

Empleo en la Argentina de radioisótopos artificiales en el diagnóstico, terapéutica e investigación clínica

por **Constantino Núñez ***

1. — La entrada en funciones de la Comisión Nacional de la Energía Atómica como tal, significó la previsión inmediata, sobre todo lo relacionado con las aplicaciones médicas, de los radioisótopos, y, al mismo tiempo, la utilización de los mismos radioelementos en la investigación biológica. Esto significó, para la Comisión Nacional, contemplar la creación de un organismo encargado de estudiar, planificar y realizar sobre todo lo vinculado con aquellas actividades. De esta manera se formó el Departamento de Medicina y Biología.

2. — Los principales problemas que este organismo tuvo que afrontar desde los primeros momentos pueden ser reducidos a tres. Por una parte, hubo que contemplar todo lo vinculado a las aplicaciones en la medicina de ciertos radioisótopos utilizables en diagnóstico, terapia e investigación clínica. En segundo lugar, ciertas técnicas de investigación biológica exigían el empleo de estos radioelementos como herramientas insustituibles en algunos trabajos. Por otra parte era de fundamental importancia realizar investigaciones energéticas sobre las estructuras celulares orientadas hacia una doble finalidad: conocer algo más sobre la arquitectura y el funcionalismo de la célula normal y patológica, y obtener conclusiones que pudieran ser útiles para perfeccionar los distintos procedimientos de protección biológica contra las radiaciones. Por último, resultaba imprescindible establecer, perfeccionar y controlar las normas de protección a adoptarse para el personal que trabaja en los grupos generadores y los laboratorios activos. Una de sus divisiones, la División actividades médicas, está a cargo de todo lo vinculado a la aplicación clínica de los radioisótopos, el control del correcto empleo de los mismos, y el suministro del debido asesoramiento a los centros médicos que los emplean. La Comisión Nacional ha sostenido el criterio que el empleo correcto de los radioisótopos está condicionado fundamentalmente por la idoneidad del personal médico que los utiliza. Por este motivo no ha facilitado en forma indiscriminada aquellos elementos, sino que se preocupó en habilitar cierto número

de centros médicos en distintos servicios hospitalarios a cargo de profesionales familiarizados en el manejo del radioisótopo de elección. En la actualidad, el número de Centros de isotopología asciende a 16, los cuales se encuentran distribuidos en la Ciudad de Buenos Aires y en el interior del país. Simultáneamente, dichos Centros cumplen con la función de formar a los médicos interesados en su empleo. A pesar del escaso tiempo transcurrido desde la formación del primero de dichos Centros — aproximadamente unos tres años — se han obtenido resultados que se consideran alentadores con respecto a algunos aspectos de su empleo y sus indicaciones. No debe olvidarse que hasta el presente la casi totalidad de los radioisótopos empleados son adquiridos en el extranjero, de tal manera que quedan excluidos de su empleo los radioisótopos de vida media corta, por cuya razón los radioelementos empleados hasta el presente en diagnóstico y terapia se reducen solamente a tres: el yodo-131 el fósforo-32 y el cobalto-60.

El yodo-131 en el estudio de la tiroides

3. — El yodo-131 ha sido empleado en la Argentina a partir de 1951. En ese año se realizó un trabajo para el estudio del bocio endémico en la provincia de Mendoza. Dicho trabajo fué concebido por el Dr. James Howard Means, al tener conocimiento de las características de aquella endemia. Fué realizado en el Instituto del bocio, de Mendoza, con la cooperación de la Universidad Nacional de Cuyo, por la Clínica de Tiroides del Massachusetts General Hospital de Boston, con los auspicios de la Comisión Nacional de la Energía Atómica y la ayuda de la Fundación Loomis y la Fundación Rockefeller. Trabajaron activamente en la tarea un grupo de profesionales y técnicos dirigidos por el Dr. Héctor Perinetti, John B. Stanbury, Gordon L. Brownell, Enrique B. del Castillo, Juan E. Itoiz y otros.

4. — Se seleccionaron 129 enfermos, la mayoría de los cuales tenían tiroides agrandados difusamente. En cierto número de enfermos existían glándulas multinodulares, especialmente en algunos menores de 15 años que presentan glándulas multinodulares enormes. El peso de la tiroides en aquellos enfermos oscilaba entre 40 y 250 gramos: había algunos con glándulas de mayor peso. Se eliminó del estudio a

Original: español.

* Comisión Nacional de la Energía Atómica, Argentina.

Número de casos

1029/1

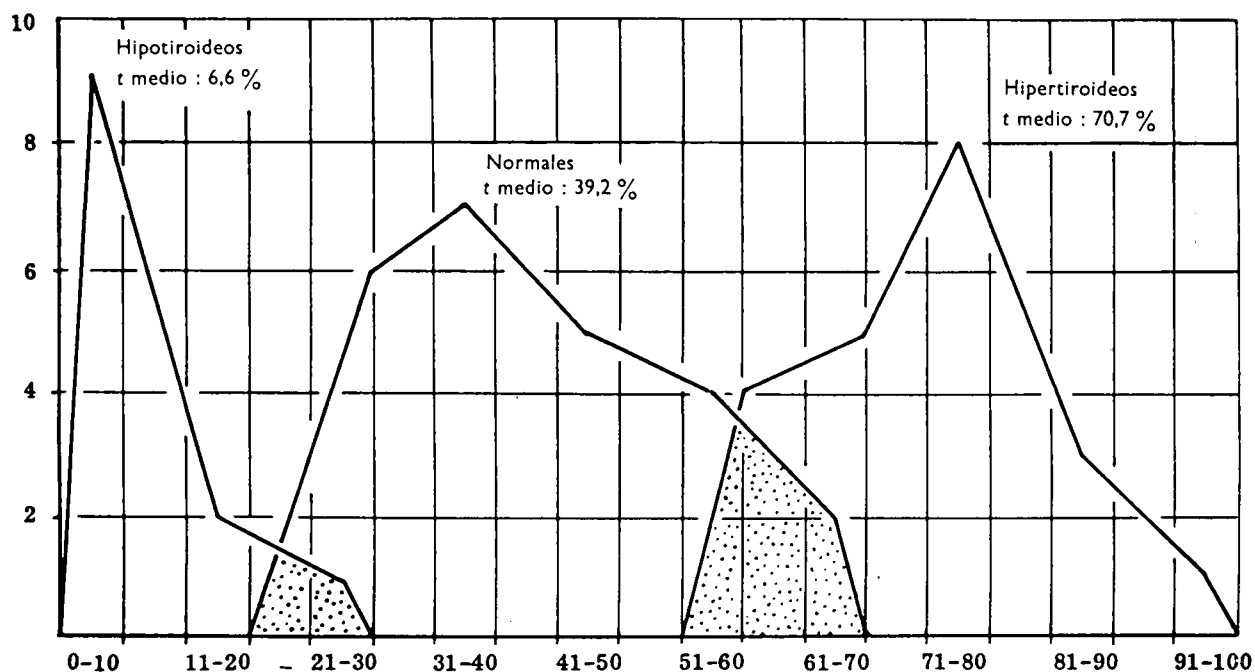


Figura 1. — Porcentajes de acumulación de I yodo-131 en la tiroides a las 48 horas de administrado el isótopo. Cifras promedios en personas normales y pacientes hiper e hipotiroides. Pueden notarse las zonas de superposición entre las diferentes categorías, que corresponden a los casos dudosos

