


T.D.
L/20

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTOS PRECOCES DE LA IRRADIACION GAMMA SOBRE EL RIÑON DE
LA RATA WISTAR. ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.

Tesis presentada por M^a. del Carmen Laviana Cuetos, Licenciada
en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor.



R. 4. 849



JUAN RAMON ZARAGOZA RUBIRA, CATEDRATICO DE
RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE SEVILLA

C E R T I F I C O: Que he dirigido el
trabajo "Efectos precoces de la irra-
diación gamma sobre el riñón de la rata
Wistar. Estudio ultraestructural", que
como tesis ha realizado M^a. del Carmen
Laviana Cuertos, para optar al grado de
Doctor.

Lo que se hace constar en Sevilla a
Veinte de Enero de Mil Novecientos Ochenta y
Dos,

J. Zaragoza

I N D I C E

- DEDICATORIA.	
- AGRADECIMIENTOS.	
I.- INTERES DEL TEMA.	1
II.- LOS EFECTOS PRIMARIOS DE LA RADIA- CION SOBRE LOS TEJIDOS Y ORGANOS.	5
A.- CONCEPTOS FISICOS BASICOS.	6
B.- EFECTOS DE LA RADIACION SOBRE LOS SERES VIVOS.	12
III.- EFECTOS DE LA IRRADIACION SOBRE EL RIÑON.	18
IV.- MATERIAL Y METODOS.	36
V.- RESULTADOS.	41
VI.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS.	47.
- CONCLUSIONES.	50
- RESUMEN	52
- BIBLIOGRAFIA.	53
- ICONOGRAFIA.	

A mis padres y a mi esposo

Al Prof. Zaragoza Rubira, Director de la Tesis, por su constante interés y dedicación e inestimable ayuda.

Mi más sincero agradecimiento al Departamento de Anatomía Patológica del Prof. Galera Davidson, y muy especialmente a los Dres. Fernández Sanz, Américo y Hevia, sin cuya desinteresada colaboración no hubiera podido realizarse este trabajo.

Al Dr. Fernández, del Servicio de Animales de Investigación de nuestra Facultad por su generosa ayuda.

Especial agradecimiento a la Dra. M^a. Teresa Medina Romera, sin cuya colaboración no hubiera sido posible el comienzo del estudio.

Al Prof. Whitters, del Departamento de "Radiation Oncology" de la Universidad de Los Angeles, California, por su colaboración en la obtención de datos bibliográficos.

A la Srta. Aurora Cabrera, por su colaboración y dedicación.

A todos aquellos compañeros que de una u otra manera han contribuido con su amistad y compañerismo a la iniciación y realización de este trabajo, y entre todos ellos, al Dr. Román.

I. INTERES DEL TEMA

Al iniciar este trabajo de radiobiología, creemos que se impone exponer cuales han sido sus objetivos concretos, encuadrados dentro del marco de esta disciplina. Por ello queremos, primero, establecer los objetivos y métodos de esta disciplina científica en general, y luego concretar el propósito y alcance de nuestras investigaciones.

La radiobiología actual.

Llamamos radiobiología a la ciencia que estudia el efecto de la radiación sobre los seres vivos. La radiobiología se inició simultáneamente a la radiología, pues vistas las primeras lesiones producidas por la radiación surgió en la mente de médicos y biólogos el interés por conocer sus mecanismos de actuación, tanto por el propio conocimiento en sí -ya que la biología es una ciencia pura- como por sus aplicaciones inmediatas a la radioterapia y a la radioprotección.

Los primeros estudios se hicieron irradiando animales con grandes dosis de radiación, y estudiando posteriormente sus efectos sobre la vida del animal, o bien su capacidad lesional tisular. De este modo, la radiobiología se inició fundamentalmente con métodos histopatológicos. Incluso los casos de afectación por radiación proporcionados por la clínica sólo se consideran totalmente válidos si puede realizarse la autopsia de los afectados. En el estudio de tejidos y órganos se eligieron los que en principio se presentan más sensibles a la radiación -linfáticos, hematopoyéticos, piel, órganos sexuales- dejando de lado, por el momento, los que en principio aparecieron como radiorresistentes -cerebro, músculo, riñón (se pensaba), etc.-.

La ampliación progresiva de la utilización de radiación en la clínica y en la industria, así como el aumento de la radiación ambiental por las explosiones atómicas en la atmósfera, ha hecho cambiar progresivamente el ámbito de interés de la radiobiología, fundamentalmente en los siguientes puntos:

1.- Frente a la acción de las "dosis intensas", el interés se ha desplazado a conocer el efecto de las dosis débiles, más próximas a las que la realidad cotidiana nos presenta en uso médico, fábricas con reactores nucleares o simplemente exposición atmosférica habitual.

2.- Frente a la acción de las "dosis únicas", en las que la radiación se administran totalmente en poco tiempo, el interés por las "dosis múltiples" o mejor aún por la "exposición continuada a dosis débiles", también más semejante a lo que ocurre en la vida diaria.

3.- Estudio no limitado a los órganos radiosensibles, sino extendido a los considerados en principio radiorresistentes, en lo cual se han producido grandes sorpresas al ver que tal radiorresistencia no era más que, en todo caso, una mayor demora en la aparición de los efectos de la radiación.

4.- En cuanto a los métodos, profundización, por una parte, de los métodos de estudio histológico, sobre todo con ultramicroscopio, microscopía electrónica, histoquímica, etc..

5.- Extensión del estudio del efecto de la radiación a niveles bioquímicos, lo que se inició con las teorías del efecto primario y secundario de la radiación, y cubre ahora una verdadera superespecialidad que estudia los efectos moleculares de la absor-

ción de la radiación en los tejidos.

6.- Por otra parte, considerar que antes que la alteración de la estructura aparecerá una alteración funcional, y con ello introducción de métodos de estudios funcionales como ECG, EEG, EMG, alteraciones de la conducta, etc..

7.- Consideración de la totalidad del organismo, fundamentalmente mediante estudios inmunitarios, incorporación de la radiación a la teoría del stress de SELYE, etc..

8.- Finalmente, aplicación concreta a la radioterapia y a la oncología, tanto explicando la acción anticancerosa de la radiación, como buscando el mecanismo por el que la radiación produce la oncogénesis.

Como puede verse, la radiobiología es una ciencia en completa transformación en sus métodos y en sus objetivos, explicables porque la radiación está en nuestro mundo, es parte de nuestra vida, y a la vez nos afecta y nos da posibilidades de diagnóstico y de tratamiento. Por ello hay que profundizar en el estudio de sus efectos, aplicando todas las técnicas que nos proporcionen las disciplinas médicas básicas o clínicas.

Objetivo de este trabajo.

Dentro de este contexto se sitúa nuestra modesta aportación para estudiar las lesiones iniciales de la irradiación renal.

Como se verá en el repaso bibliográfico, existe en la actualidad una teoría coherente y comprobada tanto experimental como clínicamente que vincula las lesiones renales iniciales a la lesión vascular renal, produciendo una arteriolonefroesclerosis, que conduce a su vez al cuadro de nefritis por radiación.

Esta teoría se sustenta en experiencias con irradiación, tanto con radioisótopos como externa del riñón, y observación de las lesiones producidas con microscopía óptica. Son muy pocos los trabajos existentes que aporten estudio a nivel de microscopía electrónica.

Nosotros hemos querido aportar el estudio de las lesiones renales iniciales con observación a microscopía electrónica, que creemos nos puede proporcionar una visión más precoz y más fina de cuales son las lesiones primarias, no ya a nivel de órgano, sino a nivel celular.

Este ha sido nuestro propósito, y creemos haber conseguido algunos datos de interés que ayudarán a comprender mejor el fenómeno de la radiosensibilidad renal. En las páginas posteriores describiremos el estado actual del problema, y el material y método utilizado.

- - - - - oOo - - - - -

II. LOS EFECTOS PRIMARIOS DE LA
RADIACION SOBRE LOS TEJIDOS
Y LOS ORGANOS

A.- CONCEPTOS FISICOS BASICOS

B.- EFECTOS DE LA IRRADIACION
SOBRE LOS SERES VIVOS

Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes representan el esfuerzo de los seres vivos para controlar la energía que han absorbido como consecuencia de la interacción con alguna radiación ionizante.

Al discutir los cambios que ocurren en el material biológico después de una interacción con las radiaciones ionizantes, es importante tener presentes las siguientes generalizaciones:

1.- La interacción de la radiación con las células es una función de probabilidad.

2.- El depósito inicial de energía ocurre muy rápidamente, en un periodo de aproximadamente 10^{-17} segundos.

3.- La interacción de la radiación en una célula es no selectiva, la radiación no "elige" ninguna zona de la célula.

4.- Los cambios visibles producidos en las células, tejidos y órganos como resultado de una interacción con radiaciones ionizantes no son únicos, no se pueden distinguir de los daños producidos por otros tipos de traumas.

5.- Los cambios biológicos que resultan de las radiaciones se producen sólo cuando ha transcurrido cierto periodo de tiempo (periodo de latencia) que depende de la dosis inicial y que puede variar desde unos minutos hasta semanas e incluso años.

El estudio de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el organismo humano exige previamente dos exposiciones básicas: la de sus fundamentos físicos y la de los principios de su acción sobre los seres vivos.

A.- CONCEPTOS FISICOS BASICOS

Las radiaciones ionizantes son radiaciones electromagnéticas de elevada energía, a las que son aplicables, tanto las propiedades generales de las ondas como las correspondientes a las radiaciones electromagnéticas en concreto, poseyendo dentro de ellas, y en especial, la capacidad de producir ionizaciones en la materia.

Podemos condensar sus propiedades en los siguientes grupos:

a.- En cuanto a su naturaleza:

- Son radiaciones electromagnéticas que se propagan en línea recta y a la velocidad de la luz.
- Son dispersadas por los materiales que atraviesan.
- Son muy penetrantes en la materia. Su penetración depende de la energía de la radiación, del espesor y densidad del absorbente y de la naturaleza del mismo.

b.- En cuanto a sus efectos:

- Producción de ionizaciones en la materia. La ionización se acompaña de excitaciones moleculares, y ambas son la causa de las reacciones químicas que caracterizan el efecto primario de la radiación.
- Es especialmente interesante la ionización de los gases, que ha dado origen a los principales sistemas de dosimetría.
- Efectos en cuerpos sólidos: la fluorescencia, fotoluminiscencia y termoluminiscencia.

- Efectos químicos: efecto fotográfico, base de muchas técnicas de radiodiagnóstico y muy empleado en dosimetría.
- Finalmente poseen efectos biológicos de gran interés que pueden conducir a alteraciones patológicas o a efectos terapéuticos. Estos efectos biológicos van a regirse por la ley de Grotthus-Draper, que establece que "sólo es eficaz la radiación absorbida".

La energía de la que son portadoras las radiaciones ionizantes permite que, al ser absorbidas, puedan extraer electrones orbitales del átomo del absorbente, dando lugar a un átomo con un electrón menos, esto es, un ión positivo. El electrón extraído tendrá un recorrido más o menos largo, hasta que finalmente, al reducirse su energía, se introduce en las órbitas de otros átomos. Este se encontrará con un electrón de más, y se comportará como un ión negativo. En conjunto, la absorción de la radiación ha producido un par de iones, y entre uno y otro un conjunto de átomos excitados, esto es, con mayor reaccionabilidad química.

Las radiaciones ionizantes, en su absorción, también producen otros tipos de energía. Por ejemplo, calor.

La ionización es un fenómeno fundamental tanto en física (definición de unidades, dosimetría) como en biología y medicina (efectos de la radiación).

Las radiaciones ionizantes tienen dos fuentes fundamentales: los aparatos productores de rayos X y los radionúclidos. Otras fuentes, como la radiación cósmica, son de menor interés.

LA ABSORCION DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

Llamamos absorción a la cesión de energía a un medio y su transformación en otro tipo de energía. Su importancia en medicina y biología es enorme, ya que según define la ley de Grotthus Draper, anteriormente citada, "sólo es eficaz la radiación absorbida" para la consecución de efectos biológicos, clínicos o patológicos.

Los principales factores que varían la cuantía de la absorción son: el espesor del absorbente, su naturaleza y el tipo de radiación empleada. En primer lugar, y para un mismo absorbente, cuanto mayor sea su espesor, mayor será la cantidad de radiación absorbida. Por otra parte, la influencia de la naturaleza del absorbente se destaca si tenemos en cuenta que la absorción de la radiación se realiza fundamentalmente por la interacción de las radiaciones ionizantes con los electrones y los núcleos atómicos del absorbente, y, como el número de los electrones, su energía de enlace con el núcleo, el tamaño y carga eléctrica de éste, etc., cambia de un elemento a otro, es lógico que la absorción de cada elemento sea distinta. Finalmente, el valor de la absorción cambia según cual sea el tipo de radiación incidente. Será distinta según se trate de una radiación Beta, X o Gamma, de neutrones, etc., y para el mismo tipo de radiación la absorción dependerá de su energía.

Si analizamos el mecanismo de absorción a escala atómica podremos definir tres modalidades distintas: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la formación de pares.

En la absorción por efecto fotoeléctrico un fotón de la radiación incidente interacciona con un electrón del átomo del absorbente cediéndole toda su energía, que se emplea en extraerlo de su órbita y en comunicarle una cierta energía cinética. Por tanto, la energía del fotón incidente debe ser superior a la energía de extracción del electrón. Una vez liberado de su órbita, el átomo queda en un estado de excitación, del que tiende rápidamente a salir cubriendo el hueco del electrón con otro de una órbita más externa que poseerá más energía que la correspondiente a la capa a donde salta. Tal diferencia de energía se emite en forma de radiación electromagnética, constituyendo una radiación difusa o secundaria.

En la absorción por efecto Compton, el fotón incidente interacciona con uno de los electrones del absorbente, cediendo toda su energía para, por una parte, sacar el electrón de su órbita, por otra parte, para comunicarle energía cinética, y por último, para crear un nuevo fotón de menor energía que el incidente. El fotón así creado puede seguir realizando interacciones con otros átomos mientras su energía se lo permita.

Cuando la energía del fotón incidente es muy elevada puede darse otro tipo de absorción denominada efecto de materialización o formación de pares. Cuando el fotón pasa por las proximidades del núcleo atómico, el fuerte campo que éste crea le hace desaparecer como tal dando lugar a la aparición de un par de electrones, negativo y positivo. Por tanto, la energía del fotón incidente se emplea en materializar dos partículas, el electrón y el positrón, -

y a comunicarle una energía cinética. Por consideraciones energéticas tal tipo de absorción con formación de pares sólo podrá realizarse para energías superiores a los 1,02 MeV. El positrón formado es altamente inestable, interaccionando rápidamente con algunos de los electrones negativos del medio convirtiendo ambas masas en radiación, en un fenómeno opuesto a la materialización y que se llama aniquilación.

UNIDADES DE MEDIDA

Para el estudio de cualquier fenómeno físico y biológico se requiere la cuantificación de las magnitudes que en él intervienen, y para esta cuantificación se precisa disponer de unidades útiles.

Desde el punto de vista de la radiación hay que distinguir entre la dosis de exposición, que se refiere a la cantidad de radiación incidente, y la dosis absorbida o cantidad de radiación que el absorbente ha transformado en otros tipos de energía. Desde el punto de vista biológico nos interesará sobre todo la dosis de absorción.

Para expresar la dosis de exposición disponemos de la unidad R, que se definió como "la cantidad de radiación X o gamma que, junto con su emisión corpuscular asociada, produce en 1,293 mgrs. de aire una cantidad de iones tal que transportan una unidad electrostática de electricidad". Recientemente la necesidad de adaptar las unidades al Sistema Internacional ha hecho proponer como unidad de exposición al culombio/kilogramo. La equivalencia de estas dos unidades es: $1 R = 2,58 \times 10^{-4} C/Kg$.

$$1 C/kg = 3,88 \times 10^3 R.$$

Para expresar la dosis de radiación absorbida se estableció una nueva unidad, el rad (iniciales de röntgen absorbed dose) que se define como la cantidad de radiación ionizante que produce una absorción de energía de 100 ergios/gramo. Esta unidad se puede aplicar sea cual sea el tipo de radiación y del absorbente. La adopción del Sistema Internacional de Unidades ha introducido una nueva unidad de dosis absorbida, el Gray, cuyo símbolo es Gy y que se define como la cantidad de radiación ionizante que produce una absorción de un julio/kilogramo. Su equivalencia con el rad será: 1 Gy = 100 rads; 1 rad = 0,01 Gy.

Independientemente de la cantidad de radiación absorbida, hay radiaciones que son más eficaces que otras para conseguir un determinado efecto biológico. Por ejemplo, para producir atrofia en el timo del ratón empleando radiación de protones se precisa una dosis mitad que la que se necesitaría para producir el mismo efecto empleando rayos X de 200 KV; por eso se dice que para este efecto biológico concreto la radiación de protones es dos veces más eficaz que la radiación X de 200 KV, o también que su eficacia biológica relativa es de dos. En general se define la eficacia biológica relativa de una radiación cualquiera como el cociente

dosis en rayos X de 200 KV que producen un efecto biológico dado (en rads)

$$EBR = \frac{\text{dosis en rayos X de 200 KV que producen un efecto biológico dado (en rads)}}{\text{dosis de la radiación problema que produce el mismo efecto (en rads).}}$$

Para facilitar la aplicación de este concepto se ha definido

una nueva unidad de radiación absorbida, el rem (röntgen equivalente man) y que se define como la dosis de una radiación determinada que produce el mismo efecto biológico que la absorción de 1 rad de radiación X de 200 KV.

B.- EFECTOS DE LA RADIACION SOBRE LOS SERES VIVOS

Desde el descubrimiento de la radiación X y de las sustancias radioactivas se inició el estudio de sus efectos biológicos. Estudios aislados al principio, leyes más amplias después (como las de Bergonie-Tribondeau) fueron configurando una nueva disciplina que estudia el efecto de las radiaciones sobre los seres vivos, la radiobiología. Aparte de su interés intrínseco como ciencia propia, hoy se considera que la radiobiología es la base insustituible para la radioterapia y para la protección radiológica.

EL FENOMENO FISICO Y BIOQUIMICO DE LA ABSORCION

Y el fenómeno inicial cuya comprensión es necesaria para el estudio de los efectos de la radiación en los seres vivos es su absorción. Ya hemos visto antes los tipos de absorción considerados solamente desde el punto de vista físico: efecto fotoeléctrico, efecto Compton, formación de pares. Ahora tenemos que decir que, sea cual sea el mecanismo considerado, en la zona irradiada aparecen un considerable número de pares de iones y de átomos excitados, lo cual, en resumen, indica la aparición de una serie de localizaciones de considerable reactividad química.

Como el organismo está en su mayoría formado por agua, no es extraño que el estudio de la acción de las radiaciones sobre el agua haya sido uno de los puntos de mayor interés en radiobiología, constituyendo una verdadera especialidad la radiolisis del -

agua. Su interés estriba en la formación de radicales libres, compuestos a base de hidrógeno y oxígeno, de vida breve y alta reaccionabilidad, que pueden trasladar durante cierto tiempo y en cierto ámbito espacial (ambos extraordinariamente pequeños) los efectos de la radiación desde las moléculas de agua originarias hasta estructuras vecinas.

