la mayor parte de los trastornos crónicos, ACTH y cortisona parecen producir mejoría —a menudo dramática, pero sólo transitoria—. Las enfermedades no son curadas. En las condiciones más agudas, especialmente las del grupo alérgico, la terapia con las hormonas es sumamente satisfactoria.

**EFFECTOS METABOLICOS:**

Los efectos metabólicos más marcados son: 1) regulación de la excreción de sodio y potasio y equilibrio de agua; 2) estimulación de glicogenesis y inhibición de la utilización de carbohidratos; y 3) la función andrógena que resuelta en la retención de nitrógeno y fósforo (anabolismo proteico) y en el aumento de la excreción de 17 cetosteroides. El azúcar sanguíneo puede aumentarse, y glucosuria puede ocurrir en unos pacientes que recibe dosis grandes y prolongadas. La desviación electrolítico y de agua se dirige a volver a un estado normal después de días o semanas de terapia diaria, con diuresis espontánea y pérdida, de la sal y el agua retenidas en exceso. Alteraciones hematológicas pueden ser sorprendentes. Hay disminución definitiva de los eosinófilos circuntes y un aumento de neutrófilos con una disminución de linfocitos. La disminución de eosinófilos se usa clínicamente como prueba de la sensibilidad de la corteza suprarrenal después de la inyección, de ACTH o de adrenalina. En unos tipos de anemia puede hallarse un gran aumento de retículo citos, con elevación del nivel de los eritrocitos y de la hemoglobina.

ACTH es un tratamiento estimulatorio, y cortisona es una terapia de sustitución. La administración de cortisona causa una reducción de la producción de cortisona en el paciente; en la enfermedad de Addison, por ejemplo, ACTH es ineficaz, porque es suprarrenal y no puede responder; pero el extracto de la corteza suprarrenal, o cortisona, puede conservar la vida.

Ahora bien, se ha notado que tanto cortisona como ACTH retardan el desarrollo de tejido de granulación, y que retarda pero no represa epitelización. Parece posible que tal interferencia en la curación de lesiones sucede por cambios- en la permeabilidad de los vasos, por alteración de algún sistema enzimico, o por efecto directo y tóxico sobre el brotar de vasos o sobre diferenciación del fibroblasto. Por eso, debe usarse con cautela en condiciones quirúrgicas y extensivas. Sin embargo, hemos aprendido por la experiencia que su uso en quemaduras y en el injertar de superficies grandes de quemaduras es más eficaz.

La atrofia de las suprarrenales se ha descrito en pacientes después de la terapia prolongada de cortisona. No obstante, la terapia de ACTH, a medida que la terapia de cortisona vaya quitándose gradualmente, puede estimular las cortezas suprarrenales que se han puesto en reposo por la terapia de cortisona.

**EFFECTOS DE LAS EXCESIVAS DE ACTH Y DE CORTISONA**

Si se usan *las* cantidades excesivas por largo tiempo, ACTH o cortisona pueden producir en los pacientes los signos y síntomas característicos del síndrome de Cushing, que es hipofunción adre-

nosórtica: hirsutismo, acné, facies lunar debilidad muscular, edema, amenorrea, estrías cutáneas purpúreas, pérdida de tolerancia para los hidratos de carbono —**que** es una verdadera diabetes temporal— equilibrio negativo de nitrógeno, alcalosis y un nivel bajo de potasio en el suero. Por eso, es evidente que los pacientes que reciben estas hormonas deben guardarse en observación cuidadosa. La ingestión de cloruro de sodio debe **limitarse** para evitar la retención del fluido. El pesar del paciente diariamente da un índice **sencillo** para determinar si la retención de agua exceda las pocas libras de peso adicional que se observan por lo general con terapia de ACTH o de cortisona. **Hipopotasemia** se puede observar por la debilidad muscular y confirmar por determinación del nivel de potasio en el suero y por en el electrocardiograma. Puede ser necesario asegurar una ingestión adecuada de potasio, como de 2 a 4 gramos por día. En unos de nuestros casos de quemaduras extensivas hemos administrado tanto como 40 miligramos cada 8 horas durante 20 días sin observar resultados malos. En algunos de nuestros casos de quemaduras extensas, hemos observado efectos extraordinarios; la quemadura se cubre, no hay pérdida del fluido tisular, el dolor disminuye, no hay choque, y el apetito del paciente se pone enorme.