enfermos con más de 35 años. Las mediciones se realizaron con tubos de Geiger con cátodo de bismuto, ajustándose la geometría convenientemente. La solución standard era colocada en un frasco volumétrico de 100 cc., midiéndose con la misma geometría.

5. — La mayoría de los sujetos examinados, los cuales clínicamente se comportaban como eutiroides, evidenciaron una alta acumulación de yodo-131 en su glándula tiroides. La figura adjunta muestra la distribución de estos enfermos a las 48 horas de la ingestión de aquel radioisótopo. Se la compara con la curva de distribución en sujetos normales en la zona de Boston (EE. UU.), realizada por Skanse B. Pudo además comprobarse que el grado de acumulación del yodo-131 en las tiroides de enfermos con deficiencia de yodo fué rápido, siendo el grado de liberación aparente lento. Al administrarse una droga bloqueante de la glándula, pudo observarse una caída mucho mayor de la curva de retención de la hormona marcada. Al administrarse hormona tirotrópica se notó una aceleración en la liberación de la hormona, por no estar sometidas estas glándulas a una estimulación máxima por la tirotrófina endógena. En estos enfermos la administración de tiroides de secado provocó una depresión en la acumulación del yodo-131, aunque la administración de yodo estable fué muy poco efectiva para reducir la acumulación del yodo-131.

6. — Los estudios realizados en Mendoza fueron, además, publicados en forma de libro en los EE. UU.,

extractándose sus partes fundamentales por considerarlas de importancia :

- La incorporación del yodo radiactivo para los enfermos de Mendoza fué más alta que para los enfermos de regiones no endémicas. Existía una correlación inversa entre la incorporación de yodo y su excreción por la orina. En otras palabras : la incorporación depende del yodo que es utilizado por el paciente y que proviene de la dieta. La proporción de secreción de yodo en la hormona tiroidea se calculó en 98 personas eutiroides. El promedio encontrado fué de 56,7 microgramos por día cuando dicha proporción se calculó por un método gráfico. La concentración media de yodo unida a la proteína en el suero era semejante al valor normal medio obtenido en una zona abundante en yodo ; sin embargo, la dispersión de valores encontrados era más amplia. Existía una correlación inversa significativa entre el yodo unido a las proteínas del suero y la incorporación.
- Se hicieron experiencias con respecto a la administración de dosis suplementarias de yoduros a enfermos con deficiencias de yodo manifiestas. Se tomaron 13 enfermos en 3 grupos. Al primer grupo se le administró 150 microgramos de yoduros ; al segundo de 500 a 600 microgramos y al tercero 1 500 ; se realizaron mediciones frecuentes de la incorporación del yoduro marcado y su excreción.

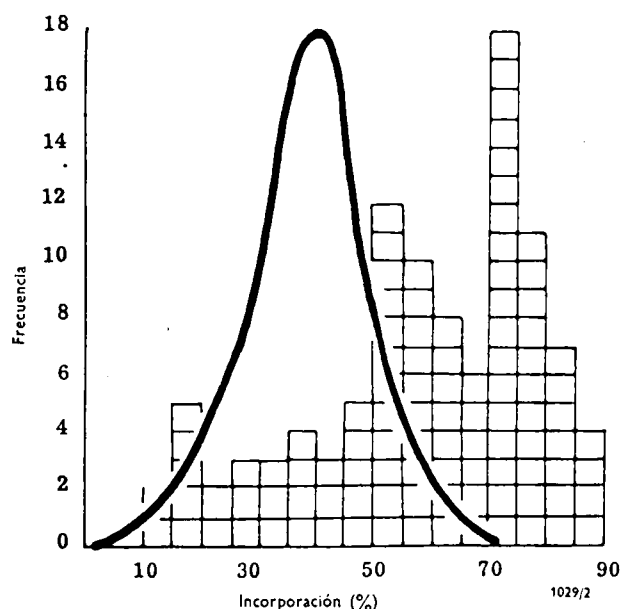


Figura 2. — Histograma de la frecuencia de incorporación del yodo-131 por las tiroides de 103 personas eutiroides con bocio endémico (Mendoza). La curva superpuesta representa la distribución normal de incorporación en Boston (EE. UU.) calculada en base a los datos elaborados por Skanse. Cada cuadrado representa a un paciente

- c) Se descubrió que existía una evolución lenta hacia un nuevo balance entre la incorporación y la excreción del yoduro en las semanas siguientes. La proporción en la cual dicho equilibrio fué logrado no estaba gobernada por la magnitud del suplemento diario. La retención diaria neta de yoduro variaba directamente con la incorporación diaria de yoduro. El balance positivo neto de yoduro estimado en la nueva condición de equilibrio era mayor con mayores suplementos. Debe hacerse notar que uno de los pacientes que recibió 1 500 microgramos de yoduro diariamente desarrolló una tirototoxicosis franca. En los casos en que se agregó yoduro como carrier a las dosis tracer de yoduro marcado, la proporción del carrier acumulado por la glándula tiroides era independiente de cantidades por debajo de 1,5 microgramos, pero cuando se administraba mayores cantidades se acumulaban fracciones progresivamente más pequeñas de la dosis.
- d) La administración de tiroides desecado, a cierto número de enfermos, provocó una rápida caída en la incorporación de la glándula tiroides deficiente en yodo, comprobándose una variación de respuestas extremadamente amplia a una dosis dada de tiroides desecado. La caída en la incorporación podía incluso ser incompleta después de dos semanas. Los estudios realizados sobre el balance de yoduros

demostraban aparentemente una aproximación a un nuevo estado de equilibrio en estos pacientes. No se comprobó un aumento en la sensibilidad al tiroides desecado.

