

## ACCION DEL TELECOBALTO 60 SOBRE LA QUINESIA VESICAL (EXPERIMENTAL)

---

Por los Dres. A. TRABUCCO, F. MARQUEZ y B. OTAMENDI

Con el fin de estudiar las reacciones de la quinesia vesical en distintas épocas después de la irradiación, tanto inmediatas como mediatas y a distancia decidimos emprender un estudio experimental en ratas, sometiénolas a irradiaciones ionizantes tanto en la vejiga, como en su alrededor y ejecutar las pruebas necesarias para evidenciar las modificaciones de las reacciones musculares normales, si es que las hubiera; este trabajo nos podrá servir también para observar el comportamiento de los tejidos mediante el estudio anatopatológico y establecer también las relaciones probables entre reacciones de movimiento y alteraciones de estructura histológico del órgano.

Se objetará tal vez que nos salimos del tema humano, porque las irradiaciones en animal tan pequeño como la rata, podrían interesar una gran extensión de organismo y producir lesiones múltiples que afectarían órganos y sistemas, e incluido podría lesionar directamente a la vejiga, sin embargo no creemos que sea así, porque cuando veamos la técnica empleada nos daremos cuenta de que el campo de ionizaciones ha sido muy reducido con respecto al organismo total y que la acción de los rayos no está precisamente dirigida a la vejiga sino más bien ya sea anterior o posterior y siendo el medio radiante empleado el Telecobalto que nos da una precisión de campo que puede ser perfectamente limitada y controlable.

*Técnica animal de experimento:* Se utilizaron ratas blancas cedidas gentilmente por el Profesor de la Cátedra de Fisiología de Buenos Aires, Dr. Foglia, a quien agradecemos sinceramente. Estas ratas están en muy buen estado de nutrición, son vivaces y sanas y pertenecen a una cepa muy estable. Se han elegido machos y hembras prácticamente en partes iguales y el peso ha oscilado entre 140 y 180 gramos por animal.

*Irradiaciones:* Se han utilizado para las radiaciones ionizantes el telecobalto radioactivo de la Bomba irradiante perteneciente al Dr. Noguera y asociados, a quienes agradecemos su cooperación y espíritu científico. Se ha elegido después de algunos tanteos la dosis de 900 u.r. aplicadas a pocos milímetros de la piel de la rata. Esta dosis está dividida en 300 u.r. diarios durante 3 días. Se ha ensayado más dosis así como días repetidos, pero fueron muy tóxicas para los animales no soportando éstos su acción.

*Estudio de la reacción:* De acuerdo al régimen que describiremos enseguida, 4 animales, 2 machos y 2 hembras más 2 testigos 1 macho y 1 hembra, fueron sacrificados sucesivamente bajo narcosis etérea. En plena narcosis se extrajeron sus respectivas vejigas. Para estudiar la contracción muscular se han colocado una irradiada y una testigo dentro de Tyrode a 36°8. Una extremidad de la

vejiga fija en el fondo del tubo de experimento y otra unida a una aguja registradora, que graba las variaciones en un quimógrafo común a la velocidad de un centímetro por minuto. El medio se oxigenó con oxígeno medicinal, la temperatura se mantiene constante a baño maría.

Las reacciones se han obtenido con medidores químicos, utilizando Acetilcolina 0g10, Adrenalina 0g001 y Prostigmin 0g0005, disueltas independientemente en el medio y después de lavar cuidadosamente las piezas al terminar cada experimento. Como se verá más adelante se han efectuado algunas variantes aclaratorias utilizando atropina al final del experimento o aplicando Curare por inyección antes de sacrificar al animal o directamente en el medio antes de agregar los modificadores químicos. Los animales han sido estudiados siguiendo una cronología determinada de manera que se sacrificaron a las 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 3 días, 6 días, 15 días, 1 mes, 3 meses, 6 y 8 meses, estos últimos aproximadamente.

*Estudio anatomopatológico:* Para el estudio anatomopatológico, las vejigas extraídas fueron colocadas en formol y en licor picroacético de Bouin siguiendo los métodos habituales de fijación, aclaramiento, inclusión y montaje, y coloreados sistemáticamente con Hematoxilina-Eosina, Tricómico de Masson, Mc Manus, coloraciones argénticas de Rio Hortega y coloración para fibras nerviosas de Rio Hortega con viraje de oro.

Cada período de estudio de la quinesia corresponde también a un examen anatomopatológico, de manera que en cada variación en el movimiento y reacción muscular, puedan verse, si las hubiera, las modificaciones de estructura de los elementos constitutivos de la vejiga.

*Resultados:* Como dijimos más arriba, se han estudiado la contracción vesical y las modificaciones anatomopatológicas de la vejiga de ratas sometidas a un total de 900 u.r. en tres días, sacrificándolas a distintas horas, días y meses de terminado el tratamiento.

Analizaremos los resultados de acuerdo al orden cronológico.

*1° grupo.* — Lote A: Animales irradiados con 900 u.r. el día 3 de septiembre de 1959 y sacrificados a las 7 horas.

En líneas generales no hay signos físicos exteriores de haber soportado tal agresión, salvo el pelo que no está tan brillante y vivo como el de los testigos. Abiertos el abdomen y el tórax, no hay congestión ni hiperemia de las vísceras tóraco-abdominales; el estómago y los intestinos se encuentran llenos.

Puestas las vejigas en un baño de Tyrode a 37° con otra de una rata testigo de la misma nidada, observamos lo siguiente: (Fig. 1)

Agregado al medio acetilcolina 0.01 gr se produce contracción violenta en ambas vejigas, tanto en la irradiada, como en la testigo con ascenso prácticamente vertical, luego se hace una baja en crisis hasta la 1/3 parte de la altura de contracción, estableciéndose luego una curva suavemente descendente y que se estaciona en horizontal casi inmediatamente. En dicha curva existen pequeñas contracciones irregulares de escasa altura y sin ritmo particular.

Se lava el medio y cuando la vejiga se estaciona en su tono propio, se inyecta en el medio adrenalina 0.001 gr que no modifica para nada el gráfico.

Se lava el medio y estabilizadas las vejigas se inyecta en el baño Prostigmin 0.0005 gr que produce una curiosa contracción, no tan violenta como con la de la acetilcolina pero haciendo una curva poco común. *Se observa sin embargo que la altura de contracción de la rata irradiada es sensiblemente mayor que la de la testigo.*

Una dosis de 0.001 g. de atropina puesta sin cambiar el medio, por lo tanto sin lavar los órganos, relaja a ambas vejigas.

*Anatomía patológica:* Lote A. — Preparaciones 886 (testigo) 885, 882 y 883 pertenecientes a ratas irradiadas con la dosis ya descrita y sacrificadas a las 7 horas de terminado el tratamiento.

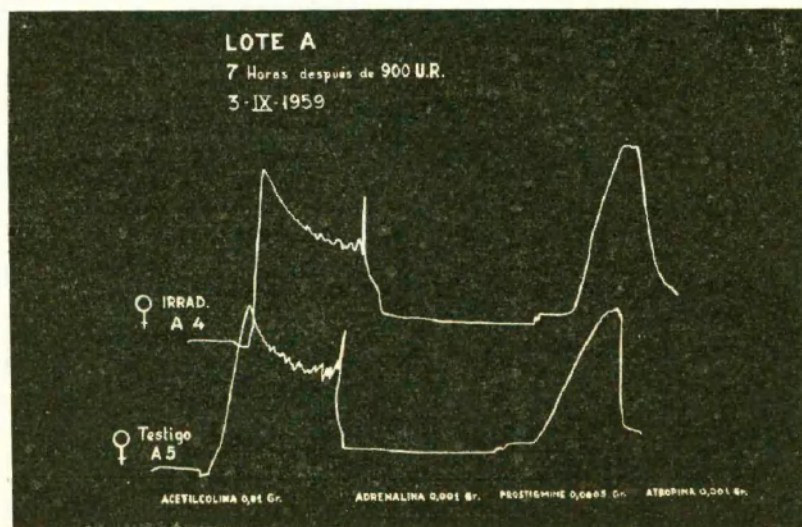


Figura 1. — A las 7 horas después de irradiado, comienza el músculo vesical a manifestar una mayor irritabilidad que normalmente.

En las vejigas de los animales irradiados, se nota en forma evidente una tendencia a la individualización y descamación de las células gigantes y tapi-zantes internas del epitelio vesical, especialmente con la coloración Hematoxi-

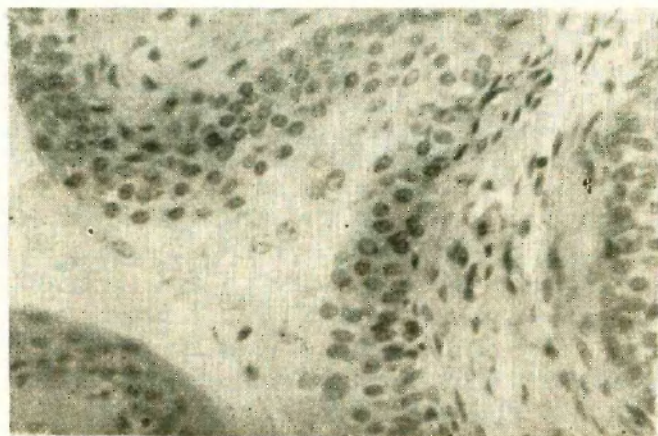


Figura 2. — A las 7 horas después de irradiado, comienza a descamar la capa superficial tapi-zante interna de la mucosa vesical.

lina-Eosina. (Fig. 2) Parecería haber también una distinta orientación en las células epiteliales de las capas basal y media, con tendencia a la colocación vertical de sus núcleos, en lugar de la horizontal que normalmente tienen.

En las paredes musculares y en el tejido de sosten subepitelial no se nota nada de particular, salvo en los nervios los filetes nerviosos y pequeños ganglios donde se ve a la coloración tricrómica, una tendencia al edema perineural y periganglionar, con ligera tumefacción de los troncos nerviosos.

En las impregnaciones argénticas para retículo y fibras nerviosas, no se percibe ningún elemento digno de mención.

Llama la atención el enorme aumento de la medular de la suprarrenal.

*Comentario:* Reacción contráctil mayor en la irradiada que en la testigo, cuando se ha bañado en un medio de Prostigmin.

2° Grupo. — Lote B: Ratas hembras de alrededor de 160 g. de peso, sometidas a 900 u.r. el día 3 de septiembre de 1959, se sacrifican con éter, para un estudio, a las 12 horas justas de la última irradiación.

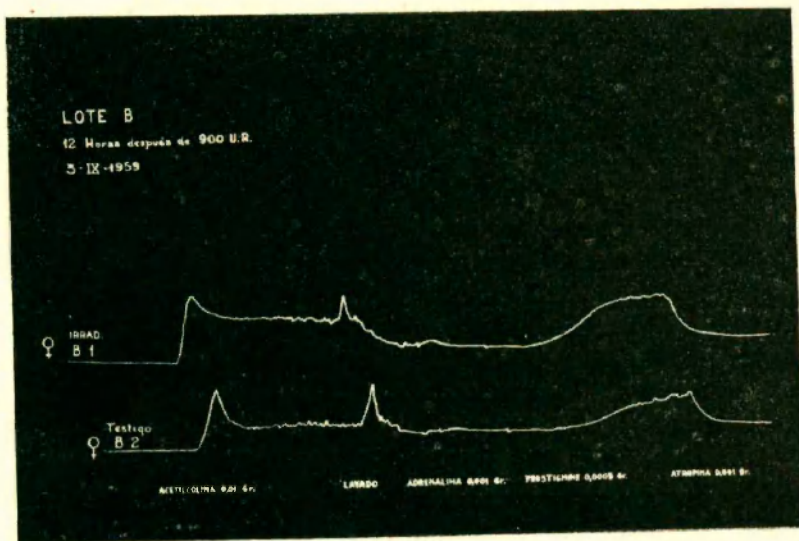


Figura 3.— A las 12 horas de irradiado, la contracción vesical a los estímulos químicos es evidentemente mayor que la de los animales testigos.

Se colocan en Tyrode a 37°, oxigenando 2 vejigas, una irradiada y otra testigo dando los siguientes resultados: (Fig. 3)

Ambas vejigas hacen contracción violenta al inyectársele al medio de trabajo acetilcolina 0.01 g., pero en la irradiada la subida es un poco mayor y el descenso bastante menor y más sostenido que en la testigo. Efectivamente, en la irradiada apenas desciende 1/5 de la contracción de subida y luego se establece casi en meseta; en la testigo, en cambio, el descenso llega casi a la mitad de la línea de subida para luego mantenerse también en meseta.

Se lava el medio observándose un fenómeno poco común y es la contracción de las vejigas en el momento de vaciar el recipiente.

Establecida la línea de reposo se inyecta al medio Adrenalina 0.001 y observándose una ligera reacción en la musculatura con muy leve contracción seguida rápidamente de relajamiento a tono normal.

Lavado el medio se inyecta en él Prostigmin 0.0005 g. y se observa contracción vesical, al comienzo lentamente para ir progresivamente acentuándose estando a los 2 minutos constituida en meseta. La línea de contractura muestra,

en la iniciación, pequenísimas contracciones apenas visibles a simple vista, pero lares. Es de observar que la *reacción contractural provocada por el Prostigmin* en la meseta estas contracciones son más marcadas y en forma de ondas irregu- en la vejiga de la rata irradiada, es evidentemente mayor casi en 1 cm que la que se provocó en la testigo. Sin lavar el medio se inyectó Atropina 0.001 y ambas vejigas se relajaron a la línea de tono inicial.

*Anatomía patológica:* Lote B. — Ratas sacrificadas a las 12 horas después del tratamiento con cobalto. Preparados 887, 888 (testigo) y 889.

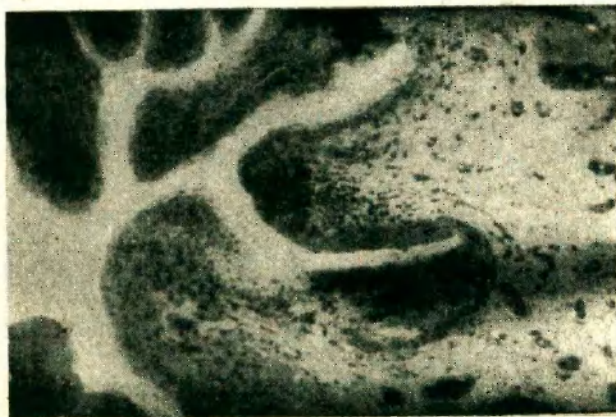


Figura 4. — La patología de la vejiga se manifiesta con edema submucoso y algunos focos de infiltración submucosa.



Figura 5. — Ya a las 12 horas de irradiado se produce edema en las formaciones nerviosas de la vejiga.



Figura 6. — A las 12 horas de irradiada la vejiga, suelen presentarse algunos filetes, al parecer nerviosos, más evidentes que lo normal.

En estas preparaciones se acentúan las alteraciones del epitelio, existiendo más individualización y descamación de las células gigantes tapizantes internas, y se agrega un comienzo de edema en el tejido celular submucoso, con tendencia a aislar las células elásticas subepiteliales del resto del corión mucoso; este edema tiene cierto aspecto proteinoide, coloreándose en un tono rosado con la luchsina del tricrómico de Masson. Existen algunos focos submucosos de infiltración linfocitaria. (Fig. 4)

Se puede observar también una franca tendencia al edema de la adventicia vesical, que engloba a los nervios, filetes nerviosos y pequeños ganglios.

Esto es más evidente que en los preparados correspondientes a las ratas sacrificadas a las 7 horas. (Fig. 5)

Con respecto a las fibras musculares, no alcanzamos a descubrir alteraciones patológicas que sean dignas de mención.

En las preparaciones hechas con impregnaciones argénticas parece observarse una red de fibras nerviosas que rodean, en forma caprichosa, a los haces musculares. (Fig. 6) Estas fibras tienen la misma estructura óptica que los filotes nerviosos constituyentes de los nervios periféricos.