#### **LEVOPHEB:**

A veces levophed se llama arterenol o nor-epinefrina Esta droga mencionamos porqué se usa en el estado hipotensivo. Se observó por primera vez el cuerpo, en cantidades significativas en los nervios adrenérgicos postganglionares de ganado. Era descubierto primero por von Euler. Más tarde se halló en la médula suprarrenal de ganado y en los tumores de tejido cromafínico como se halla en los feocromocitomas humanos.

Levophed funciona como una **simpatina** excitadora por todo el sistema cardiovascular, con excepción del músculo cardíaco y los vasos de la piel. En estas áreas **epinefrina** parece ser el mediador de funciones excitadoras. Levophed funciona como un vaso constructor total sin cambio de producción cardíaca. La acción estimuladora de levophed sobre el sistema nervioso central no es grande, y es **distintamente** menor que la de epinefrina. Estudios comparativos demuestran que epinefrina es dos veces **más** estimulante que levophed. La toxicidad aguda de levophed es considerable menor que la de epinefrina.

Levophed se usa ahora para mantener la presión **en** el estado hipotensivo agudo o en choque, como se halla en trauma **quirúrgico** y no quirúrgico; depresión vasomotora **central**, y en hemorragia. En un estudio de pacientes durante **simpaticectomias** lumbares, se ha demostrado que con levophed, administrado en dosis de 4 c. e. de una solución 1/1000 en un litro de salino normal con infusión continua, la presión arterial se mantenía al nivel deseado en 24 de 25 casos. Levophed se administró también a **pacientes** —después de

graves hemorragias gastrointestinales y hemorragias intraperitoneales, respectivamente— que no habían respondido a la transfusión de sangre entera. Las presiones arteriales se elevaban a niveles normales por levophed. En 9 pacientes con severas depresiones vasomotoras centrales, levophed conservó un nivel constante de presión arterial.

En algunas casuísticas se ha hallado que pacientes que habían recibido anestesia espinal, y en que la presión arterial no podía controlarse con desoxífedrina, mejoraron mucho de la administración de levophed. Un caso se describe como sigue: una cistectomía total se hacía con anestesia espinal continua *en* una enferma de 55 años. A pesar de 3 pintas de sangre, se halló en choque severo en la sala de operaciones; más sangre y desoxífedrina intravenosamente, parecían de poca eficacia, y su presión quedó a 60. A 100 cc. de dextrosa de 5% de agua destilada se añadieron 4 c. c. de solución de levophed a 1/1000. Esta mixtura se infusó a razón de como 60 gotas por minuto; de otro modo, 6 c. c. por minuto. La presión arterial se elevó a 160 y se quedó elevada. En la sala de hospital, la presión se mantenía cerca de 140/90, mientras el gotear intravenoso se continuaba a una velocidad lenta. El paciente hizo una buena convalecencia.

Hay muchas casuísticas para verificar casos de choque semejantes e iguales que son debidos a varias causas. Tanto la oliguria y la anuria después de choque como la acumulación de fluidos tisulares en las regiones periféricas del cuerpo *en* choque irreversible desaparecen completamente.

Levophed o levoarterenol, como podemos llamarlo, puede descubrir un nuevo campo de utilidad en anestesia espinal y en pacientes viejos donde hay gran riesgo. Levophed parece más seguro y mejor tolerado que epinefrina porque su proporción de seguridad es cuatro veces más grande que ésta de epinefrina y tiene menos de efecto en el corazón.