En otras ocasiones la radiación afecta a otras moléculas del organismo, o facilita la aparición de reacciones que se apartan de los canales metabólicos normales, por lo que conducen a la aparición de productos bioquímicos no utilizables por el organismo. Es, en el sentido de Peters, una auténtica "lesión bioquímica"

Como conclusión de este primer paso del proceso de absorción de las radiaciones ionizantes podemos concluir que en la zona de absorción aparecen lesiones a escala molecular, tanto producidas directamente por la radiación (efecto directo) como por los radicales libres formados al ser absorbida la radiación por el agua orgánica (efecto indirecto) que conducen a que muchas moléculas orgánicas sean inutilizables por el organismo.

EFFECTO DE LA RADIACION A ESCALA CELULAR

Si consideramos ahora el fenómeno a escala celular, y tenemos en cuenta que la distribución de moléculas afectadas (también llamadas "blancos") aparece según el azar, hay en la célula moléculas de importancia fundamental y otras que no lo son. En efecto, la destrucción funcional de un glícido, de un lípido, incluso de un enzima, suponen que la célula lo tendrá que reponer por otro, pero el proceso no es demasiado importante. Hay, sin embargo, unas moléculas celulares que son de gran importancia y cuya

sustitución no es fácil: son las moléculas de DNA existentes en el núcleo, y portadoras del código genético.

Como sabemos, las moléculas de DNA tienen inscrito todo el código que marca la actividad metabólica y funcional de la célula. Igualmente sabemos que para la reproducción celular se precisa la duplicación del contenido de ácidos nucleicos para pasar el código genético a cada una de las dos células hijas. Pues bien, la lesión de la molécula de DNA por efecto de las radiaciones interfiere ambos procesos: El de la división celular y el de la transcripción del código genético al RNA mensajero, inhibiendo por tanto, las funciones celulares vitales.

Como consecuencia, el daño celular puede casi cifrarse en daño al DNA, que es la molécula más importante funcionalmente frente a la radiación. Su afectación producirá la muerte celular inmediata, o la incapacidad de reproducción de dicha célula. En algunos casos aislados se producirá incluso una mutación que conducirá a la célula a transformarse en cancerosa. También como consecuencia deduciremos que una célula es tanto más sensible a la radiación cuanto mayor sea su cantidad de DNA, lo cual ocurre en los procesos de multiplicación celular. Por ello, como vamos a ver, y considerado el fenómeno desde el punto de vista tisular, serán los tejidos que tengan más células en multiplicación los que sean más susceptibles a la acción de las radiaciones ionizantes.

EFFECTOS DE LA RADIACION A ESCALA TISULAR

El contenido de DNA tisular está en relación con la situación funcional de la célula. Si esta es quiescente, o sea, no se -

multiplica, su contenido es fijo y se representa como de $2n$ (al ser dobles las moléculas de DNA). Si las células inician su proceso de multiplicación, entrando en el llamado ciclo celular, comienzan a duplicar su contenido de DNA hasta alcanzar el doble del originario, esto es, una cantidad $4n$, para repartirla finalmente en las dos células resultantes de la división de modo que cada una tenga los $2n$ originarios. A escala tisular, pues, cuantas más células en división existan, más sensible será el tejido a la acción de las radiaciones.

Dentro del organismo hay una serie de tejidos que presentan numerosas divisiones celulares. Son aquellos que deben producir células hijas para cumplir unas funciones metabólicas o de desgaste que exigen un consumo continuado de células. Los principales, a efectos biológicos, son cuatro: el sistema hematopoyético, el intestino, la piel y el genital masculino. En todos ellos existen unas células madre que están en continua división para producir células hijas. En el sistema hematopoyético, los hematíes, leucocitos y plaquetas. En el intestino, y a partir de las células basales, se asegura la reposición de las células de las capas superiores que se desprenden al paso del contenido digestivo. Lo mismo ocurre con la piel y las células de la capa cornea que constantemente se desprenden y debe ser repuesta desde la basal. Y para el genital masculino, la pérdida de espermatozoides se repone desde las células madre u espermatogonias. Estos datos nos indicarán ya, desde el punto de vista exclusivamente tisular, que órganos serán los más afectados por la radiación en los seres vivos: fundamentalmente el tejido hematopoyético, produciendo el síndrome hemá

tico a la radiación (anemia, leucopenia, plaquetopenia), el intestino (produciendo el síndrome digestivo), la piel (con una patología propia y muy marcada) y el genital masculino (produciendo esterilidad transitoria o permanente).

EFFECTOS DE LA RADIACION SOBRE EL ORGANISMO

Por último, la radiación, al no actuar individualmente sobre tejidos, sino sobre órganos y sobre el organismo en conjunto, añade una patología específica a la ya mencionada. Por ejemplo, ante dosis fuerte de radiación son sensibles el cerebro y el corazón, produciendo cuadros típicos y bien estudiados. Curiosamente, tanto las células cerebrales -neuronas- como las miocárdicas son extremadamente resistentes a la radiación. Pero no podemos olvidar que ambas células se encuentran incluidas en órganos -el cerebro, el corazón- que tienen un estroma con, entre otros, capilares que aportan sangre a las células. Estos capilares, cuyas paredes están constituidas por células endoteliales, son relativamente sensibles a la radiación, edematizándose y obstruyendo la luz capilar, produciendo por ello una falta de sangre en la zona dependiente de ellos, y es a esta anoxia a la que si son extraordinariamente sensibles tanto las células cerebrales como las miocárdicas, afectándose rápidamente tras su establecimiento.

Y en su acción sobre el organismo, intervienen otros factores que también condicionan la acción de la radiación: los derivados de la actuación de ésta como un stress, poniendo en marcha los mecanismos de adaptación descritos por Selye; los derivados de su acción deprimiendo los mecanismos inmunitarios, etc..

Concluimos aquí este capítulo, en el cual sólo hemos pretendido dar unas nociones breves y básicas sobre la física y actuación de las radiaciones ionizantes.

- - - - -oOo- - - - -

III. EFECTOS DE LA IRRADIACION
SOBRE EL RIÑON

El conocimiento de la radiosensibilidad del riñón ha sido uno de los problemas más apasionantes de la radiobiología, ya que en ningún órgano se ha podido ver la variación de conceptos tan amplia que en éste se ha dado. De considerar, a finales de la década de los veinte, que no se daban lesiones renales por radiación a dosis clínicas, y que por tanto el riñón se podía considerar como un órgano radiorresistente, a las tímidas apreciaciones de la década de los cuarenta, experimentales y clínicas, y finalmente, al consenso generalizado, ya en los autores de los años cincuenta, y confirmado hasta la actualidad, de que el riñón es uno de los órganos más radiosensibles existentes en el organismo, existe un cambio radical de posturas que, basándonos en los datos manejados en cada momento por los distintos autores, debemos intentar explicar.

De entrada indicaremos que la cuestión no es que los autores que primero trataron del problema no interpretaran correctamente sus datos. La falsa apreciación de la sensibilidad renal derivaba de dos factores distintos: En primer lugar, del tipo de unidades manejadas a principios de siglo que proporcionaban radiación de poca energía, y, por tanto, de escaso rendimiento en profundidad. Por otra parte, los métodos de observación, tanto histológicos como histopatológicos, no mostraban alteraciones importantes en los animales estudiados. De aquí que se concluyera, de un modo apresurado, que a dosis similares a las aplicadas en los tratamientos con radioterapia el riñón no se afectaba.

Sin embargo los clínicos comenzaron a mostrar que, a

distancia del tratamiento -meses, y especialmente años después- aparecían lesiones renales importantes. Estos datos hicieron replantear el problema por los radiobiólogos que, con base en nuevos experimentos y en métodos de análisis más adecuados, pudieron comprobar la existencia de lesiones precoces en el riñón, y sobre todo el establecimiento de un cuadro lesional que, si bien es inicialmente muy asintomático, presenta sin embargo una evolución progresiva constante que conduce en gran número de casos al establecimiento de una nefropatía crónica de desenlace muchas veces fatal. Tanto los clínicos como los fisiopatólogos destacaron la aparición de la hipertensión, en forma benigna o maligna, cuadro que pronto relacionaron con las lesiones iniciales y progresivas producidas por la irradiación. En la actualidad, y en base a los datos de que disponemos, podemos presentar un cuadro bastante coherente de la evolución de las lesiones renales en el animal o en la persona irradiada, cuadro del que conocemos con bastante aproximación su mecanismo de producción.

En este capítulo vamos a repasar, primero, la evolución histórica de los conocimientos sobre la radiosensibilidad renal desde el punto de vista clínico, morfológico y fisiopatológico, para trazar finalmente las líneas generales del inicio y evolución de la lesión renal por irradiación.

ESTUDIOS SOBRE LA RADIOSENSIBILIDAD RENAL

a) Los datos clínicos

Desde el principio de la radioterapia, que podemos hacer coincidir en la práctica clínica con los comienzos del siglo, los

clínicos publicaron observaciones sobre la sensibilidad renal en enfermos irradiados en abdomen por diversas enfermedades. Así, ya en 1.907, WARTHIN publicó una observación sobre la aparición de una nefritis tras el tratamiento radioterápico de una leucemia. La preocupación por la posible afectación renal en los tratamientos abdominales hizo que realizara un cuestionario sobre la aparición de esta complicación, y así en 1.927 (DOUB, BOLLIGER y HARTMAN) se recogieron ya 18 casos clínicos de nefritis postirradiación.

Es enormemente curioso que, si bien estos datos apuntaban la evidencia de afectación renal por irradiación, las experiencias realizadas sobre animales no mostraban evidencia de lesiones ni de alteraciones funcionales en los riñones de los animales estudiados. Hoy sabemos que la pausa entre la irradiación y la observación fué demasiado corta, ya que estas lesiones precisan de cierto tiempo de evolución subclínica y hasta sublesional -al menos a microscopía óptica- para manifestarse. Por esta causa no se recogen casi observaciones clínicas sobre la radioneftitis por irradiación hasta la década de los cincuenta. En efecto, es entonces cuando, con base a los nuevos datos experimentales, se establece la radioneftitis como entidad clínica definida, y se describe en diversas instancias clínicas, como en la relación de tres casos de niños afectos y que murieron por la enfermedad (ZUELZER, PALMER y NEWTON, 1.950), en los casos recogidos por PATERSON tras irradiación abdominal por seminoma (PATERSON, 1.952), o en los casos tan detenidamente estudiados por RUSELL, de siete enfermos de radioneftitis que murieron de la enfermedad, fueron autopsiados, y permitieron establecer una extraordinaria correlación clínico-patológica de la

enfermedad. Podemos decir que estas observaciones clínicas han tenido su mejor recopilación y sistematización en el trabajo de LUXTON que por varios motivos podemos considerar como básico (LUXTON, 1.953). Desde un punto de vista fundamentalmente clínico, LUXTON recoge 27 casos de nefritis postradiación, los analiza y describe los cuatro tipos de evolución que desde él se han aceptado ampliamente: Fallo renal agudo, fallo renal crónico, hipertensión benigna e hipertensión maligna. Posteriormente, en nuestra descripción resumen de la evolución del cuadro, emplearemos estos mismos conceptos.

La revisión bibliográfica nos muestra que aún en recopilaciones posteriores, como las de SHREINER y GREENDYKE (1.959) de 53 casos, o la posterior de LUXTON (LUXTON, 1.962) de 43 casos, siguen siendo fundamentales los conceptos iniciales de LUXTON, variando sólo el número de casos presentados, el análisis de los mismos, o las observaciones clínico-terapéuticas, como en el caso de SHREINER en el que la administración de cortisona no alteró la evolución del cuadro en relación al curso habitual del proceso.

Tema importante para los radioterapeutas ha sido, comprobada la parición del cuadro, conocer qué niveles de seguridad podían manejar para evitar su aparición, en otras palabras, cual era la dosis de tolerancia del riñón para la radiación. Ya KUNKLER se planteaba, en 1.952, este problema, y admitía como nivel de tolerancia la dosis de 2.500 rads administrada en menos de cinco semanas, siempre que al menos un tercio del volumen renal total estuviera fuera del campo de tratamiento. Por otro lado, LEVITT presentó (LEVITT, 1.957) casos de radionefritis producidos por la

administración de 3.000 rads en siete semanas. De esta forma se disponía de cifras orientativas, procedentes de la clínica, de los niveles de radiación que producían un mínimo daño renal y a partir de los cuales, como en los casos de LEVITT, la lesión renal era evidente. La introducción de la telecobaltoterapia en terapéutica, con su menor eficacia biológica relativa y su mayor dosis en profundidad, hizo modificar los conceptos sobre la afectación del riñón con las nuevas radiaciones; un primer artículo de REDD (REDD, 1.960) demostró experimentalmente que, comparando las radiaciones comúnmente utilizadas en la primera época de la radioterapia profunda, de 220 KV, con las radiaciones gamma del Co-60, estas últimas producían muchas menos nefritis que las primeras en los enfermos o en los animales irradiados. Estos datos hicieron que KUNKLER, en 1.962 realizara una completa revisión del tema estableciendo de modo más actualizado los niveles de tolerancia del riñón a la radiación en un trabajo que conserva plena actualidad.

b) Los datos morfológicos y fisiopatológicos

Junto a los datos clínicos hemos de anotar los derivados de la experimentación, ya que la radiobiología, al intentar explicar los efectos de la radiación sobre las células, tejidos y órganos de los seres vivos, debe responder a las preguntas de la clínica y plantear a su vez a la radioterapia nuevas posibilidades de acción terapéutica.

Ya en 1.919, HALL y WHIPPLE observaron que, tras la irradiación de riñones en animales de experimentación aparecía una disminución de su función excretora, pero sin que se apreciaran cambios histológicos, lo que fué origen de la suposición de -

que los riñones no se afectaban por la irradiación. Estas experiencias estaban en la línea de los trabajos experimentales de BAERMAN y LINSER, realizados en 1.904 (citados por MOSTOFI, 1.966), y en los que dichos autores, tras exponer conejos a irradiación renal durante una hora, encontraron una albuminuria transitoria, así como en relación con los trabajos de BUSCHKE y SCHMIDT (también citados por MOSTOFI, 1.966), en los que transplantaron subcutáneamente en cerdos y conejos riñones que habían sido irradiados con tiempos entre cinco minutos y dos horas, encontrando albuminuria, pero no cambios morfológicos. Sólo en dos animales que sobrevivieron cuarenta y cinco y cincuenta y seis días respectivamente tras la irradiación encontraron cambios histológicos consistentes en necrosis de la cortical que se extendía hasta las pirámides medulares. La opinión generalmente admitida fué, pues, la de la radorresistencia renal, contando, a lo sumo, con alguna alteración funcional transitoria del tipo de la albuminuria.

Se comprende por ello que, aún con alguna opinión en contra, como la de WARTHIN, 1.907, que en una serie de experimentos realizados en ratones, ratas y conejos en los que se irradiaron los riñones entre media y una hora observó cambios nucleares en el epitelio tubular renal, con hinchazón, vacuolización, aglutinación de la cromatina y pérdida de la capacidad de tinción, la opinión generalizada fuera la antes indicada, como tajantemente establecieron HALL y WHIPPLE (1.919) al afirmar, tras sus experimentos reralizados con perros, que el daño renal producido por la irradiación, si existe, es leve e inconstante. Lo mismo podemos indicar durante los años siguientes, en los que, a pesar

de trabajos aislados que informan de algunas lesiones renales por efectos de la radiación (HARTMAN, BOLLIGER y DOUB, 1.920), en 1.922, McQUARRIE y WHIPPLE vuelvan a afirmar tajantemente que los riñones son órganos resistentes a los rayos X.

Sin embargo, las observaciones de los radioterapeutas que antes hemos mencionado contradecían esta seguridad experimental de la radiorresistencia renal. Por ello diversos grupos de trabajo inician experiencias donde, utilizando diversos métodos, quieren dilucidar el problema. En 1.931, EARLAM y BOLLIGER realizan un estudio radiobiológico empleando dosis únicas por el que correlacionan las alteraciones funcionales con las lesiones morfológicas, encontrando que en perros a los que se administraron 1.900 rads, a los treinta días postirradiación existía fibrosis intersticial progresiva, atrofia glomerular e hialinización así como engrosamiento de las paredes vasculares.

LACASSAGNE en 1.946 (citado por BERDJIS, 1.971), al irradiar la región pélvica del ratón hembra, su blanco eran los ovarios, con dosis de 3.000 a 9.000 R, observó que el polo inferior de los riñones también estaban afectados, observando atrofia y degeneración con obstrucción de un número de túbulos contorneados, pero no se recogieron cambios glomerulares significativos.

CASARET (1.948) en sus estudios sobre ratas tras la administración de diferentes dosis de $Po-^{210}$ (emisor alfa puro), dedujo que la patogénesis del daño renal progresivo es un proceso de arteriolonefroesclerosis, distinto de la patogénesis de otros tipos de nefritis o nefrosis. La lesión esencial es una degeneración y esclerosis de las arteriolas y pequeñas arterias con estrechamiento

to u oclusión de la luz y con degeneración secundaria de las estructuras dependientes (glomérulos, túbulos).

ZOLLINGER, en 1.950 (citado por MOSTOFI, 1.966), irradió riñones transplantados de 50 ratas, con dosis que variaron entre 3.000 y 14.000 rads. A las ocho horas postirradiación observó que las células epiteliales mostraban mínimos acúmulos hialinos. Las mitocondrias estaban muy poco alteradas. A las veinticuatro horas, las mitocondrias eran granulares. Al segundo día aparecieron los primeros cambios glomerulares: tumefacción de las asas y aumento de protoplasma de los elementos celulares, así como engrosamiento de las membranas basales. En los animales que sobrevivieron, los cambios glomerulares y tubulares aumentaron, observándose túbulos dilatados y con cilindros en su luz. A los dos meses los riñones eran pequeños, con túbulos atróficos y existía fibrosis extensa.

MENDELSON y CACERES, en 1.953 (citados por BERDJIS, 1.971), consideraron que el daño vascular era el responsable de los cambios producidos en el riñón.

WILSON y cols., 1.958, irradiaron con una dosis única de 1.100 R los riñones exteriorizados de ratas, y observaron después de un periodo latente de cuatro a siete meses la aparición de hipertensión. Los riñones mostraban esclerosis.

FLANAGAN en 1.958 (citado por MOSS, 1.969), indica que con dosis única de 2.800 rads al riñón del conejo, la lesión tubular desde el punto de vista histológico y funcional alcanza su acmé a las cuatro semanas. Luego hay una recuperación lenta e incompleta.

SCHERER y VOGEL (1.958), citados por BERDJIS, 1.971, demostraron alteraciones mitocondriales en el epitelio tubular del ratón una hora después de la irradiación al cuerpo entero con 100 R.

LAMSON, BILLINGS y BENNET (1.959) dijeron que la nefroesclerosis no se observaba a menos que se incluyera la parte alta del abdomen en el campo de irradiación.

BERDJIS (1.960) realizó un estudio sobre ratas administrando cortisona tras la irradiación para ver las modificaciones inducidas por este medicamento sobre la reacción renal a la irradiación. Observó que la cortisona refuerza el efecto lesivo de la radiación en el riñón, afectando los penachos glomerulares y el sistema vascular.

ROSEN y cols. (1.961), describen como los cambios histológicos más importantes, la alteración de la estructura glomerular con engrosamiento de las membranas basales, estrechamiento de las asas capilares y proliferación de células intercapilares.

MIER y CASARETT en 1.963 (citados por BERDJIS, 1.971) describieron, como cambios histológicos fundamentales, tortuosidad de las arterias interlobares, estrechamiento y obstrucción de algunas arteriolas aferentes, proliferación de las células endoteliales y tejido conectivo subendotelial, glomérulos hialinizados con aumento del material PAS + intercapilar, degeneración y desintegración de las células epiteliales tubulares.

