

# EFECTOS DE LA RADIACION

## INTRODUCCION

M. GAITAN

El uso médico de las radiaciones ionizantes, con fines tanto diagnósticos como terapéuticos, comenzó muy pocos años después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen y de los cuerpos radioactivos naturales por Becquerel, en los últimos años del siglo pasado.

Ya desde 1900 se había extendido considerablemente la radiología y se fueron conociendo poco a poco las propiedades físicas y biológicas de estos rayos, considerados entonces como misteriosos. Pero como la mayoría de sus efectos biológicos no se hace evidente al tiempo con o inmediatamente después de su aplicación, sino que se manifiesta en forma tardía, fueron las consecuencias desagradables y funestas las que llevaron al estudio más detallado y concienzudo de la respuesta de los tejidos normales y patológicos a la radiación. No fueron pocas las víctimas entre los pacientes y entre quienes manejaban las radiaciones, que sufrieron graves consecuencias como quemaduras, atrofas, leucemias, etc.

Todo ello llevó en una época al descrédito de las radiaciones y al temor que se generalizó entre el público y entre los médicos ante este nuevo auxiliar de la medicina, sobre todo por lo que se refiere a su aplicación terapéutica.

Pero tuvo la ventaja de que llevó también a la necesidad de estudiar cuidadosamente y detalladamente los mecanismos de acción de las radiaciones, no sólo a nivel tisular sino desde el nivel celular y, aún más, desde el nivel molecular, dando origen al nacimiento de una nueva ciencia, la radiobiología.

Las indicaciones diagnósticas y terapéuticas de las radiaciones cubren todo el cuerpo humano y se relacionan con prácticamente todas las condiciones fisiológicas y patológicas, lo que hace que tengan que ser consideradas en todas las especialidades y subespecialidades de la medicina. De ahí que sea de interés para todo médico tener un conocimiento, así sea apenas fundamental y básico, sobre los efectos que las radiaciones ejercen sobre los diferentes tejidos orgánicos.

Para que, conociendo cuáles son las consecuencias de su uso, el médico pueda establecer un equilibrio justo entre las ventajas y los peligros de ello y así formarse un concepto sobre el coeficiente o cociente del "riesgo/beneficio", que lo capacite para eliminar sus temores y los de sus pacientes y poder obtener la información diagnóstica o el resultado terapéutico que desea.

Precisamente esta información a nivel del médico general y del especialista en las distintas ramas, es la que darán los expositores de esta Jornada Educativa: el doctor Luís Felipe Fajardo, ampliamente conocido en los ambientes de patología nacionales y extranjeros, particularmente dedicado a los estudios de radiopatología quirúrgica en la Universidad de Stanford; y el doctor Armando Gaitán Gaitán, preparado en el Princess Margaret Hospital de Toronto en radioterapia y con profundos conocimientos de radiobiología.

---

Dr. Mario Gaitán Yanguas (t)

## CONCEPTOS BASICOS

R. ESGUERRA

Los efectos biológicos que ocasionan las radiaciones han sido, desde hace varios años, el motivo de estudio de algunos grupos de investigadores y en los últimos tiempos, numerosos organismos internacionales han reconocido la importancia del tema y han creado comités para que se ocupen de estos problemas. La medicina no ha sido ajena a este fenómeno y cada vez con mayor frecuencia se incluyen estas materias en congresos y simposios, a pesar de lo cual debemos aceptar que el conocimiento del médico no especialista en ramas afines es muy escaso, en todo lo relacionado con radiobiología.

En estas líneas no se pretende hacer una revisión profunda de las bases de la radiobiología y por ello se evitará ingresar en detalles técnicos muy especializados, dándole más importancia a lo que tendrá valor para el internista en su práctica diaria.

Es inevitable comenzar por definir las unidades que se emplean para cuantificar los distintos procesos, de las cuales para nuestros fines solamente tendremos en cuenta las tres principales. El rad es la unidad de dosis absorbida y corresponde a  $10^{-2}$ J/kg. Actualmente la unidad empleada es el gray (Gy) que equivale a 1 J/kg; sin embargo, como todas las investigaciones y recomendaciones internacionales publicadas, emplean el rad, ésta será la unidad que usaremos. El roentgen (R) es la unidad de exposición con respecto al aire y es igual a  $2,58 \times 10^{-4}$ Ci/kg. Finalmente, el rem es el equivalente de dosis para los diferentes tipos de radiación y se obtiene multiplicando la dosis en rad por un factor, que para el caso de los rayos X y gamma es 1.

**Fuentes de radiación.** Hay dos grupos de fuentes de radiación, las naturales y las artificiales; las primeras son aquellas que existen en la naturaleza de manera espontánea y las segundas son las producidas por el hombre con distintos fines.

Las radiaciones naturales pueden ser a su vez externas o internas. Las externas incluyen

los rayos cósmicos primarios y secundarios, cuyo origen no se conoce exactamente pero que parecen ser originados en nuestra galaxia, y la radiación terrestre que puede provenir de las edificaciones o de la tierra misma. No todos los habitantes del mundo reciben igual cantidad de radiación de este tipo pues algunos factores hacen que la dosis varíe en las distintas regiones. Así, por ejemplo, aumentan las provenientes de rayos cósmicos a medida que se asciende sobre el nivel del mar y al alejarse del ecuador terrestre. Además existen zonas geográficas que tienen mayor radiación ambiental como sucede con algunas playas del Brasil que poseen arenas ricas en materiales radioactivos. La radiación proveniente de las edificaciones también varía con los elementos empleados en la construcción sabiéndose, por ejemplo, que algunos de los más ricos en radioactividad son la piedra pómez y el granito.

Las fuentes internas son elementos que están incorporados en nuestro organismo y que han ingresado en él por inhalación o ingestión y comprenden las sustancias cosmogénicas (producidas por los rayos cósmicos) de las cuales la principal es el  $C^{14}$ , los radionúclidos primordiales entre los que se destacan el  $K^{40}$  y  $Rb^{87}$  y finalmente los gases nobles producidos en las series radiactivas naturales que son el  $Rn^{220}$  y el  $Rn^{222}$ .

El Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los efectos de las radiaciones atómicas estima que la dosis anual calculada para cuatro tejidos (gónadas, pulmón, médula ósea y células de recubrimiento óseo) proveniente de las fuentes naturales, en regiones del mundo con un nivel normal de radiación de fondo, es del orden de 100 mrad.

Las fuentes artificiales han ido aumentando progresivamente y están representadas por la radiación proveniente de explosiones nucleares o de centrales atómicas para producción de energía, por la generada en bienes de consumo doméstico, como es el caso de los relojes luminosos elaborados con  $Ra^{226}$  y por

los aparatos de televisión a color, especialmente los construidos en la época anterior a la de los circuitos integrados. Finalmente, están las radiaciones empleadas en las aplicaciones médicas, ya sea con propósitos diagnósticos o terapéuticos, que tienen gran importancia por el número creciente de procedimientos; como ejemplo, baste citar el hecho de que durante 1970 en los Estados Unidos se sometieron a estudios con rayos X 130 millones de personas (2).

**Clasificación de los efectos.** Tradicionalmente se han dividido los efectos de las radiaciones en dos grandes grupos: los somáticos que son aquéllos que se manifiestan en el mismo individuo que se ha expuesto y los genéticos que son los que se manifiestan en sus descendientes. Más recientemente se han clasificado en efectos "estocásticos" (stochastic) y no "estocásticos". Los estocásticos son aquéllos para los cuales la probabilidad de que ocurra un efecto, más que su severidad, es una función de la dosis sin que exista para ello un umbral (3). Los no estocásticos son aquéllos en los que la severidad del efecto varía con la dosis y, por lo tanto, generalmente poseen un umbral por debajo del cual no se presentan efectos (3). Los efectos genéticos y algunos somáticos como la carcinogénesis son de tipo estocástico, mientras la mayoría de los efectos somáticos pertenecen al grupo de los no estocásticos. Desde el punto de vista práctico la diferencia fundamental entre los dos grupos es la existencia o no de un umbral, pues en el caso de los efectos genéticos y de la carcinogénesis éste no existe y hay que aceptar que a cualquier dosis de exposición, por pequeña que ella sea, hay alguna probabilidad de que se presente un efecto, lo que no ocurre con los no estocásticos en los que no se manifiesta ningún efecto por debajo de las dosis umbral.

