

# FARMACODINAMIA

## DE LOS COLOIDES, TIERRAS RARAS Y CUERPOS RADIO-ACTIVOS

---

### LOS COLOIDES

Achard y Weil (1) obtuvieron una violenta leucocitosis con linfocitosis, experimentando plata coloidal.

Achard y Ramond (2) consiguieron en sus experimentos con el selenio coloidal, una hiperleucocitosis moderada entre los días primero y séptimo, con fórmula leucocitaria linfocítica primero y después polinucleósica; histológicamente se percibió intensa reacción de los folículos linfáticos y esplénicos y, además, reacción mieloide metaplásica en el bazo.

B. G. Duhamel expuso, en la sociedad de Biología de París, en 1921, el resultado de sus experiencias con plata coloidal eléctrica:

“Quince minutos después de una inyección de Electrargol a un animal, los dos tercios de la plata inyectada se fijan en las células estrelladas (o de Kuppfer) del hígado, y la acción del metal circulante se ha hecho nula. Pero seis horas después se encuentra que el poder destructor de las secreciones hepáticas frente a la toxina picuánica, ha triplicado. Se ha cuadruplicado con respecto a la toxina estreptocócica, etc. Hay además un importante acrecentamiento del poder opsónico del suero, del poder aglutinativo. Ese estado persiste bastante tiempo.”

Por los trabajos de numerosos autores, se ha podido comprobar que en inyecciones hipodérmicas o intravenosas, los metales coloidales obran como bactericidas, aumentan las defensas del organismo favoreciendo las oxidaciones y determinando una hiperleucocitosis notable. También se comprobó, independientemente, el exceso de ácido úrico eliminado por el riñón.

Podríamos, pues, resumir la acción de los coloides, en la siguiente forma: acción favorecedora sobre las diastasas, aumento de la resistencia globular y leucocitosis neta, muy intensa; todo esto acompañado de abundante eliminación de ácido úrico.

## TIERRAS RARAS

Grenet y Drouin (3), experimentando las sales de tierras raras del grupo del cerio (neodimo, praseodimo, samario, lantano), comprobaron que su inyección endovenosa producía, en el hombre, un aumento del número de glóbulos rojos, pero especialmente un aumento de los leucocitos, que pasan de 6.000 a 12.000 por milímetro cúbico, media hora después de la inyección. Continuando con su tratamiento, llegaron a alcanzar la cifra de 50.000 a 60.000 por milímetro cúbico, y eso, sin que el sujeto presente ningún trastorno. Esto se explica debido a que estos cuerpos gozan de un gran poder catalítico, provocando, junto con el aumento leucocitario, su destrucción indirecta por medio de las diastasas que también reactivan, produciéndose una gran escisión (hidrólisis) de moléculas núcleo-albumínicas, consecuencia de lo cual es la gran eliminación de ácido úrico y purinas por vía renal.

## LOS CUERPOS RADIOACTIVOS

### I

*Donde se fijan los elementos (emanación o cuerpos) radioactivos*

Inhalando emanación de radium en un ambiente cerrado (emanatorium), se produce naturalmente un equilibrio entre la sangre y el ambiente. El coeficiente de solución para la sangre es, en este caso, más o menos de 0.33. Una cierta parte se acumula durante un período notable de tiempo, en los huesos; en grado inferior, en el hígado. Otro tanto puede decirse con respecto al radium y torio X, que se acumulan en los huesos y la médula, el bazo y el hígado. Con respecto al torio B, se acumula en los mismos puntos que el torio X (médula ósea, bazo), volviendo después a la sangre, pulmones, riñón e intestino. Con el radium

D sucede lo mismo, con la diferencia de su estabilidad mucho mayor. También se sabe que el radiotorio se acumula con preferencia en los huesos y la médula ósea. Hay que suponer que el uranio X sigue las mismas leyes (Gudzent).

Para Lacassagne, los órganos de retención captan una parte del cuerpo radioactivo circulante, aliviando en esta forma los emunctorios obstruidos y liberando la sustancia extraña solamente a continuación, gradualmente, si bien que la eliminación se desarrolla durante varios meses. Esta clase de almacenamiento se produce en el interior de un grupo de células, comunes a los diferentes órganos que participan en esta función de retención: son las células del endotelio vascular <sup>(1)</sup> y especialmente las del hígado; las células del sistema retículo endotelial, que se encuentran especialmente en los ganglios linfáticos y las folículas del apéndice, en la médula ósea, los sinus del bazo y en el timo. A este grupo se deben agregar ciertas células pericanaliculares del testículo, las de la zona córtico-reticular suprarrenal y una variedad de células migrantes del tejido conjuntivo.

Curie, Boucharde y Balthazard demostraron la gran afinidad de la glándula suprarrenal para con la emanación. En su célebre experimento, comprobaron que los tejidos extirpados de los animales muertos por fuertes dosis de emanación (inhalada) se habían vuelto radioactivos, hasta el punto de impresionar placas fotográficas. Sin embargo, mientras que los músculos, el corazón, la piel, el riñón, el hígado, presentaban una actividad sensiblemente igual, los pelos, el pulmón y la glándula suprarrenal eran infinitamente más activos. "Para los pelos y el pulmón, el fenómeno se explica por la radio-actividad inducida que les ha comunicado el contacto de grandes cantidades de emanación. En cuanto a la glándula suprarrenal, hay que admitir una afinidad particular de esta glándula frente a la emanación o a sus sub-productos". A este respecto, Castelnau y Loisel se preguntan si las demás glándulas endócrinas no gozan de la misma propiedad.