GUTTMAN y KOHN (1.963) publicaron que los cambios en la estructura glomerular de roedores controles e irradiados eran compatibles con el proceso de envejecimiento. Describen los

cambios observados como una glomeruloesclerosis intersticial progresiva, y es un fenómeno natural que ocurre en animales viejos, tanto irradiados como no irradiados, pero que es acelerado por la irradiación.

En otro aspecto, BERDJIS (1.963) informaba que un 35 a 38% de las ratas irradiadas con dosis de 350 R a todo el cuerpo ó 900 R sobre el riñón, desarrollaban tumores renales, del epitelio tubular, y que la nefroesclerosis y arterioesclerosis eran factores de importancia en el desarrollo de los mismos.

COSGROVE (1.965) creyó que la atrofia tubular, observada en ratones irradiados, era secundaria a los cambios glomerulares, dada la alta incidencia de glomeruloesclerosis.

En 1.965, BLAKE manifestó que los riñones son, probablemente, los órganos más radiosensibles del abdomen, desde el punto de vista de lesión seria o grave.

LUXTON (1.968) indica que el mayor impacto de daño renal producido por la radiación, recae sobre los elementos vasculares, especialmente los glomérulos.

RUBIN y CASARETT (1.968) concluyen, que la fina vascularización renal es el lugar histológico de lesión de importancia primordial en la patogénesis de la nefroesclerosis radio-inducida (arteriolonefroesclerosis); el epitelio renal parece ser relativamente resistente al efecto directo de la radiación, pero puede degenerar como resultado de la lesión de la vascularización fina y que puede originar ulteriores cambios en los vasos de diversos tamaños.

MADRAZO en 1.969 (citado en *Frontiers of Radiation*

Therapy and Oncology, 1.972) en estudio con microscopía electrónica ha observado que los primeros cambios detectables después de la irradiación renal afectan a las células endoteliales glomerulares.

CALDWELL (1.971), estudió el efecto de la prednisolona sobre la nefritis post-radiación en conejos, encontrando un efecto adverso sobre la fisiología renal, aunque no encontró explicación histológica para el mismo.

BERDJIS (1.971), refirió que la nefroesclerosis era el hallazgo más constante en ratas irradiadas un año después de la irradiación. Los glomérulos padecieron atrofia, fibrosis e hialinización. Los penachos glomerulares y las arteriolas aferentes parecían ser los componentes más sensibles a los efectos de la radiación.

DALRYMPLE (1.973), señala que la histopatogénesis básica en el desarrollo de los síndromes clínicos de radioneftis, incluye el daño de arteriolas y capilares, contribuyendo a inducir hipertensión, que conduce a la arteriolonefroesclerosis.

PRASAD (1.974), describe la existencia de daño vascular precoz con hiperemia y aumento de la permeabilidad capilar, que conduce a edema intersticial. Esto conlleva una isquemia del cortex renal, que producirá cambios y alteraciones importantes en los túbulos contorneados.

SHIMASAKI y cols. (1.978), han llegado a la conclusión de que la radiación acelera el proceso de envejecimiento de los animales irradiados, al encontrar un aumento en gránulos -

de lipofuchina siguiendo a la irradiación de riñones de ratas.

En los años más recientes, muchos de los estudios sobre la lesión renal radioinducida se han dirigido hacia la valoración de las distintas energías disponibles en la actualidad en lo que se refiere a radiaciones ionizantes, con objeto de ver si existen diferencias en los resultados finales sobre el riñón. Estos son los mismos, estudiados a largo plazo: la producción de una nefroesclerosis como resultado de la radiación, pero en ningún caso se ha estudiado la alteración o alteraciones precoces que surgen en el riñón irradiado, y donde comienzan las mismas.

Hemos mencionado anteriormente el cambio de consideración aparecido en radiobiología en relación a la sensibilidad del riñón frente a las radiaciones ionizantes: desde calificarlo como un órgano prácticamente resistente, hasta contarlo entre los más radiosensibles del abdomen. Este cambio se realizó con base a numerosas experiencias y observaciones fisiopatológicas y anatomopatológicas, que han ido constituyendo progresivamente la base de los conocimientos actuales sobre el comportamiento renal frente a las radiaciones.

Recordemos que fué por vía clínica (DOMAGK, 1.927), - confirmada posteriormente por la experimentación, como se llegó a constituir la "nefritis por radiación" como entidad clínico-patológica. La observación microscópica podía mostrar lesiones en diferentes localizaciones renales: el epitelio tubular (degeneración, necrosis, atrofia), el tejido conectivo intersticial (aumento, hialinización), las células endoteliales (degeneración, necrosis, edematiza-

ción, proliferación), los vasos (endarteritis, degeneración medial, estrechamiento) o los glomérulos (degeneración, necrosis, atrofia). A todo este cuadro, más o menos completo según las dosis administrada y el tiempo de observación postirradiación, se añadía la aparición de una hipertensión que en clínica humana adoptaba tipos benignos o malignos. Sin embargo, no existía una teoría que explicara de modo claro la patogenia de la enfermedad hasta los decisivos trabajos de CASARETT (1.948, 1.952 y 1.964) mediante la inyección de Po^{210} en ratas, que contribuyeron a esclarecer de modo definitivo el problema.

CASARETT utilizó, para irradiar ratas, el Polonio, sustancia radiactiva emisora de radiación Alfa pura, que no actúa químicamente, sino sólo por radiación, a las dosis inyectadas, y que tiene la gran ventaja de que se excreta casi totalmente por los riñones. Se disponía así de un emisor radiactivo ideal tanto por su tipo de emisión como por la localización de los efectos, con el que se pudieron estudiar las alteraciones producidas por la radiación a dosis muy variables.

Como resultado de un trabajo laborioso y completo, CASARETT pudo establecer que la patogenia de la nefritis por radiación era un proceso de arteriolonefroesclerosis, que podía considerarse propio y distinto de los otros procesos causante de nefritis o nefrosis renal de otros tipos. La lesión inicial o clave era aquí la degeneración y esclerosis de las arteriolas, de las pequeñas arterias y también de los capilares, con estrechamiento u oclusión de los lumenes por diversos mecanismos, y con degeneración secundaria de las estructuras con dependencia vascular, tales como los

glomérulos y los túbulos. A este proceso fundamental se le asociaban alteraciones del tejido conjuntivo (engrosamiento de las membranas basales, aumento del tejido conectivo intersticial, hilinización, fibrosis).

El desarrollo de este cuadro en el conjunto de la masa renal determinaba, a la larga, la aparición de hipertensión, y en muchos casos la aparición de atrofia renal.

Los trabajos de CASARETT, si bien tuvieron la importancia de definir el origen y el proceso de la nefritis por radiación tuvieron el problema inicial de realizarse con una modalidad de irradiación -las inyecciones de polonio- muy distintas a la irradiación externa habitual de la clínica humana. Por ello fueron preciso nuevos estudios (MAIER y CASARETT, 1.963) con irradiación externa con rayos X en perros, que confirmaron la validez de las hipótesis de CASARETT también para esta modalidad de irradiación.

A la vez que los trabajos realizados sobre el riñón mostraba la arteriolonefroesclerosis como la causa fundamental de la lesión renal, otros trabajos en otros campos de la radiobiología - (cerebro, corazón, etc.) destacaban también el papel creciente de las estructuras vasculares finas en la afectación por radiación de numerosos órganos. De este modo, el riñón se puede incluir entre aquellos órganos cuyos tejidos específicos son resistentes a la irradiación (como ocurre por ejemplo con el cerebro, donde las neuronas tienen una gran radiorresistencia), pero cuyos vasculares son afectados por ella, determinando lesiones que en último extremo - conducen a una disminución de la irrigación, un defecto de oxigenación, y, en suma, una lesión del parenquima, que en los casos

enumerados -riñón, cerebro, corazón- es uno de los que más oxígeno por volumen consumen del organismo.

EVOLUCION DE LAS LESIONES RADIOINDUCIDAS

a.- Cuadro agudo.

De todo lo dicho se comprende que la lesión primaria en la irradiación renal sea la lesion vascular precoz. Esta lesión, de producirse, puede conducir a la aparición de lesiones antes de los seis meses postirradiación (en cuyo caso se denomina cuadro agudo) o, como suele ocurrir en la clínica, permanecer asintomática manifestándose sólo transcurridos más de seis meses de la irradiación (cuadro clínico subagudo). Veamos ahora los mecanismos del cuadro de nefritis aguda por irradiación.

Existen 2 mecanismos distintos de afectación vascular, que se denominan mecanismo rápido y mecanismo lento, y que se caracterizan porque el primero afecta fundamentalmente al endotelio de los pequeños vasos, mientras que el segundo tiene su punto de origen en las paredes vasculares, pero no propiamente en el endotelio. Uno y otro conducen, aislada o conjuntamente, a la isquemia cortical renal, a su vez punto de partida de los cambios degenerativos del parenquima renal.

En el mecanismo rápido, desarrollado sobre todo a nivel de capilares y arteriolas, comienza por aparecer, por efecto de la radiación, un aumento de la permeabilidad capilar, al que se suma una hiperemia de variable intensidad, ya que la radiación actúa a nivel tisular como factor irritativo inespecífico. El aumento de la permeabilidad conduce a un edema intersticial, que a su vez produce la separación de capilares y túbulos renales. El proce

so sigue su curso tanto en el interior de los vasos, como en el espacio intercelular. Dentro de los vasos aparece una degeneración y necrosis de las células endoteliales, que motiva la regeneración del epitelio endotelial, regeneración que es tan excesiva que se producen oclusiones vasculares de importancia, lo que, unido en muchos casos a una constricción funcional, tiene como consecuencia una obstrucción sanguínea y por tanto una isquemia de la zona de pendiente. En el espacio intercelular, el exudado proteico de los capilares facilita el depósito de colágeno, que a su vez da origen a cambios progresivos degenerativos de tipo fibrótico y esclerótico tanto a nivel del conectivo intersticial (aumento de su cantidad, hialinización), en las membranas basales (engrosamiento) o incluso en las paredes arteriolas (engrosamiento fibrótico). Todas estas lesiones conducen, una vez más, a favorecer la isquemia renal producida por la afectación primaria del endotelio capilar.

Pero, independientemente de este mecanismo rápido, la afectación renal puede también producirse por el llamado mecanismo lento, cuyo punto de origen es ahora, no el endotelio vascular, sino las paredes vasculares, en las que aparece, por efecto de la radiación, una degeneración con engrosamiento reaccional que conduce a un progresivo estrechamiento de la luz vascular, y que a su vez produce la isquemia cortical renal.

Sea por mecanismo rápido, lento o por la suma de los dos, la isquemia cortical renal así producida motiva la degeneración secundaria del epitelio tubular dependiente, sin aparición de regeneración. Este fenómeno si que es muy característico de la radiación, ya que en la mayoría de las otras noxas patógenas rena-

les, el epitelio tubular renal, que tiene capacidad regenerativa, se multiplica y puede llegar a reparar el daño causado. Sin embargo en el caso de la lesión por radiación, y debido sin duda a los daños vasculares subyacentes, el epitelio tubular presenta poca capacidad regenerativa lo que conduce a una pronta atrofia y reducción de los túbulos corticales. A medida que este fenómeno se extiende a la totalidad del riñón, se va produciendo un colapso gradual del cortex, con un progresivo reemplazamiento de las estructuras tubulares y glomerulares por tejido conectivo, y finalmente, un fallo renal progresivo.

Se ha comprobado que la aparición de hipertensión está ligada sobre todo a la lesión vascular, y es independiente de las lesiones del epitelio tubular, de modo que puede aparecer en un estadio precoz del cuadro por irradiación. Pero de aparecer, su presencia contribuye a reforzar la lesión renal, tanto favoreciendo el engrosamiento y degeneración de los vasos renales, como los de otras partes del organismo, como colaborando al establecimiento del cuadro de atrofia tubular antes descrito.

b.- Cuadro subagudo.

El cuadro de nefritis aguda por radiación mencionado es el más conocido experimentalmente, pero es de muy rara aparición en clínica. En efecto, las dosis mucho menores aplicadas al riñón en el curso de tratamientos abdominales hacen que, aunque el proceso clínico se inicie, no se den manifestaciones clínicas del mismo hasta pasados los seis meses. Por eso las observaciones clínicas recogidas (tres casos de ZUELZER, PALMER, y NEWTON, 1.950; los cinco adultos de RUSELL, 1.953, y algunos otros) mostraron le-

siones renales en todo compatibles con las anteriormente indicadas, sobre todo a nivel del endotelio capilar y pequeñas arterias, así como a nivel de los túbulos, que mostraban degeneración y atrofia. Por eso podemos concluir, con RUBIN y CASARETT, 1.968, que "la nefritis aguda por radiación se puede describir como un síndrome en el que el proceso nefroesclerótico arteriolar produce lesiones a una velocidad y una extensión tal que los signos y síntomas clínicos de hipertensión y el fallo cardiorenal y hematopoyético se desarrollan entre los seis y los doce meses -a veces algo antes o algo después- de la irradiación".

c.- Cuadro crónico.

Tanto si aparece un cuadro agudo de nefritis, que pueda controlarse, como si se establecen unas lesiones que no lleguen a presentar manifestación clínica, pero que afecten al riñón, se establece en el órgano una nefroesclerosis progresiva que presenta como características la degeneración de la vasculatura fina, la esclerosis de arteriolas y arterias, la degeneración y esclerosis de los glomérulos con hipertrofia de los glomérulos no afectados, la degeneración y atrofia de los túbulos y fibrosis intersticial avanzada (RUBIN y CASARETT, 1.968). Estos cambios suponen siempre una situación de insuficiencia renal, que puede permanecer subclínica toda la vida, puede manifestarse en forma de hipertensión benigna, puede complicar cualquier proceso renal posterior o puede avanzar lenta o insidiosamente conduciendo finalmente a cuadros de uremia crónica, fallo renal, hipertensión maligna, accidente vascular cerebral o fallo cardiaco congestivo.

IV. MATERIAL Y METODOS

En toda la literatura consultada, los sistemas experimentales utilizados son muy parecidos. Todos ellos, utilizando cualquier tipo de animal, tienen la característica común de someterle a la irradiación bajo los efectos de la anestesia, utilizada generalmente por vía intraperitoneal.

Un porcentaje muy alto de estudios se han realizado en animales nefrectomizados, viendo el efecto de la irradiación sobre el riñón restante.

En tercer lugar, está bastante generalizado el proceder a la irradiación del riñón exteriorizado a través de una incisión en el flanco del animal.

Hemos elegido el sistema descrito más abajo por varias causas:

- 1.- La rata Wistar es el animal del cual podemos disponer con mayor facilidad en nuestro Animalario.
- 2.- No hemos utilizado anestesia en el animal, con objeto de no introducir un factor exógeno que pudiera interferir de alguna forma sobre la fisiología renal, y como consecuencia, sobre la respuesta a la acción de las radiaciones ionizantes.
- 3.- Hemos utilizado animales con sus dos riñones y hemos procedido a su irradiación "in situ", sin exteriorización, dado que en la práctica clínica rara vez nos vamos a encontrar estas situaciones, especialmente la última, y el objeto del presente estudio es hacerlo en condiciones lo más aproximadas posibles a las

que nos encontramos en la práctica radioterápica diaria.

4.- La dosis única de 1.000 rads, se eligió en base a lo anteriormente expuesto, y a que por debajo de esa dosis total no hemos encontrado en la literatura hallazgos datos que indiquen lesión radioinducida.

Como queda expuesto anteriormente, los trabajos experimentales realizados con animales, a fin de determinar las alteraciones producidas por las radiaciones ionizantes, se han dirigido especialmente al estudio de las lesiones tardías provocadas por este agente físico.

El objetivo del presente estudio es el determinar las alteraciones precoces que se producen en el riñón, y lo más importante, a qué nivel aparecen.

Como preliminar de este estudio se procedió a la irradiación de 117 ratas blancas Wistar, con dosis únicas de 1.000 a 10.000 rads, a fin de delimitar el nivel lesivo de dosis desde el punto de vista del estudio con microscopio óptico. Se procedió al sacrificio de los animales con intervalos postirradiación de 24 horas, 4 días y 1 mes. Este último intervalo sólo pudo mantenerse con dosis de 1.000 rads, ya que a partir de los 2.000 rads ningún animal sobrevivió más de 1 semana.

En estos animales, las lesiones observadas con el microscopio óptico se ponen de manifiesto a partir de la dosis de 2.000 rads, consistiendo principalmente en tumefacción epitelial a nivel de los túbulos, atrofia tubular y descamación epitelial. Naturalmente, al aumentar la dosis administrada, las lesiones eran más manifiestas

y más graves.

En este momento, nos planteamos la posibilidad de que existieran lesiones estructurales, no detectables al estudio óptico, en los animales irradiados con 1.000 rads, y que podrían ser vistas con el Microscopio Electrónico. Así mismo, nos planteamos la posibilidad de que dichas lesiones se recuperasen o incluso que apareciesen otro tipo de lesiones más tardías en el transcurso del tiempo elegido para realizar los sacrificios, por lo cual, y dado que el estudio se refiere a la observación de alteraciones precoces, planificamos una pauta de sacrificio de los animales con unos intervalos postirradiación de 24 horas, una semana, dos semanas, tres semanas y cuatro semanas.

Describimos a continuación las características de los medios empleados:

A.- ANIMALES

Hemos utilizado ratas blancas de la raza Wistar, pertenecientes al criadero del Servicio de Animales de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Todos los animales eran hembras, lo cual no influye en nada sobre la respuesta a la irradiación, como se comprobó en el estudio preliminar.

La alimentación proporcionada a los animales en el periodo postirradiación era a base de piensos Sanders-mus y agua "ad libitum".

Las ratas estaban en un local cuya temperatura ha sido de 21°C y con una humedad del 45 al 65%. Con la luz, practicamos el ritmo circadiano, 12 horas luz y 12 horas oscuridad.

La edad de estos animales era de 3 meses, y con un peso aproximado de 200 grs.

B.- TECNICA DE IRRADIACION

Para proceder a la irradiación de los animales, estos se colocaron en un sencillo dispositivo que nos permitía inmovilizar las cuatro extremidades, manteniéndolos en decúbito supino.

Se irradiaron estos animales con un haz de radiación gamma procedente de una fuente de Co-60, de la Unidad de Telecobaltoterapia de la Facultad de Medicina, con una distancia foco-piel de 55 cms.. El campo de irradiación tenía unas dimensiones de 10 X 15 cms., con el cual se incluía dentro del mismo todo el cuerpo del animal, excepto la cabeza a fin de evitar las complicaciones que pueden derivarse de la irradiación cerebral.

Se administró una dosis única de 1.000 rads a todo el cuerpo

En el periodo postirradiación, observamos el comportamiento de los animales: Gran consumo de agua en las primeras 24 horas, junto con astenia y anorexia y alteraciones del pelaje. El consumo de agua se normalizaba pasado este periodo.

A las 72 horas postirradiación se presentaba un síndrome diarréico, que desapareció totalmente a las 48 horas de instaurado, sin medicación alguna ni dieta especial, recuperando así mismo su aspecto normal y desapareciendo la astenia y anorexia.

El número de animales utilizados en este estudio ha sido de 36, agrupados en lotes de 6 animales cada uno, y 6 animales testigo.

Todos los grupos, excepto el testigo, fueron sometidos a una dosis única de irradiación de 1.000 rads.

C.- FUENTE DE IRRADIACION

Se ha utilizado la Unidad de Telecobaltoterapia de la Facultad de Medicina de Sevilla: Theratron C-II Junior. Actividad de la Fuente de Co-60: 1.500 Ci.