**Efectos somáticos agudos.** El conocimiento que poseemos actualmente del síndrome de radiación agudo proviene en su mayor parte de experimentación animal, y a nivel humano de la experiencia adquirida en pacientes sometidos a radioterapia total, en sobrevivientes de las bombas atómicas y en individuos que han sufrido accidentes durante el empleo de radiación con fines industriales.

Se denomina síndrome agudo de radiación a aquel que se presenta en un individuo en un lapso de tiempo corto luego de la exposición a dosis corporales totales. Un médico que ejerce en la antesala del siglo XXI debe conocer las principales características clínicas de este síndrome pues las posibilidades de un accidente durante aplicaciones industriales de radioactividad se incrementan enormemente todos los días; esto para no hablar de la posibilidad de una confrontación bélica atómica que dejaría miles de lesionados.

Para todo lo relacionado con este síndrome, las dosis que se mencionan son corporales totales y no sobre un segmento. Se ha establecido que la dosis letal en un plazo de 60 días para el 50% de los individuos expuestos (DL 50/60) está en el orden de los 300 a 350 rad (4).

El síndrome se divide en diferentes estados de acuerdo a la dosis recibida y a las manifestaciones clínicas. El estado subclínico es el que se presenta en individuos que se han expuesto a menos de 200 R y en él puede no existir ningún signo característico, manifestándose generalmente astenia, adinamia y náuseas. Lo más prominente es la angustia que sufre el paciente con relación a la exposición que sufrió. El cuadro hemático es normal y la recuperación ocurre en unos pocos días en forma espontánea. Cuando la exposición fluctúa entre 200 y 400 R ocurre el llamado síndrome hematopoyético leve que se caracteriza por una fase prodrómica que dura cerca de un día, luego de lo cual hay náuseas y vómitos. Aunque inicialmente puede existir una discreta leucocitosis, en los primeros días el número de linfocitos comienza a descender y cerca de 3 semanas después se hace evidente la depresión del sistema hematopoyético, apareciendo pancitopenia, púrpura e infecciones. Comienza luego la recuperación, que puede ser completa en 3 a 6 meses (4).

Si la exposición está en el rango de 400 a 600 R ocurre el síndrome hematopoyético severo, que desde un comienzo se presenta con síntomas más graves; puede también tener alguna evidencia de compromiso gastrointestinal (vómito y diarrea leve); la depresión medular es más severa y de mayor duración y, sin tratamiento, la mayoría de los individuos mueren generalmente de infección

o hemorragia. El tratamiento es el trasplante de médula ósea.

Con exposiciones entre 600 y 1.000 R sucede la forma gastrointestinal en la cual los síntomas prodrómicos son evidentes a las pocas horas del accidente y las manifestaciones sobresalientes son de tipo gastrointestinal con náuseas, vómito y diarreas incoercibles que llevan al choque y a la muerte. La depresión hematológica ocurre rápidamente notándose casi de inmediato la desaparición de los linfocitos circulantes.

Las exposiciones masivas de 1.000 o más R ocasionan un síndrome cerebral en que los síntomas son muy severos casi de inmediato, con estupor y coma, diarreas masivas, vómito, choque y muerte.

**Efectos somáticos crónicos.** El efecto somático de tipo crónico que tiene mayor importancia es el de lesiones malignas inducidas por la radiación. Ya desde 1911 se informó de la acción leucemogénica de las radiaciones ionizantes en un informe de 11 casos en trabajadores con radiación (5). Posteriormente, la incidencia de leucemia en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki superó las tasas esperadas y fue un nuevo argumento en favor del poder carcinogénico de las radiaciones. Existen muchas otras evidencias, como las publicaciones que aparecieron a partir de 1950 informando sobre la mayor incidencia de cáncer del tiroides en individuos previamente irradiados.

El Comité Científico de las Naciones Unidas ha concluido: "hoy resulta evidente que el efecto somático tardío más importante de la radiación a bajas dosis es la inducción ocasional de enfermedades neoplásicas, como lo demuestra la mayor frecuencia de las mismas en las poblaciones expuestas" (6). Las tasas más altas de radioinducción corresponden al tiroides y a la mama, son más bajas para leucemias y cáncer del pulmón y menos aún para otros órganos (6).

Durante varios años se consideró que la radioterapia era adecuada para una gran cantidad de situaciones que incluían desde la acné facial, hasta la hipertrofia del timo y de las adenoides. De esta manera un gran número de niños, adolescentes y adultos recibió radiación en el cuello; es en este grupo en donde se ha encontrado una mayor incidencia del

cáncer de tiroides, que ha aparecido en lapsos que van de 5 a 35 y más años, después de la exposición (7). Las radiaciones ocasionan cáncer que pertenece al tipo folicular o papilar diferenciado y no se han informado casos de tipo anaplásico o medular (8).

En cuanto a las leucemias, se asume que el periodo de latencia es de cerca de 10 años y se acepta que las radiaciones provocan todo tipo de leucemia, aguda y granulocítica crónica, sin que se hayan encontrado evidencias de radioinducción en la leucemia linfocítica crónica (8). Finalmente, hay que mencionar algunos informes en donde se muestran evidencias que parecen indicar que se ha inducido cáncer con dosis menores de 10 rad (9).

Se han reconocido otros efectos crónicos como la formación de cataratas, el envejecimiento de los tejidos y el acortamiento de la vida; este último es difícil de juzgar por sí mismo pues no se puede establecer fácilmente si es una consecuencia de los otros y de la carcinogénesis anteriormente mencionada. Parte de la experiencia a este respecto se obtuvo al comparar la expectativa de vida de los radiólogos con la de médicos de otras especialidades, en el periodo de 1935 a 1948, habiéndose encontrado una reducción de cerca de 5 años en el grupo de los radiólogos (9); vale la pena mencionar que estos datos no han sido iguales en series distintas. La exposición de los lentes ópticos a la radiación determina la aparición de cataratas y se ha estimado que la dosis crítica para su formación está entre 20 y 45 rad (10).

**Efectos genéticos.** Es muy difícil resumir en un espacio tan corto la infinita gama de efectos genéticos que ocasionan las radiaciones. Baste con recalcar que para producir mutaciones la radiación ejerce una acción lineal que carece de umbral y que, por lo tanto, a cualquier dosis por pequeña que ella sea, existe una definida probabilidad de producir un efecto.

Aparentemente los daños genéticos ocasionados por la radiación se derivan de alteraciones producidas en las moléculas de ADN que llevan a mutaciones en los genes y en los cromosomas. En los animales de experimentación la mayoría de las mutaciones genéticas son de carácter recesivo (11) y

muchas de ellas son deletéreas en el heterocigoto y letales en el homocigoto. Se ha calculado que, de 1 millón de niños nacidos vivos en la primera generación de descendientes de una población expuesta en el tiempo de la generación a una irradiación de 1 rad, se presentarían 20 casos de enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X, 38 casos de enfermedades de origen cromosómico y 5 casos de enfermedades de etiología compleja, todos inducidos por las radiaciones (6).

Un buen método para tener una idea de los efectos genéticos de la radiación en el hombre, es el análisis de los cromosomas en los linfocitos de la sangre periférica en donde el nivel normal de mutaciones no debe ser mayor del 3 %.

**Efectos de la irradiación intrauterina.** Desgraciadamente, no es infrecuente el caso de una mujer que se da cuenta que ya estaba embarazada cuando se sometió a un procedimiento diagnóstico con radiaciones ionizantes. Es por eso, que se ha recomendado no practicar procedimientos diagnósticos electivos en las mujeres en edad fértil, sino en los 10 primeros días del ciclo menstrual. Hoy en día las recomendaciones son aún más drásticas y es así como el Consejo Nacional de Medidas y Protección Radiológica (NCRP), recomienda a los médicos informar a sus pacientes en edad fértil que se sometan a procedimientos diagnósticos con radiaciones en el abdomen inferior, que sería prudente que se abstuvieran de asumir el riesgo de un embarazo hasta dos meses después de haberse realizado el estudio.

Para lo relacionado con los efectos de la radiación, el embarazo se ha dividido en cuatro etapas que son: a) la preimplantación que comprende desde el primero hasta el noveno día después de la concepción, en donde el efecto más probable es que el producto muera antes de implantarse; por lo tanto, puede ser que la mujer ni siquiera llegue a enterarse de que estuvo embarazada, b) El periodo de implantación va del día 10 al 12; durante este lapso ocurren pocos efectos letales, las malformaciones no son frecuentes y probablemente el principal efecto sea un retraso en el crecimiento intrauterino (9). c) El periodo de mayor organogénesis va del día 13 al 50 y corresponde a la época en que se

forman la mayor parte de los órganos; por lo tanto, el efecto más probable de exposición a la radiación en este periodo es la producción de malformaciones, d) El periodo fetal comprende del día 51 al 240 y en él pueden ocurrir algunos efectos sobre el sistema nervioso central y con grandes dosis puede presentarse retraso en el crecimiento. Recientemente, se ha sugerido que la exposición durante cualquiera de las etapas que se han mencionado aumenta la incidencia de leucemia y cáncer en niños (9).