- e) Con respecto al empleo de drogas antitiroideas, el metimazol era efectivo para prevenir la incorporación de yodo marcado de parte de la tiroides de individuos con bocio endémico, existiendo un aumento en el desprendimiento del yodo marcado de la tiroides y un aumento en la tasa de excreción urinaria de yoduros marcados. Este incremento era mucho mayor que lo previsto si se considera que la acción del metimazol consiste en inhibir la reutilización del yoduro proveniente de la degradación hormonal.
- f) La administración de tirotropina provocaba un aumento ulterior en el desprendimiento del yodo marcado aumentando las proporciones de excreción urinaria de yoduro y de yoduro marcado. Algunas cifras obtenidas tienden a divergir en algunos de los pacientes sugiriendo la existencia de un componente residual de yodo tiroideo, el cual era movilizado con dificultad.
- g) La administración de grandes dosis de yoduro a 4 enfermos, a los cuales previamente se administró yoduro marcado, provocó la eliminación de cantidades aumentadas de yodo marcado proveniente de la glándula, y asimismo cantidades incrementadas de excreción en la orina. El desprendimiento de yodo de la glándula durante la administración de yoduro era aproximadamente el doble que lo observado durante el periodo de control, existiendo una presunción firme de que el yodo extra abandonaba la tiroides como ioduro. Estos datos son distintos de los observados bajo circunstancias similares en las glándulas hiperplásticas de la enfermedad de Graves. El yoduro administrado a un paciente con la enfermedad de Graves se traduce en la misma proporción o en una proporción más baja del desprendimiento del yodo marcado.

7. — Las conclusiones a que llega el Instituto del Bocio, de Mendoza, con respecto al yodo-131 y su empleo en clínica, es que se trata de un excelente medio de diagnóstico para establecer el funcionalismo tiroideo, y de un elemento óptimo para localizar las metástasis cancerosas tiroideas. Además, desde el punto de vista exclusivamente terapéutico, se considera que se trata de un elemento que puede curar el hipertiroidismo en cualquiera de sus formas clínicas, siempre que se empleen las dosis necesarias. El caso ideal es el bocio difuso hipertiroides, en pacientes de más de 40 años de edad donde se puede curar definitivamente todos los trastornos y llevar la tiroides a su tamaño normal. En los bocios nodulares debe ser empleado como elemento preoperatorio, ya que la existencia de nódulos hace pensar siempre en la posibilidad de un cáncer, y,

por lo tanto, debe aquí primar el criterio quirúrgico. En el tratamiento del cáncer tiroideo el yodo-131 constituye un elemento complementario de la cirugía, pudiendo llegar a destruir metástasis cancerosas en órganos donde la cirugía no puede extirparlos. Por otra parte el Instituto considera que el yodo-131 constituye un elemento insustituible para el estudio de la fisiología tiroidea, y en especial la farmacología del yodo en el organismo vivo.

8. — En el año 1954 personal del Instituto del bocio, de Mendoza, y de la Comisión Nacional de la Energía Atómica, realizaron en San Carlos de Barilocho (Territorio de Río Negro) un estudio sobre bocio endémico y el factor yodo como determinante de esta enfermedad, empleándose yodo-131. Con este fin se instaló un laboratorio y los equipos necesarios; se examinaron en total 1 901 personas, de las cuales 1 700 eran niños alumnos de las escuelas. Los resultados obtenidos confirmaron aquella presunción.

9. — En el año 1953, en el Servicio de endocrinología del Policlínico Rivadavia, de la ciudad de Buenos Aires, a cargo del Dr. Enrique B. del Castillo, se trató de realizar una valoración del yodo-131 como elemento de diagnóstico de la función tiroidea, empleándose una técnica similar a la del grupo de Mendoza, midiendo la acumulación en tiroides por medio de un tubo de Geiger en 143 personas, a las 24 y 48 horas después de la ingestión de la dosis diagnóstica.

Los resultados de las determinaciones efectuadas indicaron en las personas normales un valor medio de captación del yodo-131 de 38,3 % a las 24 horas y de 39,2 % a las 48 horas. Agregando a este grupo los resultados obtenidos en pacientes eutiroides (enfermos no tiroideos y oftalmopatías sin hipertiroidismo), los promedios sobre ambos grupos son de 39,4 % a las 24 horas y de 41,7 % a las 48 horas. Los resultados obtenidos concuerdan con los que se aceptan como normales en los Estados Unidos de Norteamérica.

10. — Se han realizado además las determinaciones en enfermos hipertiroideos y en hipotiroideos con un porcentaje medio de captación de 70,7 para los primeros y de 6,6 % para los segundos. Los límites entre los tres grupos están dados por las siguientes cifras:

	Máxima	Mínima	Promedio
Hipertiroideos.	100 %	51 %	70,7 %
Normales	70 %	9 %	39,2 %
Hipotiroideos	24 %	1 %	6,6 %

Puede observarse una superposición de valores entre cada uno de los distintos grupos en la zona-límite. Esta superposición está claramente reflejada en el gráfico adjunto. En los casos estudiados no se ha hallado relación ostensible entre la edad de los enfermos, el sexo y la forma clínica de la enfermedad, por una parte, y el porcentaje de acumulación, por

otra, en pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo. Estas conclusiones son similares a las obtenidas por Werner y sus colaboradores en 1950. Se ha comprobado una coincidencia evidente entre el tenor de incorporación del yodo-131 y el metabolismo basal.

11. — Estas determinaciones fueron posteriormente extendidas a cerca de 600 casos, confirmando los valores encontrados en 1953. Ha podido de esta manera precisarse que el promedio de la captación del yodo, en la ciudad de Buenos Aires, es:

Normales.	20-60 %
Hipotiroideos.	1-20 %
Hipertiroideos.	50-100 %

Como complemento para determinar la proporción de captación del yodo-131, se realizaron radioautografías por los métodos conocidos de biopsias de tejidos tiroideos. Por este procedimiento, pudo además determinarse — entre otros elementos de juicio — la posibilidad de tratamiento de pacientes afectados de metástasis de cáncer tiroideo.