D.- TOMA DE MUESTRAS

Con los intervalos antes mencionados, se realizaron los sacrificios de los animales.

Se extrajo el riñón, del cual se tomaron muestras para estudio con Microscopía Electrónica, procedentes de la corteza renal, y procediendo a su fijación en glutaraldehido.

El resto del órgano se fija en formol con objeto de efectuar el estudio comparativo con Microscopio Optico.

E.- MICROSCOPIA

Se ha utilizado para el estudio el Microscopio Electrónico de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Sevilla.

El estudio óptico, realizado en el mismo Departamento, se ha realizado tras la preparación de los bloques y su tinción con hematoxilina-Eosina.

- - - - - oOo - - - - -

V. RESULTADOS

I. OBSERVACIONES CON MICROSCOPIO OPTICO

Aunque el estudio se ha orientado fundamentalmente hacia las alteraciones observadas con el microscopio electrónico, pasamos a detallar muy brevemente, las observaciones realizadas con el microscopio óptico.

Desde el punto de vista macroscópico, el grupo de animales sacrificados a las 24 horas postirradiación presentaban congestión y turgencia del estómago, y zonas hemorrágicas en la serosa del mismo. En alguno de los animales, el aspecto renal era edematoso.

Al microscopio, pocos hallazgos, aparte de una discreta tumefacción epitelial tubular, descamación epitelial, y ligero engrosamiento de las paredes de los vasos. Sin embargo, estos hallazgos son poco valorables, al basarse más que en la alteración en sí, en la subjetividad del observador, y más aún cuando al estudiar los animales testigos, la imagen microscópica es prácticamente superponible.

Los animales sacrificados 1 semana postirradiación, no presentaban alteraciones del tubo digestivo. En los riñones se observó, macroscopicamente, congestión cortical y medular.

En el estudio óptico, este grupo presenta un hallazgo importante, que no hemos visto en ninguno de los restantes, y es la existencia ocasional de mitosis a nivel del epitelio tubular, hallazgo que no hemos encontrado reflejado en ninguno de los trabajos bibliográficos revisados.

En los restantes grupos, los sacrificados a las 2, 3 y 4 semanas postirradiación, no hemos encontrado alteraciones macros

cópicas. Desde el punto de vista microscópico, sólo algún discreto grado de regeneración celular, tampoco valorable como los hallazgos descritos en el grupo sacrificado 24 horas postirradiación.

Los hallazgos más importantes, y por lo tanto más valorables, son los encontrados en el estudio ultraestructural, y que son los que pasamos a describir a continuación.

II. OBSERVACIONES CON MICROSCOPIO ELECTRONICO

Vamos a hacer la descripción siguiendo los intervalos postirradiación en los que se ha procedido al sacrificio de los animales.

A.- 24 HORAS POSTIRRADIACION

En el epitelio del túbulo contorneado proximal, se observa la presencia de vacuolas autolíticas y lisosomas, algunas de ellas con material de densidad electrónica elevada, que puede corresponder a gotas de hialina.

Así mismo, y en otras preparaciones correspondientes al túbulo contorneado proximal se aprecian abundantes gotas lipídicas, así como acúmulos hialinos.

También en el túbulo contorneado proximal se observa cierto grado de degeneración en los niveles basales de las células epiteliales, así como desorganización y pérdidas de las mitocondrias.

La desorganización mitocondrial, en lo que respecta a su disposición, es un hallazgo frecuente en este periodo postirradiación.

Los espacios citoplásmicos presentan acúmulos de lípidos y abundantes polirribosomas.

No observamos ninguna alteración a nivel de los núcleos celulares, ni a nivel de las membranas basales. De igual modo, los glomérulos observados, lo mismo que las estructuras vasculares, presentan una apariencia de absoluta normalidad.

B.- UNA SEMANA POSTIRRADIACION

En este nivel de estudio, se aprecia cierto grado de desorganización del endotelio vascular, sin que se pueda hablar de lesión propiamente dicha.

Se siguen observando acúmulos lipídicos, en cantidad superior a lo que se podría considerar normal para la edad de los animales en estudio.

A nivel del túbulo contorneado distal se observa que la membrana basal es muy fina, hallazgo que es contrario a lo observado por ciertos autores en periodos mucho más tardío postirradiación, en los que el engrosamiento de la membrana basal es una figura constante.

Las alteraciones mitocondriales son más evidentes en este periodo que en el anterior. Se observan zonas de degeneración mitocondrial; así mismo, podemos ver mitocondrias que parecen haber perdido su matriz. Las crestas mitocondriales, en algunas ocasiones no son visibles, y a veces tienen una disposición totalmente anárquica.

En algunas zonas se aprecia la existencia de mitocondrias oscuras, junto a otras de aspecto más claro, y a su lado, huecos en los que la estructura mitocondrial ha desaparecido.

Un hallazgo interesante en lo que respecta a las mitocon-

drias, que como se ve son las estructuras celulares más afectadas por la irradiación, es la aparición de formas especiales en su estructura, observándose la existencia de mitocondrias en forma de U e Y, así como en forma de anillo. Se podría decir que estos cambios de estructura mitocondrial tienden a buscar una relación de intercambio más intenso entre el citoplasma y las mitocondrias.

Junto a esta desorganización mitocondrial, el acúmulo de abundantes vacuolas de lípidos, hallazgo casi constante en todo el estudio.

C.- DOS SEMANAS POSTIRRADIACION

En este momento de observación, se sigue viendo la desorganización mitocondrial descrita anteriormente, aunque quizás la desestructuración sea mayor.

Seguimos viendo acúmulos de lípidos en el citoplasma de las células del epitelio tubular.

Observación interesante es la aparición de gran número de lisosomas, así como la presencia de cuerpos multivesiculares entre las mitocondrias.

En este periodo postirradiación aparecen signos de degeneración tubular, con alteraciones de la membrana basal, así como disminución en el número de mitocondrias.

Las mitocondrias en el túbulo contorneado proximal, han perdido muchas crestas, quedando en disposición totalmente irregular las restantes.

D.- TRES SEMANAS POSTIRRADIACION

Las alteraciones de los túbulos siguen siendo las mismas.

Las mitocondrias tiene un aspecto alargado, cilíndrico, algunas de ellas tienen ausencia total de crestas.

En la parte basal tubular, los entrantes citoplásmicos dejan unos espacios libres, claros, que deberían estar ocupados por mitocondrias.

En una de las preparaciones correspondientes a este intervalo postirradiación hemos podido observar la porción ascendente de un asa de Henle, en la que podemos ver interdigitaciones laterales amplias y dejando espacios claros libres.

Tambien se puede apreciar la existencia de algunos cuerpos multivesiculares citoplasmáticos.

E.- CUATRO SEMANAS POSTIRRADIACION

La membrana basal tubular presenta un adelgazamiento considerable.

Las mitocondrias presentan, igual que en las anteriores descripciones, alteraciones en su forma y disposición, pero es característico de este periodo la disminución del número global de mitocondrias, observándose grandes espacios claros, que nos indican pérdida mitocondrial.

Así mismo, las mitocondrias parecen menos densas electrónicamente, indicando la posibilidad de pérdida de la matriz.

Las células del endotelio vascular presentan prolongaciones de la membrana hacia el citoplasma.

El resto de las estructuras de la corteza renal, arteriolas y capilares glomerulares, no presentan anomalías de ningún tipo.

En ningún momento hemos podido apreciar la aparición

de anormalidades a nivel de los espacios intersticiales, ningún signo de edema, así como tampoco la aparición de infiltrados inflamatorios de ningún tipo que pudieran dar lugar más posteriormente a procesos de fibrosis intersticial que provocara glomeruloesclerosis secundaria.

Las observaciones más importantes se han efectuado sobre las células epiteliales, y dentro de éstas, más específicamente sobre las mitocondrias.

- - - - - oOo - - - - -

VI. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Según hemos expuesto en la revisión bibliográfica, se consideraba que la causa inicial del proceso de la nefritis por radiación era la aparición de una arteriolonefroesclerosis producida, fundamentalmente, por la afectación vascular. Sin embargo, nuestro estudio nos proporciona bases morfológicas para demostrar que el inicio de la lesión renal es primariamente a nivel del epitelio tubular, aún antes de la aparición de lesión vascular, si bien el establecimiento de esta última puede contribuir a la persistencia y agravamiento de la lesión tubular, al dificultar los mecanismos de regeneración celular de los túbulos.

En efecto, en las descripciones de las preparaciones, vemos que ya a las 24 horas postirradiación se aprecian lesiones claras en las células tubulares, fundamentalmente a nivel de las mitocondrias, así como aparición de vacuolas autolíticas y depósitos lipídicos, signos todos de afectación celular. En cambio, en las observaciones correspondientes al mismo periodo postirradiación de las restantes estructuras renales (glomérulos, vasos) no se observa ninguna afectación de sus células. Hay que concluir, por ello, que la primera lesión renal por radiación se produce a nivel de las células tubulares, y que en esta fase aún no se presenta la afectación vascular, tantas veces invocada como principio del cuadro lesional renal.

Las observaciones correspondientes a fechas más tardías postirradiación (de una a cuatro semanas) nos confirman los hallazgos anteriores. Es decir, en todas ellas se observan las alteraciones de las células tubulares, sin que tampoco aparezcan le-

siones glomerulares ni vasculares; las prolongaciones citoplasmáticas de las células endoteliales descritas en una preparación de cuatro semanas postirradiación no tienen significación patológica. En cuanto a la afectación mitocondrial en las células tubulares se ve el agravamiento progresivo del cuadro de degeneración de las mismas, con desaparición incluso de algunas de ellas, y aparición de formas especiales que se pueden interpretar como compensatorias. En estos periodos postirradiación la membrana basal tubular aparece adelgazada, imagen de difícil interpretación pues está en contradicción con los hallazgos en la radioneftitis crónica donde lo habitual es el engrosamiento de la membrana basal.

Todos estos datos nos permiten afirmar que la lesión primaria de la irradiación renal es a nivel de las células de los túbulos, en las que aparece fundamentalmente una afectación mitocondrial, sin lesión nuclear aparente. La inexistencia de daño vascular en este momento, junto con los datos derivados de las observaciones realizadas con mayor intervalo postirradiación, y que muestran claramente la citada arteriolonefroesclerosis, nos permiten suponer que el mecanismo patogénico es el siguiente: existe una primera afectación de las células tubulares, junto con un adelgazamiento de la membrana basal, lesiones reparables por la no afectación vascular, dada la gran capacidad regeneradora del propio túbulo. En una fase posterior la afectación vascular descrita por diversos autores es la que determina la falta de reparación de las lesiones tubulares, con lo que se constituye ya el cuadro clásico de afectación tubular y glomerular, ésta última del tipo de la esclerosis con engrosamiento de las paredes y estre

chamiento de la luz.

Este es, en suma, el hallazgo fundamental de nuestro trabajo que viene a aclarar el problema del lugar de iniciación de la lesión renal por radiación, y que ahora localizamos en las células del epitelio tubular.

- - - - - o0o - - - - -

CONCLUSIONES

De todo lo anteriormente expuesto hemos sacado las siguientes conclusiones:

1.- En la revisión bibliográfica del tema se puede comprobar que el riñón ha pasado, de creerse un órgano radiorresistente, a considerarse en la actualidad como uno de los órganos más radiosensibles del abdomen.

2.- En la patogenia de las lesiones renales por irradiación se ha considerado que el origen de ellas era la afectación vascular que motivaría una progresiva esclerosis renal, cuadro conocido como arteriolonefroesclerosis.

3.- Como las observaciones se hacían con intervalos importantes postirradiación, especialmente en clínica humana, no se conocía claramente el lugar inicial de la lesión renal, por lo que se seguía adoptando la hipótesis de la lesión vascular, indicada en el punto anterior.

4.- Nuestro objetivo ha sido la observación precoz y con Microscopía Electrónica de riñones de ratas irradiadas, con el fin de detectar las primeras alteraciones ultraestructurales visibles, a fin de establecer la localización inicial de la afectación renal.

5.- En las observaciones realizadas a las 24 horas de la irradiación con 1.000 rads hemos comprobado que sólo aparecen alteraciones en las células tubulares, pero no en las glomerulares ni en el endotelio vascular.

6.- Las lesiones que presentan las células tubulares son fundamentalmente degeneración y hasta desaparición mitocondrial, depósitos de lípidos y acumulos hialinos en el citoplasma.

7.- La membrana basal del túbulo aparece adelgazada, signo este de difícil interpretación.

8.- Las lesiones presentes en las observaciones posteriores (hasta cuatro semanas postirradiación) muestran fundamentalmente los mismos signos, si bien con agravamiento de la desorganización mitocondrial de las células tubulares.

9.- Concluimos, por todo ello, que la lesión inicial de la irradiación renal se realiza a nivel de las células tubulares, con indemnidad de las restantes estructuras.

10.- Si relacionamos estos hallazgos con los descritos en clínica y en experimentación, correspondientes a periodos más prolongados de observación postirradiación, creemos que las lesiones de las células tubulares renales se reparan en estas fases iniciales debido a la indemnidad vascular; no obstante, una vez afectados los vasos en fases más tardías, no hay oportunidad de que se produzca esta reparación, lo que se manifiesta por la atrofia tubular, engrosamiento de las membranas basales, esclerosis vascular, fibrosis intersticial y los demás signos que acompañan al cuadro crónico de la irradiación renal.

- - - - - oOo - - - - -

RESUMEN

Se ha procedido a la irradiación con dosis única de 1.000 rads del riñón de la rata blanca Wistar, con objeto de estudiar el lugar inicial de la lesión radioinducida en estadíos precoces postirradiación. El estudio se ha realizado con Microscopía Electrónica, y se ha observado que las primeras alteraciones inducidas por la radiación aparecen en las células del epitelio tubular renal.

- - - - - o0o - - - - -

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BECKER, L., 1.968: Structural Basis of renal Disease. Hoeber, New York.
- 2.- BENNETT, L.R., CHASTAIN, S.M., FLINT, J.S., HANSEN, R.A. and LEWIS, A.E., 1.953: Late effects of Röntgen irradiation; studies on rats irradiated under anoxia. Radiol. 61: 411.
- 3.- BERDJIS, C.C., 1.960: Cortisone and irradiation. III Histopathology of the effects of cortisone on the irradiated rat kidney. A.M.A. Archives of Pathology 69: 431-439.
- 4.- BERDJIS, C.C., 1.963: Pathogenesis of kidney tumors in irradiated rats. Oncología 16: 312-324.
- 5.- BERDJIS, C.C., 1.971: Pathology of irradiation. The Williams and Wilkins Company. Baltimore.
- 6.- BLAKE, D.D., 1.965: Radiobiologic aspects of the kidney. Radiol. Clin. N. Amer. 3: 75.
- 7.- BOLLIGER, A., and LAIDLEY, J. W. S., 1.930: Experimental renal disease produced by X-rays: Histologic changes in kidneys exposed to measured amount of in filtered rays of medium wave length. Med. J. Aust. 1: 136.

- 8.- BOLLIGER, A., and EARLAM, M.S.S., 1.930: Experimental renal disease produced by X-rays. Production and functional study of standardized lesion. Med. J. Aust. 1: 340.
- 9.- CALDEWELL, W.L., 1.971: The effects of Prednisolone on fatal postirradiation nephritis in rabbits. Radiol. 98 (2): 431-433
- 10.- CASARETT, G.W., 1.948: A serial study of Pathological and Hemathological effect of intravenously injected Polonium in rats. University of Rochester, Atomic Energy Commission Report UR-42.
- 11.- CASARETT, G.W., 1.952: Histopathology of Alpha Radiation from Internally administered polonium. University of Rochester, Atomic Energy Commission Report UR-201, Part II.
- 12.- CASARETT, G.W., 1.964: Pathology of single intravenous doses of polonium. In J.Stannard and G.W. Casarett (eds): Metabolism and biological effects on Alpha emitter polonium 210. Rad. Res. (suppl). 5: 246-321.
- 13.- COSGROVE, G.E., UPTON, A.C., and SMITH, L.H., 1.965: Radiation glomerulosclerosis and other late effects: influence of radiological factors and AET. Radiat. Res. 25: 725.
- 14.- DALRYMPLE, G.V., GAULDEN, M. E., KOLLMORGEN, G.M., VO-

- GEL, H.H., 1.973: Medical Radiation Biology. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- 15.- DOMAGK, G., 1.927: Rontgenstrahlen schaadigungen der Niere Beim. Munschen. Med. Klin. 23: 345-347.
- 16.- DOUB, H.P., HARTMAN, F.W., and BOLLIGER, A., 1.927: The relative sensitivity of kidney to irradiation. Radiol. 8: 142.
- 17.- EARLAM, M.S.S., and BOLLIGER, A., 1.931: An experimental renal disease by X-rays. J. Path. 34: 603.
- 18.- FLETCHER, G.H., 1.980: Texbook of Radiotherapy. Ed. Lea and Febiger. Philadelphia.
- 19.- FRONTIERS OF RADIATION THERAPY AND ONCOLOGY, 1.972, vol. 6. Karger, Basel and University Park Press, Baltimore.
- 20.- GERACI, J.P., THROWER, P.D., and MARIANO, M., 1.978: Cyclotron fast neutron RBE for late kidney damage. Radiol. 126 (2): 519-520.
- 21.- GLATSTEIN, E., FAJARDO, L.F., and BROWN, M., 1.977: Radiation injury in the mouse kidney- I sequential light microscopic study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2(9-10): 933-943.

- 22.- GUTTMAN, P.H., and KOHN, H.J., 1.963: Age at exposure and acceleration of intercapillary glomerulosclerosis in mice. Lab. Invest. 12: 250.
- 23.- HALL, C.C., and WHIPPLE, G.H., 1.919: Röntgen ray intoxication. Disturbances in metabolism produced by deep massive doses of hard Röntgen Rays. Amer. J. Med. Sci. 157: 453.
- 24.- HAMPTON, J.C., 1.972: Acute radiation effects in kidney. Radiat. Res. 52: 316-323.
- 25.- HARTMAN, F.W., BOLLIGER, A., and DOUB, H.P., 1.926: Experimental nephritis produced by irradiation. Amer. J. Med. Sci. 172: 487.
- 26.- HARTMAN, F.W., BOLLIGER, A., and DOUB, H.P., 1.927: Functional studies throughout the course of roentgen ray nephritis in dogs. J.A.M.A. 88: 139.
- 27.- HEPTINSTALL, R.H., 1.966: Pathology of the kidney. Little, Brown and Company. Boston.
- 28.- JORDAN, S.W., YUHAS, J.M., and KEY, Ch. R., 1.978: Late effects of unilateral radiation on the mouse kidney. Radiat. Res. 76: 429-435.

- 29.- JORDAN, S.W., YUHAS, J.M., KEY, C.R., HASTROM, K.R., BUTLER, J.L.B., and KLIGERMAN, M.M., 1.979: Comparative late effects of X-rays and Negative Pi-mesons on the mouse kidney. Am. J. Pathol. 97, 2: 315-324.
- 30.- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J., 1.973: Histología básica. Salvat Editores, S.A.. Barcelona.
- 31.- KUNKLER, P.B., FARR, R.F., and LUXTON, R.W., 1.952: The limit of renal tolerance to X-rays. Brit. J. Radiol. 25: 190-201.
- 32.- KUNKLER, P.B., 1.962: The significance of radiosensitivity of the kidney in radiotherapy. In F. BUSCHKE (Ed):Progress in Radiation Therapy. New York, Grune and Stratton, Inc. Vol. II.
- 33.- LAMSON, B.G., BILLINGS, M.S., and BENNET, L.R., 1.959: Late effects of total body roentgen irradiation. Longevity and incidence of nefrosclerosis as influenced by partial body shielding. J. Nat. Cancer Inst. 22: 1059-1075.
- 34.- LATORRE TRAVIS, E., 1.979: Radiobiología Médica. Ed. AC. Madrid.