Esta pregunta es contestada indirectamente por William Wolff (de N. York); este autor aplicó, gracias a un aparato especialmente construido, radium puro sobre una superficie de 2 por 4

---

(1) Como veremos más adelante, Kotzareff no comparte esta opinión.

pulgadas. “Todas las glándulas importantes de secreción interna conocidas, fueron tratadas con radium, obteniéndose resultados definitivos (2) en el caso de las suprarrenales, tiroides, ovario, pituitaria, testículos y paratiroides. En el caso de la glándula pineal y los islotes de Langerhans, los resultados han sido demasiado indefinidos para permitir hacer una comunicación al respecto.”

### *La fijación electiva*

Kotzareff y Weill definen como fijación electiva, el hecho de que una sustancia introducida en el torrente circulatorio, se fija de manera predominante sobre un sistema, un aparato, un órgano o un grupo celular. “Es una cuestión muy vasta, *que es la base de la bioquímica* y de toda terapéutica que tenga por objeto alcanzar ciertas células del organismo con exclusión de las otras, o inhibir la acción de ciertos parásitos.”

Se conocen fijaciones electivas *físicas*, de las cuales un ejemplo sencillo es la adsorción: el carbón animal es capaz de adsorber grandes cantidades de gases o de líquidos orgánicos. También se conocen las fijaciones *físico-químicas* en las que los hidrogeniones e hidroxiliones juegan el principal rol. Se conocen, así mismo, las fijaciones electivas *biológicas*: la toxina tetánica se localiza sobre ciertas células del sistema nervioso central, mientras la toxina diftérica prefiere los nervios periféricos. Desde el punto de vista *químico*, se ha demostrado que el azul de metileno en inyecciones subcutáneas se fija sobre terminaciones nerviosas (Ehrlich). Esta fijación es compatible con la vitalidad celular. Así mismo, los infusorios, los rotíferos, las tenias, los crustáceos, pueden fijar las materias colorantes *sobre los núcleos únicamente*, pudiendo vivir y dividirse (Przesmicki).

Otro ejemplo de fijación electiva química consiste en la coloración de las *sustancias nucleares* por los colores básicos de anilina. Este fenómeno se explica por la combinación del ácido metafosfórico con el color básico de anilina, para formar un precipitado de metafosfato de anilina. Ahora sabemos que la albúmina sola no fija los colores básicos de anilina; la condición de la fijación es la combinación de la materia colorante con el cuerpo fos-

(2) Se refiere a los resultados terapéuticos obtenidos.

forado (derivado del ácido nucleínico) que forma parte de la molécula de los nucleo - proteidos (Giemsa).

Si relacionamos estas nociones de fijación electiva química con la afirmación de Gudzent: “Hoy sabemos que el núcleo celular es el punto de ataque de las radiaciones”, podremos comprender cuanta analogía existe entre la fijación electiva química y la radio - activa. En efecto: ya hemos visto, en líneas anteriores, que la radiación se fija, en mayor cantidad, en los órganos y tejidos ricos en elementos nucleares: médula ósea, bazo, etc. Y esta riqueza en elementos nucleares ha sido plenamente comprobada, experimentalmente, por M. Javillier y H. Allaire (4). Dichos experimentadores dosificaron el fósforo nucleínico (3) de los diferentes tejidos y llegaron a la conclusión de que la cantidad de fósforo nucleínico *es una característica de cada tejido, constituyendo un verdadero índice.*

Considerando como 100 la cantidad mayor de fósforo nucleínico hallada, los citados autores han establecido los siguientes índices:

Timo . . . . .	100.0	Tiroides . . . . .	10.7
Páncreas . . . . .	49.6	Riñón . . . . .	13.0
Bazo . . . . .	30.0	Corazón . . . . .	4.7
Suprarrenal . . . . .	19.0	Cerebro . . . . .	5.8
Hígado . . . . .	15.7	Músculos . . . . .	1.9
Testículo . . . . .	27.4	Médula espinal . . . . .	1.5
Pulmón . . . . .	15.7	(Faltan los índices de médula ósea y tejidos neoplásicos).	

Aquí podemos ver que los tejidos de índice de fósforo nucleínico más elevado (es decir, los más ricos en elementos nucleares), son efectivamente los que fijan los elementos radio - activos.

El relativamente bajo índice de la glándula suprarrenal se debe, probablemente, a que ha sido calculado sobre la glándula íntegra, mientras que la fijación de la radiación se efectúa muy prin-

(3) Los núcleo - proteidos, que forman la sustancia esencial de los núcleos celulares, están constituidos por la unión de una molécula de albúmina con una de nucleína. Esta última resulta de la unión de una molécula de albúmina con el ácido nucleínico. A su vez, el ácido nucleínico está formado por una molécula de un hidrato de carbono, un núcleo de ácido fosfórico y una base púrica (adenina, guanina).

principalmente en la zona reticular de la sustancia cortical, es decir, en menos de una cuarta parte de la totalidad de la glándula.

M. y Mme. J. Enselme (5) continuaron estas investigaciones, especializándose en tumores malignos y benignos, en los que dosaron no sólo el fósforo nucleínico, sino también el fósforo lipídico. También dosaron el fósforo después de tratamiento de irradiación por rayos ultra - penetrantes.

La cifra media en el dosaje de fósforo nucleínico de tumores malignos del seno, es de 33 miligramos por 100 gramos de sustancia fresca, lo que correspondería, en la tabla de Javillier y Allaire, a un índice de 13; lo que equivale a decir que el epiteloma del seno es un tejido tan rico como el riñón normal en fósforo nucleínico.