Hay que tener mucha prudencia para juzgar la posibilidad de que una exposición a la radiación sea la causante de una malformación, pues debemos recordar que la incidencia de éstas en los recién nacidos que no han sido expuestos previamente es, en las poblaciones normales, del 4 al 6%. Teniendo en cuenta este hecho se ha establecido que cuando la dosis recibida es menor de 5 rad el riesgo de anomalías por encima del porcentaje normal es despreciable. Cuando la dosis está entre 5 y 10 rad es muy pequeño y con dosis mayores de 15 el riesgo de malformaciones aumenta significativamente (9). En sus recomendaciones el NCRP afirma: "Presumiblemente existe un nivel de dosis por debajo del cual la mayoría de los expertos aceptaría que el riesgo de cualquier daño por radiación debida a un examen radiológico (como por ejemplo una radiografía de rutina del tórax) es tan pequeño que estaría sobrepasado por cualquier beneficio médico por discreto que éste sea. También existe un nivel por encima del cual el riesgo de un procedimiento radiológico es tan alto que no debe realizarse a no ser para combatir una situación que ponga en peligro la vida de la paciente. Los expertos pueden diferir respecto a la definición numérica de los niveles" (12).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Fuentes de radiación y exposiciones a las radiaciones. Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los efectos de las radiaciones atómicas. Fuentes y efectos de las radiaciones ionizantes. New York; 1977: 12-20.
- 2.— Irradiación con fines médicos. Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los efectos de las radiaciones atómicas. Fuentes y efectos de las radiaciones ionizantes. New York; 1977: 323-381.
- 3.— Objectives in radiation protection. En: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, publication 26. Oxford: Pergamon Press; 1977:2-242.
- 4.— MAXFIELD WS, HANKS HE, PIZZARELLO DJ, BLACWELL LH. Acute radiation syndrome. En: DALRYMPLE GV ed.

- Medical radiation biology. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1973: 190-197.
- 5.— UPTON AC. Radiation carcinogenesis. En: DALRYMPLEGV, ed. Medical radiation biology. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1973: 213-225.
- 6.— Efectos de las radiaciones. Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los efectos de las radiaciones atómicas. Fuentes y efectos de las radiaciones ionizantes. New York; 1977: 5-11.
- 7.— Irradiation thyroid cancer. Information for physicians. U. S. Department of Health, Education and Welfare. Washington; 1976: 7-9.
- 8.— Carcinogenesis inducida en el hombre. Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los efectos de las radiaciones atómicas. Fuentes y efectos de las radiaciones ionizantes. New York; 1977: 383-452.
- 9.— ANGER R, BENEDETTO A, SEANGER E, WITCOFSKI R. Radiation effects and radiation protection. En: KIRCHNER PT, ed. Nuclear Medicine. Review syllabus. New York: Society of Nuclear Medicine; 1980:65-100.
- 10.— SAENGER E, KEREIAKES J. Radiation biology in pediatric nuclear medicine En: JAMES AE, WAGNER HN, COOKE RE, eds. Pediatric nuclear medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1974: 1-22.
- 11.— GAULDEN MC. Genetic effects of radiation. En: DALRYMPLE GV, ed. Medical radiation biology. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1973: 52-83.
- 12.— Medical radiation exposure of pregnant and potentially pregnant women. National Council on Radiation Protection and Measurements. NCRP Report N° 54, Washington; 1977:12-13.

---

Dr. Roberto Esguerra G.: Profesor Asistente, Escuela Militar de Medicina, Hospital Militar Central, Bogotá, D.E.

## PATOLOGIA

L. F. FAJARDO

**Efectos generales.** El propósito de esta conferencia es discutir las lesiones producidas por las radiaciones ionizantes en general (en especial las causadas por radioterapia) en los tejidos normales.

Ante todo, es necesario hacer énfasis en los aspectos positivos de la radioterapia. Hoy, más que nunca, la radiación es una de las modalidades de tratamiento más valiosas. Como sucede con toda intervención terapéutica, la radiación se acompaña de complicaciones, las cuales en la mayoría de los casos son tolerables o representan un riesgo aceptable, en vista de las ventajas de esta forma de tratamiento.

La descripción que sigue se refiere principalmente a la patología de la radiación a nivel tisular. Los mecanismos conocidos de interacción de las varias radiaciones ionizantes con los átomos y las moléculas (especialmente ADN) y su efecto en las células pueden ser estudiados en libros de radiobiología.

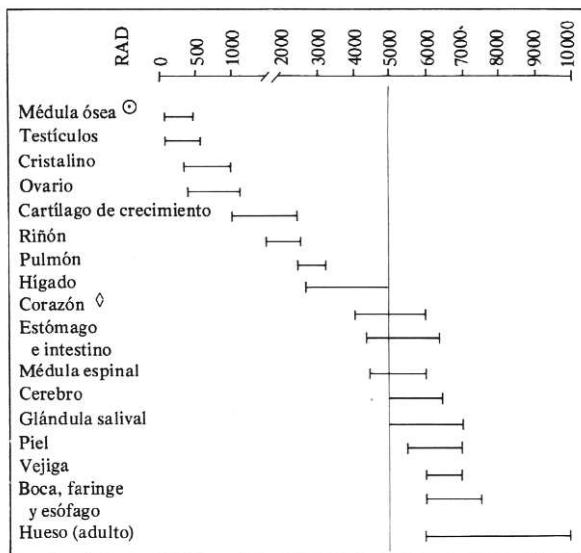
Teóricamente, todas las células de los mamíferos pueden ser destruidas por radiaciones ionizantes. Pero la dosis requerida varía enormemente: menos de 30 rad son suficientes para matar algunas espermatozonias-B, en tanto que las plaquetas toleran dosis únicas de más de 8.000 rad. Las causas de esta variación en la radiosensibilidad están

no solamente en la célula, sino en el medio que la rodea, en las características de la radiación usada, etc.

Uno de los factores más importantes es la duración del ciclo reproductivo de cada célula. En general, si los demás factores son constantes, mientras más corto es su ciclo reproductivo más radiosensible es la célula. En el caso de tejidos y órganos, compuestos de múltiples sistemas celulares, la radiosensibilidad depende de muchos factores, pero generalmente está determinada por el sistema (o población) celular más importante de cada órgano. La Figura 1 es un diagrama que muestra a groso modo la radiosensibilidad de varios órganos humanos en relación con la radiación fraccionada usada en radioterapia.

En el breve espacio de esta conferencia no es posible discutir, o siquiera enumerar, las varias alteraciones que pueden ocurrir en todos los tejidos así que me voy a limitar a resumir tres ejemplos de lesiones inducidas por radiación, aplicables a múltiples órganos.

a) La médula ósea es un modelo de tejido compuesto de células intermitóticas que proliferan rápidamente (ciclo corto, de horas a días) y, por lo tanto, es un órgano altamente radiosensible. Otros tejidos compuestos de células de ciclo corto incluyen: el epitelio del tubo digestivo (especialmente en el intestino



**Figura 1.** Este diagrama muestra el espectro de tolerancia a la radiación de varios tejidos humanos, basado en manifestaciones clínicas. Las líneas en frente de cada órgano indican los límites entre la dosis de tolerancia 515 (DT5/5; asociada con 5% de complicaciones clínicas en 5 años) y la DT 50/5 (dosis asociada con 50% de complicaciones en Sanos). Los números se refieren a la dosis total de tratamientos fraccionados con equipo de megavoltaje, aplicando 5 fracciones semanales de 200 rad cada una. El tipo, incidencia y gravedad de las complicaciones varía con la proporción de tejido irradiado, con el paciente y con los métodos de detección clínica, así que estos valores son muy aproximados y no deben ser usados como guía clínica absoluta. Con excepción de la médula ósea (que muestra lesiones agudas), el diagrama se refiere a lesiones tardías o crónicas. En el caso del pulmón y el riñón se asume irradiación bilateral. (Tomado de Fajardo LF. Pathology of radiation injury. New York: Masson Publishing, Inc.;1982).

delgado), el epitelio germinal del testículo, y prácticamente todos los tejidos del embrión. En estos tejidos las lesiones agudas son las más importantes.

b) Los parénquimas renal y pulmonar son ejemplos de tejidos que contienen células intermitóticas de ciclo moderado (semanas a meses) tales como el epitelio renal, los neumocitos tipo II y las células endoteliales. En estos tejidos ocurren lesiones agudas (ej. pulmón) y lesiones tardías que aparecen después de un periodo latente (ej. riñón y pulmón). Otros tejidos con características similares son: el tubo digestivo, las glándulas salivales, la piel, etc.

c) El corazón es uno de los órganos cuyas células principales son post-mitóticas (incapaces de reproducción, al menos en el adulto). Las dosis usadas en radioterapia no afectan directamente a los miocitos cardiacos, pero causan lesiones de las células endoteliales de los capilares y los miocitos sufren secundariamente lesiones tardías, como resul-

tado de la isquemia. Otros órganos compuestos de células post-mitóticas, en los cuales la radiación opera indirectamente, son el sistema nervioso central, la retina, etc.