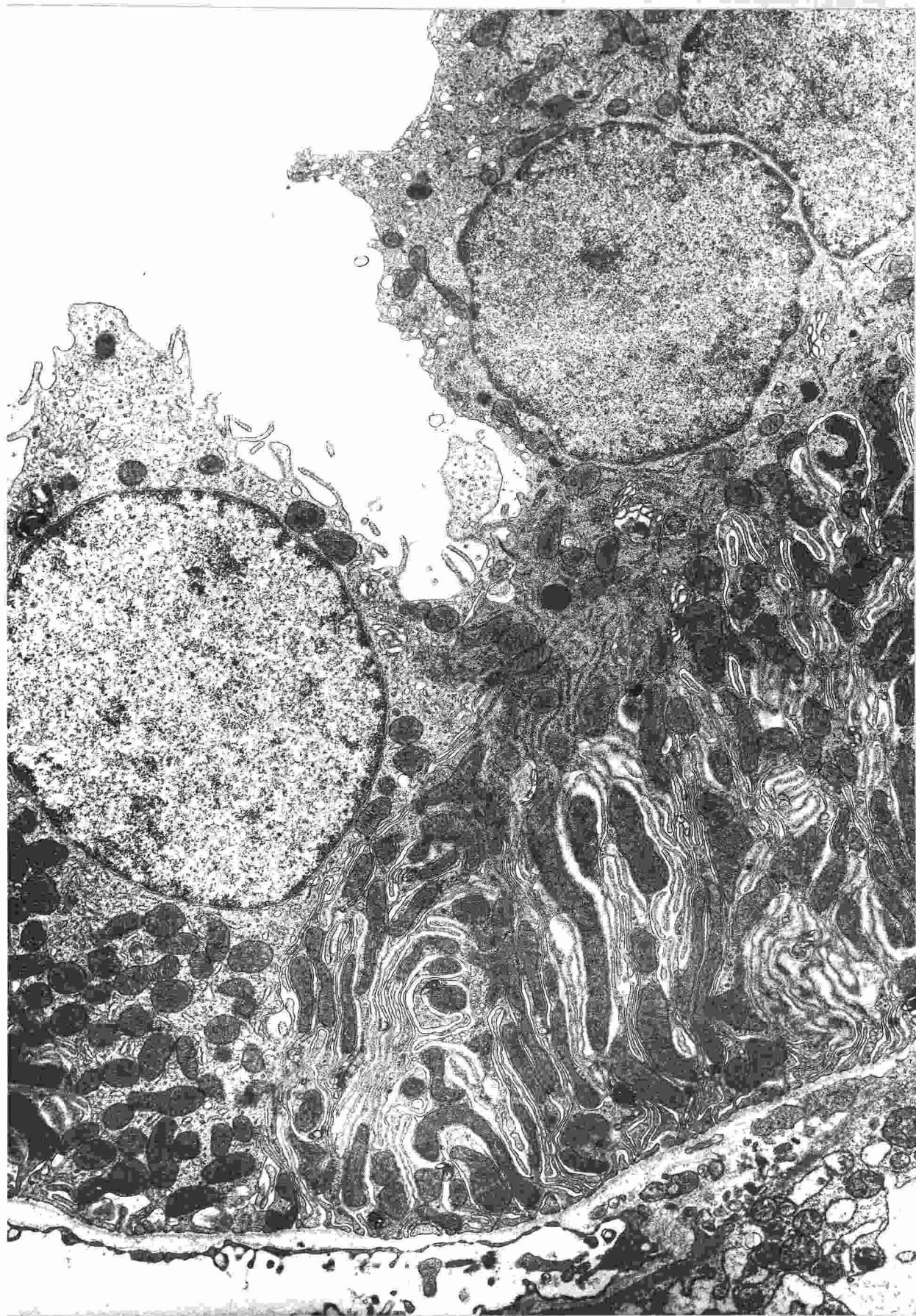
- 35.- LEVITT, W.M., 1.957: Radiation nephritis. Brit. J. Urol.
29: 381.
- 36.- LUXTON, R.W., 1.953: Radiation nephritis. Quart. J. Med.
22: 215-242.
- 37.- LUXTON, R.W., and KUNKLER, P.B., 1.962: Radiation nephritis. Acta Radiol. 2: 169-178.
- 38.- LUXTON, R.W., and BAKER, S.B., 1.968: Structural basis of renal disease. Lovel Becker. Hoeber. New York.
- 39.- MAIER, J.G., and CASARETT, G.W., 1.963: Patho-physiologic aspects of radiation nephritis in dogs. University of Rochester, Atomic Energy Commission Report UR-626.
- 40.- McQUARRIE, I., and WHIPPLE, G.H., 1.922: Study of renal function of roentgen ray intoxication; resistance of renal epithelium to direct radiation. J. Exp. Med. 35: 225.
- 41.- MOSS, W.T., BRAND, W.N., 1.969: Therapeutic radiology. Rationale, Thechnique, Results.. The C. V. Mosby Company. Saint Louis.
- 42.- MOSTOFI, F.K., SMITH, D.E., 1.966: The Kidney. International Academy of Pathology Monograph. The Williams and Wilkins Company. Baltimore.

- 43.- PATERSON, R., 1.952: Renal damage from radiation during treatment of seminoma testis. Faculty Radiologists London2: 270.
- 44.- PRASAD, K.N., 1.974: Human Radiation Biology. Medical Department Harper and Row, Ed. Hagerstown. Maryland.
- 45.- RAULSTON, G.L., GRAY, K.N., GLEISER, Ch. A., JARDINE, J.H., FLOW, B.L., HUCTION, J.I., BENNETT, K.R., and HUSSEY, D.H., 1.978: A comparison of the effects of 50 MeV_d-Be Neutron and Cobalt-60 irradiation of the kidney of rhesus monkeys. Radiol. 128 (1): 245-249.
- 46.- REDD, B.L., 1.960: Radiation nephritis: review, case report, and animal study. Am. J. Roentgenol. 83: 88-106.
- 47.- ROSEN, V.J., COLE, L.J., and ROAN, P.L., 1.961: Pathogenesis of postirradiation glomerulosclerosis in mice. Lab. Invest. 10: 857.
- 48.- RUBIN, Ph., CASARETT, G.W., 1.968: Clinical Radiation Pathology. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- 49.- RUSSELL, H., 1.953: Renal sclerosis, postradiation nephritis following upon irradiation of upper abdomen. Edinburgh Med. J. 60: 474-483.

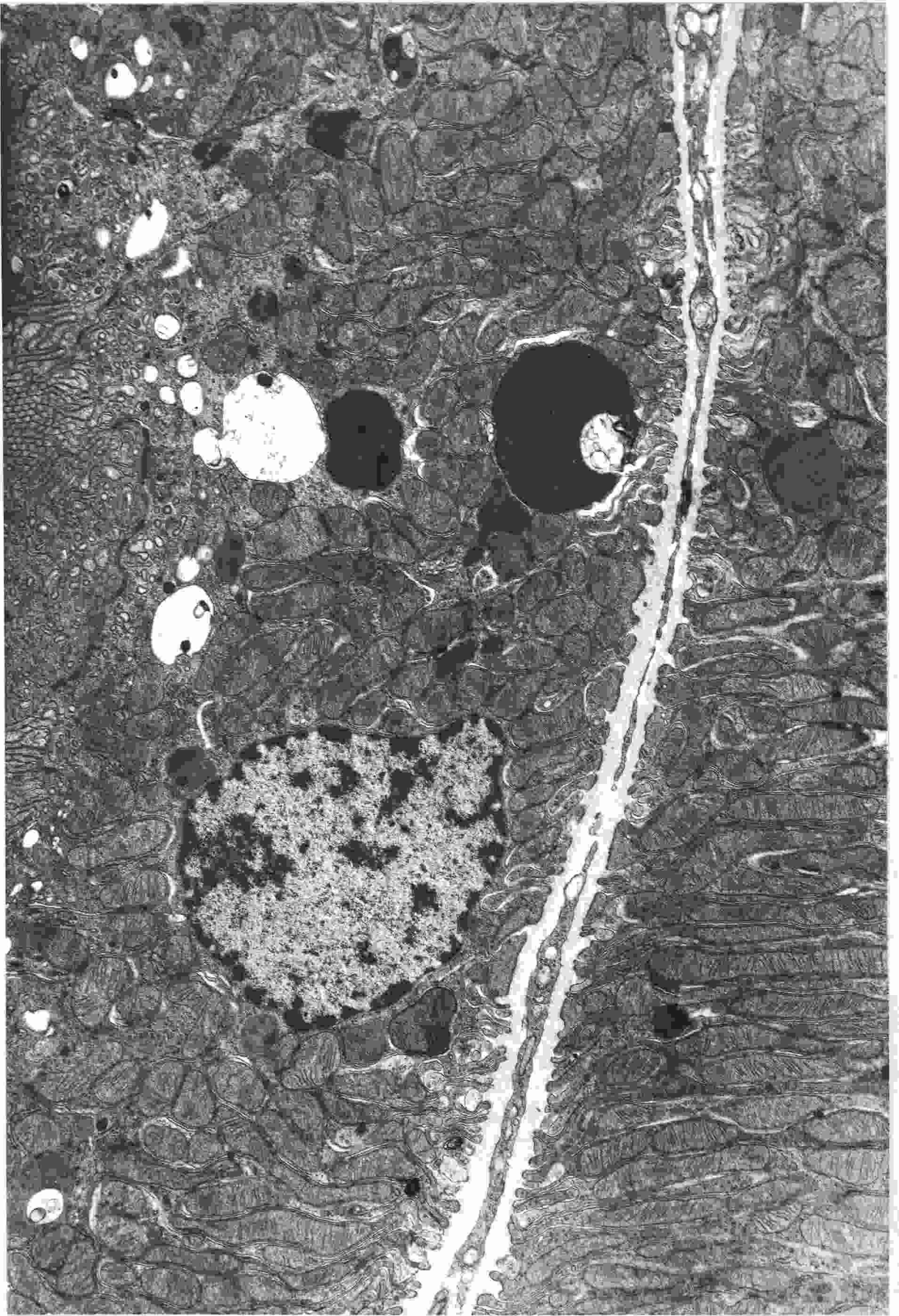
- 50.- SCHREINER, B.F., and GREENDYKE, R.M., 1.959: Radiation nephritis: report of a fatal case. Am. J. Med. 26: 146-151.
- 51.- SHIMASAKI, H., PRIVETT, O.S., and KEANE, W.F., 1.978: Degenerative and age-related changes in the X-irradiated kidney of the rat. Radiat. Res. 74: 393-404.
- 52.- STRAUSS, M.B., WELT, L.G., 1.966: Enfermedades del riñón. El Ateneo. Buenos Aires.
- 53.- UNGER, E., 1.980: Histological effects of low-dose-rate gamma-irradiation. 1. Observations in rats after 1.000 rads total-dose irradiation. Strahlentherapie 156 (1): 46-50.
- 54.- WARTHIN, A.S., 1.907: Changes produced in kidneys by roentgen irradiation. Amer. J. Med. Sci. 133: 736-746.
- 55.- WILSON, C., LEDINGHAM, J.M., and COHEN, M., 1.958: Hypertension following X-irradiation of kidneys. Lancet 1: 9-16.

- - - - - o0o - - - - -

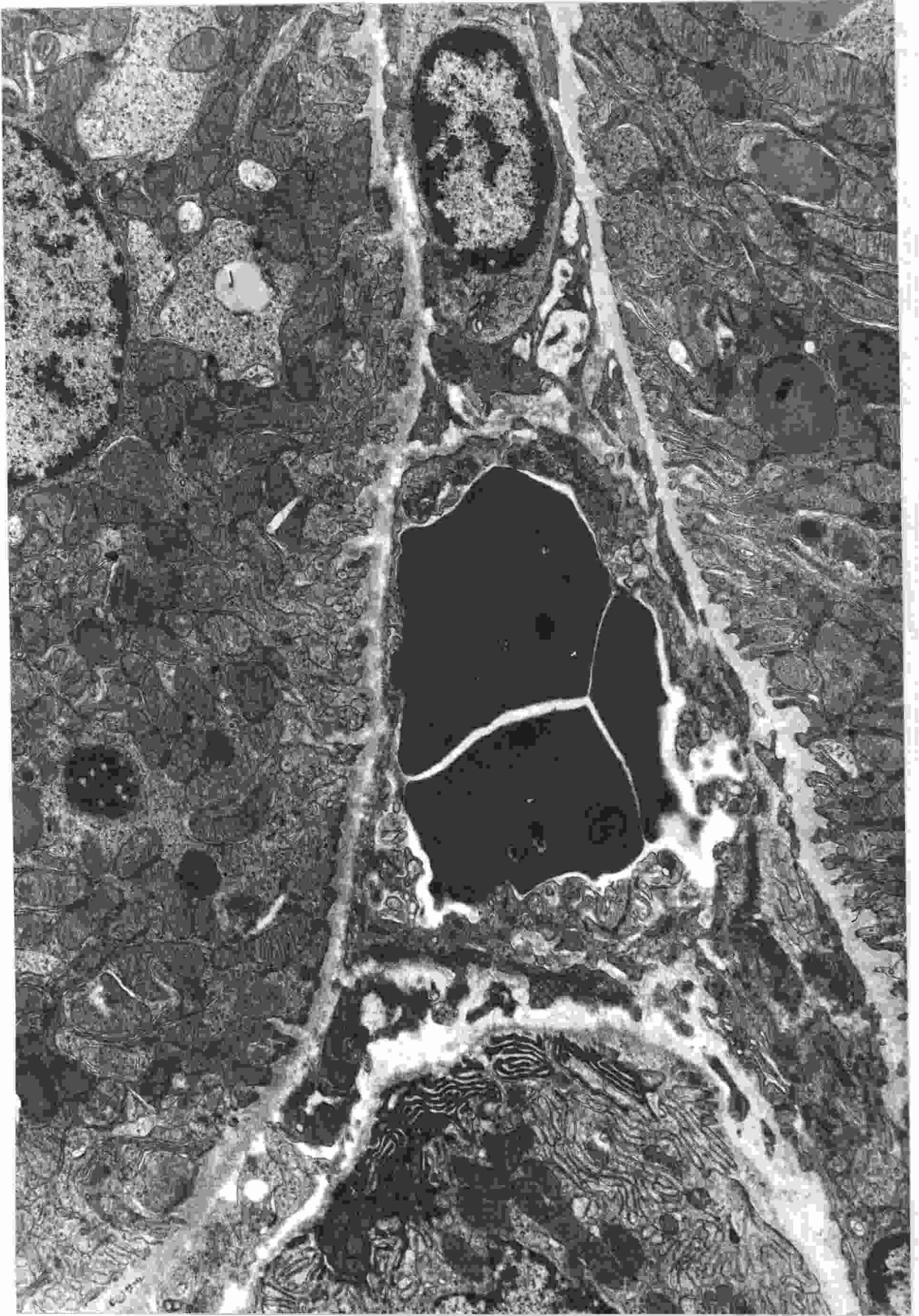
ICONOGRAFIA



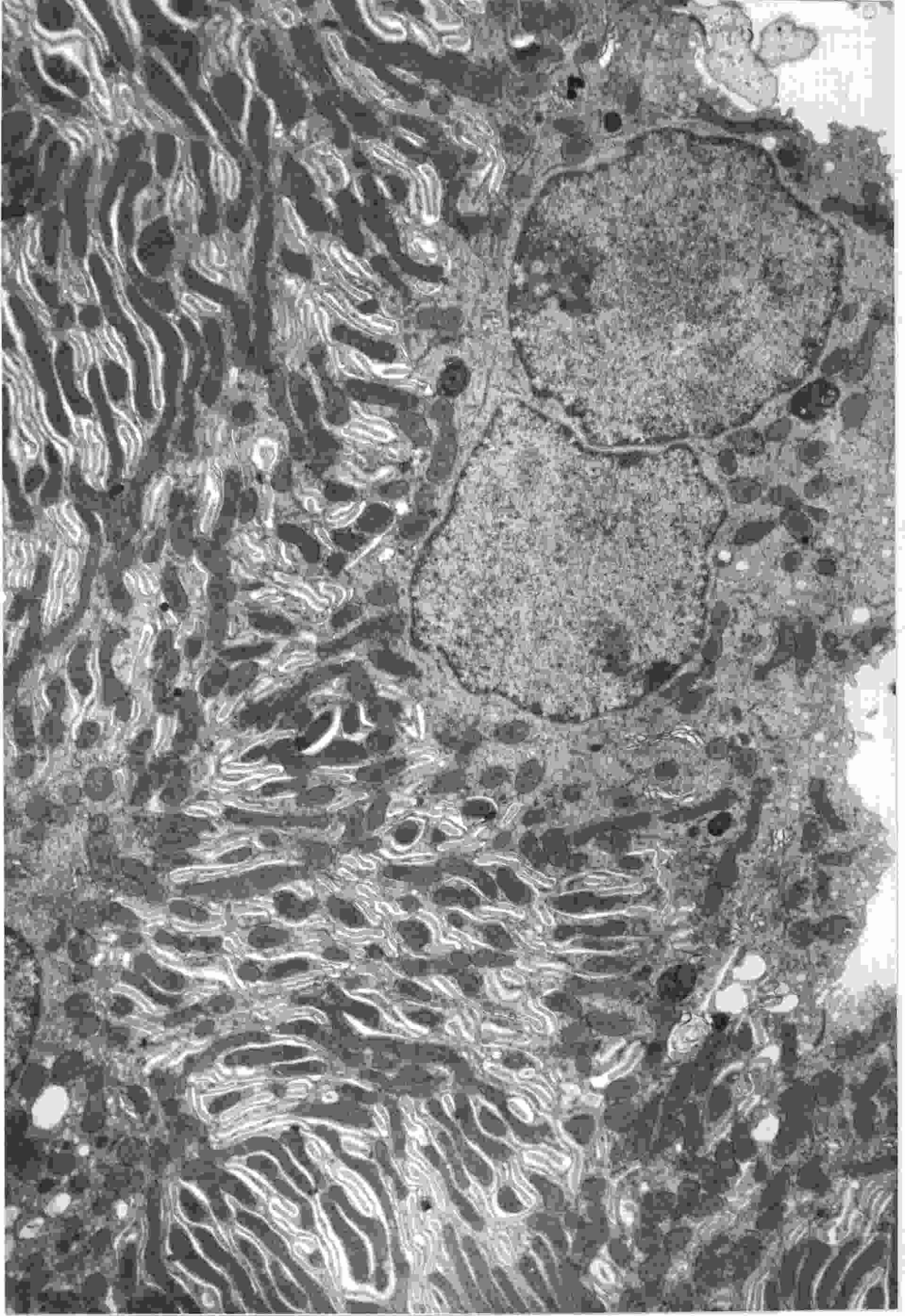
24 horas postirradiación. Túbulo contorneado distal. Degeneración niveles basales celulares. Desorganización mitocondrial. Aumento x 3.000.