*Comentario:* A las 12 horas la vejiga de la rata tratada reveló una contracción mayor en intensidad y bien evidente cuando se la bañó en un medio con Prostigmin. Esta reacción es más marcada que en la etapa anterior, de las 7 horas. La reacción de contracción con el mediador Acetilcolina, comienza a verse un poco más fuerte en la irradiada que en la testigo. Hay también respuesta a la Adrenalina, de ligerísima variación, con mayor contracción en la irradiación que en la testigo.

3º Grupo. — Lote C: El día 4 de septiembre de 1959 se someten a experimento el lote de ratas irradiadas con 900 u.r., sacrificando los animales 24 horas exactas después de la última irradiación. Los resultados son los siguientes:

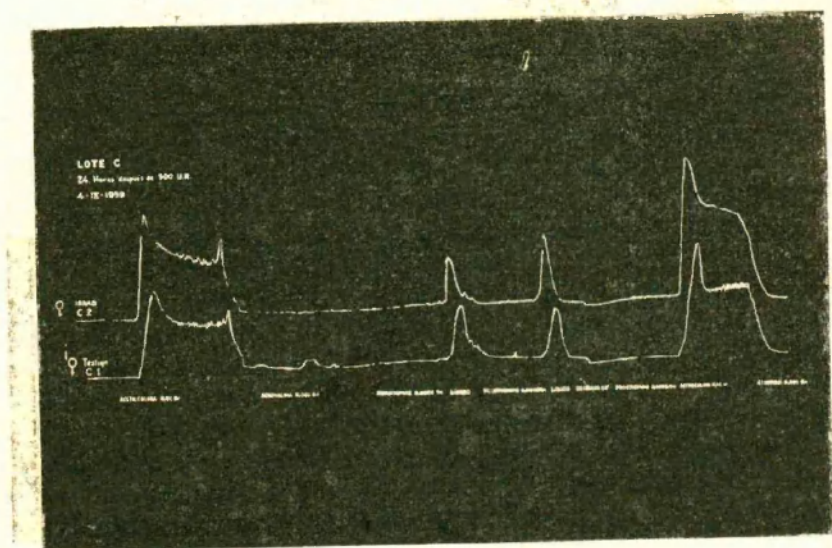


Figura 7. — A las 24 de horas de irradiación. Es mayor aún la irritabilidad de la vejiga.

Colocadas en vejiga irradiada y otra testigo en Tyrode a 37° y estabilizadas en el medio en su tono muscular de reposo, se inyecta en el baño Acetilcolina 0.01 gm. Se produce en forma inmediata una contracción violenta, *mucho más rápido en la rata irradiada que en la testigo, siendo además la contracción mayor también en la irradiada*, métricamente la irradiada tiene 6.50 cm. y la testigo 5 cm., luego y en forma casi inmediata hay una bajada en crisis de aproximadamente 1/3 de la línea de contracción, estableciéndose enseguida una meseta ligeramente descendente pero con pequeñas contracciones irregulares, hasta que se vacía el medio para ser lavado.

El lavado provoca una contracción cayendo inmediatamente la línea hasta la relajación tónica completa inicial.

Se inyecta adrenalina 0.001 g en el medio que da una pequeña contracción en la testigo; la irradiada no se mueve.

Se leva el medio y se le inyecta por 2 veces Prostigmin 0.0005 g no obteniendo respuesta alguna; pero al ser lavado el medio se produce una marcada contracción tal vez más acentuada en la testigo que en la irradiada; contracción que baja al insistir en el lavado.

Se inyecta nuevamente Prostigmin sin obtener respuesta. Se vuelve a repetir el lavado produciéndose nuevamente contracción de ambas vejigas esta vez al parecer mayor en la irradiada; se insiste con el lavado, se estabilizan las vejigas y se procede a un reposo de 10'.

Después del reposo se inyecta nuevamente Prostigmin, obteniéndose una leve respuesta en curva ascendente *más marcada en la vejiga de la rata irradiada, con contracciones pequeñas y muy seguidas, también más acentuadas en la vejiga del animal irradiado.*

Con el fin de ver si se produce una acción sinérgica con acetilcolina, sin lavar el medio, se le agrega al mismo acetilcolina 0.01 g, produciéndose inmediatamente una marcadísima contracción en ambas vejigas, *pero siempre mu-*

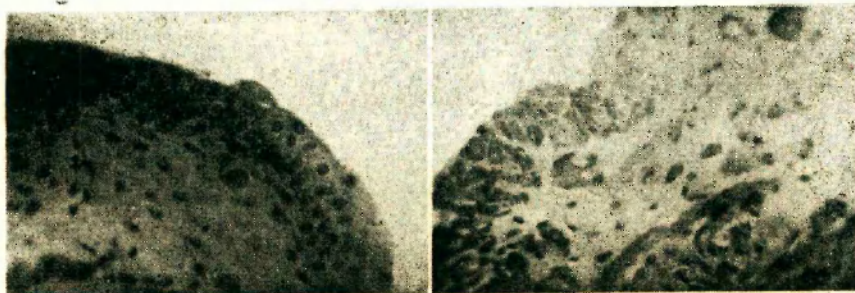


Figura 8.— A las 24 horas de irradiada, desaparición de las células tapizantes internas y comienzo de la alteración del epitelio.

Figura 9.— Pared de la vejiga de un animal después de las 24 horas de la irradiación. Presenta edema intersticial perineural.

*cho mayor en la irradiada que en la testigo.* Se observan también contracciones de escasa altura bastante rítmicas en la vejiga testigo.

La atropina en el medio, sin lavar ni cambiar el baño inhibe inmediatamente ambas contracciones.

Anatomía patológica: Lote C - Preparaciones 891, 890 (testigo) y 892 correspondientes a ratas sacrificadas a las 24 horas después de la irradiación de cobalto.

Las lesiones epiteliales y subepiteliales son semejantes a las de las etapas anteriores, observándose, no obstante, una mayor tendencia al edema en el tejido de sostén. Este edema llega a invadir las zonas perineurales, englobando francamente a la fibra nerviosa que en cierto modo, se halla un poco disgregada por tejidos de reacción conjuntiva.

En la estructura muscular no se notan alteraciones microscópicamente visibles.

Se nota congestión en los pedículos vasculares de la vejiga, estando los vasos también ingurgitados.

*Comentario:* este experimento merece algunos comentarios porque nos ha desconcertado un poco. Seguimos aquí con la mayor respuesta en la contracción provocada en la vejiga de la rata irradiada; vuelve a repetirse la ligera contracción de la testigo ante la adrenalina. Pero no alcanzamos a compren-

der el motivo del silencio al Prostigmin, salvo que esta droga no se haya encontrado en buen estado en el momento, en este caso; pero que haya estado suficientemente activa para descargar el mediador acetilcolínico propio de la vejiga, al producirse el lavado, inhibiendo la colessterinasa local. Apoyaría de esta manera de pensar, la contracción supermarcada cuando se le ha inyectado acetilcolina en el medio que contenía ya Prostigmin de poco efecto.

4º Grupo - Lote 1. — Corresponde este experimento al grupo de ratas irradiadas con 900 u.r., que fueron examinadas y medidas a las 36 horas de finalizadas las irradiaciones. Las irradiaciones fueron efectuadas los días 30, 31 de mayo y 1º de abril de 1959 a razón de 300 u.r. por día.

En las observaciones generales antes de sacrificarlas, podemos decir que a las 24 y a las 48 horas las ratas presentaban signos marcados de enfermedad por rayos, estaban asténicas y su pelo sin brillo.

El día 3 de abril de 1959 se sacrifican 6 animales, 3 machos y 3 hembras irradiados y número igual de testigos. La observación de los órganos nos mostró una marcada vasodilatación con congestión marcada y cianosis que contrastaba con la normalidad de los testigos. El estómago de las irradiadas estaba vacío, en cambio en las testigo estaba lleno de comida.

Separadas las vejigas de los animales irradiados y testigos, se colocan en Tyrode a 37° para observar comparativamente las reacciones del grupo macho y las del grupo hembra, arrojando los siguientes resultados:

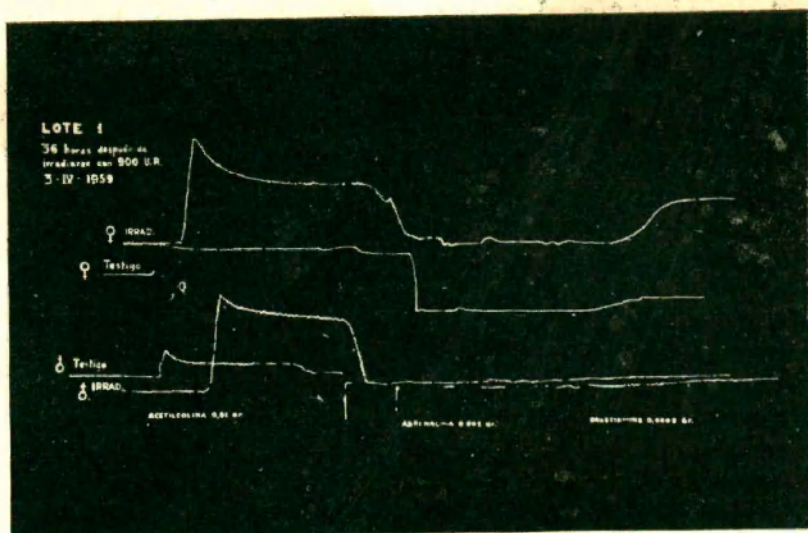


Figura 10. — A las 36 horas de irradiada, la respuesta de irritabilidad alcanza su máximo de acción.

Vejiga de macho irradiado y testigo: estabilizado el tono muscular se inyecta en el medio acetilcolina 0.01 g, produciéndose en forma inmediata una marcada contracción que se eleva verticalmente en ambas vejigas, *pero mucho más marcada en la rata irradiada que en la testigo*, siendo su contracción 2/3 partes más alta que en la testigo; luego de una pequeña baja inmediata se produce un mantenimiento de la contracción en forma de meseta con la particularidad de que se registran pequeñas contracciones irregulares pero cortas, más marcadas en la irradiada que en la testigo, durante todo el tiempo que duró la acción de la acetilcolina.



Lavada las piezas e inyectado adrenalina 0.001 g. en el medio, ésta no produce ninguna reacción.

Lavadas las vejigas se inyecta en el medio Prostigmin 0.0005 g, no obteniendo respuesta.

Se procede a medir simultáneamente dos vejigas pertenecientes a ratas hebras, una irradiada y otra testigo. Inyectado acetilcolina 0.01 g al medio, ai igual que en el experimento anterior, *se produce una violenta contracción tres veces mayor en la rata irradiada que en la testigo.* Luego se hace una pequeña caída en lisis y se establecen en meseta a un tercio aproximado de sus alturas de contracciones respectivas. En la meseta se produce el registro de pequeñas contracciones, evidentemente mayores en la irradiada.

Se cambia el medio, lavando los órganos y se inyecta al medio adrenalina 0.001 g, acusando ambas vejigas una pequeña contracción, que baja rápidamente al nivel que tenía la vejiga en su estado inicial. La contracción es ligeramente mayor en la irradiada.

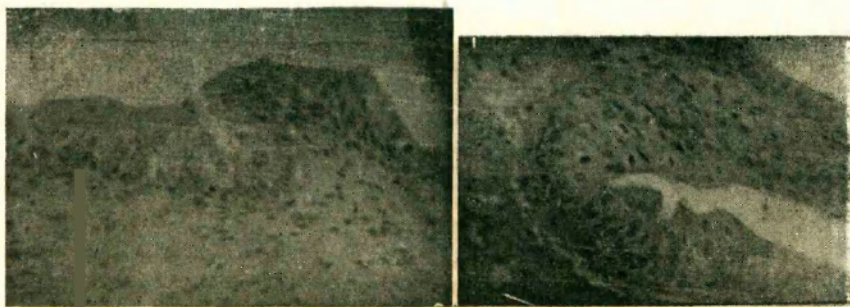


Figura 11. — A las 36 horas hay profundas alteraciones epiteliales con deformación de sus elementos constitutivos y presencia de células binucleadas.

Figura 12. — Estas alteraciones epiteliales pueden intercalarse con epitelio más o menos conservado.

Después de un prolijo lavado se inyectó al medio Prostigmin 0.0005 g, produciendo una contracción que tarda en iniciarse pero que se hace lentamente en forma ascendente, *mucho más marcada en la rata irradiada que en la testigo,* siendo también más evidente en la irradiada la pequeña contracción agregada en el trazo general de la gran contracción, por la droga en estudio.

Anatomía patológica: Lote 1 - Ratas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11. Sacrificadas a las 36 horas después de la última irradiación.

En las preparaciones correspondientes en las vejigas de ratas sacrificadas después de 36 horas se nota predominantemente una alteración muy marcada del epitelio vesical. Gran parte de las células tapizantes gigantes internas están descamadas. Hay gran variabilidad en la forma celular; algunos elementos son grandes y a núcleo muy aumentado de tamaño, claro e irregular. Estas células tienen protoplasmas claros.

Algunas células estan vacuolizadas y con núcleos picnóticos hiper cromáticos. Otros elementos están en cariorexis y cariolisis. Alternan estas alteraciones epiteliales con zonas de epitelio más o menos conservado.

Se observan también aisladas mitosis en el epitelio vesical.

El edema submucoso es muy marcado; la capa conjuntiva elástica, bien neta en las vejigas normales, se confunde aquí con el ambiente general.

Hay movilización histiocitaria en la submucosa y en todo el conectivo intersticial; el edema submucoso se extiende tenuemente entre las paredes musculares.

La suprarrenal de la rata de este lote está enormemente hipertrofiada.

Comentario: En esta etapa, a las 36 horas de irradiadas, tanto en machos como en hembras, las respuestas de las vejigas de ratas irradiadas son mucho más marcadas que en las ratas testigos. La adrenalina, sin acción en los machos, parece hacer una respuesta muy pequeña en la hembra irradiada. En cuanto al Prostigmin, no fue de acción en los machos pero sí en las hembras, siguiendo las características de los animales de las etapas anteriores.

5º Grupo - Lote 2. — Corresponde a un lote de ratas macho y hembra que han sido irradiadas los días 29, 30 de marzo y 1º de abril con 300 u.r. por día, siendo un total de 900 u.r. El día 6 de abril, tres días y medio después de finalizada la irradiación, fueron sacrificadas para su estudio dos machos y dos hembras y 1 macho y 1 hembra testigo. Ratas machos: puestas sendas vejigas, una irradiada y la otra testigo, en medio líquido de Tyrode a 37° y oxigenado como en todos los experimentos, se obtienen los siguientes resultados:

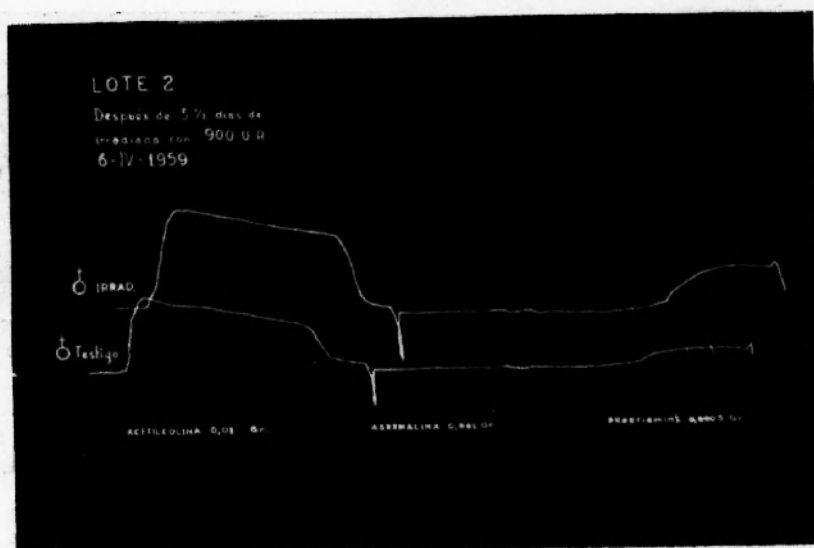


Figura 13. — A los tres días y medio persiste la irritabilidad de la vejiga irradiada.