(Sin embargo, y a pesar de haber seguido —según declaran los Enselme— el método de Javillier y Allaire, encuentran, para el cuerpo tiroides normal, 10 miligramos de fósforo nucleínico por cada 100 gramos de órgano fresco, mientras que Javillier y Allaire encuentran, para el mismo órgano, 36.9 miligramos de fósforo nucleínico por cada 100 grs. de tejido fresco).

—Kotzareff y Weill demostraron, por su parte, la fijación electiva por las células embrionarias y neoplásicas, que, como sabemos, se caracterizan por sus múltiples núcleos, en plena carioquinesis. Introdujeron en el corazón o en la vena yugular de un cobayo hembra en gestación, una cierta dosis de solución radium - coloidal, y colocando este animal en decúbito dorsal sobre una placa fotográfica, se observa, operando en diferentes momentos, cuadros contradictorios. El obtenido directamente después de la inyección, corresponde al corazón del animal, caracterizado por sus cuatro cavidades. Fenómenos análogos se observan si la inyección se hace en los vasos.

La misma operación fotográfica, practicada una hora más tarde, permite observar, en la placa, el cuadro exacto de los embriones que lleva el animal. Es posible obtener cuadros análogos, pero más débiles, hasta 24 horas más tarde.

Si la hembra pare, los recién nacidos producen cuadros de intensidad variada. Estas experiencias, repetidas, han demostrado siempre la fijación predominante de la emanación sobre las células embrionarias.

*La fijación electiva sobre las células cancerosas* la comprobaron inyectando 5 a 10 c.c. de auto suero cargado de emanación de radium (10 a 25 milieuries) en el sistema venoso de un paciente portador de un neoplasma; observaron una serie entera de fenómenos análogos a los observados en el animal. Una placa sensible, colocada sobre las venas, a una cierta distancia en dirección hacia el punto de inyección (10 a 15 ctms., por ejemplo), permite registrar el pasaje de la sustancia radio - activa. Unos minutos después de la inyección, una placa dispuesta en el mismo lugar, no se impresiona. Después de un cierto tiempo, otra placa, colocada en dirección al neoplasma, demostrará, después de la revelación, un cuadro que corresponde exactamente al tumor, del cual representa el volumen aproximado y la forma probable. En los casos de cáncer complicado por metástasis ganglionares, o en los órganos, la misma experiencia permite obtener cuadros fotográficos netos de metástasis diagnosticadas o clínicamente presuntas.

Esta fijación electiva se confirma, además, por el hecho de que los tumores ricos en mitosis antes de la inyección, presentan una o dos semanas más tarde, mitosis menos numerosas y *núcleos en vías de degeneración* (cariorexis y cariolisis). Finalmente, un electroscopio, colocado en la vecindad del tumor, (habiendo éste fijado la emanación) se descarga, mientras que con la interposición de un filtro de plomo o desplazamiento del aparato, sus hojas quedan distantes.

Lacassagne trató de confirmar la fijación electiva por los tejidos cancerosos, experimentando el polonio en una rata portadora de un adenoepitelioma. Comprobó una fijación muy débil, inferior a la de los otros órganos. Este resultado se debe, seguramente, al elemento y a la técnica de inyección empleados.

—A los efectos de la comparación de los resultados obtenidos, citaremos las conclusiones de M. y Mme. Enselme (6) quienes estudiaron los efectos de la irradiación ultra - penetrante en la proporción del fósforo nucleínico y fósforo lipídico de los tumores. Dichos tumores recibieron 12 a 15 H. por centímetro cuadrado sobre toda la región neoplásica, con un aparato a tensión constante de 200 k. volts, 3 miliamperes, con 5 décimas de cobre y 2 milim. de aluminio.

Veamos las interesantes conclusiones a que arribaron:

“1°) — Se nota en los cánceres un aumento del fósforo nucleínico (con relación al tejido normal sub-yacente).

“2°) — Se nota también un aumento del fósforo lipídico.

“3°) — La radioterapia, en los casos clínicamente mejorados, aumenta el fósforo lipídico y disminuye el fósforo nucleínico, hasta llevarlo a un nivel muy inferior al de la glándula sana.

“Todo pasa como si el fósforo de la célula cancerosa se encontrase bajo una forma hiperactiva, al estado de núcleo - proteido.

“En el cáncer irradiado, parece que hubiese una degeneración de los elementos cancerosos, que se traduce, químicamente, por una regresión de los núcleo - proteidos, cuyo fósforo cae en las reservas lipídicas, aumentándose éstas por efecto de la irradiación.”

—Para terminar este capítulo diremos que el cuerpo radioactivo, suministrado localmente o por inyección endovenosa, se propaga por todo el organismo dentro de la primera hora, y durante la segunda comienza a fijarse preferentemente en ciertos órganos y tejidos, y principalmente en las cápsulas suprarrenales, bazo, médula ósea, células neoplásicas, hígado y pulmones.

## II

### *Cómo se fijan las sustancias radioactivas*

Según Kotzareff y Weill, “las micelas del suero, vehículos de la emanación adsorbida, recorren el organismo en 27 segundos, más o menos, poniéndose en contacto con las paredes celulares, gracias al líquido intersticial. En nuestro estudio sobre el cáncer hemos visto que las membranas celulares de los elementos jóvenes y neoplásicos presentan una disminución considerable de su tensión superficial y un aumento correlativo de su permeabilidad.

“La emanación, adsorbida en exceso por las micelas del auto-suero, abandona a éste para extenderse sobre las paredes celulares de adsorción más acentuada y de permeabilidad mayor.

“Este fenómeno se reproduce a cada pasaje de riego sanguíneo en el territorio vascular, encerrando un tumor o células embrionarias (4) de manera que una hora después de la inyección de auto-

(4) Los elementos sanguíneos de la médula ósea y el bazo pueden considerarse, también, embrionarios.

suero radium coloidal, la obtención de cuadros curiegráficos resulta posible.