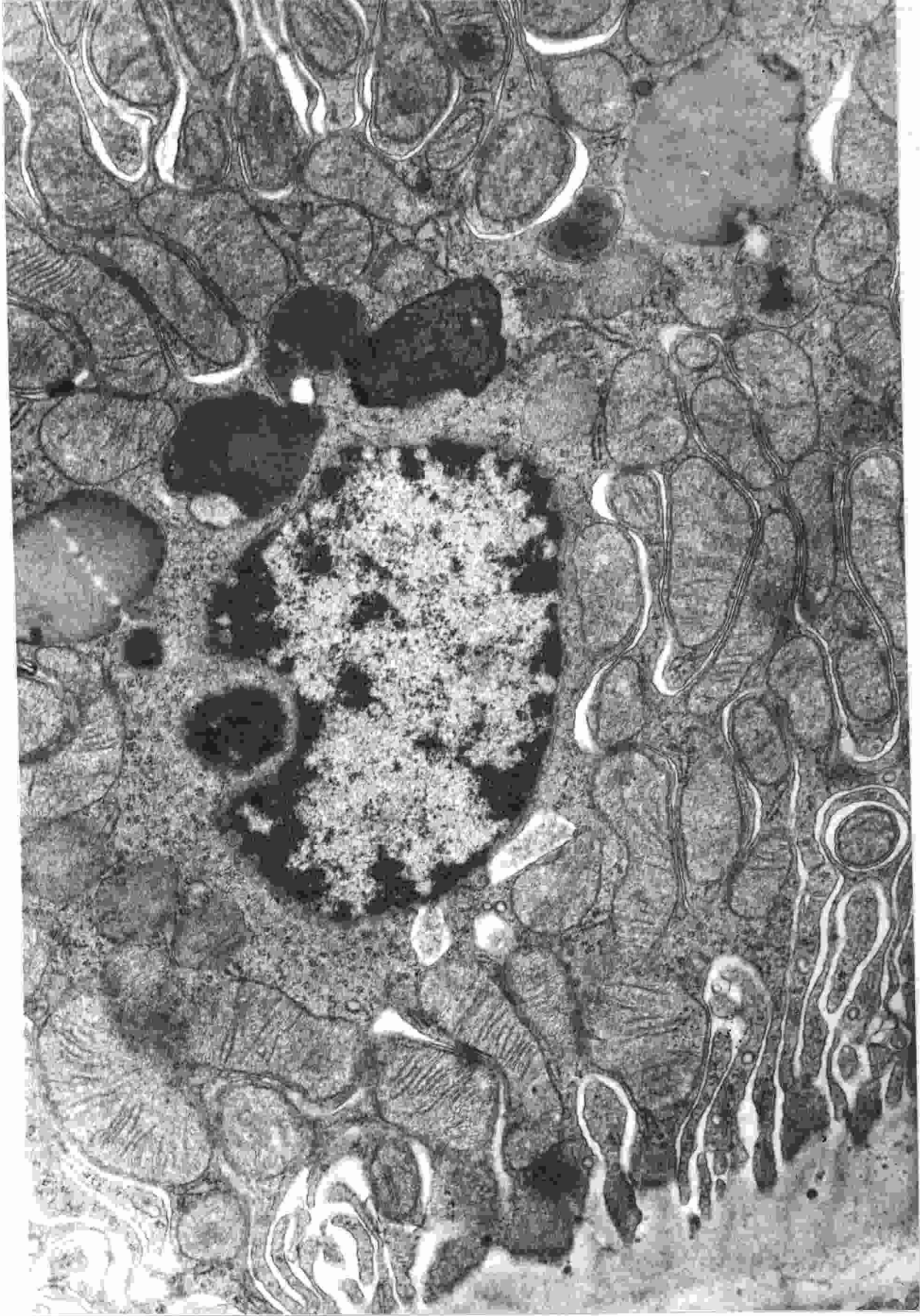
24 horas postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Vacuolas autolíticas y lisosomas. Aumento x 3.000.



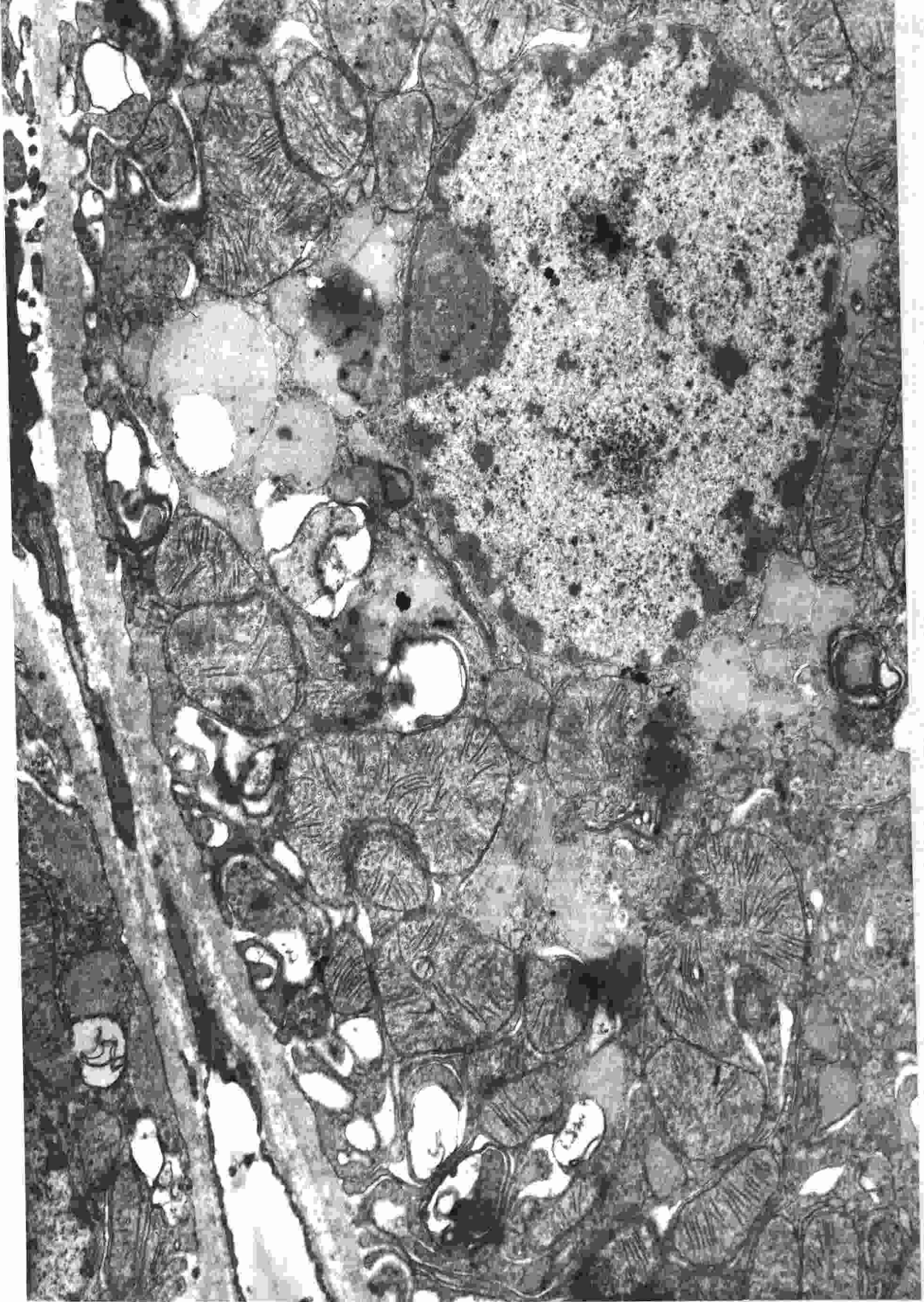
24 horas postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Desorganización mitocondrial; lípidos y polirribosomas. Aumento x 3.000.



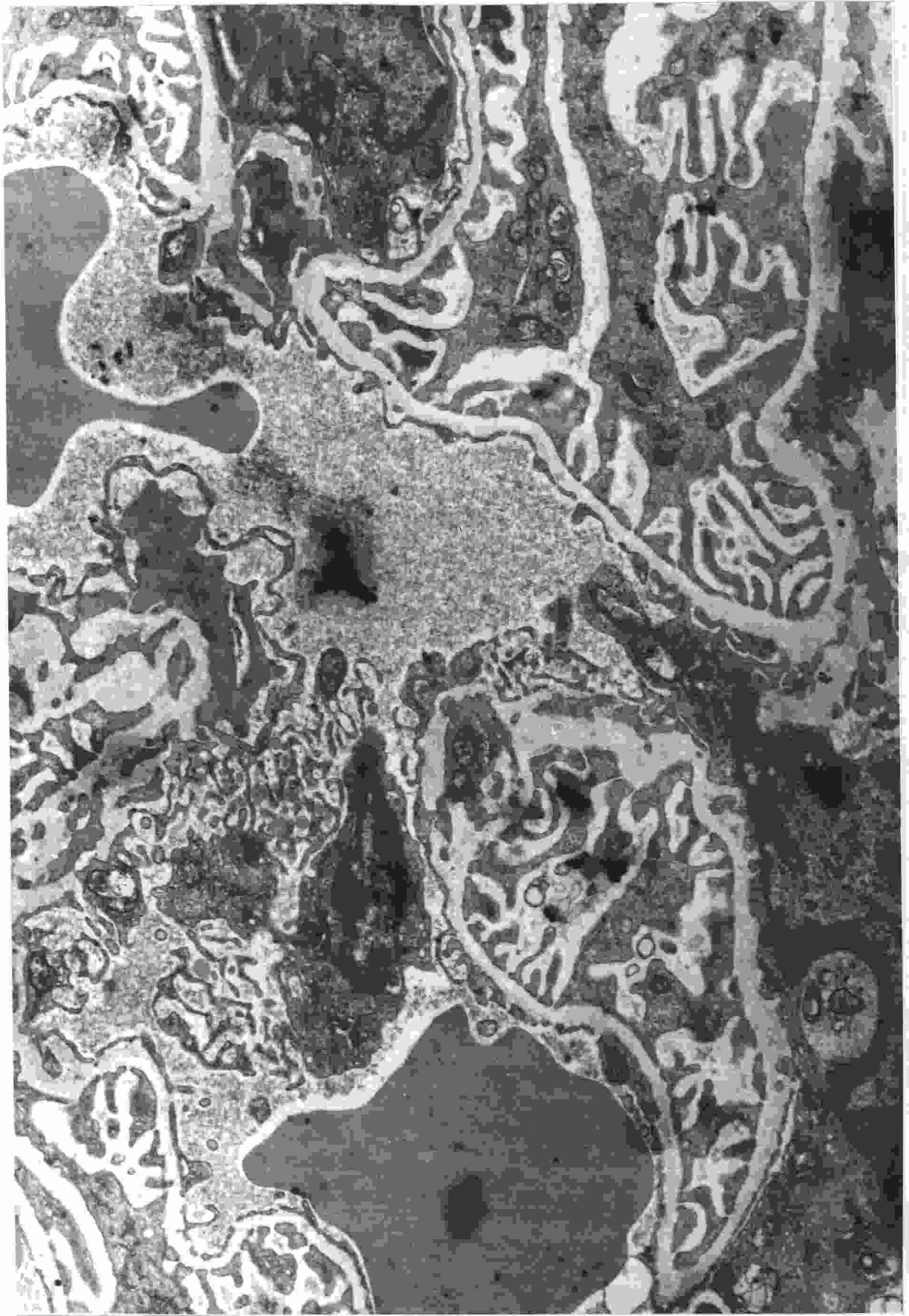
24 horas postirradiación. Túbulo contorneado distal. Aumento x 3.000.



24 horas postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Gotas lípidicas e hialinas. Aumento x 8.000.

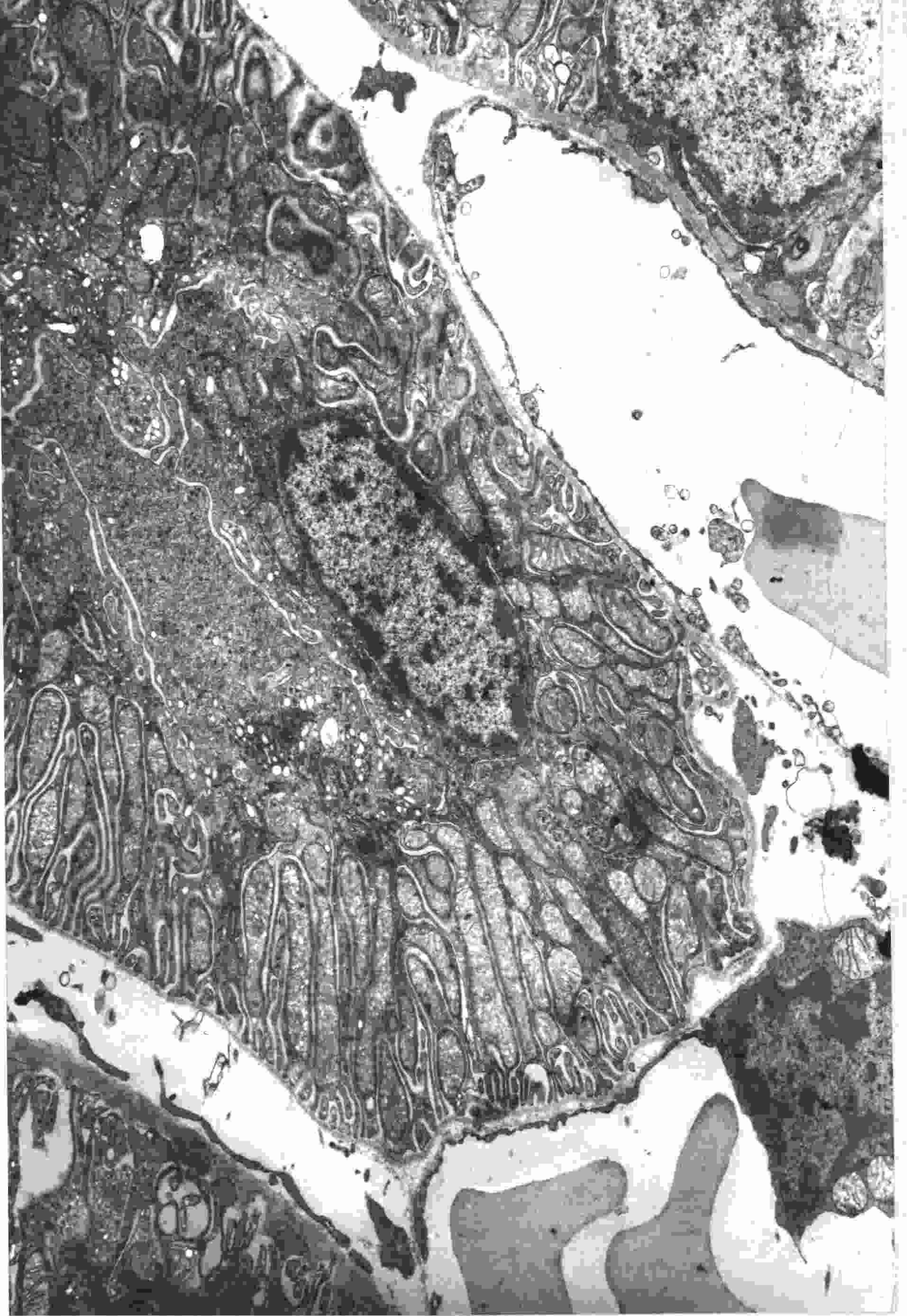


Una semana postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Mitocondrias en U e Y. Aumento x 6.000.

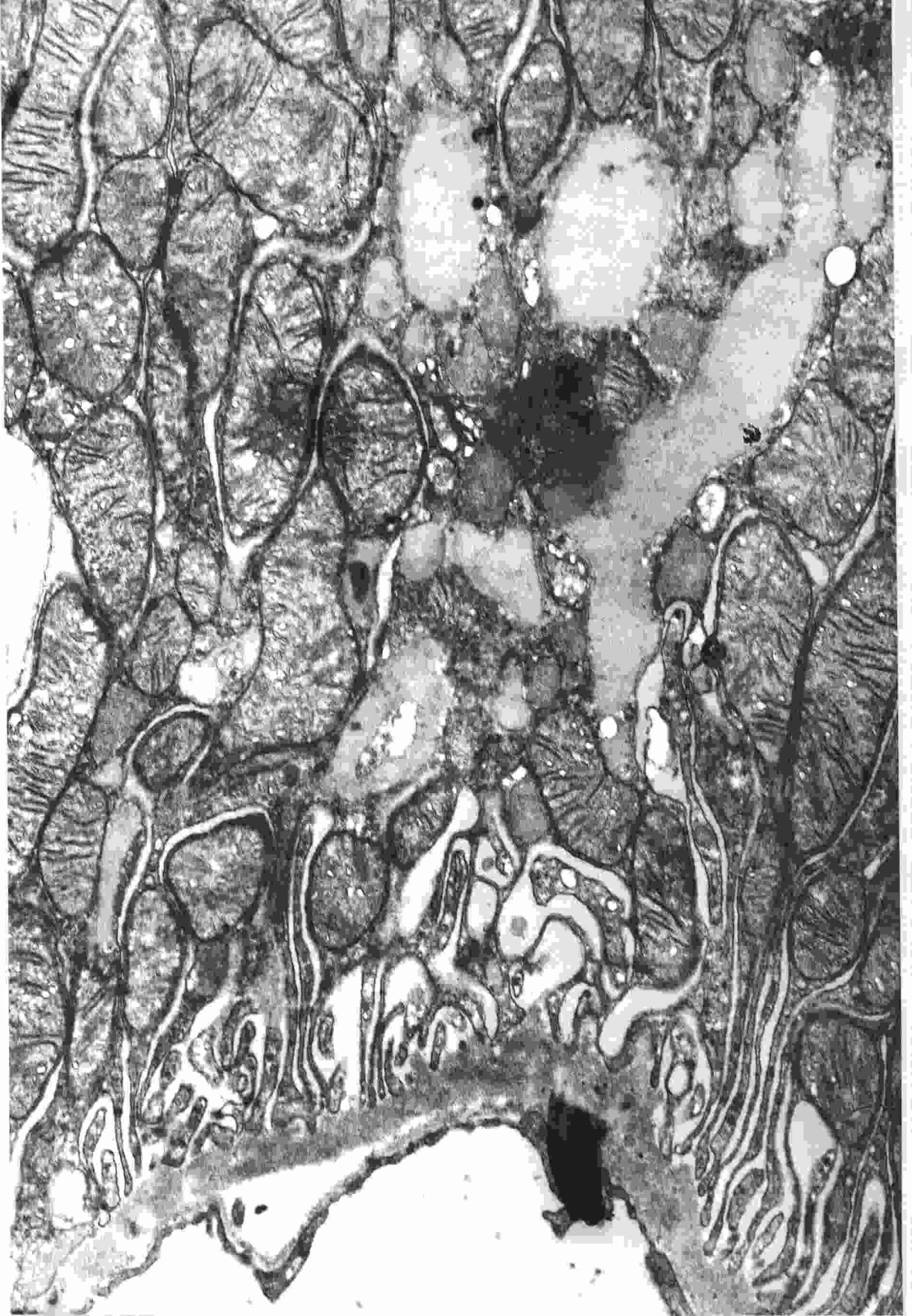


Una semana postirradiación. Desorganización endotelial.

Aumento x 5.000.



Una semana postirradiación. Túbulo contorneado distal. Membrana basal muy fina. Aumento x 4.000.