Desde luego hay células y tejidos cuya respuesta a la radiación no está relacionada con su longevidad: el cristalino sufre opacidad (catarata) con dosis mucho más bajas de las que se esperaría teniendo en cuenta las características de las células que lo forman. Las glándulas endocrinas, a pesar de que dependen de una abundante red capilar, son muy radiorresistentes. Las linfocitos (de vida muy larga) están entre las células más radiosensibles: la mayoría sucumbe rápidamente a dosis muy bajas (menos de 50 rad) en tanto que algunos linfocitos dedicados a funciones especiales (tales como las células T supresoras) toleran dosis únicas de más de 2.000 rad.

Es importante anotar que los efectos patológicos de la radiación no son específicos. En otras palabras, la radiación no deja marcas patognomónicas. Las lesiones morfológicas, sin embargo, son a veces características.

La brevedad de esta presentación no permitirá discutir los efectos oncogénicos de la radiación. Estos efectos, que usualmente resultan de dosis más bajas que las usadas en radioterapia, serán motivo de otra ponencia.

**Lesiones de la médula ósea.** Las células hematopoyéticas son extremadamente radiosensibles. Dosis relativamente bajas de radiación corporal total (RCT) son fatales en 4 a 6 semanas debido a falla de la médula ósea.

Basado en los factores humanos y experimentales conocidos, un estudio reciente sobre reactores nucleares estima que la dosis única de RCT capaz de producir la muerte en el 50% de los humanos que la reciban, en 60 días (DL 50/60) es: 360 rad, si los pacientes reciben sólo tratamiento mínimo; 510 rad, si se toman medidas adecuadas para evitar hemorragias e infecciones; 1050 rad, si se toman medidas heroicas, tales como el trasplante de médula ósea.

La RCT sólo ocurre en raras circunstancias, por ejemplo en accidentes nucleares o guerra atómica. En algunos centros especializados la RCT se está usando experimentalmente para tratar algunas neoplasias o enfermedades inmunológicas. La secuencia de

las lesiones que ocurren en la médula ósea con RCT con una dosis única alta es similar a la que se describe abajo por irradiación fraccionada, excepto que el progreso es más rápido y sincrónico con la dosis única. La máxima hipocelularidad ocurre entre los 3 y 5 días. Paradójicamente, cuando ocurre la muerte (alrededor de las 5 semanas) la médula muestra regeneración de colonias hematopoyéticas. En la sangre hay depleción rápida de linfocitos (en pocas horas) y progresiva de granulocitos y plaquetas (máxima a los 35 días después de 450 rad). La anemia es moderada y progresa lentamente. Los pacientes mueren usualmente de infecciones o hemorragias.

Las lesiones que se ven más frecuentemente son las producidas en la médula ósea durante la irradiación fraccionada y local de tumores malignos adyacentes. En esos casos hay disminución progresiva de las células nucleadas hematopoyéticas, con cada fracción del tratamiento. Las células que desaparecen primero son los eritroblastos, seguidos de células pluripotenciales, mieloblastos, megacarioblastos, y los estadios sucesivos de maduración de las tres líneas principales de la médula. Los linfocitos medulares (la mayoría de los cuales es muy radiosensible) también desaparecen muy pronto. La máxima hipocelularidad ocurre cuando se llega a un total de aproximadamente 5.000 rad (usualmente en 5 semanas). Al mismo tiempo que disminuyen las células nucleadas hay dilatación de los sinusoides y hemorragia.

La duración de la fase de hipoplasia varía directamente con la dosis. En más de la mitad de los pacientes hay regeneración obvia 3 a 9 meses más tarde, con colonias de normoblastos, granulocitos y megacariocitos. En algunos pacientes la recuperación es total. En otros (especialmente aquéllos que reciben más de 5.000 rad) la regeneración es transitoria y ocurre una segunda fase, permanente, de aplasia. La causa de la aplasia permanente posiblemente sea la destrucción de células endoteliales, con disminución de la red sinusoidal y capilar. Sin una microcirculación abundante la médula no puede soportar un tejido tan activo metabólicamente como es el hematopoyético.

La fibrosis es rara en la médula irradiada, excepto en áreas previamente ocupadas por

un tumor. La médula no irradiada no presenta alteraciones y contrasta con el área claramente localizada de tejido adiposo en la zona irradiada.

Como es de esperar, la irradiación local de pequeños volúmenes de médula ósea no produce o causa sólo ligeras variaciones en las células de la sangre. Cuando la radioterapia incluye un gran volumen de la médula ósea (por ejemplo en el tratamiento de linfomas) se produce depresión variable, a veces marcada, de plaquetas y granulocitos y anemia moderada. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes recupera en pocos meses sus niveles normales de células sanguíneas.

**Lesiones pulmonares.** El parénquima pulmonar sufre frecuentemente en pacientes irradiados por tumores mamarios, pulmonares o mediastinales. Sin embargo la expresión clínica de tales alteraciones es mucho menos frecuente debido a la gran reserva anatómica y funcional del pulmón. Dos formas pueden ocurrir:

a) Las manifestaciones clínicas pueden aparecer 10 a 16 semanas después de la iniciación de la radioterapia en forma de un síndrome llamado "neumonitis aguda post-irradiación". Consiste en disnea, tos, pleuresía, fiebre y estertores, con imagen radiográfica de neumonitis. Ocurre en 5% a 15% de los pacientes irradiados (con más de 4.000 rad) por neoplasias del pulmón, la mama o el esófago y varía mucho en severidad. A veces es fatal.

En esta forma aguda hay edema de los tabiques inter-alveolares e hiperplasia marcada de los neumocitos tipo II (granulares). Algunas de estas células se hipertrofian y tienen núcleos tan irregulares e hiper cromáticos que pueden ser confundidas con células tumorales. Los fibroblastos, histiocitos y linfocitos aumentan en los tabiques y los alvéolos contienen algunos macrófagos. En cambio, los neutrófilos son raros. Un hallazgo característico es la presencia de membranas hialinas, tapizando conductos alveolares y algunos alvéolos, en más de la mitad de los casos. En suma, la lesión aguda tiene las manifestaciones clínicas y anatómicas de un daño alveolar agudo y difuso.

b) La forma crónica de neumonitis post-irradiación puede ser una continuación de la



fase aguda, pero generalmente aparece meses o aún años después. Está caracterizada por fibrosis pulmonar progresiva en el área afectada.

Cierto grado de fibrosis ocurre prácticamente siempre en el parénquima pulmonar localizado dentro de los campos usados para radioterapia. Sin embargo, en la mayoría de los casos esta fibrosis es asintomática. Los síntomas ocurren generalmente en individuos que han sufrido la forma aguda o en aquéllos que han recibido irradiación en un gran volumen del parénquima. Hay disnea, disminución de volúmenes pulmonares, hipoxia arterial, disminución de la capacidad respiratoria máxima, disminución del flujo sanguíneo pulmonar, etc.

La fibrosis, que afecta tabiques interalveolares inicialmente, termina por obliterar los sacos alveolares y los conductos y se puede agravar, o extender, debido a la ocurrencia de infecciones. Esta fibrosis es irreversible.

**Lesiones renales.** Las manifestaciones clínicas agudas de la nefropatía post-irradiación (nefritis aguda) aparecen entre 6 y 12 meses después del tratamiento. La nefropatía crónica ocurre más allá del primer año (usualmente 1 a 5 años) después de la irradiación generalmente bilateral.