Al agregar acetilcolina 0.01 g al medio, se produce una marcada contracción de los órganos,  $\frac{1}{4}$  de segmento más alto en la irradiada que en la testigo; luego prácticamente sin caída inmediata, comienza una meseta paulatinamente descente y a forma práctica aplanada. El lavado relaja las musculaturas volviendo a un estado y nivel inicial.

Se inyecta al medio adrenalina 0.001 g y no se obtiene respuesta.

Se lava y se inyecta Prostigmin, produciéndose una contracción lenta y paulatina<sup>a</sup> bien sostenida, mucho mayor en la irradiada que en la testigo.

El estudio en la vejiga de rata hembra, desgraciadamente, por inconvenientes externos, no se pudo practicar correctamente, por lo que descartamos su examen dándolo por perdido.

Anatomía patológica: Lote 2. — Nº 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, ratas hembras y machos con sus respectivos testigos, sacrificadas tres días y medio después de irradiadas.

Existe una marcada tendencia al espesamiento y organización de tejido submucoso edematizado. Este tejido conjuntivo invade la capa muscular, insinuándose entre las fibras.

6º Grupo - Lote 5. — Corresponde este lote a ratas que han sido irradiadas con 900 u.r. y se ha dejado pasar un lapso de tiempo de aproximadamente cinco días para efectuar el estudio de sus vejigas.

Día que finalizaron las irradiaciones, 22 de abril de 1959; día que se practicó el estudio, 27 de abril de 1959.

Se estudian tres hembras irradiadas y dos hembras testigos.

De observación general diremos que los animales se hallan bastante recuperados, iniciando su apariencia similar a los testigos. Abierto el vientre y el tórax se observa tan sólo una ligera hiperhemia en los vasos mesentéricos. El estómago está lleno de comida al igual que el de las testigos.

Colocadas en líquido de Tyrode a 37° sendas vejigas de animales hembras, una irradiada y la otra testigo, arrojan el siguiente resultado:

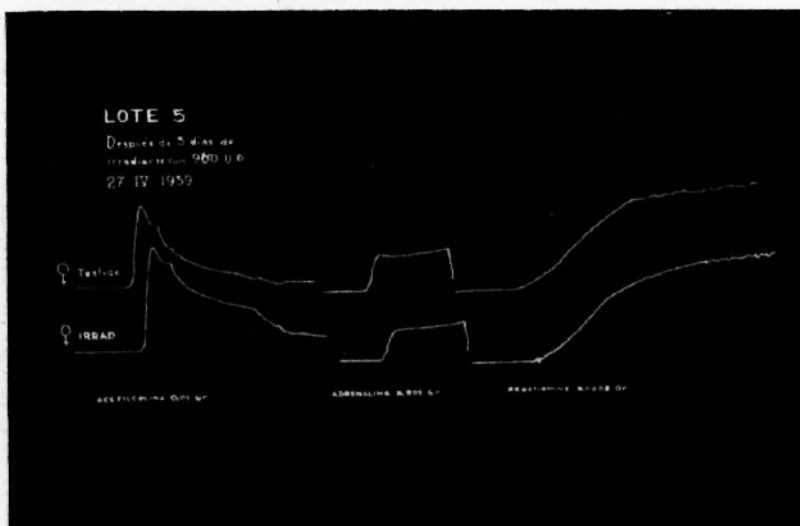


Figura 14. — A los 5 días persiste aún la irritabilidad de la vejiga irradiada, aunque, algunas veces, hay iguales reacciones al mediador químico Prostigmine.

Una vez estabilizado el tono vesical se le agrega al medio acetilcolina 0.01 g y se produce una brusca contracción en ambos órganos, *siendo evidentemente mayor en la irradiada que en la testigo*. La altura de la contracción registrada en el gráfico indica el doble de extensión en la irradiada. Luego se produce una relajación en lisis, para mantenerse en meseta que cede al nivel normal inicial después de un prolijo lavado.

Lavadas las vejigas se inyecta al medio adrenalina 0.001 g., produciéndose *una franca contracción mucho menos que con acetilcolina, pero no obstante bien evidente*. Esta contracción se mantiene en meseta ascendente y es pareja en ambas vejigas; cede solamente con el lavado y cambio de medio.

Después del lavado se inyecta al medio Prostigmin 0.0005 g, *produciéndose una contracción paulatina pero sostenida, llegando a hacerse muy marcada, alcanzando y sobrepasando la contracción inicial conseguida con la acetilcolina; en ambas curvas, con Prostigmin, hay contracciones pequeñas y frecuentes; es evi-*

dente la mayor altura de la grande y de las pequeñas contracciones en la vejiga de la rata irradiada.

*Comentario:* En esta etapa, aunque fisiológicamente los animales parecen más recuperados, persiste aún el estado de mayor contracción de la vejiga de la rata irradiada. Aparece, sin embargo, la respuesta positiva a la adrenalina que que en las etapas anteriores apenas se esboza y eso en las testigos solamente. La causa de que se haya puesto de manifiesto esta contracción podría ser atribuida a la droga de otra marca comercial que nos hemos visto obligados a requerir.

7º Grupo - Lote 3. — Corresponde este grupo al estudio de las vejigas de ratas irradiadas con 900 u.r. total en 3 días y sacrificadas a los 10 días de terminada la irradiación, 11-IV-59.

Se utilizaron tres ratas machos de 160 gr término medio y tres ratas hembras de 150 gr término medio y dos testigos de cada sexo de la misma nidada.

Se colocan en Tyrode a 37° sendas vejigas de rata hembra, una irradiada y la otra testigo. Después de equilibrado el tono muscular, se inyecta en el medio acetilcolina 0.01 g, produciéndose la contracción simultánea de ambos órganos, pero un poco mayor en la irradiada que en la testigo, luego de un regular descenso se establece una meseta con contracciones pequeñas e irregulares, siempre más acentuadas en la irradiada.

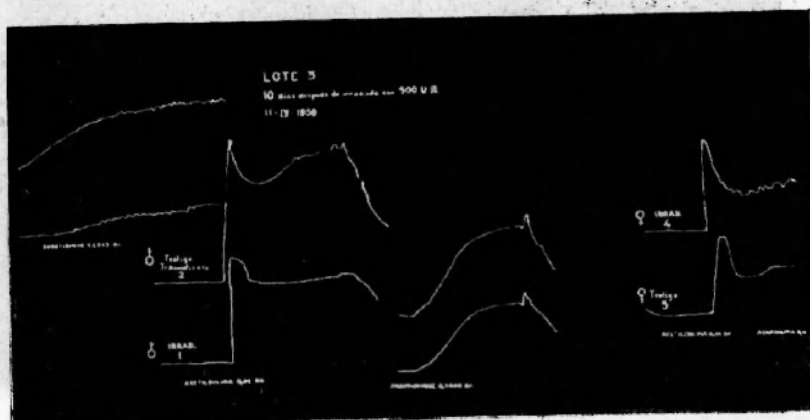


Figura 15. — Imagen comparativa de las contracciones de la vejiga de un animal irradiado (1) y de otra vejiga perteneciente a un animal testigo traumatizado en el momento (2). La respuesta de este último es mayor que la del irradiado. Compárese con los números (3) y (4), en donde aún persiste la mayor contracción en el animal irradiado que en el testigo normal.

Lavado el medio se le inyecta adrenalina 0.001 g, produciéndose tan sólo una leve contracción en la vejiga irradiada, no obteniéndose respuesta en la testigo.

Se lava el medio y se disuelve Prostigmin 0.0005 g, obteniéndose una contracción ascendente sostenida, no tan violenta como con la conseguida con acetilcolina pero firme en su ascenso en ambas vejigas, se producen pequeñas contracciones en todo el transcurso de la línea de contracción principal ascendente.

Anatomía patológica: Lote 3 - ratas Nº 1, 2, 3, 4, 5 y 6, testigos e irradiadas, sacrificadas a los 10 días determinadas las irradiaciones.

La mucosa llega a ser de una sola capa de células, aunque en algunas partes está tapizada nuevamente con las células de Virchow. Los músculos, si bien están

intactos con respecto a sus fibras, tienen abundante tejido colágeno intersticial que dispersa y separa las fibras musculares.

*Comentario:* Persiste aún la mayor contracción de la vejiga irradiada tanto a la acetilcolina como al Prostigmin. La adrenalina en estas vejigas de ratas hembras ha provocado la contracción ligera y fugaz de la vejiga irradiada.

*Nota:* Es interesante dejar constancia del estudio comparativo de las contracciones vesicales entre dos vejigas pertenecientes a ratas machos de esta misma nidada, una testigo perteneciente a una rata que había sufrido un traumatismo hacia no más de 3 horas (pellizcamiento de la cola que quedó aprisionada entre las rejas de la jaula), y otra vejiga perteneciente a una rata irradiada de este mismo grupo.

Puestos ambos órganos en Tyrode a 37° y comenzando el experimento con la inyección de acetilcolina en el medio, se produjo una fuerte contracción en ambos órganos, pero apreciablemente mayor en el órgano de la rata traumatizada, que sobrepasa a la irradiada en  $\frac{1}{4}$  de altura fácilmente. Es evidente también que la contracción de la vejiga de la irradiada es mayor que las alturas registradas en las otras testigos estudiadas ese mismo día y pertenecientes a esa misma etapa. La curva de caída de la contracción producida por la acetilcolina reviste cierta particularidad en la testigo traumatizada; en efecto, se produce después de la elevación brusca inicial, un descenso crítico inmediato que llega a  $\frac{1}{3}$  de la altura, para luego de mantenerse en meseta volver a subir paulatinamente hasta que se efectúa el lavaje bajando a la línea de tono inicial.

Lavados los órganos e inyectado en el medio Prostigmin, se produce una contracción lenta y paulatinamente ascendente, que llega a una altura muy marcada, mayor en la traumatizada que en la irradiada. Es de notar que al vaciar la probeta para lavar los órganos, se produce una ligera elevación brusca de la contracción, cayendo luego en su estado inicial, siguiendo una cierta lisis.

8º Grupo - Lote 4. — Perteneciente al grupo de ratas machos y hembras que debían estudiarse a los 20 días después de la última aplicación de 900 u.r. de radiaciones ionizantes, 20-IV-59.

Se colocan el aparato de estudio dos vejigas de ratas machos, una perteneciente a la rata irradiada y otra testigo. El peso de ambos animales es de 180 gr aproximadamente.

Estabilizado el tono vesical se inyectó en la probeta acetilcolina 0.01 g. Se produce en ambas vejigas una contracción brusca que llega a un límite y luego comienza a caer; *es de notar que la altura de la contracción es similar en ambos órganos, pero la caída inmediata es un poco más rápida en la irradiada que en la testigo y las contracciones pequeñas e irregulares de ambas mesetas son ligeramente mayores en la irradiada que en la testigo.*

Lavadas las piezas e inyectado adrenalina 0.001 g no se produce ninguna respuesta.

Lavadas nuevamente e inyectado el medio con Prostigmin 0.0005 g se produce una contracción de escasa altura en ambas vejigas y luego de una baja momentánea, comienza la contracción lenta ascendente y progresiva, con pequeñas contracciones en su trazo, *siendo ligeramente más marcada en la vejiga de la rata testigo que en la irradiada.*

Anatomía patológica: Lote 4. — 20 días después de la última irradiación.

Las lesiones mucosas aún persisten estando alteradas las tres capas epiteliales con desigualdad celular, vacuolización y picnosis. No obstante, las células gigantes tapizantes internas están presentes en ciertas zonas,

Lo que llama la atención en estos momentos de la irradiación es que comienzan a verse alteraciones de los músculos, soboreo todo en las fibras longitudinales que presentan vacuolización de su protoplasma. La capa externa muscular se encuentra más conservada, estando sus células al parecer intactas. El edema submucoso es mucho menor, pero aún existen vasos congestivos en toda la pared vesical.

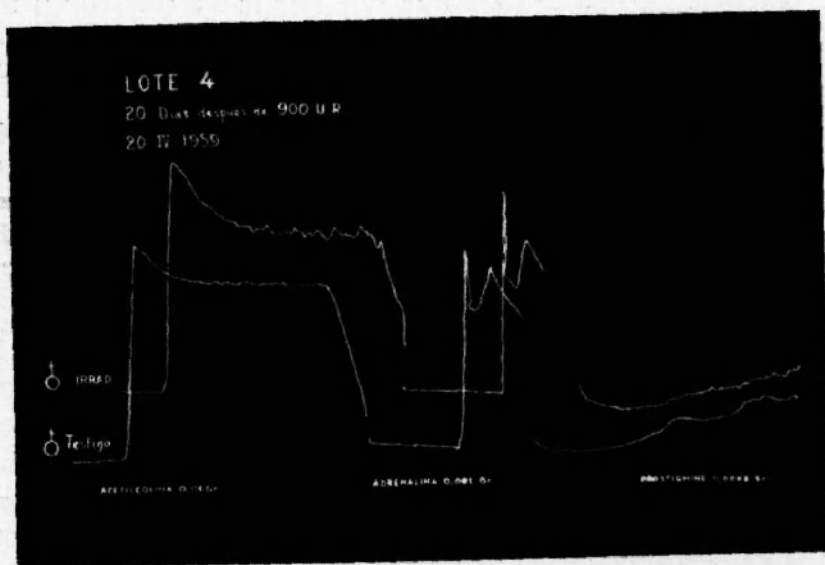


Figura 16. — Veinte días después de la irradiación, la contracción de la vejiga tratada y la de la testigo son prácticamente iguales.



Figura 17. — A los 20 días, aunque aún persisten alteraciones de la mucosa, hay una franca tendencia de recuperación de las capas basales.



Figura 18. — En este momento, a los 20 días, comienzan a verse alteraciones de las fibras musculares.

En las coloraciones argénticas se nota la misma situación que la descrita anteriormente, habiendo al parecer un aumento de las formaciones reticulares intersarcoplásmicas.

*Comentario:* Por primera vez después de 20 días de la irradiación obtenemos una igualdad de trazos en la prueba de acetilcolina, aunque podría considerarse la caída más rápida en la rata irradiada. Hay también menor respuesta al Prostigmin del órgano de la rata irradiada.

9º Grupo - Lote 6. — Corresponde estudiar las respuestas a la contracción vesical de las ratas, 2 machos y 2 hembras irradiadas con 900 u.r. hace treinta días. Se utilizan 2 machos y 2 hembras testigo.

Se colocan en el medio de Tyrode a 37° sendas vejigas de rata macho de aproximadamente 190 g de peso, una irradiada y otra testigo.



Figura 19. — Dos trazados de animales de distinto sexo, después de 30 días de irradiación, comparados con sus testigos. Puede observarse similitud en la altura de las contracciones y aun disminución de la capacidad contráctil de la vejiga del animal irradiado.

Una vez conseguida la estabilización muscular, se inyecta al medio acetilcolina 0.01 g, *produciéndose una contracción fuerte, inmediata, similar en altura, en ambos órganos, seguida de un descenso inmediato mayor en la rata irradiada, seguida a su vez por una meseta ligeramente ascendente, interrumpida por numerosas pequeñas contracciones similares en ambos trazados.*

Lavada la vejiga y cambiando el medio, se inyecta en él adrenalina 0.001 g, que produce un levisísimo efecto contractil.

Lavado nuevamente el medio se inyecta en él Prostigmin 0.0005 g que produce una contracción lenta ascendente, *menos acentuada en la vejiga de la rata irradiada.*

Se estudiaron también 2 ratas hembras, una irradiada hace 30 días con 900 u.r. y otra testigo de la misma nidada.