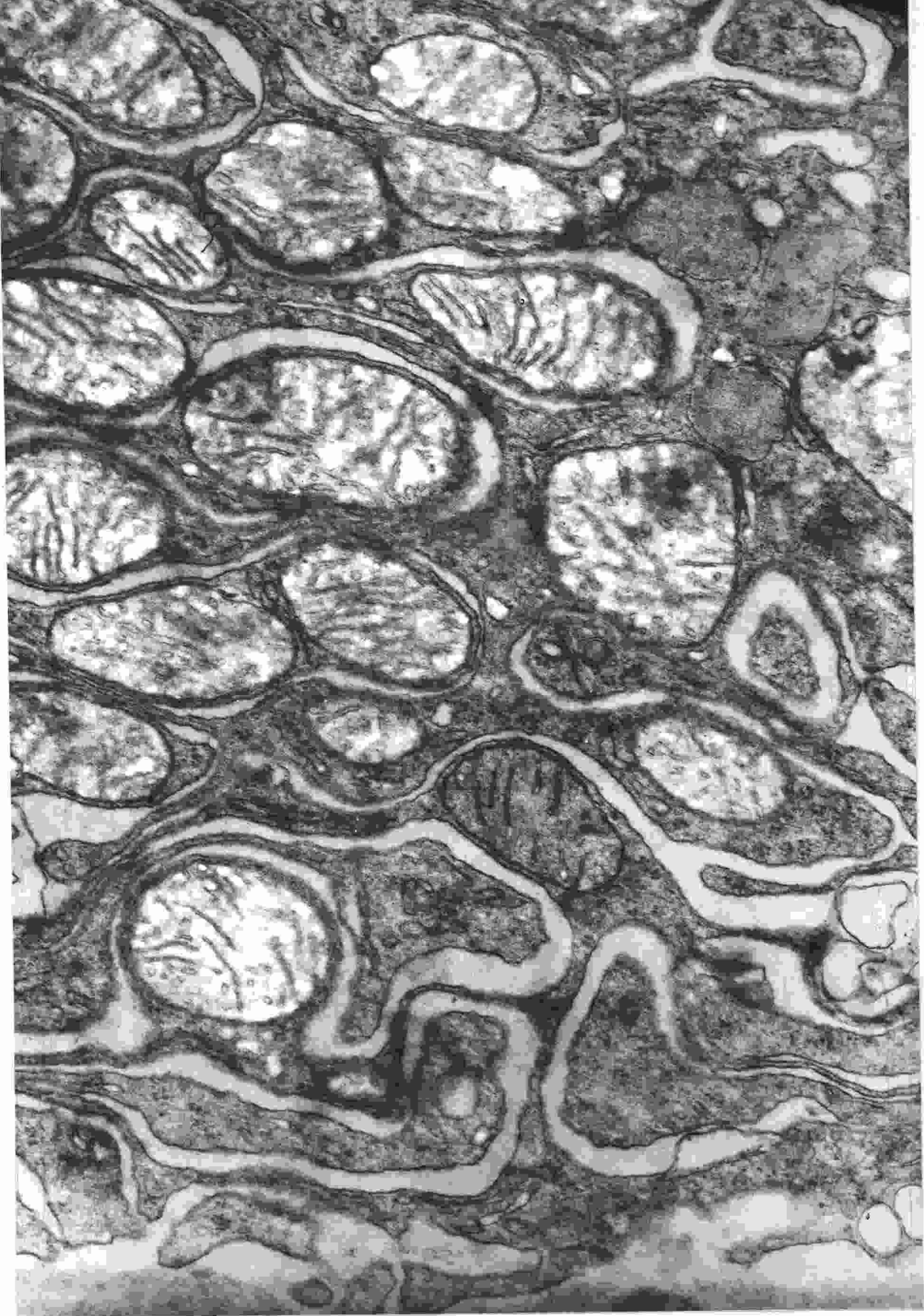
Una semana postirradiación. Acúmulos lipídicos. Aumento x 8.000.



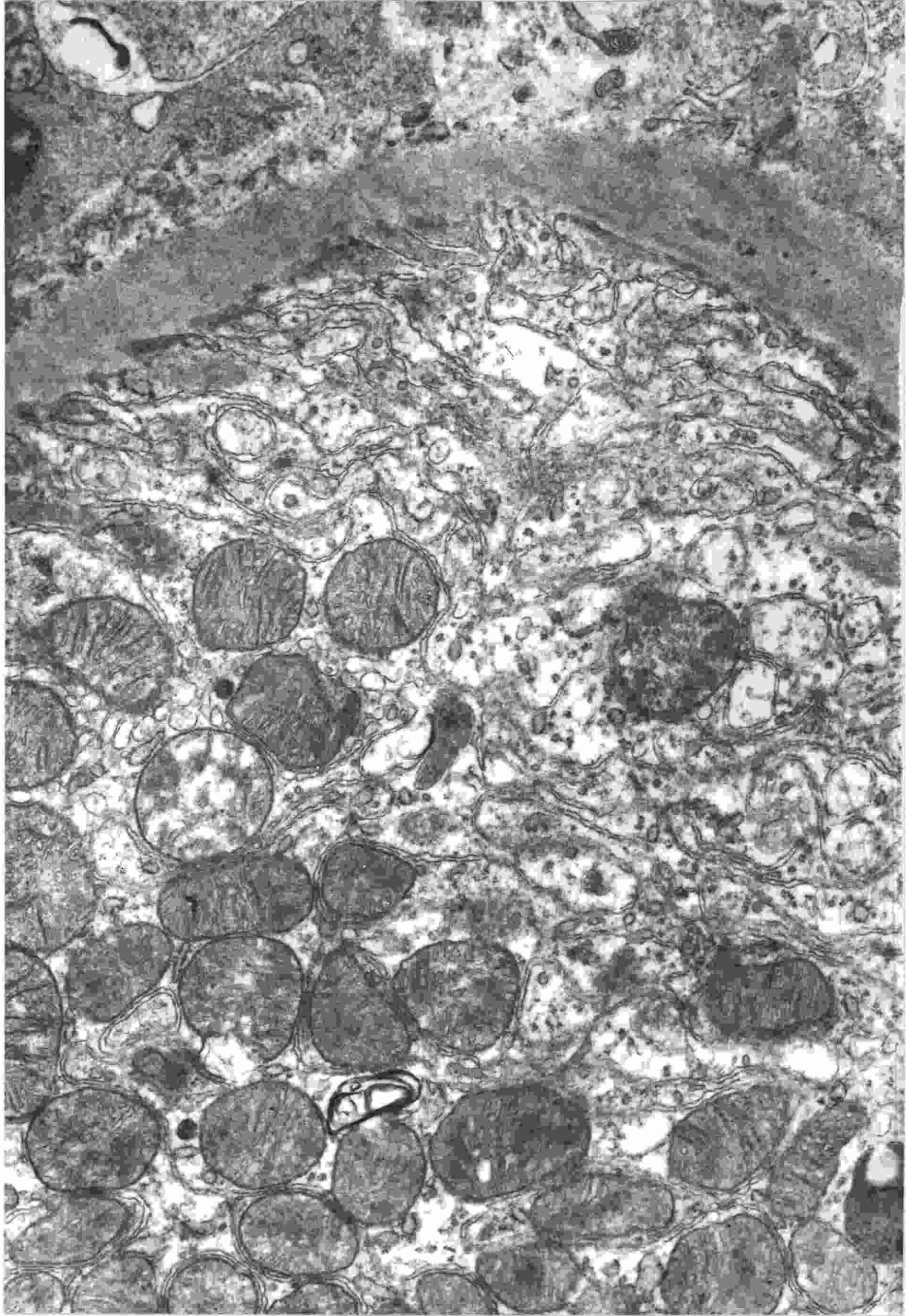
Una semana postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Gotas lipídicas. Aumento x 6.000.



Una semana postirradiación. Mitocondrias en anillo. Aumento x 30.000.



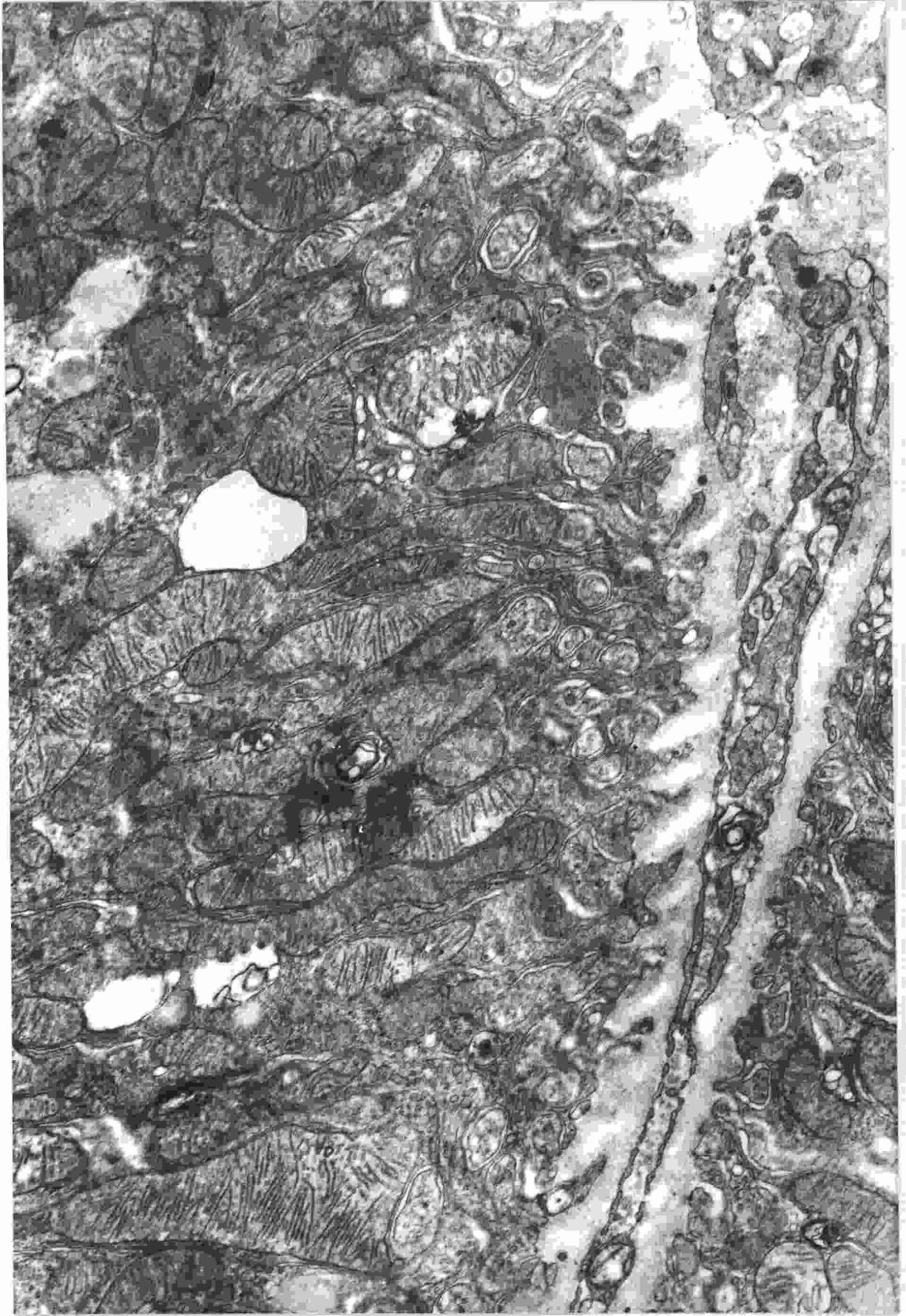
Una semana postirradiación. Mitocondrias con pérdida de parte de su matriz. Aumento x 15.000.



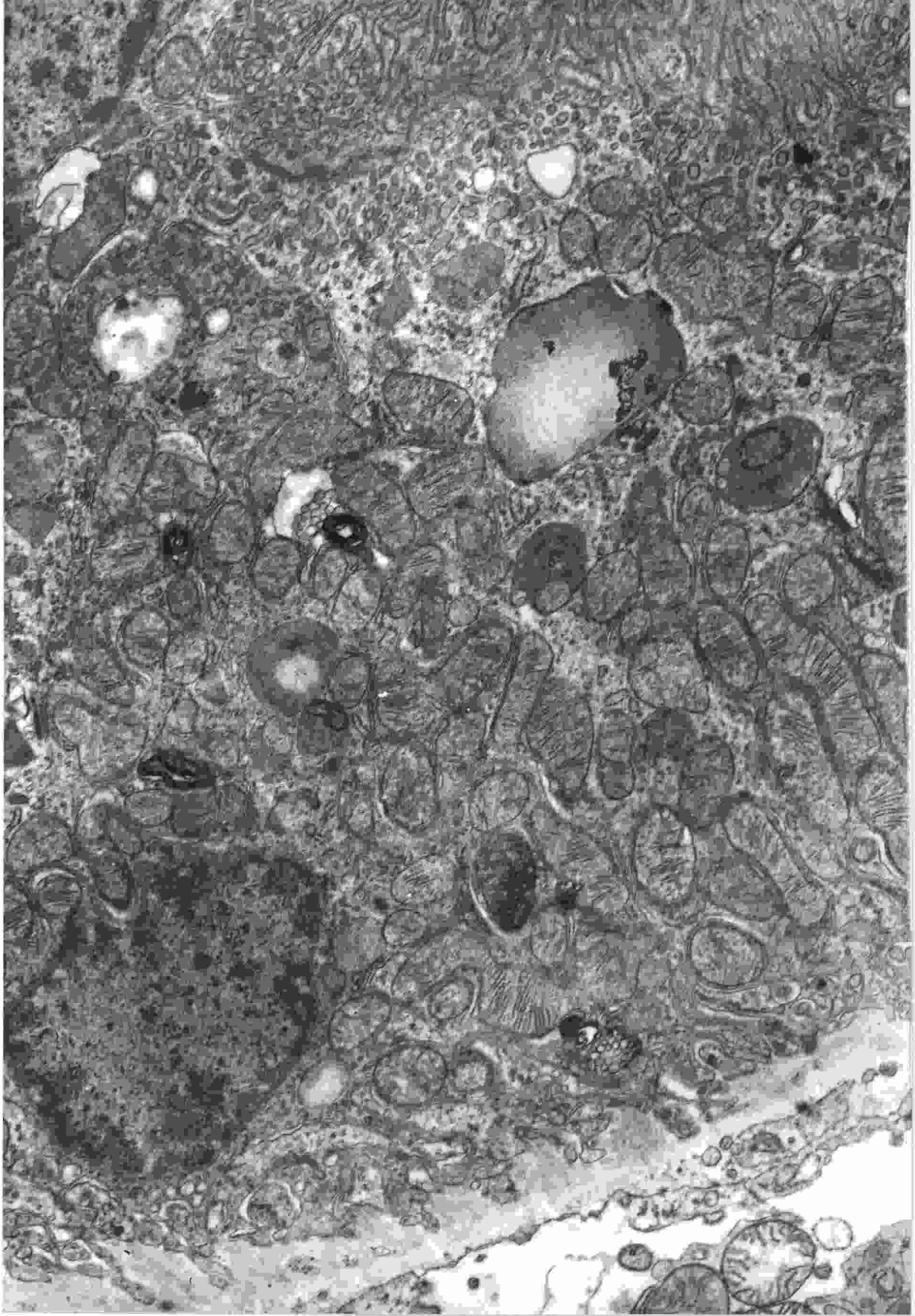
Dos semanas postirradiación. Degeneración tubular. Aumento x 8.000.



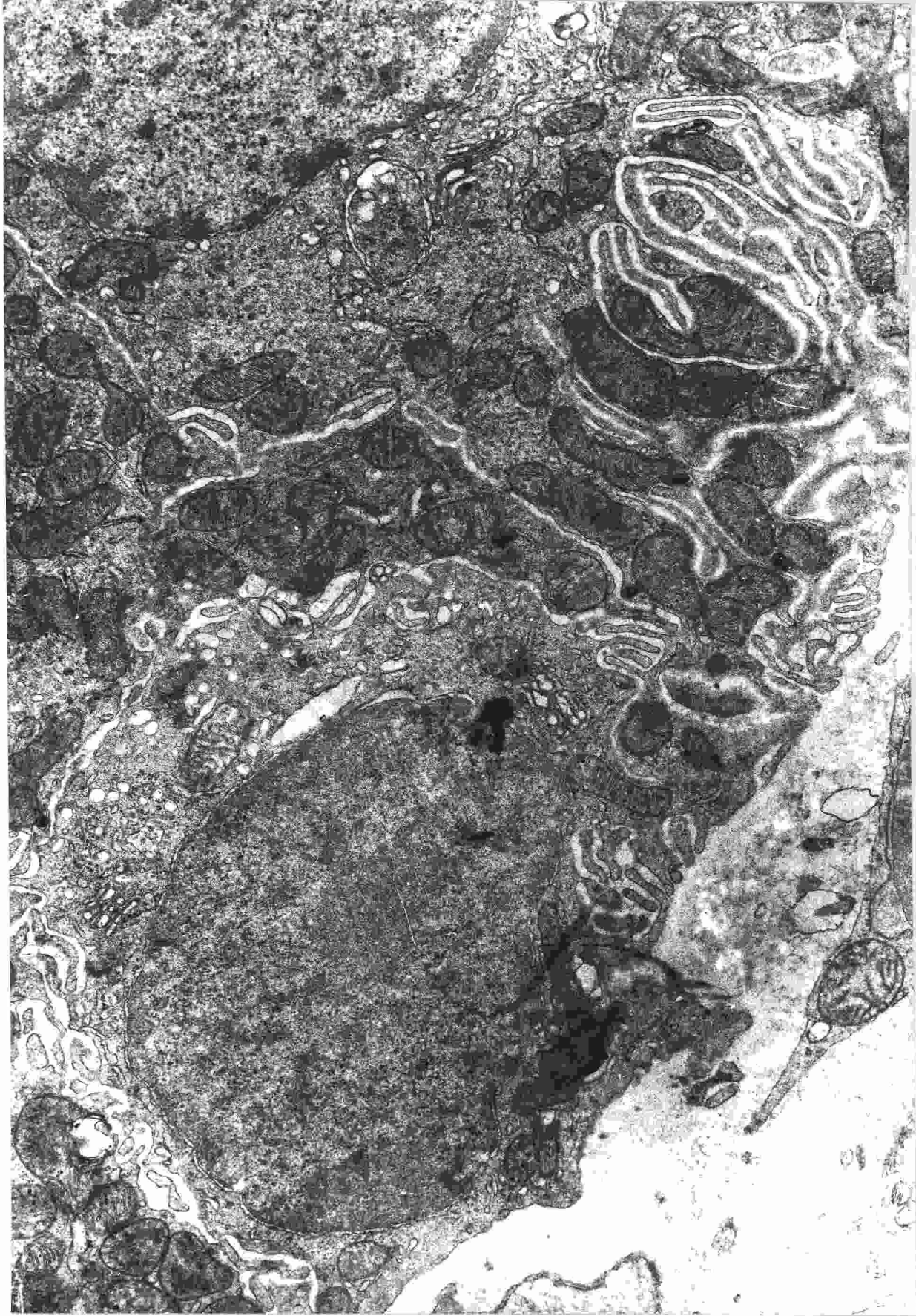
Dos semanas postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Desorganización mitocondrial. Aumento x 5.000.