“La emanación adsorbida por la pared celular, penetra en el interior por difusión, repartiéndose en el protoplasma en virtud de las diferentes cargas eléctricas de los coloides celulares. Estos fijan la emanación por adsorción y afinidad química.

“Sin embargo, ya durante la producción de estos fenómenos, se efectúa la desintegración espontánea de la emanación; las radiaciones corpusculares alfa, positivas, se fijan sobre los coloides a cargas eléctricas negativas, vale decir sobre el potasio y los coloides citoplasmáticos; los rayos corpusculares beta, negativos, se fijan sobre los coloides a cargas positivas, vale decir, sobre el núcleo; en fin, las radiaciones gama producen, tocando los átomos metálicos, irradiaciones secundarias (beta) que se fijan sobre el núcleo.”

### III

#### *Consecuencias inmediatas de la medicación radio-activa*

##### DOSIS DÉBILES

Una vez introducidas en el torrente circulatorio, las sustancias radium coloidales actúan sobre el suero estabilizando las globulinas frente a las albúminas. Esta estabilización es tan completa, que la desintegración de la albúmina en aminas y ácidos aminados, no se produce. También estabilizan la disolución del ácido úrico, como veremos más adelante.

Kotzareff hace notar (7), con relación a esto, la influencia innegable de los radio-activos sobre el metabolismo de las células cancerosas (desintegración celular) ya que la reacción de Chodat-Kotzareff (tirosinasa - paracresol) se vuelve negativa. Finalmente agrega que los productos de esa desintegración celular no tienen ninguna influencia sobre los elementos formes de la sangre. (Ya hemos visto que esos productos son, en especial, las purinas).

Un milésimo de milígramo de radio, inyectado en el hombre, puede provocar una hiperleucocitosis pasajera, acompañada de poliglobulia (Gudzent, Lacassagne, Teissier, Rebattu, Petit, Marchand y Jaloustre). En cuanto a las células del retículo de los ór-

ganos hematopoyéticos, que se cargan de preferencia con el cuerpo radioactivo, no se destruyen (Lacassagne). Para este mismo autor, dosis débiles de polonio no producen lesiones durables en el riñón. Por su parte, Castelnau y Loisel hacen notar que la inhalación tiene una acción excitante sobre la suprarrenal y las otras endócrinas, restableciendo así el equilibrio vago - simpático roto. Finalmente, Víctor Henri y A. Mayer (8) comprobaron su acción sobre los fermentos, cuya actividad es estimulada.

—Gudzent (9) señala el hecho de que unos milésimos de miligramos de radio, o unos centésimos de milígramo de torio X, o la inhalación de emanación de radio en un emanatorium de más o menos 20 emanos por litro de aire, aumentan la secreción de ácido úrico. Cluzet y Chevallier (10) comprobaron, a su vez, el mismo fenómeno después de una cura de inhalación: “la orina contiene una cantidad enorme de uratos y purinas, mientras que el ácido úrico de la sangre disminuye”. Percepied y Schlemmer confirman estos hechos. Debemos citar también que Grigaut, Bricout y Schneider (11) comprobaron que la úrea y la colessterina eran igualmente eliminadas en mayor abundancia.

Cluzet, Piery, Chevallier y Dubost (12) comprobaron un aumento, no sólo en el ácido úrico urinario, sino también en la colessterina sanguínea. Pero ninguno de los autores citados explica estos fenómenos ni los relaciona para nada con la leucocitosis previa, provocada por la misma medicación.

La explicación de estos hechos es la que hemos desarrollado: el aumento y la destrucción leucocitaria. Mientras los núcleos originan el ácido úrico y la úrea (uricolisis), las membranas enriquecen el tenor en colessterina de la sangre y orina. Sabido es que los glóbulos blancos contienen 7.4 % de colessterina, mientras los rojos sólo 0.25 % (Hoppe Seyler). Es interesante también consignar que en el suero del pus hay 0.35 a 1 % de colessterina, mientras que en el suero sanguíneo hay aproximadamente 0.15 %.

#### DOSIS FUERTES

Las dosis más altas producen la destrucción extendida de los órganos hematopoyéticos y una leucoplasia que puede llegar hasta la desaparición de todos los leucocitos (con excepción de algu-

nos linfocitos); también disminuyen los glóbulos rojos y la hemoglobina, la presión sanguínea, la capacidad de coagulación (hemorragias de las mucosas, orinas y materias fecales sanguinolentas, etc.) (Gudzent, Lacassagne). Pero hay que hacer notar que la anemia es más tardía que la leucoplasia.

Petit, Marchand y Jaloustre (13), por su parte, comprobaron que con dosis semanales de 400 -- 600 microgramos (580 a 870 U. E. S.), repetidas cuatro o seis veces, se produce, en el hombre, una disminución de la cantidad de hematíes, y después de una leucocitosis, una leucopenia progresiva.

Cluzet y Chevallier (14) sometieron a varios cobayos a la inhalación continua de aire cargado de emanación de torio. Los elementos sanguíneos sufrieron modificaciones en su cantidad, modificaciones cuya media va a continuación:

	ANTES	FIN DEL 2° DIA	FIN DEL 5° DIA	FIN DEL 7° DIA
Hematíes	4.800.000	6.400.000	5.000.000	4.000.000
Leucocitos	6.500	20.100	6.400	2.500

Ya a las 24 horas de inhalación, los leucocitos se habían duplicado, quedando la cantidad de hematíes sensiblemente estacionaria; hacia el 2.° día, se observaba un máximo de leucocitos, mientras que los hematíes aumentaban sensiblemente. A partir del 2.° día, los leucocitos disminuyen continuamente, hasta llegar a un valor muy inferior a lo normal. Los glóbulos rojos, al contrario, después de una fase de excitación que duraba varios días, disminuían lentamente.