Empleo del yodo-131 en afecciones cardio-circulatorias

12. — En el Instituto de semiología dependiente de la Facultad de ciencias médicas de Buenos Aires, a cargo del Profesor Pedro Cossio, y con los auspicios de la Comisión nacional de la Energía atómica, se realizan estudios clínicos sobre ciertos problemas de tipo cardio-circulatorio. El tema principal ha sido el empleo de aquel radioelemento en enfermos con angina de pecho por estenosis aórtica, con muchos ataques diarios que mantenían a los pacientes en un estado de invalidez crónica. El tratamiento ha comenzado ya en ocho pacientes. Las dosis empleadas son de 20 a 63 milicurios.

13. — Los resultados obtenidos hasta el presente han sido excelentes. En tres pacientes el tratamiento ha terminado al conseguirse el efecto deseado, es decir la supresión completa de los dolores. Esto ha sido alcanzado en uno de ellos con un ligero grado de hipotiroidismo, y en los otros dos con hipotiroidismo acentuado, pero que ha sido compensado en gran parte por la administración de 0,1 mg de levo-tiroxina diario, sin producir reaparición de los dolores. En estos tres pacientes puede hablarse de recuperación funcional completa: no tienen dolores, no tienen incapacidad en el trabajo, el grado de hipotiroidismo es ligero, y no les ocasiona molestias. En dos pacientes la disminución de la función tiroidea ya ha producido mejoría en los dolores, pero el tratamiento no ha terminado. Otros tres pacientes acaban de recibir la primera dosis al principio de mayo.

14. — Dado el estado previo de los pacientes con dificultad de realizar sus tareas habituales o abandono de su trabajo o empleo por los dolores, la supresión de éstos y la restauración de la capacidad funcional producida ya en tres pacientes hacen

considerar estos resultados como muy auspiciosos.

15. — Independientemente de estos trabajos, en la misma Institución se realizan los siguientes estudios empleando, el yodo-131 :

- a) acción de la hipoxia sobre la función tiroidea como paso preliminar de estudios sobre tiroides ;
- b) estudio de la función tiroidea en sujetos eunucoides y su modificación por el tratamiento con gonadotrofina coriónica y testosterona ;
- c) acción del «stress» de las intervenciones quirúrgicas sobre la función tiroidea ;
- d) profundización de estudios sobre el tratamiento del hipertiroidismo.

Valoración del yodo proteico en el suero humano

16. — En los Laboratorios dependientes de la Comisión nacional de la energía atómica, que funcionan en los servicios de endocrinología y Laboratorio central del Policlínico Rivadavia, de la ciudad de Buenos Aires, los Dres. Jorge F. Sproviero, y Juan Carlos Pérez, realizan valoraciones del yodo proteico en suero humano, empleando el método de S. B. Barker (1948), modificado por E. A. Carr y sus colaboradores (1950).

17. — Se estudiaron las diversas condiciones que rigen el método empleado, comprobándose que la sensibilidad del mismo alcanza hasta $0,01 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero ; con $0,005 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero, el efecto catalítico del ion yoduro fué negativo, sobre el sistema cérico-arsenioso. En los ensayos de recuperación de cantidades conocidas de yodo, se obtienen resultados cuantitativos hasta $0,04 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero, pero cuando se desea recuperar $0,02 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero hay variación en los resultados ; por lo tanto, el método no es muy sensible cuando los valores en el suero son inferiores a $1 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero.

18. — Se efectuaron determinaciones en los siguientes grupos de pacientes :

Hipertiroides (11 casos)

Hipotiroides (18 casos)

Bocios nodulares o difusos no tóxicos (10 casos)

Testigos no enfermos (médicos, estudiantes y técnicos de Laboratorio) 36 casos

Pacientes con otras enfermedades pero con función tiroidea normal (9 casos).

19. — En los *sujetos normales* se encontró un valor medio de $6,2 \pm 0,5 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero, siendo los valores mínimo y máximo, respectivamente, $4,5$ y $8 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero. Para los *hipertiroides* se obtuvieron valores que oscilan entre $8,6$ y $17 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero. En *hipotiroides* los valores oscilan entre menos de $1 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero y $4 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero. Para los *bocios nodulares* o

difusos no tóxicos los valores están comprendidos entre $2,5$ y $10,2 \gamma I_2 \% \text{ ml}$ de suero. Estos resultados han demostrado tener valor clínico en el diagnóstico del grado de función de la glándula tiroides.

20. — Ha sido también estudiado por Hartmann, Cardeza y Portela en la ciudad de Buenos Aires la acción sobre la fijación tiroidea en ratas del yodo radiactivo y la acción bocígena de algunos compuestos azufrados. Estos compuestos fueron :

2-mercaptobenzotiazol, 4-mercapto-2-metil Quirnazoline, 1,10-decametilene-bistiourea, 1,4-dimercapto-ftalazina, 2,2¹ decamatilene-bistiourea, 2-mercapto-5-acetamidotiazol, 4,5-dihidro-2-tiouracilo, N - (2-propilidene) - 2-mercapto-5-amino-tiazol, 5,5¹ - octametilene - bis - (2-amino - 1,3,4-tiazol), 5-amino-2-mercapto-4-(2,4,4-trimetil-pentil-tiazol), 4,6,6-trimetil-2-mercaptotiazina, 3-mercapto-5-metil-1,2,4-tiazol, 2,4-dimercapto quinazolina, 5-(2-propilidene)-2-tiohidantoína, 2-tiohidantoína, Rodanina, 1-2 cetil-2-mercapto-5-isopropil hidantoína, 6-metil-2-tiouracilo.

21. — Durante el desarrollo del trabajo se pudo observar que tanto el método de captación de radiaciones por vía externa (Albert, 1951 ; Perry, 1951 ; Wolf, 1951 ; Myant, 1953) o por inmersión (Rawson y col., 1944 ; Searle y col., 1950 ; Searle, 1951) pueden ser indistintamente empleados, puesto que la relación existente entre ellas es de un valor de 0,45. Se encontró un peso medio tiroideo referido a 100 gr de peso corporal de las ratas testigos, variable según el compuesto empleado graficado en la figura adjunta. Resultó evidente que después de 20 días de administrar «per os» los mencionados compuestos, los que tenían acción antitiroidea produjeron un incremento del tamaño de la glándula. Esta hipertrofia está en relación con las modificaciones histológicas. La acción bocígena más intensa fué producida por el 6-metil-2-tiouracilo. Siguen en la misma acción el 1-acetil-2-mercapto-5-isopropil hidantoína, la rodanina, y el 5-(2-propilidene)-2-tiohidantoína. Se comprobó que la rodanina y la 2-tiohidantoína tienen acción tóxica intensa y muy frecuentemente mortal para los mencionados animales. Las drogas que presentaban mayor acción bocígena tuvieron también mayor acción bloqueadora para la captación del yodo-131, existiendo por tanto una relación inversa entre la acción bocígena y la disminución de la captación del yodo-131.