El método de uso y la dosificación son: agregar 4 c. c. de una solución de levophed de 1/1000 a 1000 c.c. de solución isotónica de cloruro de sodio, o solución de dextrosa de 5%, plasma o sangre entera. Cada c.c, por consiguiente, contiene 4 microgramos de levophed. Esta solución se administra intravenosa por una ampolleta de gotear de Murphy previamente calibrada, la cual permite un cálculo exacto de la velocidad de paso en gotas por minuto. Después de observación de la respuesta a la dosis inicial de 0.1 micrograma por kilogramo de peso corpóreo por minuto, la velocidad de paso se indica para producir y para mantener el nivel deseado de presión arterial. Aunque haya variaciones individuales, la dosis común para mantener el nivel deseado de presión arterial varía de 2 a 4 microgramos o de 0.5 a 1.0 c. c. por minuto, es deseable examinar la presión arterial cada 2 minutos después de la administración de la droga se comience hasta que la presión deseada se obtenga; después de eso, cada 5 minutos, si es necesario continuar la administración. La velocidad de paso de levophed

tine que guardarse constantemente y nunca debe el paciente dejarse solo cuando recibe esta droga.

### LOS ASPECTOS DE RADIACIÓN IONIZANTE

Había muchos informes publicados tocante a la supervivencia de animales experimentales después de exposición a radiación ionizante. Estos estudios incluyen tanto rayos beta y gama externos como radiación de elementos radiactivos distribuidos internamente. No quiere tratar mucho tiempo de los aspectos de radiación ionizada; más tiempo trataré de los isótopos radioactivos. Todos los tipos de radiación ionizante se portan del mismo modo. El daño o efecto llega de la absorción de energía dentro de las células por la producción de "pares de iones", según sé llamar y —en resumen— el mecanismo consta de una radiación que da directamente o indirectamente contra un átomo y un electrón. Se llama un "par de iones", y un átomo que se halla en este estado es capaz de entrar en combinaciones químicas anormales o de producir la desintegración o la síntesis de moléculas complejas. El efecto sobre la célula depende de la localidad de la ionización y la frecuencia con que ocurre. Si envuelve una parte vital de la célula, como el núcleo, tiene efecto letal, mientras que el efecto en el citoplasma se pone minimal o transitorio.

Las partículas encargadas, las partículas beta y alfa, funcionan directamente por aplicar su energía cinética, o fuerzas eléctricas, en los átomos neutrales, o por desalojar un electrón orbitario. La radiación electromagnética, como los rayos gama y los rayos x, y también los (neutrones, ionizan directamente por acelerar una partícula secundaria encargada que a su vez produce la ionización. Los protones de los rayos gama y X dan contra los electrones libres o ligeramente ligados, y comunican toda su energía a estas partículas secundarias, que producen la ionización por la aceleración. Este proceso se llama el efecto fotoeléctrico.

Los neutrones ionizan principalmente por chocar con átomos de nitrógeno con la liberación de un protón veloz, o por colisión directa con núcleos de hidrógeno. Aquí, como con los rayos de gama, las secundarias partículas aceleradas producen la ionización.

El punto más importante es que todas estas radiaciones tienen común la producción, de pares de iones; y que las ionizaciones producidas por todos tipos son idénticas, cualitativamente. No obstante, hay una variación cuantitativa. La radiación alfa que se obtiene de radio o de isótopos radioactivos tiene potencias, penetrantes de poco valor. Es absorbida casi completamente en las capas exteriores si se aplica a la piel. Tocante a la radiación beta, si el origen es de radio o de radón, la penetración es también de poco valor, pero puede producir una reacción severa localizada en la superficie. No obstante, con radiaciones beta de alta velocidad, como las que se producen por los betatrones, hay



penetración profunda que es capaz de producir lesiones graves en los tejidos profundos con poco daño a la piel.

Rayos gama, que pueden derivarse de radio tanto como de la bomba atómica, tienen propiedades muy semejantes a las de rayos X; la única diferencia es que tienen más energía y son más penetrantes que los rayos X. Estas radiaciones electromagnéticas son mucho más penetrantes que las partículas alfa y beta. Los neutrones tienen una energía muy intensa y son sumamente penetrantes a causa de su falta de carga. Todos estos tipos distintos de radiación nuclear pueden producirse por la detonación de una bomba atómica.