Estabilizada la musculatura se agrega al medio acetilcolina 0.01 g produciéndose una contracción inmediata en ambos órganos, *apreciablemente menor en la irradiada, seguida luego por un descenso y estableciéndose en meseta, con contracciones irregulares de diverso tamaño, hasta que al lavarse los órganos, éstos se relajan y caen al nivel inicial.*

La inyección de adrenalina produce en ambas vejigas una contracción de pequeña altura y en arco; en dicho trazo hay pequeñísimas oscilaciones en ambos registros; *el trazado de la vejiga de la rata irradiada es marcadamente menor en relación con la de la rata testigo.*

Lavada la pieza e inyectando en el medio Prostigmin, se produce una contracción, con cierta lentitud, pero firme y constante, hasta un límite marcadamente elevado. En ambos trazos hay oscilaciones pequeñas uniformes. *El trazado registrado por la rata irradiada es ligeramente más bajo y de menos potencia que el producido por la testigo.*

*Comentario:* A los 30 días de efectuada la irradiación en el tren inferior de las ratas en estudio, se observa una igualdad de trazado entre las irradiadas y la testigo que obliga a pensar en la regularización funcional de la vejiga tratadas; no obstante es posible observar una menor intensidad en las reac-

ciones de las ratas irradiadas hembras y también una menor contracción para el Prostigmin en la rata macho irradiada.

10º Grupo - Lote 8 y 8 bis. — Aproximadamente a los 2 meses y 20 días y a los 2 meses y 23 días, se estudiaron otras 4 ratas hembras irradiadas a fines del mes de abril de 1959, con su correspondiente testigo.

Se colocan con diferencia de 3 días, sendos pares de vejiga una irradiada y otra testigo en un medio líquido de Tyrodé a 37° y se registran los trazados. Estos, si bien son similares, registran ciertas diferencias, por lo que preferimos una descripción por separado.

18-VI-59. Estabilizadas las contracciones y marcada la línea de relajación tónica inicial se inyecta al medio acetilcolina 0.01 g, en seguida se produce una marcada contracción en ambas vejigas, *ligeramente menor la producida en la vejiga irradiada*; luego de una pequeña remisión inmediata, se establece una contracción en meseta horizontal con pequeñas contracciones irregulares en ambos órganos (Fig. 20).

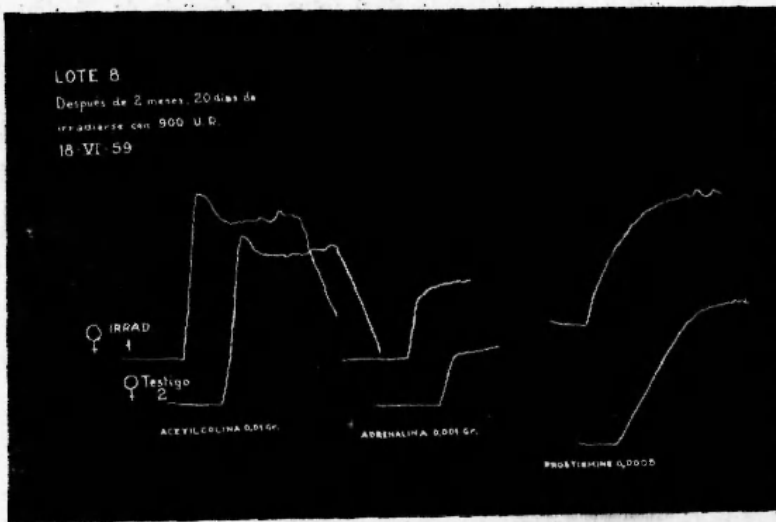


Figura 20. — Después de dos meses y 20 días, la contracción de la vejiga irradiada tiene tendencia a ser menor que la de la testigo.

Lavados los órganos y renovado el medio se prueba con adrenalina 0.001, produciéndose una contracción inmediata de mediana altura, sosteniéndose una meseta horizontal con escasas variaciones.

Cambiando y renovado nuevamente el medio se inyecta dentro de la probeta Prostigmin 0.0005 g, produciéndose una contracción en curva ascendente de tipo hiperbólico, con contracciones pequeñas en su parte superior, *ligeramente más acentuada en la irradiada que en la testigo*.

Anatomía patológica: Lote 8 - Nº 1, 2, 3 y 4. — Ratas sacrificadas 80 días después de las irradiaciones.

La mucosa, aparentemente, se halla recuperada, siendo su estructura uniforme, regular y diferenciándose netamente sus tres capas de células, basal, media y superficial (Fig. 21). El edema submucoso ha desaparecido. Las capas musculares, en cambio, parecería estar invadidas por tejido conjuntivo



adulto, que separa los haces musculares disgregándolos. Cada célula parecería estar separada de la otra por una sustancia de cementación interpuesta (Fig. 22).

Los filetes nerviosos no se encuentran con la misma facilidad que en las etapas iniciales de las irradiaciones. No obstante, los elementos hallados parecerían ser normales.

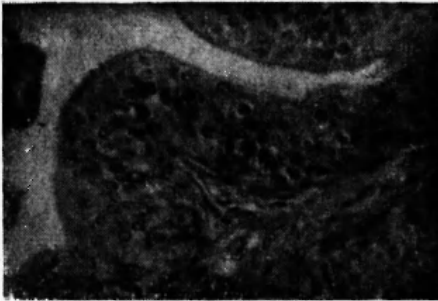


Figura 21. — Después de dos meses y 20 días, la mucosa vesical se halla totalmente recuperada.



Figura 22. — En cambio, las alteraciones musculares son más manifiestas, habiendo esclerosis interfascicular.

**Comentario:** En esta etapa, después de casi tres meses del tratamiento, las vejigas irradiadas tienen una respuesta menor a la acetilcolina y mayor al Prostigmin en comparación con las vejigas sanas testigo. Lo que llama la atención es la irregularidad en la respuesta a la adrenalina en uno, se produce marcadamente bien, y en otro apenas se esboza, tanto en las irradiadas como en las testigo.

11º Grupo - Lote 9. — Se estudiaron las reacciones de las vejigas puestas en medio de Tyrode a 37° y haciendo actuar acetilcolina, adrenalina y Prostigmin por separado. En esta etapa se estudió las reacciones de 3 ratas machos y 3 ratas hembras al 4º mes y 15 días de ser tratadas con 900 u.r. de telecobaltoterapia (Fig. 23).

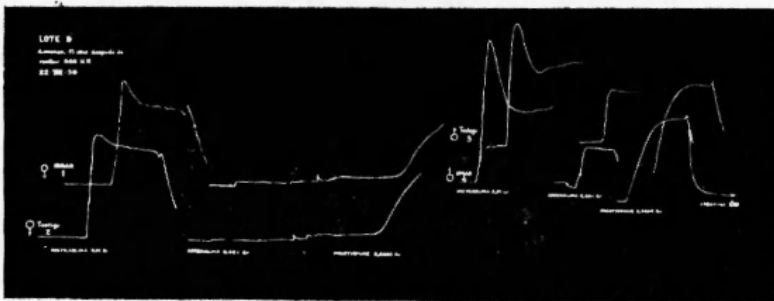


Figura 23. — A los cuatro meses y 15 días después de las irradiaciones, en las ratas (1) y (2) puede observarse disminución de la contracción de la tratada, pero, todavía en algunos casos, puede observarse hiperexcitabilidad de la irradiada a la Acetilcolina: ratas (3) y (4).

Puestas en Tyrode sendas vejigas de ratas hembras, una de animal irradiado de 220 g de peso total y otra de animal testigo de 180 g de peso total e inyectado acetilcolina 0.01 g en el medio, se produce en ambas una brusca e

*inmediata contracción, prácticamente iguales en altura.* El descenso inicial es algo más rápido en la irradiada, pero en ambas de poca importancia; luego se establece la contracción en meseta, con muy ligeras pequeñas contracciones.

Lavado el medio y sometido a adrenalina se produce una casi imperceptible contracción un poco más marcada en la irradiada.

Lavado el medio e inyectado Prostigmin 0.0005 g se produce una contracción vesical en ambos órganos, paulatinamente ascendente pero firme y sostenida, *siendo evidente que la intensidad de la irradiada es menor que la de la testigo.*

Ratas machos: siendo el peso de la irradiada 250 g y el de la testigo 310 g. Puestos sendos órganos de rata una vejiga irradiada y otra testigo en medio de Tyrode e inyectado acetilcolina 0.01 g se produce en ambas una fuerte contracción, *siendo todavía mayor en la irradiada que en la testigo* (Fig. 23, Nº 3 y 4). La caída es marcada en ambas, pero en este caso más rápido y más acentuada en la irradiada que en la testigo; luego se establece en meseta en situación bastante baja, partiendo la línea horizontal más o menos a la altura de la mitad de la línea de descenso y un poco más arriba en la testigo.

Lavado el medio e inyectado adrenalina se produce una inmediata contracción de mediana altura, que se establecerá en seguida en meseta.

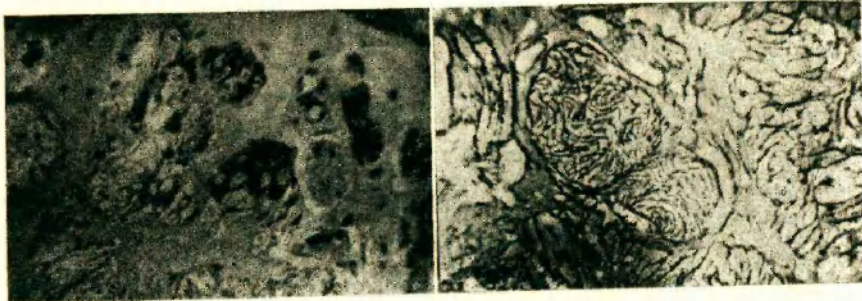


Figura 24. — A los cuatro meses y 15 días las alteraciones musculares son muy marcadas, con hialinización y atrofia.

Figura 25. — Las coloraciones con Rio-Hortega muestran una trabeculación conectiva mayor en los nervios.

Lavado el medio e inyectado en él Prostigmin 0.0005 g en ambos órganos se produce una contracción ascendente, pero a tiempo bastante rápido, estableciéndose en meseta. *En ambas vejigas la altura es igual.*

Sin lavar el medio e inyectando atropina, la caída es inmediata en ambas.

Anatomía patológica: Lote 9 - Nº 1, 2, 3, 4 y 5. — Ratas sacrificadas 135 días después de las irradiaciones.

La coloración argéntica muestra una marcada trabeculación conjuntiva la mayor parte de las fibras musculares (Fig. 24).

Los nervios están envueltos por sustancia hialinizada y sus fibrillas nerviosas se tiñen intensamente con la plata (Fig. 25).

*Comentario:* En esta etapa, a los 4 meses y 15 días de ser irradiadas, las vejigas muestran, como las anteriores, una tendencia a ser menor la respuesta a los mediadores químicos; sin embargo, en una vejiga de macho irradiado hay aún una mayor contracción a la acetilcolina, no así a los otros mediadores químicos que actúan igual en ambas vejigas, salvo en el órgano de la hembra irradiada en donde el Prostigmin es menor en su efecto que en la testigo.

La adrenalina da respuestas muy irregulares en este experimento. Las vejigas machos reaccionan más marcadamente que las de las hembras.

12º Grupo - Lote 10. — Se estudian 4 ratas que han sido irradiadas los días 30 y 31 de marzo y 1º de abril de 1959, llevando por lo tanto, hasta la fecha 14 de septiembre de 1959, 5 meses y medio de tiempo transcurrido después de la última irradiación.

Puestas sendas vejigas de ratas hembras, una irradiada de 198 g de peso y otra testigo de 205 g de peso, en líquido de Tyrode a 37º y haciéndose actuar 0.01 g de acetilcolina disuelto en el medio, se produce en ambos órganos una marcada contracción inicial, 1/3 menor en la irradiada que en la testigo, luego baja el gráfico relajando la musculatura vesical y se establece en una línea paulatinamente descendente (Fig. 26).

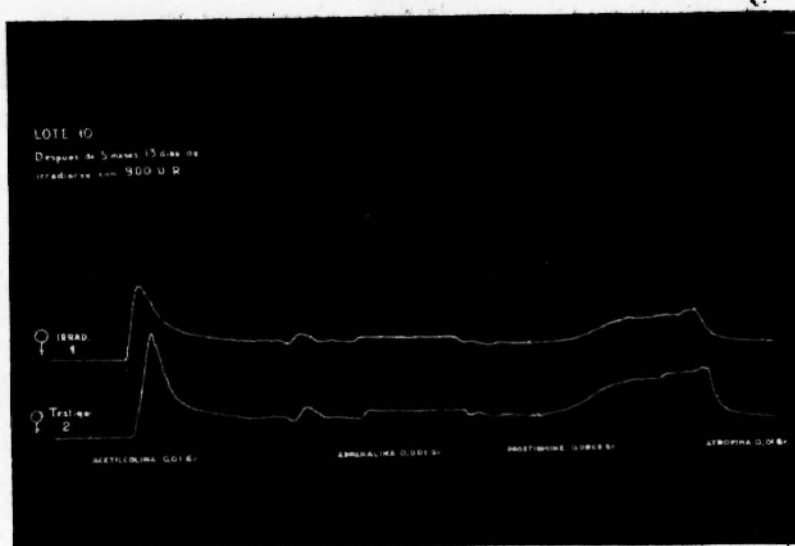


Figura 26. — Después de cinco meses y trece días se evidencia la menor capacidad contráctil de la vejiga tratada.

Se lavan las piezas cambiando el medio, se inyecta adrenalina 0.001 g y se produce en ambos órganos una ligerísima contracción seguida inmediatamente de relajación, ambas iguales.

Se lava el medio, y una vez que se consigue estabilización en la musculatura, estableciéndose el tono inicial, se inyecta Prostigmin 0.0005 g, produciéndose una contracción lenta pero paulatinamente ascendente, siendo menos marcada la intensidad en la vejiga de la rata irradiada. En ambos gráficos se registran pequeñas e irregulares contracciones de la musculatura, evidentemente más claras en el trazo de la vejiga de la rata testigo.

La inyección en el medio, sin lavado de atropina, relaja rápidamente la musculatura.

Anatomía patológica: Lote 10 - Prep. Nº 901, 902 y 903 - Rats 1, 2 y 3. — Sacrificadas 5 meses y 13 días después de irradiada.

La mucosa se halla totalmente regenerada, las células basales tienen una franca tendencia a hacerse células altas y alargadas, pero la capa media y las

gigantes de Virchow están regeneradas y no se encuentran vacuolas ni hiper-cromías ni deformaciones que llamen la atención.

Con respecto a la parte muscular parecería haberse estabilizado en su proceso reparativo, encontrándose el tejido conjuntivo intersticial y submucoso evidentemente espesado y con tendencia a la hialinización (Fig. 27), formando un elemento predominante en la pared vesical, este tejido conjuntivo separa las fibras musculares y les hace perder su estructura normal ordenada

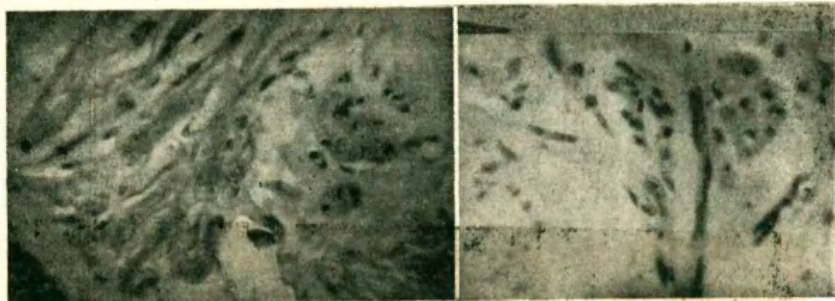


Figura 27. — Después de 5 meses y 13 días, la esclerosis muscular es mayor.