EMPLEO DEL FÓSFORO-32

22. — El fósforo como elemento terapéutico en las afecciones hematológicas ha sido empleado en la Argentina desde hace ya muchos años, habiendo sido el Dr. Alfredo Pawlowsky el primero y el único que lo ha empleado hasta el año 1952, fecha en que su aplicación fué extendida a cierto número de centros médicos del país, siendo los principales el Servicio de hematología del Hospital Naval de Buenos Aires, a cargo del Dr. Alfredo Pawlowsky,

y el Policlínico Rivadavia, bajo el control del Dr. Miguel Angel Etcheverry. También es empleado en el Policlínico Rawson (Instituto Modelo de clínica médica), Instituto de Neurocirugía y en la Facultad de ciencias médicas de la Universidad de Cuyo.

23. — La experiencia obtenida en el Hospital naval Buenos Aires con este radioelemento, coincide en líneas generales con la de los demás centros en el extranjero. Se trata de un elemento coadyuvante de los tratamientos conocidos, especialmente de la radioterapia y la quimioterapia, el cual, hábilmente manejado, puede dar lugar a beneficios que, aunque temporarios, pueden ser realmente efectivos. La selección rigurosa de casos, es uno de los factores más importantes del buen éxito en el tratamiento. Los casos tratados han sido fundamentalmente los siguientes: policitemias vera y sintomáticas, leucemias mieloides y linfoides crónicas, leucemias agudas, linfosarcomas, linfadenosarcomas, metaplasias mieloides del bazo y mielomas múltiples. Bien manejado, puede provocar buenas remisiones en las leucemias mieloides crónicas en sus etapas iniciales. Lo mismo puede ocurrir con algunas leucemias linfoides crónicas. Resulta totalmente ineficaz en la etapa final de todos los tipos de leucemias agudas o crónicas. Resulta particularmente útil en las leucemias (Pawlowsky). En las policitemias sigue siendo un elemento de valor, aunque en algunos casos hay que administrar dosis relativamente elevadas.

Empleo del fósforo-32 en hemopatías

24. — En el Policlínico Rivadavia de la ciudad de Buenos Aires, se utiliza el ^{32}P en Hemopatías bajo el control del Dr. Miguel Angel Etcheverry. El isótopo es suministrado al paciente en forma de fosfato ácido disódico diluido en solución de NaCl al 8,5 %. Los trabajos comenzaron en este Centro en julio de 1954, de tal manera que los resultados obtenidos hasta el presente son limitados en cuanto al factor tiempo y al número de enfermos tratados. A pesar de ello, ha podido hacerse una serie de observaciones de interés clínico y experimental. Con respecto a las leucemias mieloides crónicas, aunque los casos tratados datan de poco tiempo, el ^{32}P demostró su valor terapéutico, pues todos los enfermos mejoraron clínica y hematológicamente. Pueden además considerarse de valor terapéutico grande aquellos casos sin adenopatías ni hepato ni esplenomegalia donde se presume que la lesión fundamental radica en la médula ósea. En las leucemias linfoides crónicas se obtuvo mejoría clínica y hematológica en algunos casos. En todos los casos de policitemia vera, casi inmediatamente después de la aplicación del ^{32}P , y sin haber aún obtenido efectos apreciables sobre los elementos figurados de la sangre, el estado general de los enfermos evidenció una mejoría notable. Las cefaleas y los mareos desaparecieron, como así también la sensación de pesadez de estómago y piernas. La

esplenomegalia en todos los casos disminuyó en forma apreciable. La rubicundez de cara, manos y piernas desapareció en todos los casos tratados. En general, todos los enfermos aparentaron un estado notable de bienestar y salud. Puede decirse que se ha logrado en todos los casos controlados una mejoría notable del cuadro clínico, con remisiones hematológicas en casi todos ellos. Se realizaron también determinaciones de volumen sanguíneo, así como también determinaciones de vida media de hematies y velocidad circulatoria, y volumen globular.

Empleo del ^{32}P en la delimitación de tumores intracraneanos

25. — Uno de los aspectos diagnósticos de empleo del ^{32}P de más interés es el vinculado con el diagnóstico de delimitación de tumores del cerebro. En el Instituto de neurocirugía de la Facultad de ciencias médicas de Buenos Aires, con los auspicios de la Comisión nacional de la Energía Atómica, se realizaron una serie de experiencias clínicas basadas en el empleo del ^{32}P como elemento de detección. El equipo empleado ha sido el elaborado por Robinson y Selverstone. La técnica está condicionada por la administración por vía endovenosa 24 horas antes del acto quirúrgico de 2 mc de ^{32}P . Realizada la craneotomía exploradora sobre la zona en la cual se ha localizado el tumor por la clínica y arteriografía o ventriculografía, se realiza la detección con el Geiger «ad hoc», a través de pequeños orificios realizados en la duramadre. Se detecta de esta manera la actividad en una zona normal de cerebro en la periferia del tumor. Localizado éste, se incide el cerebro y se lo extirpa de acuerdo a las técnicas clásicas. La delimitación del mismo en profundidad se hace con ayuda del equipo detector. Las cuentas por segundo acusadas por el equipo, en general aumentan con la malignidad del tumor. El procedimiento resulta muy útil en ciertos casos que, como en los astrocitomas infiltrantes, su aspecto se confunde con el tejido nervioso normal. Existe el riesgo de no detectar los gliomas o metástasis pequeñas dado el escaso alcance en tejidos de las partículas beta. En caso de no existir posibilidad de reseca el tumor, el cirujano puede obtener por aspiración una biopsia útil en el foco de máxima detección. Las experiencias han sido realizadas en una serie de 15 enfermos de los cuales algunos habían sido intervenidos anteriormente sin haber sido posible entonces encontrar el tumor.

26. — Se aprovechó el material patológico extirpado para realizar una serie de investigaciones sobre la metabolización del ^{32}P por parte de las células de estirpe nerviosas malignas, por medio de radioautografías realizadas con la técnica del «stripping film», de Pelc. Pudo observarse la acumulación del ^{32}P en el protoplasma celular, no habiendo incorporación en el núcleo. En general podía visualizarse una mayor acumulación de los granos de plata en la zona perinuclear. Se ha tenido especialmente en cuenta, para la interpretación, el

tiempo de metabolización del ^{32}P en estas células, puesto que en todos los casos pasaron de 12 a 14 horas entre el momento de la administración del radioelemento hasta la extirpación quirúrgica y la fijación tisular. En los laboratorios de la Comisión Nacional de la energía atómica se siguen realizando los estudios radioautográficos correspondientes a este tipo de material.