Prácticamente todos los pacientes con nefropatía post-irradiación presentan anemia y la mayoría tiene hipertensión arterial. En una proporción variable de casos hay edemas, proteinuria, uremia y oliguria que progresa a anuria. Los pacientes se quejan frecuentemente de cefalalgia, disnea y náusea. En una tercera parte de los casos ocurre hipertensión maligna, la cual es responsable de la mayoría de las muertes en el primer año. En la forma crónica las muertes son causadas por falla renal crónica.

Cuando la dosis en ambos riñones sobrepasa 2.500 rad/5 sem (sin el beneficio de la diálisis) menos del 50% de los pacientes adultos sobrevive 5 años. Los niños son aún más sensibles. Como puede suponerse, la irradiación de un riñón es menos seria. Dosis unilaterales hasta de 4.900 rad/5 sem han sido toleradas por algunos adultos, sin síntomas, o solamente con hipertensión no maligna. En niños irradiados en un riñón después de

nefrectomía contralateral por tumor de Wilms, se ha producido inhibición del crecimiento renal compensatorio.

La mayoría de los estudios morfológicos en humanos se basa en material de necropsia que muestra sólo lesiones renales terminales. Desgraciadamente, hay pocas biopsias que muestran los estadios iniciales de esta enfermedad. Por esta razón no hay acuerdo sobre el mecanismo de la nefropatía por irradiación.

Algunos autores han sugerido que la lesión inicial ocurre en las arterias y las arteriolas. Muchos consideran que los túbulos sufren primero. Estudios experimentales, incluyendo los nuestros, indican que los glomérulos son tan sensibles como (o más que) los túbulos y que las lesiones glomerulares ocurren al mismo tiempo que las tubulares. La mayoría de los investigadores considera hoy día que las lesiones arteriales severas, observadas en las autopsias son tardías y ocurren secundariamente, probablemente como resultado de la hipertensión. Hay acuerdo general en que la necrosis secundaria fibrinoide de arterias y arteriolas es característica de los pacientes que mueren con hipertensión maligna.

Cuando la nefropatía está avanzada hay esclerosis de los glomérulos caracterizada por tortuosidad de la membrana basal, aumento de la matriz mesangica y lesiones varias de las células endoteliales que culminan en obstrucción capilar (pasando por un periodo de trombosis en el modelo murino). Los túbulos muestran atrofia y en varios sitios desaparecen dejando una membrana basal arrugada y vacía. La severidad de estas lesiones depende de la dosis y del intervalo post-irradiación. En los estadios finales las arterias arciformes y las arteriolas sufren proliferación de la íntima (mio-íntima) con disminución, a veces muy severa, de la luz.

Hay exudado de fibrina en glomérulos y a veces en vasos. En cambio, no hay depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos de los animales experimentales o de los casos humanos. Tampoco se observa exudado constante o suficiente de granulocitos, linfocitos o histiocitos que justifique el calificar esta lesión como una nefritis. El término nefropatía por irradiación es más adecuado.

**Lesiones cardíacas.** La principal lesión cardíaca producida por la radiación es la pericarditis. Ocurre generalmente en el primer año después de la iniciación de la radioterapia, pero puede aparecer mucho más tarde (45 años en un caso). Puede ser aguda o crónica. La forma aguda es usualmente benigna pero en casi la mitad de los casos produce tamponamiento debido a acumulación rápida de líquido en el pericardio. La forma crónica también es benigna la mayoría de las veces, pero puede causar constricción pericárdica y requerir pericardiectomía. La lesión miocárdica es, afortunadamente, menos común. Ocurre después de dosis altas, se acompaña de pericarditis y generalmente lleva a insuficiencia cardíaca fatal.

Nuestros estudios iniciales, hace 12 años, revelaron lesiones cardíacas clínicas (atribuibles a radiación) en 6,6%, de casi 400 pacientes que habían recibido una dosis promedio de 4.280 rad en el mediastino como parte del tratamiento para enfermedad de Hodgkin. Si el área irradiada incluye más del 50% de la silueta cardíaca, una dosis de 4.000 rad/16 fracciones/4 semanas lleva un riesgo de pericarditis de ~5%. La incidencia es directamente proporcional a la dosis y en algunos grupos de pacientes ha llegado a ser del 40%. En nuestra institución la incidencia ha disminuido en pacientes que reciben sólo ~3.000 rad en el corazón.

En el pericardio la lesión está caracterizada por fibrosis progresiva con exudado de fibrina en la superficie y en el estroma, especialmente de la hoja parietal. Generalmente no hay adherencias fibrosas, pero puede ocurrir constricción causada por el engrosamiento de la pared del saco (hasta 8 mm en un caso). Todos los casos con manifestaciones clínicas tienen hidropericardio y el volumen puede llegar a más de 700 ml.

En el miocardio ocurren zonas más o menos extensas de fibrosis difusa (en contraste con la fibrosis focal que ocurre como resultado de isquemia causada por obstrucción coronaria). Nuestros estudios experimentales en conejos han reproducido las lesiones humanas. En este modelo ha sido posible probar (por microscopía electrónica, radioautografía de tritio, etc.) que la lesión miocárdica inicial ocurre en las células endoteliales de los capilares y lleva eventual-

mente a trombosis o ruptura. La proliferación compensadora de otras células endoteliales es insuficiente para reparar la red capilar y se produce falla de la microcirculación, con isquemia y fibrosis, frecuentemente fatal.

En la inmensa mayoría de los casos no se pueden demostrar lesiones de las arterias coronarias principales causadas por radiación. Sin embargo, han ocurrido algunos casos de enfermedad coronaria en personas muy jóvenes, sin evidencia de alteraciones metabólicas y sin aterosclerosis en áreas no irradiadas. Uno de ellos fue un muchacho de 15 años que murió de un infarto anteroseptal del miocardio 16 meses después de haber recibido 4.000 rad en el mediastino.

Las lesiones cardíacas se pueden evitar o disminuir en severidad si se limita la dosis local a 3.000 rad. Esto, sin embargo, sólo es factible cuando no hay tumor adyacente al corazón. Cuando ocurre, la pericarditis es frecuentemente transitoria, pero la rápida acumulación de líquido puede requerir varias pericardiocentesis. La reacumulación de líquido o la forma constrictiva son usualmente tratadas por pericardiectomía. La fibrosis sintomática del miocardio generalmente es fatal.

Lo más importante es recordar que cuando ocurren signos de pericarditis en un paciente irradiado en el mediastino no son debidos necesariamente a una recurrencia tumoral intratable, sino que pueden indicar una pericarditis por irradiación, generalmente benigna.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— ADAMSON IYR, BOWDEN DH, WYATT JP. A pathway to pulmonary fibrosis: an ultrastructural study of mouse and rat following radiation to the whole body and hemithorax. *Am J Pathol* 1970; 58: 481-487.
- 2.— BOND VP, FLIEDNER TM, ARCHAMBEAU JO. Mammalian radiation lethality. New York: Academic Press; 1965.
- 3.— FAJARDO LF. Radiation-induced coronary artery disease (editorial). *Chest* 1977; 71: 563-564.
- 4.— FAJARDO LF. Pathology of radiation injury. New York: Masson Publishing USA, Inc.; 1982.
- 5.— FAJARDO LF, BERTHRONG M. Radiation injury in surgical pathology. Part I. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 159-199.
- 6.— FAJARDO LF, BROWN JM, GLATSTEIN E. Glomerular and juxta-glomerular lesions in radiation nephropathy. *Radiat Res* 1976; 68: 177-183.
- 7.— FAJARDO LF, STEWART JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest* 1973; 29: 244-257.
- 8.— GLATSTEIN E, FAJARDO LF, BROWN JM. Radiation injury in the mouse kidney. I: Sequential light microscopy study. *Int J Radiat One Biol Phys* 1977; 2: 933-943.

- 9.— GROSS NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann intern Med* 1977; 86: 81-92.
- 10.— HALL EJ. *Radiobiology for the radiologist*, 2nd ed. Philadelphia: Harper & Row; 1978.
- 11.— KEANE W, CROSSON JT, STALEY NA, SHAPIRO FL. Radiation-induced renal disease. A clinico-pathologic study. *Am J Med* 1976; 60:127-137.
- 12.— KIM TH, FREEMAN CR, WEBSTER JH. The significance of unilateral radiation nephropathy. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1980; 6: 1567-1571.
- 13.— PHILLIPS TL, MARGOLIS L. Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. *Front Radiol Ther Onc* 1972; 6:254-273.
- 14.— Reactor Safety Study. WASH-1400 (NUREG 75/014), Appendix VI.USNRC, 1975.
- 15.— RUBIN P, CASARETT GW. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1968. (G).
- 16.— STEWART JR, FAJARDO LF. Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. *Radiol Clin North Am* 1971; 9: 511-531.
- 17.— SYKES MP, CHU FCH, WILKERSON WG. Local bone marrow changes secondary to therapeutic irradiation. *Radiol* 1960; 75: 919-924.