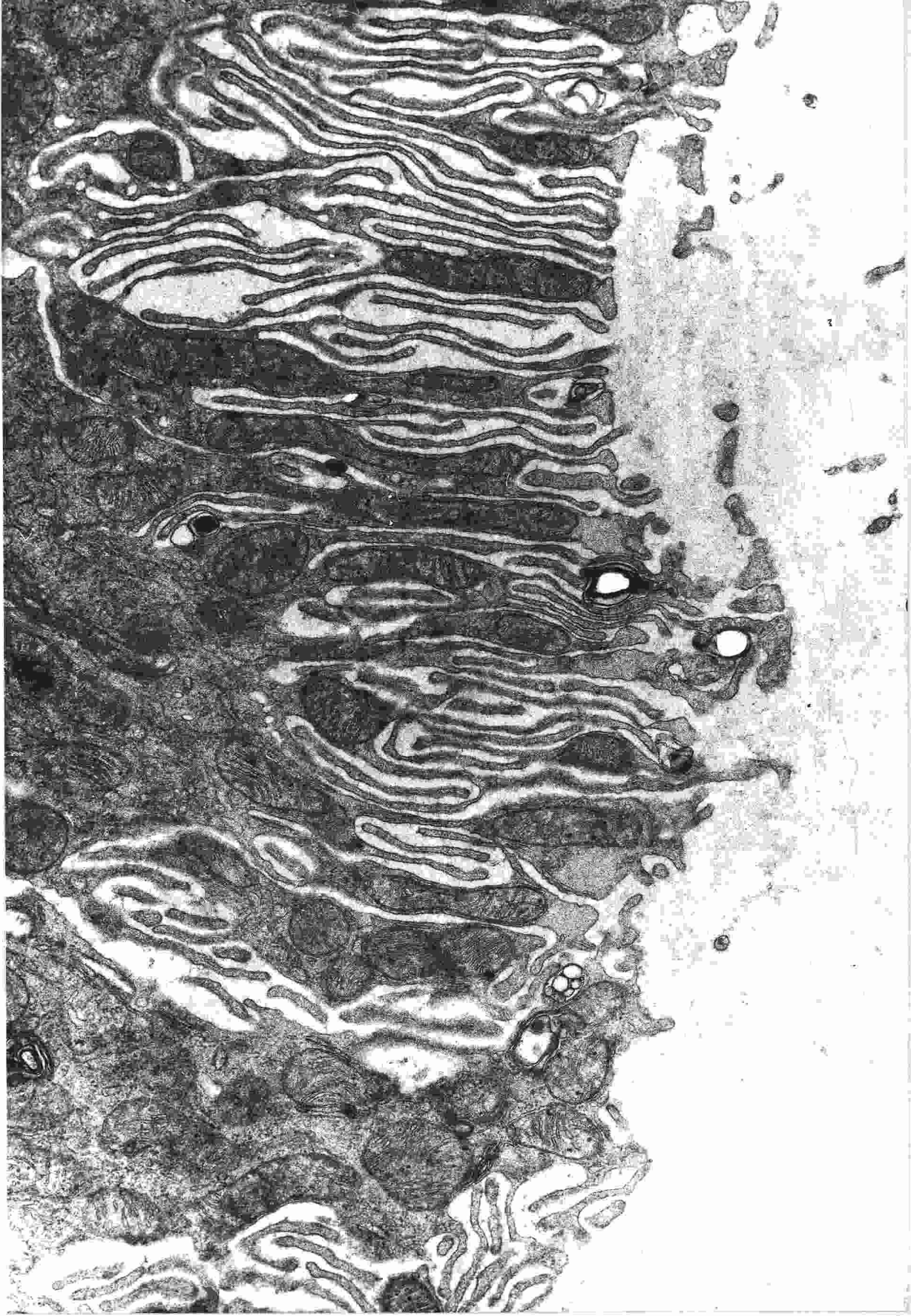
Dos semanas postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Desorganización mitocondrial. Aumento x 6.000.



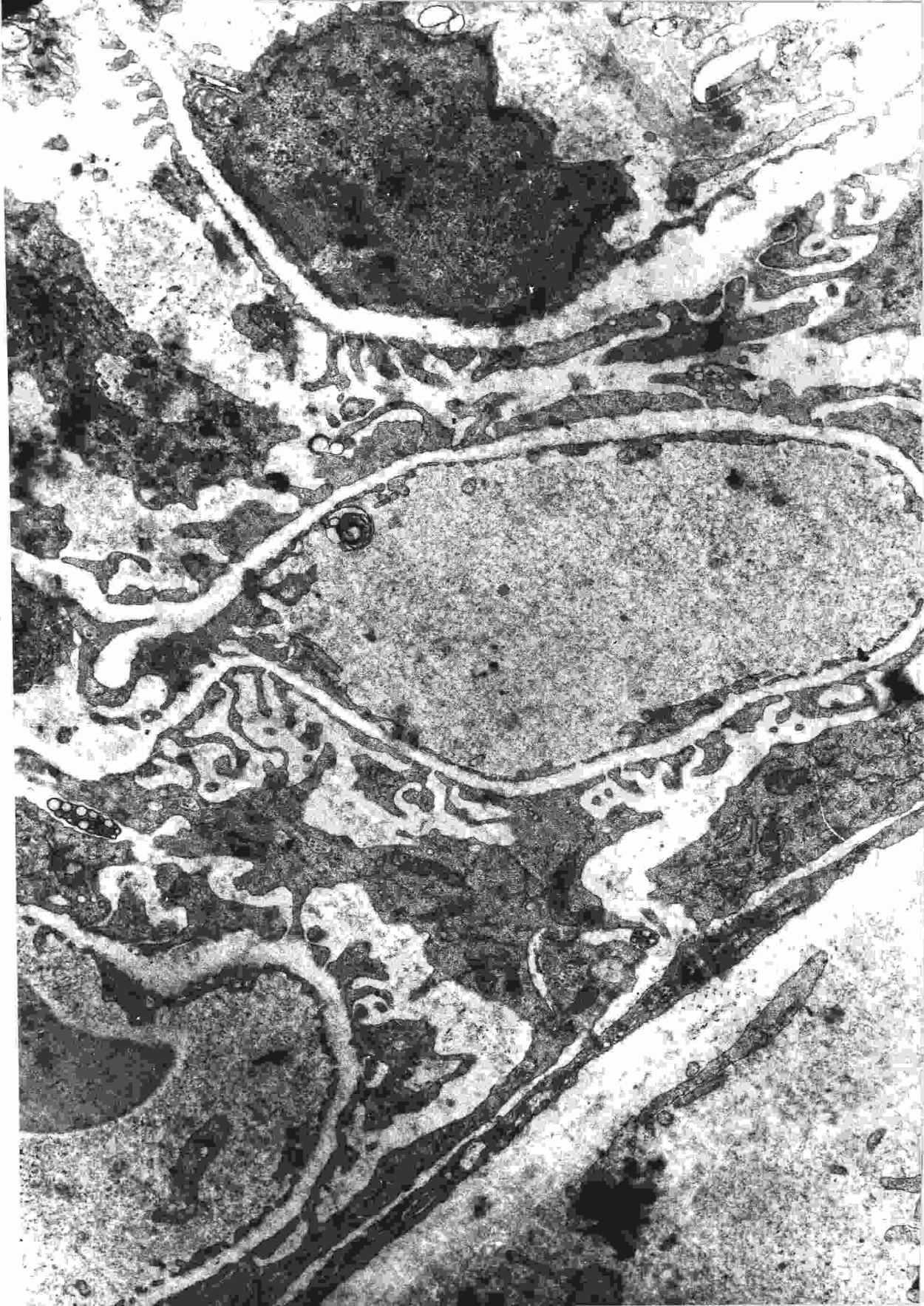
Dos semanas postirradiación. Túbulo contorneado proximal. Lisosomas. Cuerpos multivesiculares. Aumento x 5.000.



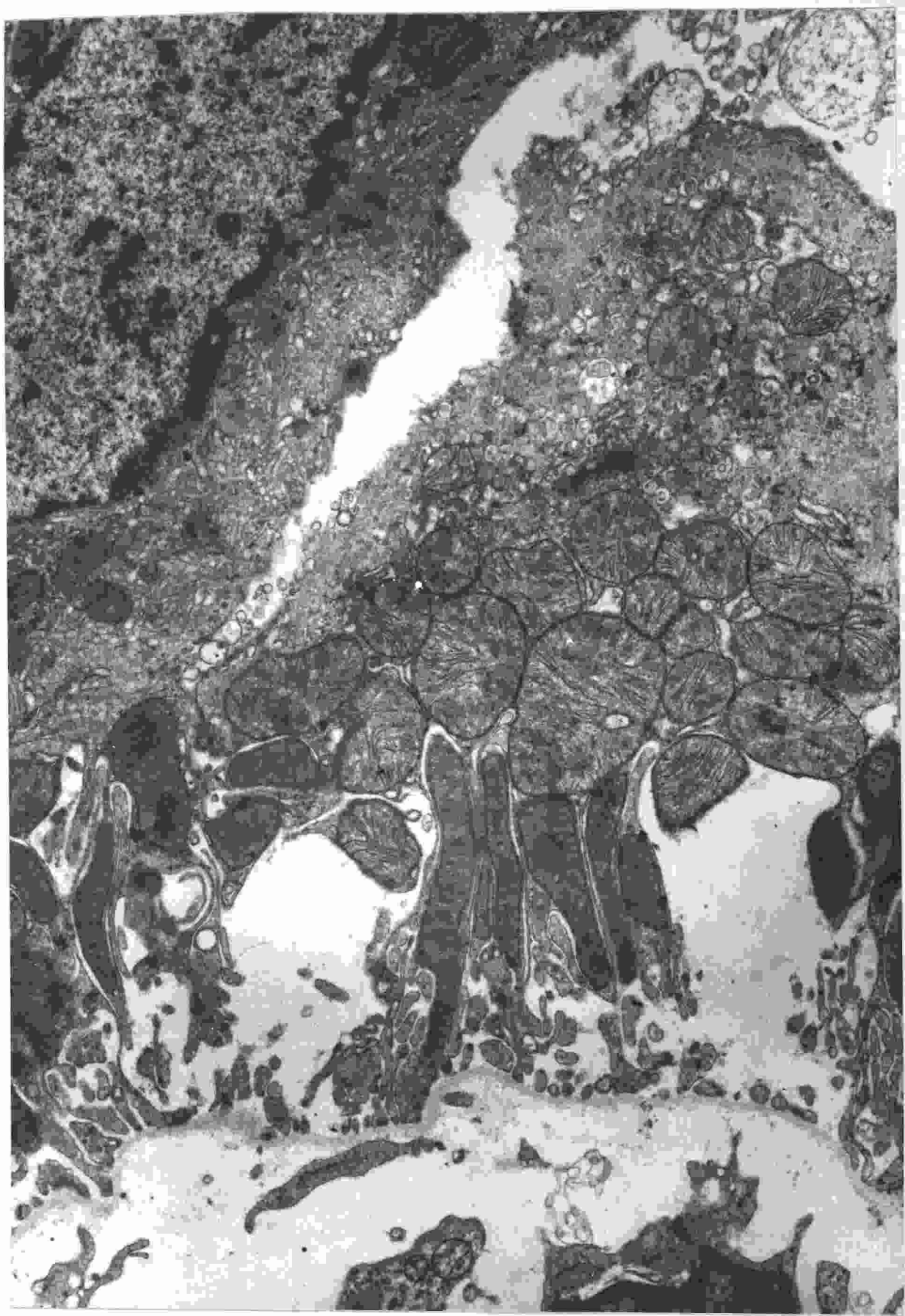
Tres semanas postirradiación. Asa ascendente de Henle. Interdigitaciones laterales amplias, espacios claros libres. Aumento x 6.000.



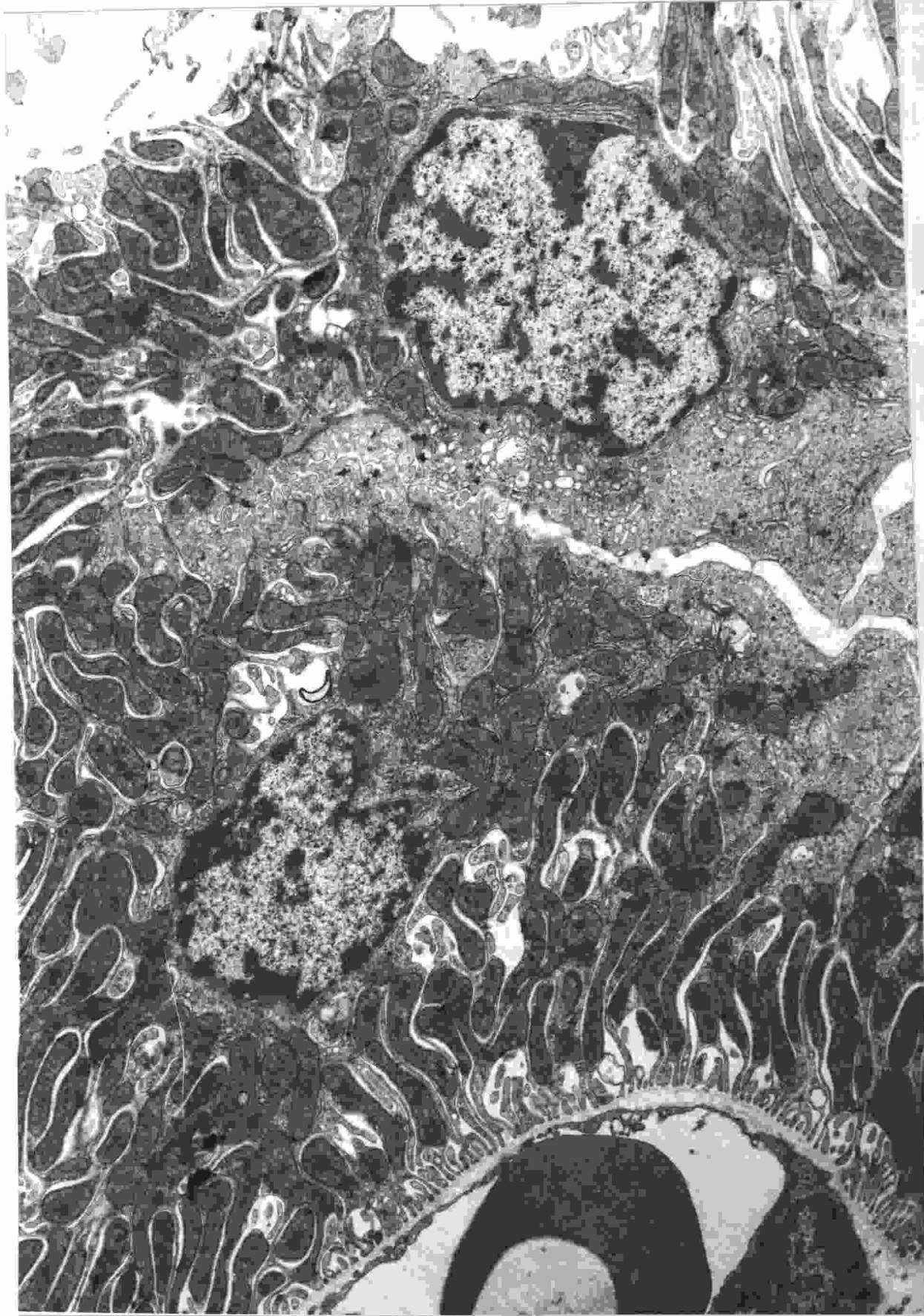
Tres semanas postirradiación. Parte basal del túbulo. Espacios libres que deberían contener mitocondrias. Aumento x 8.000.



Tres semanas postirradiación. Cuerpos multivesiculares. Aumento x 5.000



Cuatro semanas postirradiación. Pérdida de mitocondrias. Aumento x 4.000.

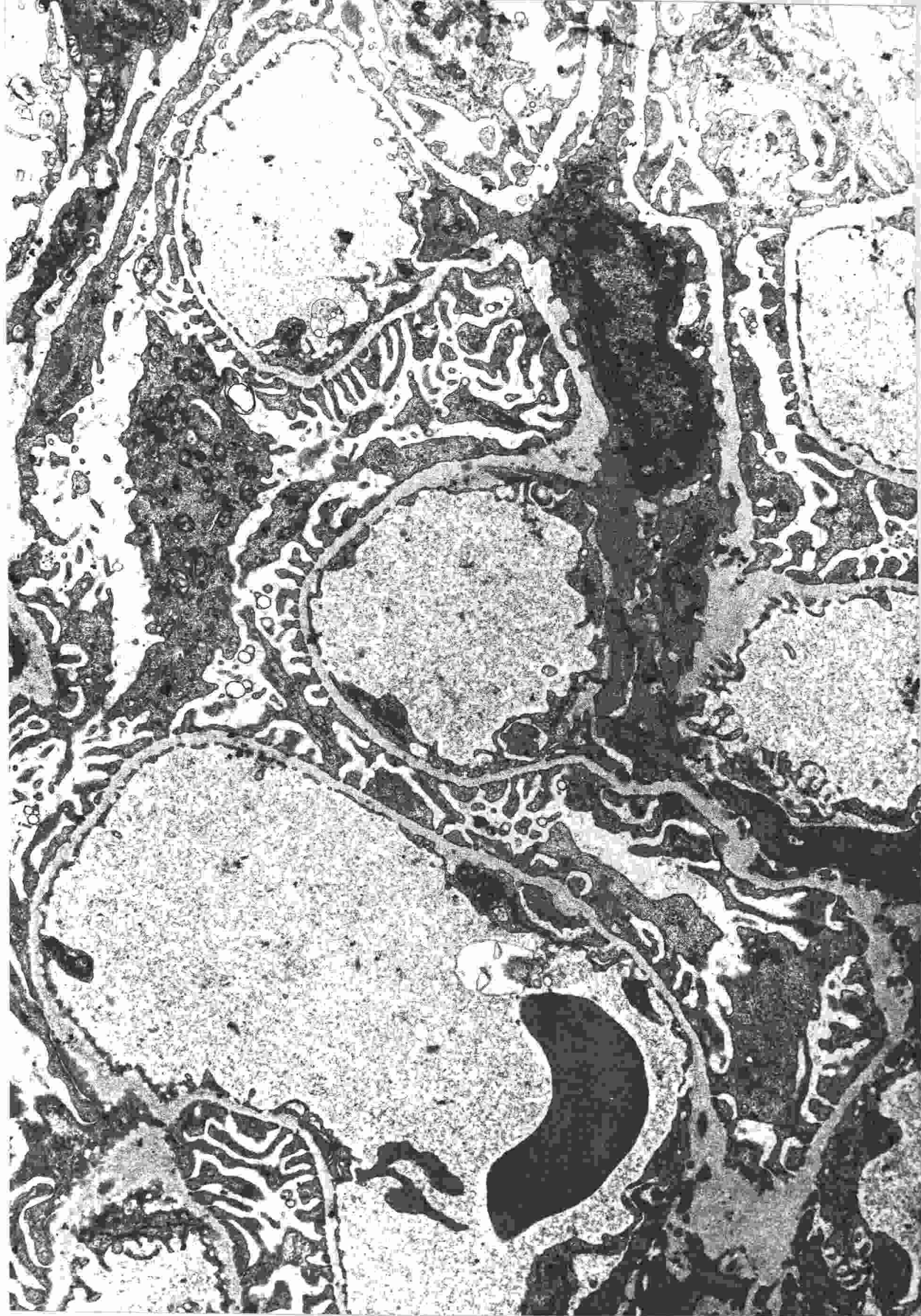


Cuatro semanas postirradiación. Adelgazamiento de la membrana basal.
Aumento x 3.000.



Cuatro semanas postirradiación. Desestructuración mitocondrial.

Aumento x 8.000.



Cuatro semanas postirradiación. Discreta desorganización endotelial.
Aumento x 3.000.



Cuatro semanas postirradiación. Prolongaciones citoplasmáticas de las células endoteliales. Aumento x 4.000.