EMPLEO DEL COBALTO-60

27. — Este radioelemento ha sido empleado en la Argentina, principalmente para terapia intersticial, bajo forma de agujas, tubos y perlas. Su empleo fué iniciado en 1952, en 5 centros médicos. Son: el Instituto de medicina experimental «Angel H. Roffo», el Hospital militar central, el Hospital británico, el Servicio de urología del Policlínico Ramos Mejía, todos en la ciudad de Buenos Aires, y el Instituto de investigación del cáncer, dependiente de la Universidad de Cuyo. La mayor experiencia sobre el empleo de estos elementos se ha hecho en el Instituto de Medicina Experimental y en el Hospital Británico de Buenos Aires.

28. — Los trabajos con el ^{60}Co comenzaron en el Instituto de medicina experimental en setiembre de 1953, con agujas y tubos. El criterio terapéutico adoptado en cuanto a dosis de irradiación ha sido prácticamente el mismo que el empleado en radio y radon-terapia, realizándose las debidas correcciones dependientes de las características radiantes de estos elementos. Los enfermos no fueron seleccionados, sino que se trataron los susceptibles de una terapia con radio, curativa o paliativa. Casi todos los tratamientos fueron realizados con técnicas intersticiales, salvo en pene donde se empleó el moldeado cilíndrico y en el cavum y oído (terapia postoperatoria) donde fué empleada una técnica intracavitaria con fuentes lineales. Hasta promediar el año 1954, fueron tratados en total 216 enfermos discriminados en la siguiente forma:

Localización	N.º de casos
Labio superior.	3
Labio inferior y comisuras	91
Cara	41
Lengua	31
Párpados	10
Ojos: ángulo interno	11
Ojos: ángulo externo	3
Maxilar superior	1
Escroto	1
Pene	8
Piso de boca	5
Carrillo	3
Paladar	4
Faringe	1
Cavum	1
Oído (lodge post-operatoria).	1
Región ano-genital.	1
Total	216

Los cálculos para la dosificación y la esquematización de la distribución del material se efectuaron siguiendo las líneas del sistema de Paterson y Parker, y su escuela de Manchester. Fueron útiles las tablas de dosificación de radioterapia vertidas por Quimby a los valores del cobalto-60. Se ha podido comprobar en el mismo establecimiento que con las dosis habituales y en condiciones físicas comparables, las reacciones locales inmediatas producidas por el cobalto son semejantes a las del radio, aunque evidentemente menos intensas.

29. — El aspecto esquemático de la evolución postoperatoria de la mayoría de los casos es el siguiente: las reacciones locales se manifiestan al iniciarse la segunda semana con eritema, congestión y turgencia de la zona tratada. Al terminar la segunda semana hace su aparición la epitelitis exudativa pseudomembranosa, intensificándose la sintomatología subjetiva, la cual se calma en el curso de la tercera semana, cayendo la pseudomembrana, y disminuyendo el tamaño del tumor, ya en lisis manifiesta. Para la cuarta semana, la congestión, el ardor, la erosión epitelial se encuentran en franca regresión; en la quinta y sexta semana, la epitelización avanza en dirección concéntrica, tendiendo a desaparecer la infiltración residual y el edema. De acuerdo con la localización, la alopecia se manifiesta siempre. Aparentemente existe una menor respuesta reaccional en los implantes realizados en la cavidad bucal al ser comparados con la terapia con radio, especialmente en lo que se refiere a las reacciones inmediatas: congestión, cobaltoepitelitis erosiva exudativa pseudomembranosa, y la necrosis tegumentaria de primer grado, denominada por Taboada «cobalto-necrosis de primer grado», y entendiéndose por tal a los focos de degeneración tegumentaria producida por las dosis necrotizantes de radiación, los cuales se caracterizan por su sensibilidad, su atonía y su escasa tendencia a la reconstitución epitelial. Dada la brevedad del tiempo transcurrido, no puede abrirse juicio sobre las cobalto-necrosis óseas tardías comparadas con las necrosis óseas que se ven en radioterapia, pero existe la impresión de que en procesos de lengua muy extendidos que fueron tratados con criterio paliativo, su aspecto a los tres meses hace esperar que no habrían de sobrevenir necrosis óseas, a pesar de que las dosis aplicadas alcanzaron a los maxilares con intensidades iguales o superiores a las dosis de radio que provocan osteo-necrosis.

En cuanto a la técnica de implantación en sí, se ha notado evidentemente una mayor manualidad y elasticidad del material radiactivo con respecto a las piezas de radio, permitiendo su implantación con mucho menor traumatismo. Su menor peso permite su cabestración con hilos más delgados haciéndose menos probable su deslizamiento del sitio de implantación. Asimismo resulta más simple realizar implantaciones en zonas pequeñas o delicadas como los párpados.