---

Dr. Luis Felipe Fajardo: Profesor Asociado de Patología, Stanford University School of Medicine; Jefe, Servicio de Patología, Veterans Administration Medical Center. Palo Alto, California, E.U.A.

---

## EFECTOS EN ALGUNOS ORGANOS

### A. GAITAN

**Radiosensibilidad y radiorrespuesta.** La ley de Bergonié y Tribondeau dice: "Los sistemas celulares que tienen una alta tasa de división celular experimentan generalmente el mayor daño por radiaciones, mientras que los tejidos que tienen proliferación celular más baja, lo experimentan en un grado proporcionalmente más bajo". Este es un concepto ampliamente difundido pero que se presta a interpretaciones erróneas. Si consideramos la respuesta inmediata a las radiaciones como "radiorrespuesta", la manifestación clínica del efecto de las radiaciones depende fundamentalmente de la velocidad de recambio celular, Mientras más acelerada sea esta velocidad, más prontamente aparecerá el efecto. Esto es lo que se ha llamado "tiempo de tránsito" de las células no proliferativas y es el responsable de las diferencias del tiempo de aparición de la respuesta inmediata a las radiaciones. Su aparición y su severidad no están relacionadas necesariamente con el daño definitivo que pueda aparecer posteriormente. La radiosensibilidad se refiere al grado del daño último y definitivo de los tejidos irradiados y depende tanto de la sensibilidad propia de las células parenquimatosas capaces de proliferación, como de los tejidos de sostén de cada sistema.

En la discusión, a continuación, nos concentramos en los aspectos clínicos de los efectos

de las radiaciones sobre los diferentes tejidos y órganos haciendo referencia a datos histopatológicos y radiobiológicos sólo en forma ocasional. Así mismo, no haremos mención sobre exactitudes de relaciones dosis-fracción-tiempo-volumen. Basta con concentrarnos en aquellos esquemas de dosis que son comúnmente utilizados en la práctica clínica, dejando a un lado los extremos experimentales.

**Testículos.** En el hombre se ha estimado que una dosis única de 250 rad sobre los testículos es capaz de inducir esterilidad durante doce meses aproximadamente y una dosis única de 500 a 600 rad, produce la esterilidad definitiva en la mayoría de los casos; la potencia y la libido se conservan aún con dosis mucho más elevadas debido a que las células hormonoproductoras son bastante más radiorresistentes.

En el seguimiento de un paciente que recibió accidentalmente una dosis corporal total aproximada de 25 rad, se apreció una disminución progresiva del conteo en espermogramas seriados que llegó a la cifra de 0 a los 6 meses, asociada con atrofia severa y extensa del epitelio espermatogénico y de los túbulos seminíferos. A los 20 meses, se encontró evidencia, por biopsia, de recuperación de la espermatogénesis y a los 50 meses

llegó a ser casi normal con el engendramiento de un niño normal. La biopsia mostró entonces alguna atrofia tubular residual con áreas de fibrosis.

Desafortunadamente, los datos con que contamos sobre irradiación gonadal en el hombre son muy escasos. Sería interesante, con el auge de la irradiación corporal total para el tratamiento de algunos de los trastornos linfoproliferativos, obtener paralelamente datos sobre el comportamiento testicular ante las radiaciones.

**Ovarios.** En contraposición con el testículo, los datos sobre el efecto de las radiaciones sobre los ovarios son mucho más amplios. Desde los primeros días de la radioterapia del cáncer del cérvix uterino, a principios del siglo, se empezaron a obtener datos sobre la radiorrespuesta de este órgano. Tal vez no hay otro órgano que presente tantas variaciones en radiosensibilidad de especie a especie e inclusive dentro de la misma especie. Mientras que el testículo tiene una producción de espermatogonias que es continua a lo largo de la vida, en la mujer, en cambio, muy corto tiempo después del nacimiento se completa la producción de oogonias en un número aproximado de 500.000 unidades. Este número disminuye progresivamente con el envejecimiento normal del individuo principalmente por atresia e involución de los folículos; la involución empieza a tener lugar desde la vida intrauterina misma y se completa después de la menopausia.

Los estudios clásicos de Peck y McGrier establecen que las mujeres de 40 años son más resistentes a la castración radiológica que las que sobrepasan esa edad. Con dosis del orden de 170 rad se puede producir una esterilidad temporal por 12 a 36 meses, pero una proporción importante de mujeres así irradiadas experimentan una esterilidad definitiva. También, a diferencia con el hombre, el ovario no sólo pierde su fertilidad sino que también su producción hormonal decae a niveles compatibles con los niveles postmenopáusicos debido a que el tejido intersticial endocrino involuciona como consecuencia de la destrucción de los folículos. Este efecto es secundario y no debido directamente a la radiosensibilidad del intersticio hormonoprodutor.

**Piel.** Además del tejido celular subcutáneo y de las capas dérmica, epidérmica y córnea, la piel es un órgano que consta de otras múltiples estructuras tales como uñas, los folículos pilosos, las terminaciones sensitivas, las glándulas exocrinas, los vasos sanguíneos, etc. Todas las estructuras participan en forma diferente en la reacción a las radiaciones.

La función principal de la piel es la protección. La descamación constante que sufre la capa córnea hace que la piel sea un sistema de renovación continua y se calcula que en condiciones normales, el 2% de las células de toda la epidermis se renuevan diariamente.

Las células se dividen en la membrana basal, se diferencian por queratinización en las capas espinosa y granulosa y se desprenden de la piel en el estrato córneo. El tiempo de tránsito es diferente entre las especies y en el hombre varía de 14 a 17 días dependiendo de la edad, del sitio y del estado funcional de la piel. Siendo la puerta de entrada de la mayoría de las formas de irradiación, es lógico que haya sido desde los primeros días de la radioterapia objeto del mayor interés para los investigadores y clínicos; tanto, que la primera medida de las dosis de irradiación consistía en la apreciación de la reacción de la piel con eritema y se llamó la "dosis eritema".

Podemos dividir los cambios que presenta la piel ante las radiaciones en agudos o tempranos y crónicos o tardíos. En las primeras 24 horas siguientes a la exposición de la piel a las radiaciones se produce un fenómeno de congestión capilar con aumento de la permeabilidad vascular y transvasación de líquido. Esto lleva a un eritema que es de corta duración y desaparece en dos o tres días. A medida que la exposición a las radiaciones continúa y obviamente dependiendo de su intensidad y del fraccionamiento de la dosis, aparece un segundo eritema dentro de la segunda a la tercera semana. En este estado ya hay una disminución notoria del número de células basales y de las capas suprayacentes con la disminución consecuente del espesor de la piel.

Además de la congestión vascular y del edema, hay liberación de enzimas proteolíticas que producen prurito y dolor, la piel se

aprecia lisa, eritematosa e inflamada. Si después de estas dosis las células de la capa basal pueden proliferar para reemplazar las células perdidas de un tiempo menor que las 3 a 4 semanas correspondientes al tiempo de tránsito, se produce el fenómeno de descamación seca en el que las células de la capa queratínica que han adquirido un color bastante oscuro debido al estímulo de la actividad enzimática de los melanocitos, se descaman. Si las dosis de irradiación son mayores, lo suficiente como para impedir esta proliferación, al tiempo de perderse las últimas capas celulares de la piel, usualmente al cabo de la cuarta semana, la dermis queda desnuda y expuesta, con exudado fibrinoide y pérdida de proteínas. Este fenómeno se llama descamación húmeda. Cuando la irradiación se suspende a este nivel, la reepitelización se lleva a cabo a expensas de las células basales periféricas al campo de irradiación que pueblan la lesión en forma centrípeta y de las células basales de los folículos pilosos más profundos que afloran a la superficie y progresan en forma centrífuga hasta cubrir por completo la superficie cruenta. A este nivel de dosis, los pequeños vasos y el tejido conectivo subyacente demuestran grados permanentes de fibrosis e hiperplasia del subendotelio vascular que conllevan a la atrofia de los tegumentos con palidez y disminución de su tersura normal. Si los cambios vasculares son suficientemente severos, se producirá una isquemia en diferentes grados, que puede llegar hasta la necrosis isquémica.