La fórmula leucocitaria sufre, así mismo, variaciones muy notables. A continuación va un ejemplo:

	<i>Antes</i>	<i>Al 4.° día</i>	<i>Al 6.° día</i>
Polinucleares neutrófilos . . .	55 %	71 %	88 %
"    eosinófilos . . .	7 %	6 %	2 %
Mononucleares grandes . . .	13 %	9 %	5 %
Linfocitos . . . . .	23 %	11 %	2 %
For. de transición . . . . .	2 %	3 %	3 %

Se observa una polinucleosis bastante acentuada, la que también fué determinada por Teissier y Rebattu (15). Ahora, y si

por simple curiosidad, trazamos con los datos que tenemos a la vista, la "línea de resistencia" de Sondern, veremos que el pronóstico reservado a los animales sometidos a la experiencia, era grave. Efectivamente, todos los cobayos murieron al 8.º día de la experiencia; la autopsia demostraba una congestión intensa del hígado, de la médula ósea y del pulmón, con varios infartos diseminados en la masa pulmonar.

Retenido en el interior de las células que lo han captado, el radio-elemento continúa emitiendo su irradiación. Provoca alteraciones de estas células mismas y de aquellas inmediatamente vecinas. Las lesiones varían según el grado de radiosensibilidad de las células alcanzadas, terminando frecuentemente con la muerte de ellas.

El epitelio de los tubos contorneados se destruye en parte por la inyección de una dosis fuerte de polonio (Lacassagne); el animal muere en 4 o 5 días por nefritis aguda. Con dosis algo inferiores, se pueden determinar lesiones tardías de nefritis crónica.

Las dosis fuertes producen también, como lesión visceral, una destrucción parcial característica de la cápsula suprarrenal en su sustancia cortical, pronunciándose sobre todo en las células del retículo.

Siempre con relación a estas dosis, dice Gudzent: "Muy extraña es la reacción del cuerpo animal frente a las inyecciones muchas veces repetidas, en intervalos breves, de dosis que no ocasionan un perjuicio grave. Los tumores soportan, en este caso, cantidades notablemente grandes de torio X; no se produce ni leucoplasia, ni anemia; tampoco pérdida de peso, hasta que la muerte se presenta bastante espontáneamente.

En estos animales, la médula ósea se encontraba casi siempre invariada y solamente el bazo demostró los perjuicios conocidos. Hay que suponer que, en este caso, los procesos de regeneración de la médula ósea equivalían, en una cierta manera, a los procesos de destrucción, hasta que sobreviene la muerte del animal *por otros perjuicios*". Esos *perjuicios* son puntualizados en otro lugar, pues dice: "Podemos imaginarnos que por la ionización y disociación de la materia, el efecto final de la radiación ha sido provocar modificaciones físicas y químicas en la célula, en primer lugar en el núcleo celular, que son las causas de los fenómenos descriptos. Pero a pe-

sar de todas las teorías hasta ahora presentadas, queda siempre en la obscuridad de qué clase son esas finas modificaciones.”

Estas palabras merecen un pequeño comentario; pues si bien desconocida la naturaleza íntima de las modificaciones físico-químicas del núcleo celular, queda en pié, con todos los caracteres de una adquisición, el conocimiento exacto de las consecuencias de esas modificaciones. Hay un estímulo a la proliferación activa de los tejidos hematopoyéticos (especialmente en lo que se refiere a los leucocitos) hasta alcanzar cifras asombrosas, en el organismo sano. En el enfermo (leucemia) no se nota aumento. Sigue luego una nucleolisis notablemente intensa, que puede llegar hasta hacer desaparecer los leucocitos del torrente circulatorio, desaparición que concuerda con un aumento extraordinario de las purinas urinarias (purinopoyesis). Los *perjuicios* que menciona el autor citado, serían el *agotamiento* de la reserva o vitalidad celular, o capacidad de actividad vital.

#### IV

##### *Eliminación*

Los animales que han recibido una inyección de radón, respirando al aire libre, eliminan totalmente el gas radioactivo en cinco o seis horas, a lo más, por el pulmón.

Para el polonio, el principal órgano de eliminación es el riñón, y es a través de las células de los tubos contorneados que se produce el pasaje del cuerpo radioactivo de la sangre a la orina (Lacassagne). Las orinas son radioactivas seis meses después de la inyección. (16).

En segundo lugar, se coloca al intestino, el que a su vez recibe el polonio por intermedio de la bilis. Se deben también citar las glándulas salivares y la piel (Lacassagne). El radium y el torio X se eliminan principalmente por el intestino, y en segundo lugar por el riñón (Gudzent).

La permanencia de los elementos radioactivos depende, pues, de dos factores: de la rapidez de eliminación y de la rapidez de su transformación. Según el material y la técnica, el cuerpo inyectado o sus sub-productos pueden encontrarse en los tejidos hasta un año y medio después. (17).

## V

*Resultados terapéuticos obtenidos*

La acción de los cuerpos radioactivos ha sido ensayada para casi todas las enfermedades, tanto locales como generales. Los resultados, como veremos enseguida, han sido variados y sobre todo, muy inconstantes, excepción hecha de la gota, en donde los resultados son sencillamente sorprendentes.

## CÁNCER

Por ningún método ni técnica (nos referimos a la curieterapia interna por soluciones inyectables o emanación) se obtuvieron resultados curativos.