Es imposible medir exactamente la cantidad de energía entregada en los tejidos, pero se presume que la suma absorbida es proporcional a la cantidad entregada, dentro de límites racionales. En la medida de radiación, la unidad básica de cantidad es el roentgen. Este puede considerarse una unidad de la absorción de energía, y del punto de vista del físico es la medida del efecto ionizante de la radiación. Hay varias otras unidades basadas en el equivalente roentgenológico para comparación, y con que no necesitamos preocuparnos.

Es posible administrar la radiación tan lentamente que la reparación se produzca más rápidamente que el daño, de modo que no haya evidencia de daño. El concepto total de la dosis permisible o de la dosis de tolerancia depende de este hecho. La figura de tolerancia que se ha determinado actualmente en los Estados Unidos es 1/10 de *mi* roentgen por 24 horas de gama, o una cantidad igual de otras radiaciones. Esto es una dosis permisible, pero no es una dosis que se desea ni que se debe recibir sin necesidad. La dosis mortal de radiación externa se establece bastante bien, y la dosis mortal mediana o esa con que 50% de mortalidad se esperaría, se determina a 400-500 roentgenes; la dosis que es letal en 100% de los casos sin embargo, varía de 700 a 800 roentgenes. Cuando usamos estas unidades, hablamos de radiación del cuerpo entero o radiación corporal y total. Las dosis hasta miles de roentgenes pueden darse a una superficie pequeña del cuerpo sin causar daño serio, con excepción de la región deseada.

Pues bien, el mecanismo verdadero que produce el daño a la célula no se conoce, y al presente trabajo intensivo se ejecuta en los laboratorios experimentales para resolver este problema. Aparentemente, hay algo de desorganización de los sistemas enzimáticos en las células que produce alteraciones en el componente de ácido nucleico con destrucción consecuente de la célula nucleada. Otra vez, el daño depende de la masa de irradiación tisular y de la cantidad de energía absorbida.

Las reales alteraciones morfológicas en la célula misma incluyen lo siguiente: alteraciones en división celular con formación de células gigantes o mitosis anormales; granularidad aumentada del citoplasma; citólisis, roturas en los cromosomas; aglutinación de la cromatina y tumefacción del núcleo de la pared entera. Otras

alteraciones que ocurren son **hialinización** de colágeno y empeoramiento del suministro vascular con alteraciones degenerativas en las arteriolas y con formación de trombos. Después de la cesación de actividad mitótica y después de la destrucción de las **células**, más tarde hay tendencia a restauración con hiperplasia ecm-

Las primeras condiciones que se pueden observar microscópicamente después de irradiación son eritema y tumefacción de los Tejidos. La vulnerabilidad relativa de tejidos en el estado normal a la radiación **ionizante está** perceptible y predecible, entre límites, para tipos distintos de tejido bajo las mismas condiciones de exposición. Por lo general, los tejidos más especializados, como los leucocitos y las células de reproducción, son más sensitivas que un tejido muy especializado, como las células del cerebro y de los nervios. Además, sus tejidos que multiplican rápidamente o que reproducen, activamente son más sensitivos que los de un estado más quieto. Es particularmente el base para el uso de radiación en la terapia, de neoplasmas o de malignidades.

Los tejidos más sensitivos en el cuerpo humano son: médula ósea, tejido linfóide, y epitelio germinal. El epitelio intestinal probablemente sigue muy cerca en cuanto a la sensibilidad, junto con ciertos competentes de la piel, como los folículos del pelo. El tejido conjuntivo, los músculos y el cerebro están al fondo de la lista. Como se sabe, radiación del tejido nervioso, si tiene algo efecto grande, destruirá completamente todo el tejido circunstante. En cuanto al hueso, las células de la epífisis son muy sensitivas a la radiación. Según Shields Warren la cantidad de 200 roentgenes producirá cesación de desarrollo en las células de cartílago. Es necesario tener cuidado en la radiación de los niños para que no se cause la clausura prematura de las epífisis y el acortamiento de los huesos por la muerte de las **células** epifisarias. Los osteocitos se hallan muy resistentes, como debe suponerse, a causa de tipo lento de **metabolismo**; no obstante, los osteoclastos son más sensitivos que los osteoblastos. Osteitis puede resultar de fuerte irradiación de huesos maduros, y fracturas patológicas pueden ocurrir como resultado de eso.