Los folículos pilosos son invaginaciones de la epidermis dentro de la dermis con radiosensibilidad similar; pero en ellos el proceso descamativo toma lugar en forma de vello o pelo. Las células invaginadas tienen la propiedad de poder regenerar el epitelio mismo y esta capacidad juega un papel muy importante en los procesos de reepitelización. A cada folículo piloso se asocian una o varias glándulas sebáceas que vierten su secreción holocrina al canal piloso a través de pequeños conductos. Como ejemplo de glándulas simples, encontramos también las glándulas sudoríparas, situadas en la dermis y que atraviesan la epidermis por medio de un túbulo simple con capacidades contráctiles. Como ya dijimos, las mismas dosis que suspenden la actividad de las células basales de la

epidermis, afectan las de los folículos pilosos produciendo separación de la matriz del pelo. La consecuencia es la caída del mismo que ocurre unas 3 semanas después. Dependiendo de los niveles de dosis, el efecto puede ser permanente o transitorio. Con dosis únicas de 400 rad se produce una depilación pasajera que puede durar por unos pocos meses. La reaparición del pelo generalmente es completa o casi completa, aunque en ocasiones pueden cambiar sus características de color y textura. Con dosis más altas, del Orden de 800 rad en dosis única, la depilación es permanente.

Las glándulas sebáceas poseen una sensibilidad similar a la de los folículos pilosos. Con dosis depilatorias, su formación cesa por completo aunque histopatológicamente puedan ser reconocidas por un tiempo más largo.

Las células sudoríparas son más resistentes que las estructuras anteriores, las dosis que producen depilación transitoria disminuyen la secreción sudorípara temporalmente y las dosis que producen depilación completa producen una disminución permanente del sudor, sin inhibirlo por completo.

**Sistema nervioso.** Durante las horas siguientes a la exposición del sistema nervioso central a las radiaciones se producen cambios vasculares muy similares a los descritos en la piel, con la congestión y edema por aumento de la permeabilidad vascular, trastornos que se acompañan con alteraciones de la selectividad de la barrera hematoencefálica. Esto se traduce en un aumento de la presión endocraneana que es pasajera y controlable con la administración de corticoides, pero que puede agravar un estado de hipertensión endocraneana pre-existente.

Son trastornos que se deben casi exclusivamente a cambios en el sistema vascular más que del tejido nervioso propiamente dicho. A dosis altas, estos trastornos pueden ser lo suficientemente severos como para producir por sí mismos la herniación de las amígdalas cerebelosas al acompañarse de una producción excesiva de líquido cefalorraquídeo.

Si las dosis totales son altas dentro del espectro terapéutico, se observan cambios que son casi selectivos de la sustancia blanca consistentes en desmielinización por inhibición de

la actividad de la oligodendroglía. Esto ocurre generalmente entre los tres y los doce meses subsiguientes a la irradiación, generalmente es pasajera y puede persistir por varios meses. Cuando tiene lugar en la médula espinal lleva el nombre de síndrome de "l'hermite" y se caracteriza por una sensación de corrientazos a lo largo de las extremidades al realizar esfuerzos de flexión de la columna. Si la dosis recibida es suficientemente alta, los trastornos vasculares de engrosamiento del endotelio vascular conllevan a la isquemia tisular con la atrofia y pérdida funcional. Estos efectos son muy importantes debido a que en la práctica clínica, la médula espinal es un órgano limitante de la dosis en el tratamiento de los tumores situados en la línea media.

**Hueso y cartílago.** Estos tejidos presentan niveles de radiosensibilidad muy distintos dependiendo de si se trata de un periodo de formación o de su periodo adulto. En los primeros años de la vida, la formación del hueso se hace principalmente a partir de los cartílagos de crecimiento. En los núcleos epifisarios, los condroblastos forman una matriz de células cartilaginosas, proliferativas e hipertróficas y colágeno sobre la cual se depositan los cristales de hidroxapatita para formar el tejido óseo. Los osteoclastos y osteoblastos, forman los unos y reabsorben los otros, el material óseo hasta moldear definitivamente la estructura del hueso adulto. Sin embargo, esta actividad permanece, aunque con menor intensidad y en equilibrio, a lo largo de toda la vida.

Los núcleos de crecimiento, con dosis bajas de irradiación, sufren un retraso en su actividad pero si la dosis es suficientemente baja, el crecimiento total del hueso no se verá impedido, solamente retardado. Si la dosis sobrepasa estos límites, los núcleos se osifican tempranamente por la desaparición total de los condroblastos, volviéndose incapaces de crecer.

La irradiación del hueso adulto, obviamente, ya no produce trastornos en el crecimiento pero sí trastorna el equilibrio entre osteoclastos y osteoblastos con la consecuente desmineralización que, agregada al efecto isquémico de los trastornos vasculares, termina en cambios estructurales que pueden llegar

hasta la necrosis aséptica y la fractura patológica. Vale la pena anotar que los niveles de dosis necesarios para que estos fenómenos sucedan son bastante altos y generalmente exceden las dosis utilizadas en la práctica clínica.

Los efectos de la irradiación del cartílago adulto se pueden atribuir casi exclusivamente a los cambios producidos sobre los vasos de los tejidos que los rodean ya que se trata de una estructura avascular, que depende en su nutrición de la difusión a través de su matriz de los nutrientes que llegan por los vasos de los tejidos pericondrales. Los cambios isquémicos de dicha circulación producen una pericondritis que, dependiendo de su severidad, llevará al cartílago a la necrosis isquémica. Más importante es el efecto de la pericondritis misma, que hace al cartílago muy susceptible de infección con los trastornos propios de la condritis aséptica y que es la complicación más frecuente.

**Tracto gastrointestinal.** El epitelio que recubre el tubo digestivo posee una actividad de renovación más acelerada que la descrita en la piel. El tiempo de tránsito de las células de la capa basal hasta su liberación en la luz intestinal es aproximadamente de 10 días. Esto se traduce en una respuesta clínica a las irradiaciones más temprana. A dosis terapéuticas, la regeneración del epitelio se ve moderadamente impedida, pero las lesiones tardías son debidas principalmente a la isquemia producida por la reacción vascular sumada a la fibrosis, que en ocasiones puede llegar a ser el fenómeno predominante y producir la estenosis completa.

Las reacciones descritas son similares a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y según el sitio donde se produzcan, aparecerán los fenómenos correspondientes de esofagitis, enteritis, etc.; sin embargo, el estómago, por tener su epitelio especializado, presenta una radiosensibilidad mayor. Con dosis relativamente bajas se suprime su función secretora, efecto que ha sido utilizado en el tratamiento de las úlceras pépticas rebeldes a los tratamientos médico-quirúrgicos convencionales. En el periodo tardío consecuente a dosis de alcance cancericida, se presenta una gastritis atrófica crónica.

**Hígado.** El hígado es un órgano de radiosensibilidad media. La reacción aguda a las radiaciones se manifiesta, generalmente, 2 a 6 semanas después del tratamiento y se caracteriza por dolor abdominal progresivo y aumento de peso. En este punto, el hígado se palpa aumentado de tamaño, puede haber ascitis y las pruebas de función hepática, principalmente las fosfatasas alcalinas, se encuentran alteradas; puede haber también ictericia, pero este hallazgo no es constante. La recuperación depende de la dosis administrada y del estado funcional previo del órgano.

Los siguientes son datos de Stanford University sobre el seguimiento de 13 pacientes con diagnóstico de hepatitis por irradiación: 3 murieron por tumor antes de que se pudieran evaluar; 3 murieron por hepatitis por irradiación habiendo recibido 3.850, 4.500 y 5.100 rad, respectivamente; 2 sobrevivieron más de un año con evidencia de daño hepático habiendo recibido 3.900 y 3.975 rad; y 5 se recuperaron completamente de la hepatitis habiendo recibido 3.500, 3.950, 4.000 y 4.200 rad, respectivamente.