Lacassagne explica este resultado recordando que el polonio (elemento con el que hizo sus experiencias) se fija en el tejido canceroso en proporción muy inferior a la de los demás tejidos.

## LEUCEMIAS

En esta afección, los resultados han sido variados. Son numerosos los casos de mejorías, pero no se conocen curaciones completas.

Los resultados mediocres obtenidos aquí se explicarían —en nuestra opinión— teniendo en cuenta que a la super-producción (verdadera super-producción neoplásica) de los órganos leucopoyéticos, motivada por agentes hasta ahora desconocidos, agregamos la excitación provocada por los elementos radioactivos (que felizmente, en estos casos patológicos, es poco visible) seguida por la acción leucolítica plenamente comprobada. La destrucción leucocitaria es un hecho; pero no por eso se ataca el mal en su raíz. No solamente se corrigen los efectos y no las causas, sino que hasta se corre el peligro de agotar la vitalidad de los órganos hematopoyéticos.

## ANEMIAS

Podría repetirse lo dicho con respecto a las leucemias.

#### ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Aquí han fracasado casi todos los ensayos.

#### TUBERCULOSIS

En Mont - Doré se ensayó su cura por la emanación, abandonándose definitivamente los ensayos.

#### ESPASMOS DEL ÁRBOL RESPIRATORIO

Constituye la especialidad de Mont - Doré. Los resultados son bastante buenos, lo que por otra parte se explica si tenemos en cuenta que el asma y las neuro - artritis respiratorias se consideran distrofias endócrinas. Y ya hemos visto que el elemento radio - activo se fija en casi todas las glándulas endócrinas, restableciendo el equilibrio de las mismas.

#### REUMATISMO ARTICULAR AGUDO

Resultados mediocres, inconstantes, y a veces nulos.

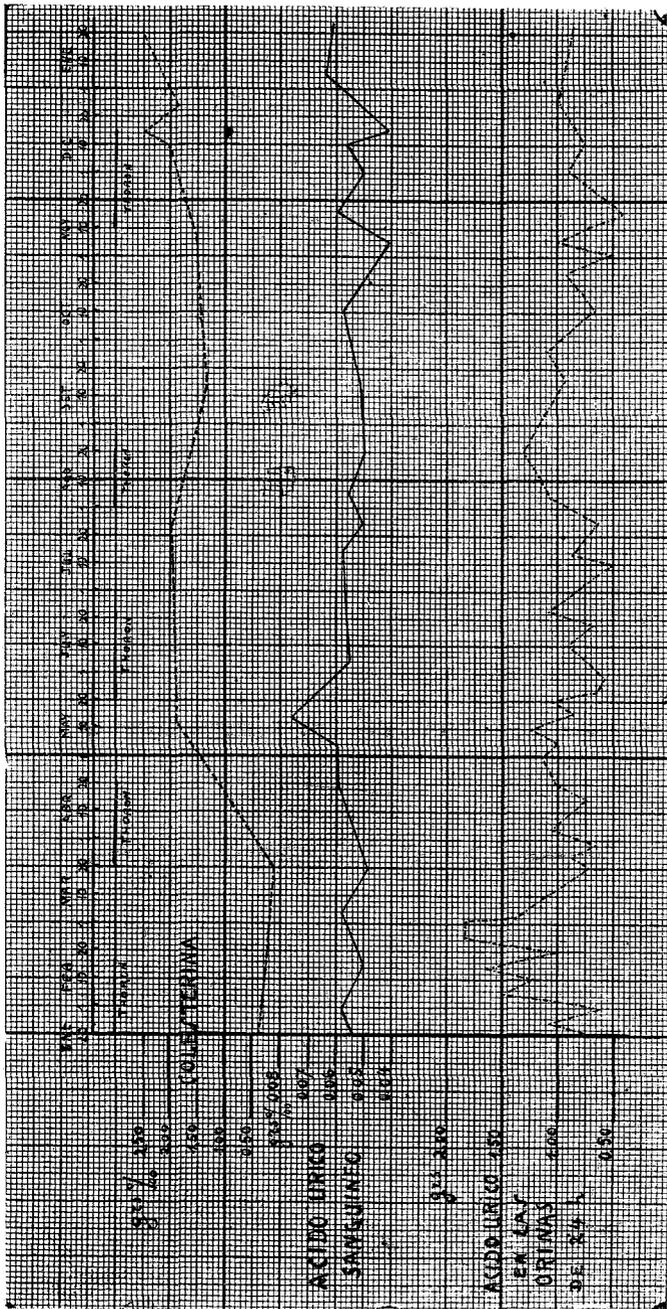
#### GOTA

En esta afección, todos los autores están de acuerdo en proclamar los inmejorables resultados obtenidos. “Pero — dice Lacas-sangne— el mecanismo de acción queda obscuro, y en consecuencia discutido.”

El mecanismo de acción en los casos de gota —a nuestro entender— no es otro que la reactivación de las funciones diastásicas.

Fuera de los accesos, en los gotosos sustraídos a la intervención de las purinas alimenticias, el ácido úrico endógeno llega apenas al nivel de una excreción reducida, y hasta inferior a la normal. La eliminación del ácido úrico exógeno presenta, también, variaciones irregulares. Mientras que el sujeto sano devuelve al estado de ácido úrico alrededor del 50 % de las purinas que recibe, el gotoso no devuelve más que el 23 al 25 %. La eliminación es lenta, irregular y a veces mínima.