Los isótopos de los metales duros que discutiremos en detalle más tarde, se depositan normalmente en los huesos. Esto resulta en un efecto prolongado y continuado de radiación al punto de depósito. Este efecto puede causar tumor del **huesos** en particular, sarcoma osteogénico. Tocante a la médula ósea, estos tejidos son algo, más resistentes a la radiación que el tejido linfóide. La destrucción de las células parece envolver las dos formas: los granulocitos inmaduros y las formas eritrógenas. Cambios regenerativos se hallan temprano dentro de la semana primera. Depósitos de pigmento eosinófilo y células plasmáticas pueden aparecer. Con irradiación especialmente fuerte, una pérdida casi completa de elementos celulares pueden ocurrir, con solamente pocas células reticulares y quizá un foco no muy frecuente de células eritropoyé-

ticas. En tales casos la médula parece peculiar y gelatinosa, groseramente, con una, coloración roja y engañosa que viene de los eritrocitos dentro de vasos dilatados, o de los dispersados extravascularmente médula puede regenerarse adecuadamente o puede resultar en una médula, aplástica con cantidades variables de tejido conjuntivo.

En casos de la ingestión de material radioactivo, algún estado de hipoplasia o aplasia puede hallarse, dependiente de la intensidad y la distribución. Parece que no hay buena correlación entre el cuadro de la médula y esos de la sangre periférica. La razón de esta paradoja todavía no se ha determinado. En los pacientes que mueren en las primeras 6 semanas de radiación del cuerpo total por lo genera hay una leucepenia profunda, sin hacer caso del cuadro de la médula. Más tarde, leucepenia, no persiste y aun los **que** mueren desarrollan leucocitosis, a excepción de los que tienen médulas aplásticas.

**Ahora mismo** descubrimos resultados **extraordinarios** en tratar médula aplástica con el uso de cortisona o de ACTH, las cuales tienden a causar regeneración a una médula normal y reacciones normales prolongadas. Varios cambios característicos ocurren en el tejido conjuntivo que se halla irradiada. Colágeno se forma en una cantidad aumentada y tiende a ser compacto y hialinizado. Los fibrocitos mismos se hacen más grandes y los **vasitos** desaparecen. La poca **vascularidad** se ha **mencionado** más arriba. La infección puede ser una complicación muy peligrosa por el suministro deficiente de sangre. A causa, de los fibrocitos anormales y el colágena excesivo, la curación se pone lenta e insatisfactoria. Por eso, la cirugía practicada cerca de y en tejido irradiado se hace difícil, y debe realizarle solamente en los casos de emergencia.

Los elementos linfocíticos de la sangre circulante se afectan más fácilmente y demuestran las alteraciones más tempranas; no obstante, las serias **granulocíticas** también se afectan. Los eritrocitos tienen más resistencia; y anemia desarrolla lentamente. Sin embargo, una vez desarrollada, es casi completamente refractoria.

Los sistemas reproductivos masculinos y femeninos difieren en sus respuestas a la irradiación. Porque hay muy poco de actividad mitótica en el **ovario**, una cantidad grande de radiación es necesaria para, causar daño. Alteraciones en los germen plasmas masculinos ocurren con mucho menos de radiación con fibrosis de restitución. Sin embargo, es casi imposible **obtemer** esterilización completa en el hombre después de radiación del cuerpo entero. Muchos individuos tienen aspermia temporal después de sólo 200 horas a los testículos, pero no están esterilizados permanentemente. Debe notarse que extravíos se pueden producir en los genes de los huevos o en el epitelio germinal por dosis de radiación que son subletales a la célula germinal. Al presente, sin embargo, esto no se considera un problema importante para la población general, porque tal irradiación probablemente produciría una propor-

ción más grande de abortos y de malpartos más bien que personas desarrolladas anormalmente. Mutaciones, o espontáneas o artificiales, en humanos son letales y subletales en casi 95% de los casos, lo que quiere decir que los hijos se morirán durante la gestación o r/,poco tiempo después. Los **geneticistas** no cuentan con la producción de una raza de monstruosidades en el Japón cerno resultado de la bomba atómica. Esto menciono solamente porque una cantidad grande información errónea ha sido **diseminada** al público por los "Sunday supplements".