Figura 28. — May marcadas desviaciones de los haces musculares.

de manera que las fibras que en un principio eran de orientación longitudinal se encurvan, haciéndose oblicuas y hasta horizontales (Fig. 28). La fibra muscular parece haberse transformado en algunas ocasiones en tejido conjuntivo o, por lo menos, parecen haber perdido su perfecta integridad anatómica, pero no obstante a esta manifestación destructiva los músculos o mejor di-

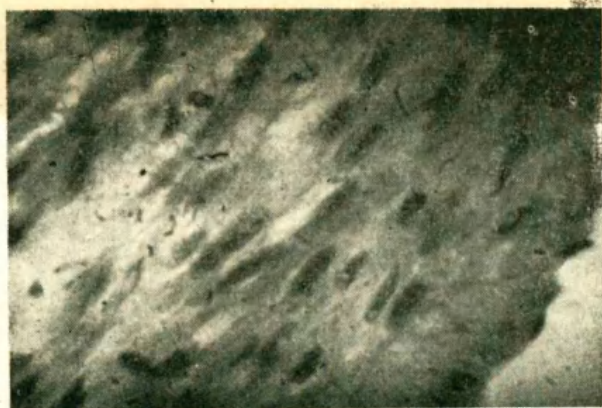


Figura 29. — Se observa hipertrofia de los miocitos.

ríamos la mayoría de sus fibras, aún se tiñen y reaccionan histoquímicamente como células en actividad y capaces de actuar dando la impresión de existir entre las fibras musculares una tendencia a la hipertrofia de sus fibrillas (Fig. 29).

*Comentario:* A los 5 meses y medio se establece un hecho importante que venía manifestándose irregularmente en etapas anteriores, y es que la vejiga de la rata irradiada, si bien conserva la elasticidad, el tono y la contractabi-

lidad, esta última es menos evidente que la de la rata que no ha sufrido irradiaciones. En esta etapa tanto la acetilcolina como el Prostigmin tienen menor acción en la irradiada que en la testigo, a pesar de que las ratas gozaban de perfecta salud.

*Discusión:* Si bien las reacciones habidas en los órganos humanos podrían no ser iguales con las habidas en los órganos de los animales, no creemos sin embargo, que sean muy diferentes; además, este estudio experimental podría explicar el proceso de reacción de la vejiga humana sometida indirectamente a radiaciones ionizantes. Veremos más adelante cuáles son los puntos en concordancia y cómo se superponen las reacciones tanto fisiológicas como anatomopatológicas. Lo que trataremos de discutir aquí es el mecanismo de dichas reacciones y las causas de sus modificaciones anatómicas.

En distintos grupos de animales que hemos irradiado se han repetido, prácticamente en la mayoría, los mismos hechos, claro está que siempre existe un porcentaje en donde la reacción no es evidente o hasta inversa, pero, no obstante, podremos aprovechar esos mismos hechos para aclarar conceptos.

En nuestro estudio experimental se han irradiado 900 u.r. expelidas por una pastilla de cobalto 60, con la técnica general de la telecobaltoterapia, se ha tenido la precaución de limitar el campo de la pelvis y dar el punto de mayor actividad en la cavidad peritoneal inferior; no se ha irradiado específicamente la vejiga sino todo el conjunto, no podemos descartar que el órgano vesical pueda haber recibido radiaciones en forma directa, aunque indirectamente es seguro que está influenciado.

Por de pronto, la acción general de las irradiaciones se ha manifestado en forma evidente apenas de ser expuesto un sector tan pequeño del organismo de la rata. La leucopenia ha llegado algunas veces a ser tal que los glóbulos blancos se contaban en 100 a 200 por c.c., y aún menos. El timo siempre ha reducido de peso y las suprarrenales, por el contrario, han mostrado la acción del stress a que el animal habría sido sometido, de manera que la acción general orgánica evidentemente existe y es indiscutible. En cuanto a la acción local de las irradiaciones no podemos descartarla en forma absoluta por más que la acción irradiante está dirigida especialmente en la vecindad del órgano; la irradiación tiene una acción demasiado extensa para poder delimitar en forma absolutamente precisa la zona total de influencia.

Dejado sentado la imposibilidad de hablar de precisión matemática con respecto a la acción irradiante y volviendo al tema que nos interesa, podemos decir que, en rasgos generales, hay 3 períodos fundamentales que jalonan al experimento:

- 1º Un período inmediato, que muestra una neta hiperexcitabilidad vesical en marcada contracción.
- 2º Un período mediato, que parece normalizar las reacciones.
- 3º Un período a distancia, en donde disminuye la capacidad contractil de la vejiga.

*Periodo 1º: Acción inmediata.*

Desde las primeras horas de terminado el tratamiento de 900 u.r. de irradiaciones podemos observar que, en forma casi inmediata, se produce un aumento de la excitabilidad vesical, registrando una contracción al comienzo (7 horas) un poco más marcada que en la vejiga normales, tanto en machos

como en hembras, para hacerse rápidamente más intensa, llegando a las 36 horas a una excitabilidad tal que, usando la acetilcolina como mediador, la contracción de la vejiga irradiada es 60 % más intensa que en las vejigas normales testigos. Similares reacciones podemos registrar con el Prostigmin. Las reacciones de las vejigas tratadas son mayores que las de las testigos, no sólo en lo que respecta a contracción general sino también en lo concerniente a las pequeñas contracciones que asientan en la curva ascendente.

*Periodo 2º: Acción mediata.*

La primera etapa va seguida paulatinamente por una segunda en donde la hiperexcitabilidad vesical va poco a poco desapareciendo; disminuye primero la altura de la contracción, disminuyendo la diferencia establecida anteriormente hasta hacerse prácticamente iguales la reacción de la vejiga tratada con la normal, tanto machos como hembras, y tanto sea la respuesta provocada por la acetilcolina como por el Prostigmin. Se tiene la impresión que todo fenómeno alterativo provocado por la irradiación hubiera desaparecido, y con ello se habrían normalizado los procesos fisiológicos vesicales.

*Periodo 3º: Acción a distancia.*

Si persistimos en la investigación veremos que, a partir del 4º mes, y en especial del 5º al 6º mes, después de las irradiaciones, se produce un fenómeno contrario; en efecto, la vejiga irradiada cuando está estimulada por mediadores químicos, tanto con acetilcolina como con Prostigmin, tiene un índice de contracción evidentemente menor que los órganos de las ratas testigos. Debemos dejar constancia que en este tercer período los fenómenos no son tan estrictos como los manifestados en el primero; la contracción menor de la vejiga irradiada y estudiada a distancia se presenta en menos casos que las contracciones mayores de los casos estudiados en el primer período, en éste, prácticamente, todas las vejigas están influenciadas y se contraen en forma aumentada; en el tercer período, en cambio, hay muchas que reducen su contracción disminuyendo su potencia, pero hay también una proporción relativamente apreciable en donde la contracción estaría ya dentro de la normalidad, siendo similar a los testigos.

Establecidos estos resultados trataremos de explicar, dentro de nuestras posibilidades, los fenómenos y las causas que los determinan.

Si conocemos las circunstancias generales en que hemos colocado a los sujetos a experimentación, debemos pensar que la acción de las irradiaciones, para provocar una reacción cualquiera que sea en la vejiga, puede actuar de varias maneras. *Primero*, la más simple, es por una acción general orgánica. *Segundo*, la acción de las radiaciones ionizantes podrían alterar al factor inervante de la vejiga. *Tercero*, las radiaciones ionizantes podrían actuar sobre la vejiga misma, produciendo modificaciones en su estructura. *Cuarto*, podría ser una acción conjunta neuromúsculoepitelial, con reacciones no simultáneas sino de dependencias o sucesivas.

*Primera manera de actuar de las radiaciones.*

En la primera manera de actuar podríamos considerar que el factor tóxico general pudiera producir un estado de hiperexcitabilidad vesical, esto es perfectamente posible, hemos visto que las causas de irritabilidad general pueden ser justamente afecciones que obligan a una función hiperexcitante y agotante de las suprarrenales. El stress de Sely ante cualquier afección, obliga

a descargar seguramente elementos simpáticos y parasimpáticos que podrían actuar indirectamente en la vejiga, ya sea sobrepasando o ya anulando la acción de la colescterinasa. En el transcurso del experimento que hemos practicado, tuvimos ocasión de observar un hecho que podría ser base para fundamentar la importancia del factor orgánico general en las reacciones de hiperexcitabilidad; en el momento que debíamos controlar las reacciones de las ratas a los 10 días (lote 3) de tratadas con telecobalto y en esa misma mañana, un animal fué lesionado, siendo comprimida y aprisionada la cola en su base por el mecanismo de limpieza de la jaula en donde se alojaban. En el momento del experimento estaba la cola casi necrótica y el animal con evidentes muestras de sufrimiento; además la piel del escroto, debido a los esfuerzos para liberarse, estaba herida y desgarrada. En ese animal, que íbamos a usar como testigo, al poner la vejiga en el líquido de Tyrode para comparar sus reacciones con un órgano de rata irradiado, dió una contracción vesical extraordinariamente marcada, que sobrepasó ampliamente la de la rata irradiada. Debemos tener presente que las contracciones vesicales de los órganos de animal irradiado, eran mucho más intensas que las de los normales testigos. No obstante, si bien no podemos descartar la acción general, creyéndola de gran valor, porque podría ayudar para interpretar las fases iniciales, en cambio no ayuda en la interpretación de las fases mediatas y aún en las fases menos inmediatas, como ser a los 10 días, porque el agotamiento que sigue a la reacción general, tendría que producir el relajamiento de la musculatura, acción hipotética que no sucede en los hechos que se observan en nuestros experimentos. En éstos, recién después de un tiempo apreciable, desaparece la excitabilidad y mal podría explicar la aparente normalización de las contracciones y la disminución de ellas en las investigaciones a distancia, pensando en una alteración de orden general o en un stress a distancia, justamente cuando es el tiempo en que el estado general de los animales se ha recuperado prácticamente en forma total, regularizando la leucopenia y normalizando las funciones y el peso de las suprarrenales.

#### *Segunda manera de actuar de las irradiaciones.*

Otra manera de actuar sería incitando a la hiperexcitabilidad vesical. Estaría la vejiga sujeta a la acción irritativa de origen nervioso exclusivamente.

Esta premisa tiene valor indiscutible siempre y cuando podamos demostrar que las radiaciones no hayan influido en absoluto ni en el estado general ni en la vejiga en particular, hecho muy difícil de establecer. No obstante, no podemos dejar de reconocer que las radiaciones tienen acción y que podrían producir procesos de diversa naturaleza en el sistema nervioso periférico, con irritabilidad de ganglios y de nervios viscerales que, a su vez, podrían conducir primero a un exceso de liberación de acetilcolina o a una falta de colescterinasa, para pasar, con la degeneración de proceso nervioso, a una marcada inhibición y falta de respuesta a los estímulos. Sin embargo, si fuese así, debieran ser más sostenidas las manifestaciones patológicas; la hiperexcitabilidad vesical del comienzo debería ser más sostenida, así como la parálisis a distancia también debería ser más absoluta, para terminar en una vejiga neurógena, cosa que generalmente no pasa. De manera que, para interpretar los fenómenos observados, desde el punto de vista como factor nervioso absoluto, hasta ahora no cuadra en forma completa, podría ser un elemento de gran importancia como factor coadyuvante o, más bien, como desencadenante.

*Tercera manera de actuar de las radiaciones ionizantes.*

Las radiaciones ionizantes podrían afectar directamente la estructura vesical.

Es indudable que si la acción física de los rayos ionizantes está dirigida especialmente a interesar la vejiga, no queda ninguna duda de que la acción más importante es la alteración del tejido noble del órgano afectado, pero justamente no son las circunstancias que privan en nuestros casos. La acción de los rayos ha sido dirigida de exprofeso a otros tejidos tratando en lo posible de salvar la vejiga; ahora bien, ¿podríamos asegurar que la vejiga no ha sido tocada por la acción alterativa de las irradiaciones? Por supuesto que si necesitamos contestar a esa pregunta, deberíamos hacerlo admitiendo que, si irradiamos en la vecindad del órgano, con toda seguridad, y aunque sea por vecindad, tiene que forzosamente interesar al órgano que directamente no quiere atacarse. Tal hecho pasa como hemos visto en la parte clínica en el humano, en él por más aislamiento que queramos hacer, los órganos vecinos al foco están poco o mucho interesados en la reacción radioirradiante.

En nuestros experimentos hay elementos suficientes que nos permiten discutir las diferentes reacciones que se suceden en la vejiga, que, aunque indirectamente, ha sido también agredida.

El estudio sistemático de todos los órganos de las ratas estudiadas, nos dice que en el comienzo hay una reacción inmediata en el epitelio vesical y es la descamación de las células gigantes de Virchow que abandonan con su caída las defensas del resto de la mucosa, permitiendo agregar a ésta la acción injuriantes de la orina. Pero no es solo la descamación de las células limitantes más superficiales, sino que también se producen, después de muchas horas, lesiones en la capa media y profunda, llegando a los pocos días a la vacuolización de sus elementos con la caída en masa de parte del epitelio. Estas reacciones no están limitadas al simple desprendimiento, sino que se producen verdaderas agresiones nucleares, haciéndose los núcleos algunas veces más picnóticos, algunas veces más grandes, llegando en circunstancias a verdaderas monstruosidades y pudiéndose observar también algunas mitosis. Este hecho habla en favor de la demostración de que la dosis recibida en la vejiga ha sido realmente mínima y de tipo, en algunas zonas, de tendencia más bien excitante que letal. Pasada la primera etapa de ataque y reacción, el epitelio muestra una tendencia franca a la recuperación, produciéndose un proliferación basal, con células más pequeñas y de núcleo oval, orientadas en sentido longitudinal a base epitelial. No estamos muy seguros de que ese tipo de recuperación sea estrictamente normal; en realidad, no lo hemos visto en las alteraciones descamativas ulcerativas de origen inflamatorio, donde la reparación, si bien más abundante que normalmente, se produce en forma regular y parecida a la estructura normal. En nuestros casos estamos inclinados a creer que la acción proliferativa responde a un tipo especial y que el tejido mucoso ofrece un crecimiento un poco disgenético en sentido de alteración estructural. Esta manera de pensar podría estar avalada con el proceso evolutivo de recuperación. La mucosa vesical de estas vejigas hasta el segundo y tercer mes de pasada la acción de las irradiaciones, no se encuentra totalmente regenerada, por el contrario, el espesor de la capa epitelial es más pequeño, las células son más chicas, la diferenciación tan característica en células basales, células de la capa epitelial es más pequeño, las células son más chicas, la diferenciación tan característica en células basales, células de la capa media en



raqueta y células de Virchow no es evidente y, si bien, estas últimas están presentes, la capa media y la basal se confunden y distan de ser completamente normales.

Aparte de la mucosa vesical, hemos observado en este estudio experimental algunas modificaciones en las estructuras nerviosas de la vejiga. Estas se hacen anatómicamente más evidentes y desde las primeras horas parece establecerse un edema periférico en los nervios situados en la capa quinéticamente activa del órgano, edema que creemos pasajero puesto que parece desaparecer a los pocos días de terminado el tratamiento. Pero también es necesario dejar constancia de que la riqueza de inervaciones de la vejiga normal se altera, y a los 3 ó 4 meses, en la vejiga sometida a irradiaciones de vecindad si bien existen filetes nerviosos, nervios y ganglios parietales, no se ven con la abundancia ni frecuencia con que se ven en los órganos normales; además parecerían ser más pequeños, como reducidos en su tamaño.