Ese ácido úrico que falta, *no se encuentra en la sangre*. A propósito de esta afirmación, debémos citar el trabajo de Cluzet, Piery, Chevallier y Dubost (18). Dichos autores trataron un en-



fermo durante más de un año con emanación de torio (torón) en inhalaciones, comprobando un gran aumento de la eliminación de ácido úrico, un aumento de la proporción de colessterina en la sangre y una *disminución* del ácido úrico sanguíneo. Presentan el gráfico que reproducimos, en el que puede verse que:

1°) La cantidad de ácido úrico sanguíneo ha sufrido, es verdad, variaciones importantes; pero ha oscilado siempre dentro de los mismos límites, para terminar, al final del tratamiento, siendo un poco mayor que al comienzo. No ha disminuido, pues, la concentración del ácido úrico sanguíneo.

2°) La tasa de colessterina ha aumentado progresivamente hasta el último día.

3°) La cantidad de ácido úrico eliminado por las orinas durante cada 24 horas, debe interpretarse en otra forma. Aquí vemos que se han producido verdaderas descargas de ácido úrico, correspondiendo las más importantes al comienzo del tratamiento. En efecto, dicen los propios autores: "Nuestro enfermo, sometido durante todo el año pasado a un régimen de alimentación uniforme, presentaba, antes del tratamiento, una eliminación del ácido úrico por 24 horas que variaba de 0.50 a 0.60. Considerando las dos primeras curas, observamos un aumento enorme de la excreción del ácido úrico, que llega hasta 1.75 por 24 horas. Esta eliminación, por otra parte, no es continua, sino que procede por descargas sucesivas."

También se sabe que, mientras los alimentos ricos en purinas provocan en el sano un aumento temporario del ácido úrico sanguíneo, nada de parecido se encuentra en los gotosos, lo que parecería indicar que el ácido úrico se acumula en los tejidos.

Para Le Breton y Schaeffer (19), la presencia del ácido úrico en los tejidos no está comprobada. Efectivamente, Stadhagen (1887) no encontró ácido úrico en los extractos de órganos normales frescos; pero en el hígado y el bazo encontró xantina e hipoxantina.

Para Brugsch y Schittenhelm (20) el ácido úrico existe en el hígado y el riñón, mientras que V. Scaffidi (21) no lo encontró en el corazón ni en los músculos estriados o lisos del buey.

Goto (22) habría demostrado que los ácidos úrico y nucleínico forman combinaciones entre sí y en las cuales el ácido úrico

no es precipitado ni por los ácidos ni por el reactivo argéntico-magnésico.

Por su parte, Steudel y Suzuki (23) han buscado el ácido úrico en los extractos de órganos, por el reactivo de Folin. Han encontrado una sustancia que se colorea por el ácido fosfotúngstico, que da la reacción de la murexida pero que, según ellos, no sería, sin embargo, el ácido úrico.

Completamente de acuerdo con estas conclusiones, Weill y Guillaumin (24) casi en la misma fecha han llegado a la noción de que, con el nombre de ácido úrico total, se comprendían dos estados diferentes de este cuerpo: 1°, la forma salificable (ácido libre y urato ácido de sodio); y 2°, la forma mucho más compleja, de combinaciones orgánicas que no presentan más que una parte de las reacciones del ácido úrico y constituidas por su unión con restos más o menos simplificados de los núcleo-proteidos originarios. Estos compuestos se formarían en el seno de la complicada molécula de las núcleo-albúminas y no simplificándose más; existen en el glóbulo sanguíneo, mientras que el ácido úrico salificable domina en el plasma. Para los mismos autores, hay aun otra forma de combinación, también de origen nucleínico, pero inaccesible a todas las reacciones del ácido úrico: serían compuestos uricógenos, representando una especie de ácido úrico en potencia.

Gracias a las investigaciones de Chauffard, Brodin y Grigaut (25) sabemos que la proporción de ácido úrico es normalmente mayor en los glóbulos rojos que en el plasma: llega de 0.20 a 0.25 en lugar de 0.04 a 0.05 grs. Estos mismos autores opinan que, en el gotoso, el ácido úrico que se retiene es el que reviste la forma poco difusible de combinación orgánica.

Volviendo a Weill y Guillaumin diremos, con ellos, que el exceso de ácido úrico plasmático es, en el gotoso, relativamente moderado, y sólo por excepción alcanza al doble del valor normal. Aún más: el aumento del ácido úrico plasmático no se observa más que de un modo muy inconstante. Este es, justamente, el ácido úrico libre, o salificable, el único que se pone en evidencia por los métodos corrientes de investigación del laboratorio. (Por eso decíamos más arriba que el ácido úrico que no se elimina no se encuentra en la sangre, por lo menos al estado de ácido úrico libre). En

cambio, se observa constantemente el aumento del ácido úrico combinado-orgánico contenido en los glóbulos rojos.

Relacionando estos hechos con las conclusiones de los trabajos de Goto y de Steudel y Suzuki, cabría suponer que, así como el ácido úrico en combinación orgánica se disimula y almacena en los glóbulos rojos, sin eliminarse, de la misma manera y bajo un estado de combinación parecida se disimula y acumula en los demás tejidos hasta que un acceso (crisis) lo libera y lo hace aparecer cerca de las articulaciones al estado de tofos, en las vías urinarias bajo la forma de concreciones y en la orina, en la forma conocida de ácido libre y uratos.

Bechhold (26) opina, efectivamente, que la gota se debe a una retención renal y a una fijación en los tejidos, del exceso de ácido úrico. En su interesante trabajo ha llegado a conclusiones no menos interesantes. Según él, el ácido úrico pasaría, en la sangre de los gotosos, del estado de dispersión molecular al estado coloidal de dispersión micelar. Ese pasaje explicaría la imposibilidad para estos coloides, recientemente formados, de franquear el filtro renal, ya que el tamaño de las micelas sobrepasa en mucho las dimensiones de los poros de la membrana.