Alteraciones de las células de la mucosa intestinal pueden producir efectos tempranos, coma diarrea benigna; más tarde, se desarrollan úlceras que están muy resistentes a la curacion. Las heces se ponen **hemorrágicas** y frecuentemente consisten sólo de de sangre y de moco. Cicatrización puede causar estenosis, con obstrucción final de les intestinos.

Con respecto a les ojos, formación de cataratas no sería extraña después de irradiación; la retina, sin embargo, es módicamente resistente.

El tejido pulmonar se considera módicamente sensitivo a la radiación. Una neumonitis transitoria ocurre sin aparentes efectos tardíos. Cambios significativos no se describen en el sistema bronquial.

## ISÓTOPOS RADIOACTIVOS

En 1934, los Joliot-Curies descubrieron que es posible producir los isótopos radioactivos de los elementos **naturalmente** estables por bombardeo nuclear. Dentro de pocos años los ciclotrones y otros aceleradores de partículas habían producido radioisótopos de todos los elementos estables. Ya en 1940, una« 370 variedades se conocieron. Durante la guerra el desarrollo de la pila, de átomos posibilitó el uso esparcido de **radioisótopos en cantidades inapropiadas** hasta entonces. La producción de como 2.000 milicurios de carbono 14 dentro de pocas semanas a la pila de Oak Ridge necesitaría teóricamente como 1000 citrotronos para Igualarse a esta producción No trataré en detalle de lo métodos de produccion de radioisótopos; basta, decir "que los dos instrumentos sobresalientes para la producción de radioisótopos son la pila de reacciones de cadena y el **ciclotrono**. Las **tres** maneras en que I03 neutrones en la pila producen radioisótopos se usan a continuación: 1) por rajar los átomos de uranio **fisionable** en átomos nuevos de elementos I completamente distintos, los así llamados productos de fisión que ellos mismo son radioactivos; 2) por ser capturados en los núcleos de átomos, un material de "target especial siendo insertado en la pila, cambiándolos en isótopos más pesados de los mismos elementos; y 3) por alterar la carga eléctrica de los núcleos de átomos I de material de "target", transmutándolos así en istótopos de un I elemento distinto.

El uso de radioisótopos para investigaciones metabólicas y usos terapéuticos ahora es muy esparcido. Probablemente no habrá avances extraordinarios tocante al *uso* de isótopos en terapia en el futuro próximo. Las ventajas principales de estos materiales habrán en su uso como sustancias de "tracer". Los estudios en este campo han progresado tan rápidamente que sólo puedo esperar señalar unos de los puntos más importantes en esta discusión breve.

Para administración humana, es obvio que solamente los isótopos de "half-life" o<sup>1</sup> de tasa de excreción apropiada, o una combinación de los dos (expresada como "half-life" biológica) pueden usarse. Los isótopos radioactivos que se depositan en los tejidos y que se quedan allí por mucho tiempo son desventajosos a causa de la producción de efectos de irradiación que duran mucho tiempo y de la posibilidad del desarrollo de degeneración maligna.

En cuanto a las sustancias terapéuticas, radiofósforo, <sup>32</sup>P, ha recibido mucha atención. <sup>32</sup>P es el elemento que ocupa el segundo lugar en interés médico. Emite solamente rayos beta de "beta de half" de 14 días. Lo administramos como una solución estéril de fosfato de sodio con la adición de poca cantidad de portador. Después de administración <sup>32</sup>P desaparece rápidamente de la sangre y se incorpora en ciertos tejidos y células. Se deposita en cantidades grandes en los huesos y la médula ósea, y en masas más pequeñas en hígado, bazo y linfoglándulas; de esto, su uso en leucemia y policitemia.