Con respecto a las estructuras conjuntivas de la pared de la vejiga irradiada hemos observado hechos de importancia. Al comienzo, aparentemente no muestran ninguna alteración, y las fibras musculares se muestran intactas en el período inmediato a las irradiaciones, justamente cuando la vejiga se muestra más excitable. No obstante no se ve así al conectivo intersticial ni el submucoso. Es perfectamente evidente el edema submucoso, que se encuentra a los pocos días de haber terminado con las irradiaciones; este edema está localizado, especialmente, en el corion mucoso, pero también se muestra en el intersticio de los manojos de las fibrillas musculares y llega, algunas veces, hasta la periferia del órgano, en pleno tejido adventicio perivesical.

Ahora bien, hay un momento, alrededor de los 30 días del tratamiento, en que el edema desaparece y se transforma en un tejido conectivo de poco líquido con reacción hialinoide y a pocos núcleos. Responde este tejido, en cierto modo, a una reacción irritativa que llega algunas veces a la presencia de células de la serie blanca, de tipo reacción crónica linfocitaria. Esta reacción fibroide del tejido intersticial es particularmente evidente en la zona submucosa, donde forma un verdadero espesamiento sub-basal de la mucosa vesical, como si fuese una reacción hialina fibrosa del corión mucoso; pero no por ello deja de producirse el mismo efecto en plena masa muscular.

Las reacciones histoquímicas dejan ver, a los 5 y 6 meses de la acción irradiante, procesos fibróticos que ocupan la pared vesical, reduciendo las masas musculares. Ya deja de ser el conectivo de los órganos huecos, que permite, con su elasticidad, el acomodamiento de las fibras musculares a las distintas etapas de la distensión y de la contracción como es la vejiga.

Con respecto al estado de los elementos nobles de la vejiga, es decir, su musculatura, dijimos al iniciar la discusión del estado de la pared del órgano tratado, que al comienzo, es decir, a las pocas horas o días de finalizadas las irradiaciones, no se observaba histoquímicamente ninguna anomalía óptica que hiciera notar que las fibras musculares de vejiga estuviesen dañadas. Esto explicaría el porqué de las reacciones exageradas a los estímulos externos. La vejiga está enferma, pero aún las fibras musculares están sanas. Pero este estado de aparente de salud de las fibras musculares, en el sentido inmediato de la investigación, varía en las observaciones hechas a los 30 días o más. Más o menos después de ese lapso de tiempo se puede observar alteraciones de las fibras musculares, que parecen afectar a las capas más internas; en el comienzo puede observarse, en estas fibras, algunos estados degenerativos musculares, con empaldecimiento del protoplasma de sus células musculares, se-

guido de vacuolizaciones y transformación fibrosa de las mismas. Comienza, al parecer, como dijimos, en la capa más interna, pero no están exentas, con el andar del tiempo, las capas más externas. Se produce una verdadera alteración en la estructura muscular perdiendo la regularidad distributiva, dislocando sus ejes de acción, separándose los manojos, que, de formaciones en masa y de sentido uniforme, se distribuyen en haces dispersos y sin sentido ordenado. También la alteración muscular después de varios meses de irradiado el animal es muy evidente, con el agravante de la disminución marcada de su masa quinética activa.

Todo hace pensar que la acción destructiva de las irradiaciones ha interesado también a la masa muscular y que ésta no ha escapado a su acción deletérea. Si la orientación irradiante hubiese sido hecha directamente en la vejiga no cabría ninguna duda, y su acción en las fibras musculares sería inmediata y la incapacidad a la distensión del órgano también se establecería rápidamente. En nuestras observaciones, por el contrario, las fibras musculares son primitivamente sanas y potentes, reaccionan con capacidad en todos los experimentos inmediatos, de manera que la acción directa de los rayos no es argumento suficiente. Si se produjese tendría que obrar a distancia, cuando los otros tejidos están recuperados o en vías de recuperación. Más bien nos parece que la acción destructiva de las fibras musculares pudiera no ser específica de la acción radiante, sino responder más bien a causas locales. Por de pronto, encontramos atrofia nerviosa, que, con la disminución de sus impulsos y con la atrofia de sus placas motrices, podría conducir a la atrofia de la fibra. De ahí la tendencia a igualar las reacciones de contractilidad con la vejiga normal. Por otra parte, el estado proliferativo del conectivo intersticial, podría ser causa de la alteración muscular, y esta causa podría interpretarse de dos maneras. Una, obraría como acción directa y verdaderamente activa y en donde el tejido conectivo interfascicular al proliferar en forma inusitada disgregaría las fibras musculares dispersando sus fibrillas y produciendo su atrofia, reemplazando su lugar con una fibrosis. Otra, podría considerarse como una acción indirecta en donde la atrofiada fibra muscular es reemplazada pasivamente por el tejido conjuntivo de relleno, transformando así la vejiga en un saco fibroso predominantemente.

Si supiéramos que la acción irradiante favorece la proliferación del conjuntivo, tendríamos la respuesta.

Cualquiera que fuese la causa directa o indirecta de la destrucción de las fibras musculares, ésta explica la reacción fisiopatológica del tercer período del experimento sobre las contracciones; éstas no se producen con la intensidad de las contracciones de las vejigas normales, porque parte de su musculatura está alterada; hay una verdadera incapacidad contractil por atrofia sustitutiva de parte de los haces musculares del órgano irradiado.

#### *Cuarta manera de actuar de las radiaciones ionizantes.*

Al hacer las consideraciones generales, en el comienzo de esta discusión, hemos hablado de una cuarta circunstancia, y ésta es la participación *conjunta* *epitelio-neuro-muscular*.

Debemos considerar aquí las acciones de fuera y de dentro de la vejiga, es decir, aquellas que atañen en sí al órgano en forma intrínseca y aquellas que influyen tan sólo sobre el órgano; es decir, de acción extrínseca. Las acciones intrínsecas, en realidad, las hemos considerado al hablar de los factores constitucionales de la vejiga y de su manera particular y propia de

reaccionar. De los factores externos, hemos hablado cuando hicimos las consideraciones neurológicas. No obstante, y no está de más repetirlo, la acción radiante de las radiaciones monocromáticas como las del Cobalto 60 o las irradiaciones del radium o también de las de la Roengenterapia penetrante, puede tener acción en los centros nerviosos periféricos, produciendo alteración irritativa de defensa por agresión física, que produce indudablemente una reacción. Esta reacción puede ser la causa de alteraciones en la unión neuromuscular y ser factor de aumentos de mediador químico o de inhibidor de colessterinasa para producir, en suma, el estado de hiperexcitabilidad de la fibra muscular.

Sin embargo, no podemos dejar de mencionar aquí el factor general, que, considerado por su característica más saliente, el "stress" y la descarga concomitante de suprarenal, podría obrar especialmente en cierto tipo de tejido que rodea a la vejiga. Hace tiempo, cuando nos abocamos al estudio de la embriología del músculo del cuello vesical, hemos encontrado un rico plexo ganglionar nervioso, situado en la zona retrovesical, justo por detrás del trigono y entre éste y las vesículas seminales. Este plexo, muy evidente en el embrión, se hace menos marcado en el adulto, por el sencillo motivo de que, con el crecimiento, al aumentar de tamaño el órgano, el sistema ganglionar nervioso se reparte, desapareciendo aparentemente, por la sola razón de que se ha repartido en el área muchísimo mayor del adulto, completamente diferente que cuando estaban concentrados en una pequeña porción de tejido embrionario.

Si la acción de la energía ionizante estuviere selectivamente atraída por esa zona, explicaría esa primera etapa de lesiones nerviosas que hemos observado en forma tan inmediata después de terminadas las irradiaciones.

En resumen, comprendemos que es muy difícil establecer hechos aislados, pero estas consideraciones son útiles para resumir las acciones y explicar los efectos. Creemos que la acción de las radiaciones ionizantes en estos experimentos no es solamente el resultado de una acción en determinado órgano o sector de órgano, sino de la respuesta total, no sólo del órgano en estudio, sino de la influencia de todo el organismo afectado por la enfermedad producida por la acción irradiante, y si bien la vejiga ha respondido preferentemente esto se debe a que, directa o indirectamente, ha sido rozada por la energía física dirigida en su vecindad.

### *2º Grupo de experimentos.*

Los resultados específicos de las reacciones de la fibra muscular y sus consecuencias nos obligó a hacer otro experimento complementario a fin de ver si podíamos explicar la causa de la hiperexcitabilidad inmediata e hipoeccitabilidad a distancia con que están condicionadas esas contracciones. La acción de disminución contractil que se observa a distancia, no tiene dificultad interpretativa; ella se debe a la atrofia muscular exclusivamente, pudiendo existir o no hiperexcitabilidad en las restantes fibras, hecho discutible, pero que parece posible porque en algunos de nuestros trazados a distancia, todavía puede observarse, muy pocas veces, contracciones más activas y más altas que en los normales testigos.

Las dudas expresadas más arriba nos indujo a hacer otro grupo de experimentos, en donde agregamos en distinta forma, vías y maneras, otro agente químico que pueda actuar en la placa motriz neuromuscular, el curare.

No obstante la discusión que acabamos de hacer sobre los experimentos hechos más arriba, en donde insistentemente veíamos que se producía una hiperexcitabilidad vesical después de soportar los tejidos u órganos vecinos a la vejiga un tratamiento con 900 u.r. de cobalto 60, creemos que podría dar alguna luz si completásemos la experiencia con algunas variaciones, que estuviesen encaminadas a producir alteraciones en la contractibilidad por bloqueo de placa motriz. Para ello hemos tratado de estudiar la contractibilidad vesical de vejigas tratadas con cobalto 60, en el momento en que su excitabilidad es mayor, es decir, de los 2 a los 4 días, pero agregando como variante la curarización del órgano, ya sea antes de sacrificar al animal o ya sea colocado en el medio artificial, en donde se provocan las reacciones.

Primer Experimento: Lote G4 Testigo y G3 Irradiado.

Se someten un grupo de ratas a las irradiaciones de cobalto 60 en cantidad de 900 u.r., divididas en tres tandas diarias de 300 u.r., y a las 48 horas son estudiadas in vitro para ver como reaccionan. 2-X-59.

Colocadas sendas vejigas, una de rata hembra de 150 gr de peso irradiada y otra de rata de 160 gr también hembra, testigo, en una probeta con líquido de Tyrode a 37°, oxigenado y establecido el registro en el quimógrafo de manera que nos de una línea de relajación estable, inyectamos en el medio curare 0.003 g y al cabo de unos minutos acetilcolina 0.01. Los resultados son los siguientes (Fig. 30).

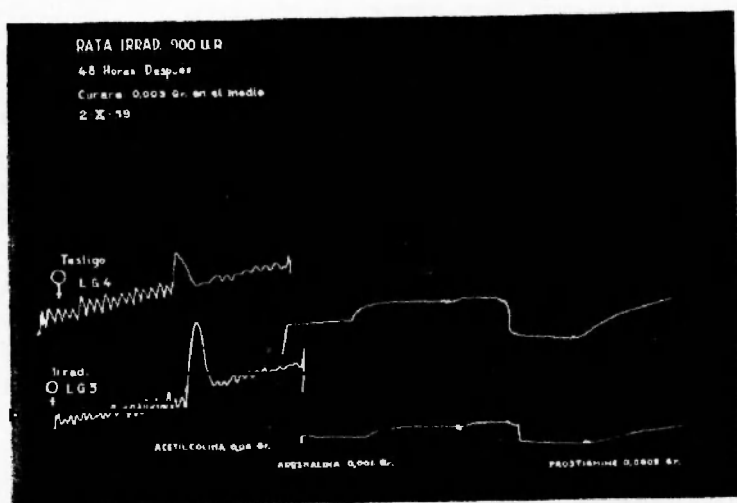


Figura 30. — Se ha puesto Curare en el medio. Las contracciones de las vejigas de la rata irradiada y testigo siguen la misma regla, siendo mayores las de la irradiada.

La inyección de curare en el medio provocó una serie de contracciones y relajaciones de pequeña altura, pero de tono ascendente, igual en ambos órganos, pero al agregar acetilcolina se produce una *contracción inmediata mayor en la irradiada que en la testigo*, con caída inmediata al ritmo de pequeñas contracciones que estaba desarrollando anteriormente.

Lavado el medio y repetida la operación del curare en el líquido, se agrega adrenalina 0.001 g, produciéndose una reacción pequeña pero ligeramente mayor en la testigo que en la irradiada, reacción sostenida que no cede sino con el abundante lavado.

Cambiando nuevamente el medio y curarizando, se inyecta Prostigmin 0.0005 g, produciéndose en ambas vejigas *una contracción lenta y paulatinamente ascendente, mucho más pequeña en la irradiada que en la testigo.*

Anatomía patológica: Lote G, observaremos las vejigas 3 y 4, en donde se ha puesto curare en el medio. Una pertenece a rata irradiada después de 48 horas y otra testigo.

Llama la atención en forma inmediata la dilatación de la vejiga en ambas, tanto irradiada como testigo. Hay una amplia cavidad y las paredes vesicales están reducidas a un simple borde de tejido fibromuscular con revestimiento mucoso; las fibras musculares están elongadas, pálidas y de núcleo claro y bien evidente. Sin embargo, en la vejiga irradiada, se observan las mismas lesiones que habitualmente hallamos en los tejidos irradiados después de 48 horas, edema submucoso y alteraciones del epitelio.

*Comentario:* Parecería ser que el curare en el medio si bien no cambia la reacción más marcada de la vejiga irradiada ante la acetilcolina, se hace en cambio mucho menos evidente ante la adrenalina y el Prostigmin. Se nos plantea la primera pregunta: ¿sería la irradiación causa de lesiones más importantes en la placa motriz, o sería simplemente lesión muscular con fatiga de músculo que sin elemento de acción del mediador químico alterará su reacción? Se podría pensar que la menor respuesta al Prostigmin de la vejiga irradiada pueda ser debido a lesión de la placa neuromuscular que, por falta o disminución de coesterinasa, ésta no es liberada o lo es deficientemente por el Prostigmin.

Segundo Experimento: Irradiada L.G. 1 - Testigo L.G. 2.

Tomamos 2 vejigas, una de rata de irradiada con 900 u.r. de cobalto 60, después de 48 horas de irradiada, y otra testigo de rata normal de peso similar e iguales condiciones ambientales. Se curariza la rata irradiada con curare 0.0015 por vía intraperitoneal antes de extraer la vejiga, de manera que el órgano tenga la posibilidad de estar bloqueado antes de colocarlo en el líquido de Tyrode. Se colocan ambos órganos, uno normal de rata no curarizada y otro irradiado de rata curarizada (Fig. 31).

Se colocan en Tyrode a 37° oxigenado y se inyecta en el medio acetilcolina 0.01. Se produce una contracción inmediata en ambas vejigas seguida de una meseta descendente y con pequeñas contracciones en su trazado, pero, *evidentemente menos pronunciada en la vejiga de la rata irradiada curarizada que en la de la rata testigo.*

Lavado el medio e inyectado en él adrenalina, no hay respuesta.

Lavado el medio e inyectado en él Prostigmin, *responden ambas vejigas con una contracción ascendente y sostenida en la normal, pero apenas perceptible en la irradiada.*

Anatomía patológica: Lote G1; curare inyectado intraperitonealmente.

Se hace el estudio anatomopatológico de la vejiga testigo y de la perteneciente a una rata irradiada, después de 48 horas de la última irradiación y a la que se le ha inyectado intraperitonealmente curare 0.0015 g. Se colocan con Hematosilina-Eosina, Tricómico de Masson y coloración de McManus.