Bechhold ha experimentado también la acción de la emanación de radio sobre los uratos y el ácido úrico; estas experiencias han demostrado que no tienen ningún efecto sobre el ácido úrico o los uratos ya precipitados (*in vitro*) pero pueden muy bien impedir la precipitación del ácido úrico disuelto (factor terapéutico) facilitando así su eliminación.

Por otra parte, ya hemos visto que, tanto la emanación como los demás cuerpos radioactivos gozan de un gran poder catalítico de reactivación de las diastasas. Y si recordamos que la propia destrucción del ácido úrico ya formado (uricolisis) función normal del organismo —como lo han demostrado Schittenhelm y Schmid, y su transformación probable en úrea, es el resultado de acciones diastásicas, concederemos a esta reactivación su justo valor. Pues gracias a ella se sustraen a los tejidos los depósitos de purinas, en virtud de transformaciones sucesivas hasta terminar en compuestos fácilmente eliminables y al estado de dispersión molecular (ácido úrico, úrea). Y también son las diastasas las que *solubilizan* materialmente los tofos de ácido úrico puro (uricolisis)

facilitando su eliminación. En el trabajo ya citado, Piery, Cluzet, Chevallier y Dubost presentan dos radiografías, correspondientes a la mano derecha del paciente, antes y después del tratamiento. Las descargas sucesivas de ácido úrico por el riñón no pueden interpretarse más que de esa manera: es el ácido úrico de los tofos y de los tejidos, el que se ha eliminado. La sangre conserva, más o menos, la misma proporción.

#### BIBLIOGRAFIA

1. — Achard y Weill. Le sang et les organes hematopoiétiques du lapin après les injections intraveineuses d'argent colloidal. *Archives de Médecine ex. et d'Anat. path.*, num. 3, 1907.
2. — Achard y Ramond. Le sang et les organes hematopoiétiques du lapin après les injections de selenium colloidal. *Idem*, N° 6, 1912.
3. — Grenet y Drouni. El Geodyl.
4. — Javillier y Allaire. Sur l'existence d'un indice du phosphore nucleique des tissus. *Bull. Soc. Chim. Biol. T.* 8, N° 8, 1926.
5. — M. y Mme. Enselme. Contribution a l'étude des formes organiques du phosphore dans les neoplasmes. *Idem*, T. 9, N° 9, 1927.
6. — M. y Mme. J. Enselme. *Loc. cit.*, pág. 1024.
7. — Kotzareff y Weill. El tratamiento del cáncer por medio de inyecciones de sustancias radium - coloidales. *Rev. Prac. de Radium*. T. 1, N° 1, 1926.
8. — Henri y Mayer. *C. R. Soc. Biol.* 13 de feb. y 3 de julio, 1924.
9. — Gudzent. Sobre la conducta farmacológica y biológica de sustancias radioactivas. *Rev. Prac. de Radium*. T. 2, N° 1, 1927.
10. — Cluzet y Chevallier. Las inhalaciones de emanación del Torio, *Idem*. T. 1, N° 3, 1926.

11. — Grigaut, Bricout y Schneider. Les variations sanguines de la cholesterine, de l'urée et de l'acide urique sous l'influence de la cure hidromineral de Contrexeville. *La Presse Medicale*, Junio de 1921.
12. — Cluzet, Piery, Chevallier y Dubost. Modificaciones de la colessterinemia y de la excreción úrica en un gotoso. *Rev. Prac. de Radium*. T. 1, N° 7, 1926.
13. — Petit, Marchand y Jaloustre. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 5 - XII - 21.
14. — Cluzet y Chevallier, *loc. cit.*
15. — Teisseier, Rebattu, Sarvonat y Richard. Le radium et son emanation. *Jour. Med. Franc.* 15 - VI - 1913.
16. — Dominici, Jaboin y Petit. *C. R. Acad. des Sciences*, 14 de marzo de 1910.
17. — Dominici y Faure-Beaulieu. *C. R. de la Soc. de Biol.* 8 de Enero de 1910.
18. — Cluzet, Piery, Chevallier y Dubost, *loc. cit.*
19. — Le Breton y Schaeffer. Variations biochimiques du rapport nucleo - plasmático. Masson, París, 1923.
20. — Brugsch y Schittenhelm. Zur Stoffwechselfathologie der Gicht. *Zeit fur Experim. Pathol.*, T. 4, pag. 532, 1907.
21. — Scaffidi V. Untersuchungen uber den Purinstoff. etc. etc. *Biochem. Zeitschr.* T. 25, pag. 296, 1910.
22. — Goto, citado por Hugoumenq, *Precis de Chim. Physiol. et Path.* Doin et Fils, París, 1912.
23. — Steudel y Suzuki. *Zeit. fur Phys. Chem.*, T. 119, pág. 66, 1922.
24. — Weill y Guillaumin. "Las diferentes formas de los compuestos úricos sanguíneos". *París Medical*, 30 - XII - 22; y "La sangre de los gotosos". *Jour. Med. Franc.*, Junio, 1924.
25. — Chaffard, Brodin y Grigaut. A propósito de algunos caracteres biológicos del ácido úrico. *Soc. de Biolog.* 25 - X - 24.
26. — Beechhold. *Die Kolloide in biologie und Medizin.* Leipzig, 1920.

SIMÓN LIBEDINSKY

Adscripto a la cátedra de Química Biológica (Univers. de Córdoba)  
Jefe del Laboratorio del Hospital Iturraspe (San Francisco)