Esta sustancia se ha usado en primer lugar en leucemia linfática, policitemia vera y plasmocytoma. Se usa ahora en carcinoma con metástasis en los huesos. Se ha descubierto, por trazar con un "Geiger counter", que se localiza en concentración de tejido tumoral y en áreas metastásicas de los huesos. Se localiza en el tejido tumoral, porque ese es una área de metabolismo más rápido; en consecuencia los tejidos neoplásticos aceptan cantidades más grandes que normales. Este hecho se aplica en la localización de algunos tumores donde hay acceso a la área tumoral. Por desgracia, la localización en tumores de los huesos no es suficiente para realizar resultados terapéuticos con irradiación.

<sup>32</sup>P no se halla conformemente útil en enfermedad de Hodgkins y en linfosarcoma, y es sin valor en leucemia aguda. Por otra parte, es la terapia de preferencia en policitemia vera. Da notable alivio sintomático, una remisión *en* el cuadro hematológico y anormal, y una reducción del tamaño de un hígado o de un bazo engrosados. Muchas veces esta droga devuelve al paciente a una vida razonablemente normal y útil. En una noticia reciente, se declara que este tratamiento es taja fructuoso y la prognosis para el paciente es tan favorable como es el tratamiento de diabetes con insulina.

Para la administración intravenosa, la única dosis es de 3 a 7 milicurios. Se dice que ésta es bastante para la **producción** de remisión satisfactoria en 25% de los pacientes. La segunda dosis

no se debe administrar antes de 8 semanas después de la primera; entonces, las inyecciones segunda y tercera se pueden administrar, a condición de que el cuadro hemático no caiga, bajo de ciertas normas indicadas. La duración, normal de remisión después de una sola dosis eficaz es de 6 a 12 meses.

Las ventajas principales de P32 son: 1) la comodidad de administración; 2) la falta de náusea de radiación y de otra toxicidad; y 3) la simplicidad con que la dosis se puede controlar. Sus desventajas son: la posibilidad de daño a la médula ósea a causa de dosis excesivas y que la incidencia de leucemia aguda posiblemente es más grande. La posibilidad de dosis excesivas parece menos importante, porque procedimientos de ensayo adecuados y relativamente sencillos se han establecido. Cuando P32 se administra intravenosamente a personas normales, 10-25% se excreta durante los primeros 7 días. Podemos usar administración oral más bien que intravenosa, pero entonces 25% a lo menos se pierde en las heces, y podemos suponer que 75% se absorba.

En leucemia mielógena y crónica, pero no en la forma aguda, remisión ha sido inducida en una proporción grande de pacientes. Los resultados obtenidos en el tratamiento de leucemia mielógena y crónica y de leucemia linfática y crónica tienen mucha semejanza a los resultados con la terapia de rayos X: esencialmente paliativos, no curativos, pero capaces de producir remisiones. Recientemente este isótopo se ha empleado experimentalmente en el tratamiento de cánceres cutáneos. Teóricamente, parecería bastante útil y superior a los rayos X o a radio, puesto que así se evitaría la irradiación de los tejidos más profundos que no se implican. Sin embargo, es demasiado temprano para hacer conclusiones.

El uso de isótopos radioactivos no causa la náusea de radiación que se halla con radiación dispersa.

#### YODO RADIOACTIVO, O I 131

El yodo se usa mucho hoy día, tanto para la diagnosis como para la terapia de las enfermedades tiroideas. Con el uso de "tracer" dosis de 25 a 100 microcuries, la condición hipertiroidea por lo general absorbe más de 50% dentro de 24 horas, en contráete con 10 a 20% para los tiroides normales. Estas medidas pueden hacerse fácilmente por un "Geiger counter" aplicado en el cuello del paciente sobre el tiroides. Además, hay una tendencia de estudiar extensivamente conversiones verdaderas de tiroxinas ligadas a proteínas: se halla que los hipotiroideos dan de 6 a 10% de conversión los hipertiroideos dan siempre más de 50%, y los tirotoxicos más de 90%. Para la terapia de hipotiroidismo, se necesitan cantidades más grandes —3 á 5 milicuries— que dan irradiación de unos 15000 roéntgenes equivalentes por gramo de tejido tiroideo.

I(Continuará)