Se constata la lesión del epitelio vesical, con algunas descamaciones de la capa superficial de Virchow, algunas alteraciones nucleares con dilatación del núcleo y una que otra mitosis, agrandamiento y aclaramiento del protoplasma celular en algunos elementos. Con la coloración de McManus se pone en evidencia un aumento de mucopolisacáridos en la base epitelial, algo mayor que lo que se encuentra en la rata testigo, aunque éste se debe interpretar

como consecuencia de las irradiaciones y no por el curare. Hay también algunos focos de reacción mononuclear pero perivascular. Es bien evidente, y concuerda con lo observado en el experimento base, el edema marcado de la

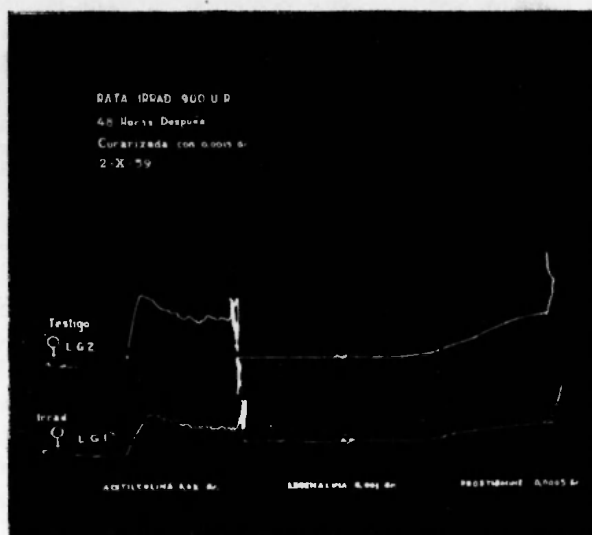


Figura 31.—Se ha curarizado por vía intraperitoneal a la rata irradiada, después de 48 horas de tratada. La contracción, en estas condiciones, es menor en la irradiada.

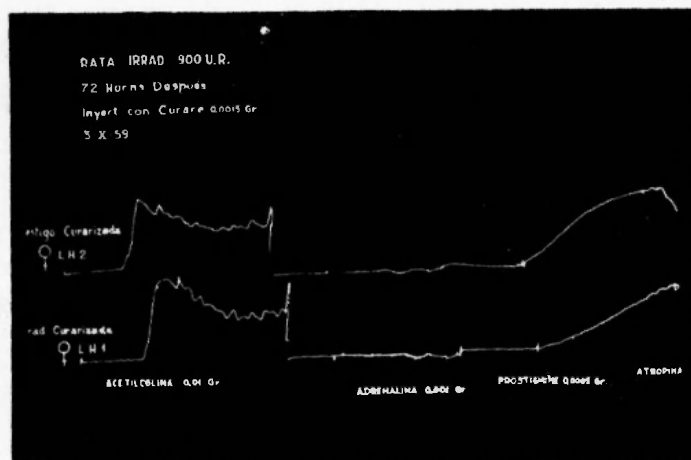


Figura 32.—Después de 72 horas de irradiada, se han curarizado por vía peritoneal una rata testigo y una rata irradiada. La respuesta a la Acetilcolina es mayor en la irradiada. En cambio, es menor al Prostigmin.

submucosa y del intersticio muscular, cosa que en la vejiga normal no existe. Con respecto a la pared muscular con la coloración de McManus, así como con H. E. y Tricrómico se pone en evidencia la longitud inusitada de los miocitos; en efecto, las fibras musculares formadas por manojos de células muestran a éstas en forma muy alargada, terminadas en punta, con un proto-

plasma más claro que normalmente. Su núcleo está situado preferentemente en la parte media de la célula, es claro y bien visible, con membrana nuclear que sobresalta de la claridad del medio y tiene su cromatina fina y dispersa.

*Comentario:* Este experimento nos demuestra que el curare ha actuado en forma evidente, inhibiendo la placa motriz de la unión neuromuscular de la rata curarizada e irradiada, que responde a la inversa de lo que tendría que hacer. No olvidemos que, a las 48 horas, la vejiga de la rata irradiada tiene el máximo de excitabilidad.

Tercer Experimento; L.H. 2, rata testigo - L.H. 1, rata irradiada.

Se estudiaron las reacciones de la vejiga de las ratas, una irradiada con 900 u.r., al igual que todas las anteriores, y otra testigo o intacta, pero ambas curarizadas por vía intraperitoneal con 0.0015 g de curare. Se colocaron en Tyrode a 37° y oxigenado. Fueron sacrificadas a las 72 horas, después de irradiada (Fig. 32).

Estabilizada la vejiga, se inyecta al medio acetilcolina, produciéndose una *contracción vesical inmediata en ambas, un poco más en la irradiada, pero de no gran altura en ninguna de las dos; sigue de inmediato en línea descendente la relajación paulatina, pero con contracciones irregulares.*

Lavado el medio e inyectado adrenalina no se producen reacciones, salvo una levisima contracción similar en ambas.

Lavado el medio e inyectado Prostigmin 0.0005 g, *se produce una contracción ascendente y progresiva, mayor en la testigo curarizada que en la irradiada curarizada.*

La atropina baja ambas curvas al límite inicial.

Anatomía patológica: Lote H - L.H. 1, rata irradiada - L.H. 2, rata testigo.

Se utilizan para el estudio anatomopatológico una rata testigo no irradiada y otra irradiada, sacrificada a las 72 horas después de la irradiación. En ambas ratas se les inyecta curare 0.0015 g intraperitonealmente y después de usadas para la grabación del gráfico de reacciones son fijadas en licor de Bouin y seguidas con los métodos habituales a la parafina, aclaramiento con xilol y coloreadas con Hematoxilina-Eosina, Tricómico de Masso y McManus.

Llama la atención en la rata testigo curarizada, sobre todo en la coloración tricómica de Masson, que en una zona por donde penetra un nervio hay variaciones tintoriales muy distintas que en los otros animales testigos no irradiados y no curarizados. En esta preparación se puede apreciar un filete nervioso teñido con fibras de color verde, con algunos núcleos orientales en sentido longitudinal. Estas fibras podrían terminar en un pequeño ganglio nervioso periférico, que tiene las mismas características tintoriales. colágeno en verde y núcleo en violeta. No se observa la coloración de tinte eosinófilo que es común en los órganos normales. En esta zona, los músculos que parecen tener dependencia lógica, de dicho filete muscular, tiene una disposición por demás sugestiva; los manojos de células musculares están formados por elementos bien teñidos y por elementos claros predominando con mucho estos últimos, siendo las células claras mucho más largas y anchas que las oscuras y sus núcleos mucho más claros y evidentes que en las fibras musculares oscuras. Es evidente que el estado fisiológico de este músculo no es normal, pudiéndose atribuir esta circunstancia al curare que le ha modificado su reacción química.

En la vejiga irradiada del animal curarizado, la observación es igual que

en la testigo curarizada y no irradiada. En efecto, los filetes nerviosos se colorean intensamente con el color verde del Tricrómico de Masson, tiene núcleos bien marcados y el tejido de tipo fibrilar se entremezcla con el conectivo que rodea las ramas musculares y las células componentes de estas ramas. Llama la atención la desigualdad en coloración fucionófila de los músculos. Estos se encuentran con la mayoría de sus células empalidecidas, alargadas, de protoplasma claro, de núcleo grande y claro, en contraste con algunas células musculares bien compactas y coloreadas. Creemos que también en esta preparación la acción del curare es la que ha hecho variar la afinidad tinte de las fibras nerviosas y musculares. Aparte de este hecho, nuevo en el experimento, se repiten aquí las observaciones hechas anteriormente de modificación del epitelio, haciéndose evidente la reacción, estando sus células alargadas y más pequeñas, sobre todo las de la capa profunda y media. Se encuentra también el edema submucoso e intersticial muy marcado y con tendencia a la movilización histocitaria.

Cuarto Experimento: L.H. 6, irradiada - L.H. 5, irradiada y curarizada.

Para completar esta serie de experimentos complementarios, hemos estudiado la reacción de dos órganos de ratas, irradiadas ambas, pero en donde a una de ellas se le había inyectado curare por vía intraperitoneal 0.0015 g. Los animales fueron estudiados 72 horas después de la última irradiación con un total de 900 u.r. El peso era de 170 y 157 g, respectivamente, y ambas vejigas se colocaron en Tyrode 37° oxigenado (Fig. 33).

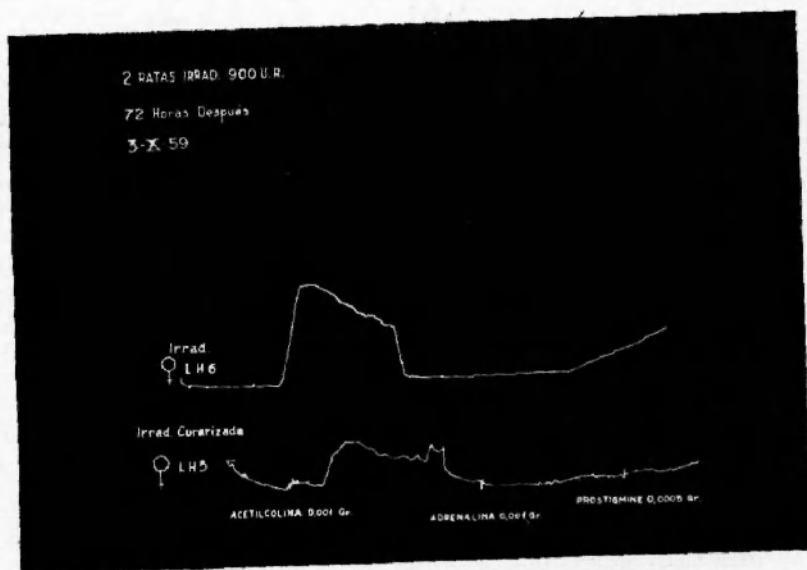


Figura 33. — 72 horas después de irradiada, se comparan dos vejigas de ratas tratadas, curarizando por vía intraperitoneal a una de ellas. La contracción está profundamente alterada y es mucho menor en la curarizada.

Establecido el nivel de relajación inicial, se inyecta al medio acetilcolina 0.01, produciéndose una reacción violenta en la irradiada y no curarizada, seguida de una declinación regular y lenta, y, en cambio, en la irradiada curarizada la reacción es marcadamente menor y sin curva típica, produciéndose pequeñas contracciones irregulares en su meseta descendente.

Lavadas las piezas e inyectado adrenalina, no hay ninguna respuesta.



Lavadas las piezas e inyectado Prostigmin 0.0005 g, se produce *contracción paulatinamente ascendente y sostenida en la irradiada y no curarizada, y, en cambio, en la irradiada y curarizada apenas se produce una serie de contracciones cortas pero con muy poca tendencia a la contracción total del órgano.*

Anatomía patológica: El siguiente experimento corresponde al lote L.H., ratas 5 y 6, en el que se han estudiado ratas irradiadas después de 72 horas de la última aplicación y siendo una de ellas (L.H. 5) curarizada, se han sometido a la prueba de contracción en medio de Tyrode. Terminado lo cual ambas vejigas han sido fijadas en licor de Bouin, a su vez montadas y cortadas con los métodos habituales y coloreadas con Hematoxilina-Eosina, Tricrómico de Masso y McManus.

Hemos expuesto más arriba el resultado fisiológico de este experimento. El examen anatomopatológico da: En la vejiga de ratas irradiadas y sin curarizar antes del experimento se observan todas las reacciones anotadas anteriormente y provocada por las irradiaciones, edema submucoso, cambio en la estructura del epitelio, etc.; pero en lo concerniente a la tinción de las mucosas y de los nervios éstos son normales. Los nervios dejan ver el teñido en verde de sus fibras pero hay un ligero tinte rojizo que lo hace diferente de la curarizada. Además, los músculos están bien teñidos por el tinte de Fuch-sina y, si bien se encuentran fibras musculares claras, predominan evidentemente los elementos acortados, bien teñidos y de núcleo apretado.

En cambio, en la vejiga irradiada y curarizada hay que agregar a las lesiones provocadas por las irradiaciones, la palidez de las fibras musculares, la elongación de sus células, el aclaramiento de sus músculos y la puesta en evidencia de la distribución neural alrededor de los manojos musculares, pareciendo que el filete nervioso se disgregara, rodeando por todos los lados a las células musculares, marcando con más evidencia el sarcolena, probablemente por la blancura del sarcoplasma.

*Comentario:* En este cuarto experimento se puede ver que la acción del curare en la rata irradiada inhibe la respuesta de contracción provocada con los estimulantes parasimpaticomiméticos, tanto en la acetilcolina como el Prostigmin, inhibidor de la colessterinasa.

En cambio, la rata irradiada no curarizada, considerada como testigo patológico, responde con marcada contracción, tal como lo hemos descrito en experimentos anteriores.

*Discusión:* Los experimentos con curare muestran que la acción inhibidora de la contracción muscular es más acentuada en la vejiga de rata irradiada que en las normales testigo, y que es, sobre todo, acentuada y prácticamente constante esta inhibición en las investigaciones con Prostigmin. Ahora bien, los experimentos anteriores han mostrado que, entre una vejiga de rata irradiada y una vejiga de rata normal testigo, la excitación de la irradiada está evidentemente exagerada, sobre todo en los primeros días que siguen al tratamiento ionizante.

Quiere decir que la vejiga normal puede contraerse menos que la irradiada, pero, a su vez, es más resistente al curare que la irradiada, inhibiéndose menos.

¿En estos últimos experimentos con curare está la acción alterativa en la parte de la musculatura vesical o está en la parte nerviosa?

Si estuviese en la parte muscular habría que tener lesiones anatomopatológicas de las fibras musculares; para ello veremos qué nos dicen los estudios anatomopatológicos de la vejiga investigada.

Si fuese la parte nerviosa, podría ser que se evidenciaran lesiones en los nervios, pero es muy difícil poner en evidencia estos hechos; no obstante, veremos qué nos dice también la anatomía patológica.

Si analizamos detenidamente este último grupo de experimentos parece, a primera vista, que tiene en sus resultados algunas acciones contradictorias, pero creemos que son solamente aparentes y que pueden explicarse satisfactoriamente aportando algún conocimiento en las reacciones provocadas por las irradiaciones en la vejiga de la rata. Por de pronto tenemos un primer hecho; cuando se pone curare en el medio de examen "in vitro", la reacción de contracción vesical es mayor en la irradiada que en la testigo, responde de la misma manera que en el primer experimento y reacciona igual que si no tuviese ningún elemento disuelto en el medio más que la acetilcolina, pero hay un hecho nuevo y diferente a lo que pasa en el experimento base, la vejiga de rata irradiada responde menos en su contracción y reacciona igual que si no tuviese ningún elemento disuelto en el medio más que la acetilcolina, pero cuando se utiliza el Prostigmin. La interpretación que se podría dar es que como el curare puede inhibir a la colessterinasa, el Prostigmin ha actuado mal en la rata irradiada porque las irradiaciones podrían haber comprometido la placa motriz destruyendo previamente la colessterinasa. Pero cuando el curare es inyectado directamente en el animal irradiado, tal como en el segundo grupo de este experimento, el compromiso de reacción es total siendo su respuesta menor aún con la acetilcolina; recordemos que sin curare la vejiga de la rata irradiada siempre es mayor que la normal, pero, según este experimento, la rata testigo no inhibida tiene una contracción normal mayor que la irradiada. Estos resultados son distintos a los del primer experimento, pero debemos tener en cuenta que en el primer experimento tanto la vejiga normal como la irradiada estaban en igualdad de condiciones, es decir, en un medio no curarizado. Si en cambio curarizamos previamente a la rata irradiada y a la testigo, y luego la sometemos a las reacciones del medio, volvemos a ponerlas en las mismas condiciones respondiendo la irradiada en forma más acentuada que la no irradiada; en estos casos el denominador común, el curare, no cuenta y rige la acción irritativa de las irradiaciones.

Pero el experimento que completa esta 2da. serie y que creemos es de valor decisivo es el último, en donde a 2 ratas irradiadas, una se ha curarizado y la otra no, pues con la rata irradiada y curarizada existe una evidente disminución en la respuesta a la acetilcolina y al Prostigmin, creemos con estos experimentos que las irradiaciones tienen que actuar en la placa motriz del músculo, no estamos seguros de su acción pero pensamos que la acción en la liberación de la acetilcolina o en la recepción de la acetilcolina puede estar alterada, que la inhibición de la colessterinasa o bien la inhibición de la misma placa exitada por las irradiaciones.