Empleo del cobalto-60 en el tratamiento de los tumores de vejiga

30. — En el Hospital británico de Buenos Aires, y con el apoyo de la Comisión nacional de la energía atómica, el Dr Samuel Stuart Pennington, con la colaboración de los doctores Flores Pelaunde y Rocchi, alentados por los resultados de Darjet en Francia, y Cahill en Norteamérica, empleando la curieterapia, comparados con los resultados poco alentadores que brinda la cirugía aún en grandes Institutos como el Karolinska y el Royal Marsden, comenzaron a emplear el ^{60}Co en el tratamiento de los tumores de vejiga. La elección del cobalto como arma se fundó en que, desde el punto de vista físico, éste daba una mayor intensidad de radiación gamma por centímetro cúbico de tumor que el radio, porque además su radiación tiene mayor penetración y especialmente porque se disponía de agujas de una longitud suficiente como para implantar adecuadamente el tumor. En esencia, el tratamiento consiste en la adecuada exposición quirúrgica del tumor vesical por cistostomía, su disminución mediante electro-bisturi, la implantación total mediante las agujas de cobalto radiactivo siguiendo las técnicas establecidas por Quimby y cuando es posible por Patterson y Parker. La extracción de las agujas se efectúa aproximadamente a los 6-9 días, según indique el cálculo de la dosificación. De acuerdo al grado de infiltración parietal del tumor y de la posibilidad de permeabilización extra-vesical, se hará el implante en forma mono o biplanar. Cuando el tumor luego de su «aplanamiento» a electro queda aún de un grosor respetable, se complementa al plano intraparietal o intramuscular mediante otro plano extravesical artificial, creado en una lámina de spongostan con agujas. La tolerancia pelviana de esta última es muy buena, y, como es material reabsorbible, no hay nunca ningún inconveniente en la extracción de las agujas, la mayoría de las veces a través de los labios de la herida abdominal. Antes de efectuar la abertura de la vejiga, siempre se hace la exploración manual de las regiones ganglionares correspondientes, desde el obturador hasta y por encima de la horquilla iliaca. Esto permite una verdadera clasificación del estadio patológico del tumor, al comprobar no sólo el grado de infiltración, sino las posibles adenopatías. Cuando éstas existen, se procede, si es posible, a su exéresis, es decir cuando no existe una adherencia muy íntima a los grandes vasos. Al no ser posible se procede a su implantación directa, con ciertas precauciones en cuanto a la dosis; ésta se calcula generalmente hasta un límite compatible con la no-producción de necrosis vascular, dejando que la roentgenterapia externa lleve en forma gradual hasta el alto nivel deseado para controlar en forma efectiva esta adenopatía. Siempre es fundamental, después de la exploración pelviana, asegurar el drenaje perfecto vesical antes de proceder a la implantación. Una vejiga que no drena normalmente y en forma completa por sí, no es condición satis-

factoria para radiación. Débese asegurar, por lo tanto, que no haya obstáculo alguno a la corriente reno-uretral y que no haya dificultad al pasaje uretral. En el primer caso, cuando el uréter está incluido o en íntima vecindad con el tumor, debe reimplantarse éste en una región más alejada, donde ni el tumor ni la fibrosis postradiante interfiera en su función. Si esto no es practicable, debe pensarse en su implantación sigmoidea o cutánea. En los primeros tiempos las agujas se aseguraban en la vejiga mediante puntos de anclaje de Deknatel o hilo, efectuándose una segunda cistostomía varios días después para extraerlas. La herida operatoria demoraba mucho en cerrar, permaneciendo una fistula hasta a veces 4 meses. Ahora, habiéndose perfeccionado la técnica general, no se utilizan más los puntos de anclaje, lo que evita una segunda abertura vesical; de esta manera se ha acelerado en forma muy apreciable el cierre vesical. El post-operatorio de estos tumores vesicales varía algo en cuanto a la intensidad de la cistalgia, según el tumor haya sido pediculado o haya estado constituido por una neoplasia infiltrativa y ulcerada. Se comprende que en el primer caso ha quedado sólo una pequeña superficie para implantar, constituida por la base o el pedículo tumoral. En el segundo caso, existe un volumen tumoral grande para implantar aun después del electro-bisturi, lo que necesita una cantidad mucho mayor de agujas para su correcta implantación con cobalto.

31. — Ha quedado demostrado que la mucosa vesical es la mucosa más sensible en todo el organismo a la acción de las radiaciones. Reacciona con dolor, que está en relación directa con la cantidad de cobalto utilizado y la profundidad de su implantación. Reacciona con edema; este edema es producido por dos mecanismos distintos, uno propio de toda mucosa irradiada, y el otro por bloqueo linfático por fibrosis postradiante o tumoral. El factor tiempo es lo único que los puede distinguir. Se ha comprobado que esta reacción mucosa persiste hasta meses (6-9) como lo ha establecido Darjet. Es posible que en uno de los casos tratados hasta ahora habrá que proceder al cierre quirúrgico de la fistula vesical por haberse tratado de un tumor grande con infiltración total de la capa muscular. El hecho de que en el mismo enfermo y en el mismo acto quirúrgico se ha efectuado la prostatectomía y se ha extirpado una cuña del cuello vesical para asegurar su drenaje perfecto, no ha implicado ningún cambio clínicamente apreciable en la evolución ulterior de los tumores irradiados, imputable a dichas exéresis. No ha pasado el tiempo necesario para poder apreciar en forma inequívoca la bondad de dicho tratamiento, pero la impresión que se tiene es que promete mucho más al enfermo, que el bisturi solo. Los casos hasta ahora tratados suman 19, que no han sido seleccionados en absoluto, procurando por todos los medios y con todas las armas disponibles poder beneficiar al enfermo. Se ve así cómo se ha asociado el acto quirúrgico íntimamente al tratamiento radiante, significando esto, a

veces la asociación del cobalto radio-activo a la roentgenterapia.

Empleo del cobalto-60 en el tratamiento del carcinoma

32. — El Dr Stuart Pennington, del Hospital Británico de Buenos Aires, ha obtenido resultados inmediatos de interés empleando el ^{60}Co en el tratamiento de carcinomas de lengua. Desde que el cáncer lingual se extiende rápidamente a lo largo de y entre los fascículos musculares, ha hecho idear a este profesional el bloqueo posterior y mediano de la lesión. Un hecho a tener en cuenta es que ni la forma anatomo-clínica (superficial, ulcerativa, papilar, infiltrativa, etc.), ni el grado de diferenciación histológica (desde el más anaplásico hasta el más adulto, más diferenciado, como ser el queratinizado con globos córneos) variará, ni el tipo de implantación, ni la dosificación ulterior. Si la lesión es muy exofítica, se procede como tiempo previo a su aplanamiento por resección parcial con electrobisturi; si es muy ulcerada, especialmente al extenderse al piso de la boca, se coagula como tiempo previo al implante. Si es muy hemorrágica, se procede a la ligadura de la carótida externa o la lingual; si existe peligro de edematización laríngea por infiltración tumoral, se completa el implante con la traqueotomía.

33. — Desde el punto de vista de la técnica del implante en sí, el Dr Pennington distingue los siguientes tipos anatomo-terapéuticos, a saber, *punta y pelvilingual, dorsal, marginal y basal*.

1) *Tipo punta y pelvilingual*: se distinguen inmediatamente dos variedades, según la extensión de la infiltración tumoral macroscópica, *una primera y simple*, cuando la lesión está acantonada en la punta misma o en la cara inferior de la lengua, sea mediano o esté lateralizado; *una segunda* cuando, al extenderse, se dirige hacia abajo e infiltra el piso de la boca en mayor o menor extensión. En el primer caso, el implante será del tipo uniplanar, con lengua suturada al reborde gingival con un plano de agujas submental, con preferencia efectuado a cielo abierto. Esta vía tiene la ventaja de permitir al mismo tiempo efectuar la exéresis de la submaxilar, la ligadura de la arteria lingual y facial, y un vaciamiento ganglionar profiláctico. Debe recordarse la invasión temprana de los ganglios submentonianos, a través del milohioideo y su posible bilateralización a los submaxilares o directamente al paquete omohioideo.