De los datos anteriores se puede deducir que la dosis promedio tolerable por el órgano es de unos 3.500 rad, anotando que el hígado en los niños es más sensible y que la dosis se debe limitar a un máximo de 2.500 rad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— AWA BLOOM AD, YOSHIDA MC, NEROSHI, ARCHER PG. Cytogenetic Study of the offspring of atomic bomb survivors. *Nature* 1968; 218: 367-368.
- 2.— BAKER TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to human female. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 746-761.
- 3.— BOND VP, FLIENDER TM, ARCHAMBEAU JO. Mammalian radiation lethality. New York: Ac Press; 1965.
- 4.— Delayed consequences of cancer therapy: proven and potential. Proceeding of the N.C. I. Conference. *Cancer* 1976; Supl. 37.
- 5.— FARIA SL, LEDERMAN MV, VISEU DM. Effects of radiation on the embryo and gonads. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1979.
- 6.— FAJARDO LF, BERTHRONG M. Radiation injury in surgical pathology, parts II-III. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 133-296
- 7.— FRY RJM, GRAHN D. Late effects of radiation. London: Taylor and Francis; 1970.
- 8.— GAITAN A. Crecimiento y comportamiento tumoral. *Prociencia* 1979;3:84-88.
- 9.— Ionizing radiations: levels and effects: New York: United Nations, Vol. 2, UNSCEAR, 1972.
- 10.— Late biological effects of ionizing radiation. Informe de la Agencia Internacional de Energía Atómica, 1978.
- 11.— LUSHBAUGH CC, CASARETT GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: review. *Cancer* 1976; 37: 11-1120.
- 12.— LUSHBAUGH CC, RICKS RC. Some cytogenetic and histopathological considerations of irradiated male and female gonadal tissues. *Front Radiat Ther Oncol* 1972; 6: 229-248.
- 13.— OAKES WR, LUSHBAUGH CC. Course of testicular injury following accidental exposure to nuclear radiation. *Radiology* 1952; 59: 737-743.
- 14.— PATT HM. Quantitative aspects of radiation effects at the tissue and tumour level. *Am J Roent Radiot Nucl Med* 1963; 90: 928-937.
- 15.— PECK WS, McGRIER JT, KRETZSCHAN NR, BROWN WE. Castration of the female by irradiation: the result in 334 patients. *Radiology* 1940; 34: 176-186.
- 16.— STILLMAN RJ, SCHINFELD JS, SCHIFF letal. Ovarian failure in long term of survivors of childhood malignacy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 69.
- 17.— The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. NAS (ACBEIR) WASH. National Academy of Sciences, National Research Council, 1972.

---

Dr. Armando Gaitán G.: Jefe, Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. E.

---

## COMENTARIOS

R. ESGUERRA

Se han revisado en esta sección los principales aspectos relacionados con la patología de las radiaciones en diferentes tejidos y órganos y se han dejado de lado los efectos benéficos porque éstos son indiscutibles y bien conocidos por todos los médicos. El

hecho de haber dedicado este tiempo a revisar los aspectos negativos no pretende de ninguna manera restar la importancia que tienen las aplicaciones de las radiaciones ionizantes en medicina, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, sino recordar que tenemos en

nuestras manos probablemente el elemento más valioso para la salud de nuestros pacientes y que, naturalmente, como toda otra intervención diagnóstica o terapéutica no está exenta de ciertos riesgos; por pequeños que ellos sean a las dosis empleadas en medicina, los debemos conocer también, como conocemos los efectos colaterales de las drogas que empleamos a diario con el fin de poderlos evitar hasta donde sea posible, obteniendo a la vez el máximo beneficio para nuestros enfermos. Es muy probable que algunos efectos de los que se mencionaron, especialmente los relacionados con la carcinogénesis, estén exagerando lo que ocurre en la realidad, ya que en muchas ocasiones se trata de extrapolación de datos obtenidos a nivel experimental en animales de laboratorio y no es improbable que algunos de los conceptos que

poseemos actualmente sean reevaluados en el futuro.

El hecho de tener en cuenta la posibilidad de sus efectos no debe en ningún caso y bajo ninguna circunstancia, poner en duda la posibilidad de practicar un examen o de realizar una intervención terapéutica, pues lo que sí está demostrado es que incuestionablemente, cuando el procedimiento está indicado, el escaso riesgo que se corre está ampliamente superado por el beneficio que obtendrá el paciente. Caso distinto es el de procedimientos que no están bien indicados, los cuales deben evitarse a toda costa.

---

Dr. Roberto Esguerra: Profesor Asistente, Escuela Militar de Medicina, Hospital Militar Central, Bogotá, D. E.



---

## IV CURSO INTERNACIONAL DE BIOLOGIA TUMORAL

Bogotá, 18 a 23 de octubre de 1982  
Auditorio, Hospital Militar Central

**Conferencistas:** Alvaro Alegría, Jaroslav Cervenka, Cristina Cortinas de Nava, Carlos Corredor, Miriam Borrero de Cobo, Mauricio Camargo, Walderico Generoso, Eliézer Huberman, Fabio Rodríguez, James K. Selkirk, Andrew Wyrobeck y Margarita Zuleta.

**Temas:** Genes oncogénicos. Mutagénesis y oncogénesis química. Mutagenesis y carcinogénesis ambiental en América Latina. Investigación epidemiológica de problemas de salud ambiental. Conceptos básicos de la membrana celular y su relación con la célula transformada. Metabolismo energético de la célula tumoral. Aspectos básicos de la carcinogénesis. Metabolismo de carcinogénesis. Transformación in vitro. Pruebas citogenéticas cortas en la evaluación de cancerígenos. Métodos para la detección de promotores. Métodos para detectar disfunción reproductiva de humanos y ma-

míferos de laboratorio. Intercambio de cromátidas hermanas. Translocaciones heredables en ratón. Pruebas dominantes letales. Clasificación de anemias aplásticas por respuesta diferencial o mutacarcinógenos. Separación de ADN en síndrome humano con defectos en reparación de material genético.

En el Laboratorio de Biología Experimental del Instituto Nacional de Cancerología se dictará un curso práctico del 23 de octubre al 6 de noviembre de 1982, por los doctores Mauricio Camargo, Javier Espinosa y Margarita Zuleta. Este curso tiene un cupo de 15 alumnos.

**Información e Inscripciones:**

Instituto Nacional de Cancerología  
Nohora Elizabeth Hoyos de Baez  
Coordinadora del curso  
Calle 1· N° 9-85. Tel.: 246-4385

---

## II CURSO BIANUAL

Departamento de Medicina Interna Universidad Nacional  
Bogotá, 15 a 17 de noviembre de 1982  
Salón Rafael Casas Morales  
Hospital San Juan de Dios

### NEUROLOGIA - ENFERMEDADES INFECCIOSAS - DERMATOLOGIA INMUNOLOGIA - CARDIOLOGIA - REUMATOLOGIA

**Lunes 15:** Encefalopatías hipertensivas, Roberto Amador. Cefaleas vasculares, Ignacio Vergara. Demencia, psicosis orgánicas, Andrés Rosselli. Mesa redonda: Prejuicios y errores en el manejo de la epilepsia, moderadora: Lucía Parra de Ríos. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas, Víctor Zambrano. Lesiones premalignas de la piel, Guillermo Gutiérrez. Infecciones por anaerobios, Jaime Saravia.

**Martes 16:** Aspectos clínicos de la lepra, Fernando García. Aspectos inmunológicos de la lepra, Morten Harboe. Manejo de la lepra, Fernando García. Infecciones en pacientes inmunosuprimidos, Manuel E. Patarroyo, Agustín Castillo, Jaime Saravia. Aspectos inmunológicos de la tuberculosis, Morten Harboe. Aspectos nuevos en antibioticoterapia, Jaime Saravia. Cardiopatía reumática, Aníbal Ríos. Aspectos inmunológicos de la fiebre reumática, Manuel E. Patarroyo.

**Miércoles 17:** Choque cardiogénico, Roger Torres. Manejo de la insuficiencia cardíaca: conceptos actuales, Jorge Vargas. Síndrome de preexcitación, Francisco Montoya. Manejo de las arritmias, Mario Bernal. Espec-

tro clínico de la artritis reumatoidea, Mario Peña. Lumbalgia, Humberto Lizarazo. El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas, Pedro Farías. Mesa redonda: Uso y abuso de los antiinflamatorios en las enfermedades reumáticas. Moderador: Fernando Chalem.

**Invitado especial:**

Doctor Morten Harboe  
INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL MEDICAL  
RESEARCH  
Ulevaal Hospital, Oslo, Noruega

**Información e inscripciones:**

Departamento de Medicina Interna, 6° piso  
Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Tel.: 233-4044.  
Ext. 234

**Valor de la inscripción:** \$ 5.000,00 (incluye las memorias del curso)

Enviar cheque cruzado a nombre de "Fondo Especial de Investigaciones Médicas" al doctor Alberto Carreño, Apartado aéreo 51975, Bogotá.  
CUPO LIMITADO.

---