2) *Tipo dorsal*; aquí el implante se hace fundamentalmente en forma planar en la región dorsal, pero con dos variaciones, a saber, *una, el bloqueo posterior* a 2 cm de la lesión, para evitar la propagación interfascicular; otra, el implante vertical, en la línea media, para actuar sobre las vías y pequeños ganglios linfáticos entro los genioglosos, los que pueden ser motivo de recidiva. Los linfáticos correspondientes a esta región, se vierten en los ganglios

del grupo submaxilar, el grupo yúgulo-digástrico y hasta el grupo de la bifurcación carotídea.

3) Tipo marginal ;

a) *los que se extienden más hacia el dorso*, progresan más en profundidad, transponen el septum mediano antes que el aspecto ulcerativo evidencie esa transformación, dando metástasis ganglionares bilaterales submaxilares o cervicales contralaterales. Esto justifica el bloqueo mediano vertical empleado.

b) *los que se extienden predominantemente hacia el piso de la boca*, se complican por la invasión « en bloc » de las glándulas salivares sublinguales invadidas por la lesión primaria y por las metástasis linfáticas ganglionares que están en contacto directo, extendiéndose en masa por el piso de la boca, llegando rápidamente al plano óseo de la mandíbula, invadiendo el periostio. En el servicio del mencionado hospital, se trata de evitar estas contingencias, utilizando el implante quirúrgico submaxilar, con extirpación de la glándula submaxilar, y a veces una pequeña separación del periostio de la rama maxilar.

c) *cundo progresa predominantemente hacia los pilares*, extendiéndose por encima del arco glosopalatino, alcanza fácilmente la « loge amigdalina » y el paladar blando, al mismo tiempo que se infiltra en dirección al músculo pterigoideo interno, bloqueando la articulación mandibular, instalando el trismus con todas sus consecuencias. Cuando se sospecha de esta extensión, y es fácil reconocerla palpando el surco glos-amigdalino, sea asocia al implante dorsal, el implante del surco y de la loge amigdalina, mediante agujas que atraviesan ambos pilares y amígdala hasta la apófisis pterigoidea, efectuando así la implantación tipo pterigo-lingual de Manchester. Cuando ya existe trismus marcado, el que disminuye en absoluto bajo anestesia general, debe pensarse en intervenir sobre la rama del maxilar, seccionando el pterigoideo interno.

d) puede además progresar en dirección lateral, contorneando por detrás las dos últimas molares, transbordando la mandíbula, y alcanzar la mejilla en la región del maseterino.

4) *Tipo basal*: en esta situación existen dos variedades distintas; la primera cuando la lesión, siendo mediana se hace glosolaringea, infiltrando el repliegue mediano, luego la epiglotis, invadiendo y disecando a la vez el espacio preepiglótico para aparecer en la región suprahioidea. La otra, es cuando siendo algo lateralizada, invade la pared faríngea por un lado, y hacia abajo hacia el seno piriforme por la gotera laterofaríngea. La primera puede ser atacada muy bien mediante el implante

basal directo de la lengua y por la vía suprahiodea. Se consigue así una dosis alta. La intervención puede completarse mediante la extirpación ganglionar bilateral cuando los ganglios son chicos y móviles; por el contrario, cuando están fijos lo mejor, según Stanford Cade y Berven, es dejarlos para la roentgenterapia externa o el telerradio. Cuando la lesión es lateral, es decir ya glossofaríngea, es pasible en realidad sólo de la roentgenterapia o el telerradio.

* *

34. — Las actividades descritas son algunas de las que se realizan actualmente en la Argentina en

el plano médico-biológico. Nuestra experiencia en estos problemas es relativamente reciente. No ha transcurrido aún el mínimo de tiempo para realizar apreciaciones útiles sobre la eficacia real de ciertos métodos terapéuticos, y por otra parte los casos hasta ahora tratados no constituyen —en número— una base para apreciaciones definitivas. Se pretende únicamente, con la exposición escueta de lo que se está realizando, evidenciar el interés de la medicina argentina por trabajar en estos aspectos, con la esperanza de cooperar en el esfuerzo general con un aporte efectivo en la lucha contra la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perinetti H., del Castillo E. B., Itoiz J., Stanbury J. B., Brownell G. L., Riggs D. S., Trucco F., Houssay J. B., Brownell G. L., Riggs D. S., Trucco E., Houssay A. y Yacofano A. G., *La glándula tiroidea humana deficiente en yodo*. — Medicina, 7: 17, 1951.
2. Stanbury J. B. y Brownell G. L., Riggs D. S., Perinetti H., Itoiz J. y del Castillo E. B., *Endemic Goiter*, Harvard University Press, 1954.
3. Trucco E., Houssay A. B. y del Castillo E. B., *Valoración clínica del yodo radiactivo como medio de diagnóstico en las enfermedades de la glándula tiroidea*, La Semana Médica, 103: 95, 1953.
4. Hartmann L. F., Portela A. y Cardeza A. F., *Acción bocígena y sobre la fijación tiroidea de yodo radiactivo producida por algunos compuestos azufrados*. Revista de la Soc. Argentina de Biol., 30: 87, 1954.
5. Matera R. F., Clavijo J., Prado J. y Núñez C., *El fósforo radiactivo en el diagnóstico de los tumores del cerebro*, Rev. de la Facultad de ciencias médicas de Buenos Aires, 1: 129, 1954.
6. Barker, S. B., *Determination of Protein Bound Iodine*, J. Biol. Chem. 173: 715, 1948.
7. Carr, E. A. y col., *Catalytic effect of the chromic ion in method for protein bound iodine determination*, Science 111: 552, 1950.
8. Taboada J. N., *Cobalto radiactivo en el tratamiento del cáncer de la cavidad oral*, Curso extraordinario de cancerología para graduados, p. 89, Buenos Aires, 1954.
9. Pennington S. S., *Cáncer y cobalto-60*. Jornada Médica, 10: 631, 1954.
10. Núñez C. *Introducción al empleo de radioisótopos en la Argentina*. Curso extraordinario de cancerología para graduados, p. 239, Buenos Aires, 1954.