Desde el punto de vista anatómico hay alguna observación que parecería confirmar esta acción de las irradiaciones primitivamente en la placa motriz.

El curare no modifica la estructura muscular, tanto en la rata irradiada como en la testigo normal. Puede verse a las fibras musculares elongadas y pálidas y con reacciones tintoreas parecidas. Pero en cambio, la mostración de las reacciones de la parte neural es un tanto diferente, en efecto, los nervios de terminaciones en la musculatura vesical como los ganglios vesicales muestran una distinta afinidad tintórea haciendo en las curarizadas e irradiadas una mayor

afinidad a los colorantes anilínicos de tipo basófilo. En el Tricrómico de Masson, los nervios y ganglios están más coloreados con el colorante luz verde o azul de anilina que con la Fuchsina de las vejigas normales.

En verdad esta última etapa del experimento con ratas nos hace pensar que la acción inicial de las irradiaciones podría ser neurítico por irritación o por anulación de colessterinasa.

Si queremos sintetizar las observaciones debemos resumirlas en dos hechos:

Una acción inmediata y una acción a distancia.

La acción inmediata debe atribuirse a una irritabilidad neural.

La acción a distancia a una alteración muscular predominante de tipo alterativo trófico.

Para comprender estos resultados debemos estudiar la fibra muscular y su sistema quinético.

La fibra muscular de la vejiga pertenece al tipo de fibras lisas y su arquitectura está bien estudiada. La pared de la vejiga está formada por un conjunto muscular poderoso compuesto por 3 capas que entrelazándose son muy difíciles de separar, pero que alcanzan a diferenciarse en capa externa longitudinal, capa interna circular y capa media plexiforme. En realidad no interesa la discusión de la totalidad de la estructura muscular de la vejiga sino más específicamente de sus elementos constitutivos.

Todas estas capas están formadas por similar tipo de células. Es muy posible que tengan variantes, aunque hasta ahora no se han podido encontrar en forma fehaciente; de todas maneras haremos el estudio de la fibra lisa característica de la vejiga.

La fibra muscular lisa de la vejiga es de origen mesenquimático. Estas células primitivas del embrión, a su debido tiempo se orientan alrededor de la alantoides y cuando la cloaca se diferencia definitivamente, comienza realmente el establecimiento de las capas musculares del órgano. En realidad el grupo inicial parecería ser el horizontal, es decir el de menor diámetro vesical y en especial las células que se sitúan en el sueldo vesical y trigono. Hay en realidad una causa embriológica para que ello suceda y es la instalación de trigono vesical, centro mesenquimático primitivo, injertado en plena alantoides. De ahí que la iniciación de la capa muscular sea predominante en esa región; luego las demás células del mesénquima orientan sus ejes de acuerdo al determinismo celular dependiente de la vejiga y se establecerán las capas.

Estas células mesenquimáticas sufren las transformaciones químicas necesarias para ser convertidas en células musculares llegando a la célula adulta.

La fibra muscular de la vejiga se caracteriza por estar constituida por células fusiformes, alargadas, no estriadas y cuyo sarcoplasma, es un verdadero citoplasma surcado por fibrillas que corren a lo largo de toda la célula, verdaderos sarcostilos no estriados. El citoplasma, que está situado sobre todo en el eje mayor, emite prolongaciones en forma de tabiques de manera que rodea con una finísima capa a las fibrillas celulares a sarcostilos. En el sarcoplasma hay mitocondrios, vacuolas de grasa, condricontos, etc. El núcleo generalmente bien neto, se sitúa en el medio de la célula muscular y es paralelo a su eje mayor. Está formado por una membrana nuclear, un nucleolo, cromatina dispersa y es bastante claro. Las células musculares corren paralelas entre sí, pero entrelazan unas con otras de manera que las partes finas de sus extremos coinciden entre sí haciendo un intrincado acorde, uniforme y regular. Parecería ser que los sarcostilos pueden tener relación con elementos similares de las células veci-

nas uniéndolas entre sí, en forma de responder a un aparato de reacción unificada. Los elementos celulares de los músculos lisos están rodeados por una envoltura colágena de tipo conjuntivo, donde se pueden encontrar finas fibras elásticas que parecen desempeñar el papel de los discos claros de las fibras estriadas.

Desde el punto de vista fisiológico, pasa en las fibras lisas lo que pasa en la estriada, con la diferencia de que el músculo está más individualizado, siendo cada uno de sus miositos agente contractil. Sus fibrillas compuestas por verdaderos sarcostilos, son las que tienen la capacidad contractil y es la célula individual la que se contrae; siendo diferente de lo que ocurre en el músculo estriado, en donde un grupo celular forma una fibra muscular. Acotaremos lo que dice Ramvier con respecto al músculo estriado: "El músculo estriado está formado por elementos contráctiles que si bien se alcanzan a individualizar, para su acción tienen que disponerse de tal manera que forman un complejísimo elemento totalmente diferente del liso". Agregando que en el músculo liso cada célula es un elemento contractil de por sí.

Los músculos lisos de la vejiga están inervados por fibras nerviosas, amielínicas postganglionares y responde a los dos sistemas de la vida vegetativa, el parasimpático y el simpático cuyas acciones complejas están conducidas a excitar y a inhibir las estructuras musculares según sea el sitio en donde se originan. Así, en la vejiga, en general, la excitación es netamente colinérgica y la inhibición es colinérgica. Este juego de contracciones y excitaciones, así como el de inhibiciones y relajaciones es muy difícil de delimitar con justeza.

Con respecto a la inervación de las fibras, es lógico pensar que cada célula podría recibir una fibrilla neurógena y tener su placa motriz. No obstante (Canon W. D. y Rosenblatt A. "Autonomie neuro effects systems" New York 1957) han establecido que sólo algunas fibrillas están inervadas y las demás no reciben excitación nerviosa sino en forma indirecta, tal vez por el mediador que la condiciona. No obstante, es importante observar que cuando llega un filete nervioso a un músculo liso, se divide en una multiplicidad tal de filamentos que es muy difícil negar que cada uno de esos múltiples filamentos llegue a tener relación directa con la célula muscular y sus fibrillas.

Es de dejar constancia, que los nervios tienen una acción sobre los músculos lisos. 1º los impulsos nerviosos liberan mediadores químicos. 2º ejercen una acción atrófica sobre la musculatura lisa. En efecto, si se corta el nervio que accionan un músculo liso, este músculo parece insensibilizarse; este efecto parecería deberse a la supresión inmediata de la influencia nerviosa directa del nervio sobre la fibra muscular.

La fibra lisa componente de la vejiga responde a los conceptos generales de los músculos orgánicos y posee extensibilidad elástica y tono. El músculo es extensible es decir traccionado en cierto límite y liberado nuevamente de su atracción, vuelve al estado primitivo, es decir, es elástico, recupera su forma, pero esta elasticidad está acondicionada a una adaptación particular. La vejiga, como continente, debe adaptarse a un contenido y debe estar siempre en relación con ese contenido; es decir, hay una modificación de su elasticidad que obliga a la fibra muscular a adoptar un estado de vigilancia reaccional, que mantiene la pared vesical tensa, pero sin reacción de contracción. Es decir que se produce una relajación y una contracción regulada, e insensible, tiene tono, ese hecho está condicionado por los reflejos posturales.

La vejiga es irritable, sus fibras tienen una capacidad reaccional que responde al proceso de excitabilidad con uno de contracción. Es decir, la fibra

muscular está dotada de excitabilidad como todo lo que vive, pero posee, en alto grado, el poder de contractibilidad, es decir, reacciona ante una agresión que tocando su excitabilidad produce una contracción.

Estos fenómenos musculares de extensibilidad, elasticidad y tono dependen exclusivamente del sistema nervioso que mantiene todas estas características, pero, en resumen, es el músculo el que las absorbe reaccionando.

Visto la estructura morfológica de la musculatura de la vejiga y su inervación, nos queda por ver la estructura química de la fibra muscular y sus variaciones, de acuerdo a los distintos estados de reacciones.

Según Baternan J. A. en el músculo, el 18 al 20% de su peso está dado por proteínas y alrededor de el 60% es una mioglobuna; la miosina, proteína birefringente que se presenta en moléculas muy alargadas y que tiene como principal característica física la de ser un elemento netamente elástico, tanto que aún disecado puede estirarse hasta cierto punto y volver al estado inicial cuando se abandona la acción.

En el músculo vivo, el líquido intersticial se coloca entre las fibras longitudinales y entre las cadenas de polipéptidos que forma la miosina; esta disposición permite los intercambios metabólicos y el equilibrio químico de las proteínas. Otra de las características de la miosina es la inestabilidad del cuerpo cambiando fácilmente del estado sol al gel. Este estado se manifiesta a pesar de la riqueza en potasio, que es de 0.17000 miliequivalentes. Teóricamente, éste debiera hacer de la miosina un cuerpo inestable, porque la miosina es altamente soluble en K. Otro factor, sin embargo, podría contribuir a la inestabilidad de la miosina y es su solubilidad a diferentes pH, el pH del músculo es 6,9. Así Bate-Smith ha visto que a pH 6,5 la miosina es soluble en una concentración de Cloruro de Potasio a 0.28 mlg mientras que a pH 7 se necesita una concentración de 0.17 mlg.

Las proteínas en la célula muscular se hallan en 2 tipos globo-proteína y fibroproteína, siendo, al parecer, la primera responsable de la movilidad muscular y la segunda de su tipo arquitectónico. Es de notar que la contracción y la fatiga muscular se relacionan especialmente con la desnaturalización de la miosina, que es transformada en gel, coagulándose, proceso algo similar a lo que pasa después de la muerte, aunque de acuerdo con Minky la coagulación producida por la muerte es producida por deshidratación, diferente de la producida por el exceso de ácido, álcali o calor que no es acompañado por un aumento de grupos sulfidriilo.

Con respecto a la contracción de la fibra muscular ésta parece estar ligada a 2 sistemas químicos, que podrían obrar por separado o en conjunto, uno manteniendo en solubilidad la miosina en K y otro puede estar ligado a la liberación del potasio que se produce después de seguida una contracción de la fibra muscular, en ese momento con sustitución de K por Na. Cuando el músculo se recobra, se produce el inverso recuperando el potasio.

Engelhart y Cololardas han observado que durante la contracción muscular la miosina puede desprender fosfatos de la adenosintrifosfato el mecanismo en sí no está demostrado, pensando Medham que se podría considerar a la miosina como un fermento que activaría el factor químico. Según la teoría de la contracción propuesta por Kalekar el estímulo contractil sería debido a la eliminación de fosfatos de su combinación con las cadenas laterales de la miosina, permitiendo con ello una mayor plicatura de la cadena de polipéptidos.

Es necesario tener presente siempre que la miofibrilla y su agente especial, la miosina, es la que determina el proceso activo, pero que los elementos cito-

plasmáticos, sarcolema y los conectivos pericelulares: perimicios y endomicios son los que tienen capacidad elástica, probablemente intacta.

Cuando un músculo es estirado, la tensión crece y cuanto más se alarga más tensión desarrolla; esta tensión está dada por el endomicio, el perimicio y el sarcolema que rodean a cada fibra muscular (Banus y Zetham; Ramsay y Street).

Es interesante notar que cuando una cavidad como la vejiga está sometida a un aumento de capacidad, se establece lo que se llama el tono, que podría estar referido, en realidad, a los elementos anotados más arriba sin la intervención directa que actuaría como estabilizadora de la miosina de las fibras musculares. Este estado de tensión, como dijimos, parece ser debido a los elementos que podríamos llamar blancos y que completan a los rojos de la fibra muscular, sarcolema, peri y endomicio. Es interesante hacer notar que, cuando una cavidad como la vejiga es estirada por su contenido, se necesita otros estímulos aditivos y cada vez más marcados, para acondicionarla a la nueva tensión o mantener el reposo muscular hasta que se produzca la contracción.

La contracción, en sí, es también un proceso físico-químico y es debido a la plicatura de la cadena de polipépticos que componen la miosina, pero, la actividad metabólica de relajación y contracción determina procesos químicos algunos de ellos bien estudiados, que es importante recordar, porque podrían darnos alguna llave para interpretar la acción de las radiaciones ionizantes en la vejiga por causas directas o por vecindad.

El consumo de O es sumamente importante y aumenta considerablemente cuando los músculos se contraen; pero, cuando el músculo trabaja en anaerobiosis, se produce la concentración de ácido láctico (ion-lactato) que necesita nuevamente de oxígeno para reintegrar el glucógeno en las fibras musculares.

Pero, aparte de la necesidad de oxígeno para cumplir el proceso de recuperación de glucógeno-ácido láctico, proceso aneróbico, y de ácido láctico-glucógeno, proceso aeróbico, se producen una serie de reacciones químicas fuera de las anteriores conocidas: 1º por las reacciones de Embden o del lactoacidógeno o sea una hexosa fosforada precursora del ácido láctico; 2º por la reacción del fosfógeno de Egleton, encontrado también por Fiske y colaboradores que demostraron la presencia de un compuesto orgánico del fósforo, la fosfocreatina o ácido creatinfosfórico, que es lábil y se desintegra en creatinina y ácido fosfórico y que se reconstruye en aerobiosis.

La actividad de la miosina como fermento se caracteriza por la transformación de adenosin-trifosfato que libera fósforo y que luego se resintetiza en aerobiosis, catalizado por la mioglobulina y transformado de dos adesindifosfato en adesintrifosfato.

En los músculos lisos es necesario tener presente que siempre tienen grandes variaciones en su conductibilidad. Son sumamente inestables, aún en aparentes iguales condiciones, accionando de distinta manera según sea la temperatura, el pH, etc., y considerando que tienen factores no ponderables que influyen en las contracciones, sin poder descubrir su causa. Es también de considerar la lentitud de contracción, siendo sus cronaxias sumamente lentas estando la rebase muy disminuída.

Es importante tener conocimiento de que, en la reacción del músculo liso, la cantidad de estímulo obra en sentido directo: así, la contracción con mediadores químicos dependerá de la cantidad del mediador liberado o presente en el medio. La ley del "todo o nada", regla general del músculo estriado, no actúa en el músculo liso. Es tan variable la excitabilidad del músculo liso que,

aún la inestabilidad de sus reacciones puede transformarlo en un reactor todo o nada según depende de la situación de la fibra muscular.

Dijimos que el músculo liso tiene lentitud en su contracción; esto también es relativo. En los músculos lisos viscerales hay contracciones rítmicas que bien pueden ser regulares, como aisladas y de distinta altura. Las excitaciones repetidas producen el fenómeno de fatiga que conduce a la relajación muscular; lo contrario de lo que se produce en los músculos estriados en los que la fatiga conduce a la contractura.

Otra característica de la fibra vesical, al igual que toda fibra lisa, es la plasticidad. La fibra se acomoda a su contenido; en esto hemos manifestado que no es la fibra lo que se acomoda, sino el complejo periférico de la célula, y es, en cierto modo, independiente de la miosina; esta plasticidad está representada por su fácil extensibilidad y su lenta vuelta a su estado primitivo.

Factores que modifican la actividad de los músculos lisos.

Los músculos lisos son influenciados por diversos factores que modifican sus propiedades reaccionales; nos conviene revisar, dentro de los conocimientos actuales, cuales son los factores que pueden modificar la actividad de los músculos lisos, por si hubiera algún factor que pueda relacionarse con la acción de las radiaciones ionizantes.

La temperatura, al contrario de lo que pasa con los músculos estriados, produce, cuando aumenta, parálisis en su actividad; hay disminución de la excitabilidad y del tono; a 50° la parálisis es completa. En cambio, el frío excita la fibra lisa aumentando su tono. La variación del pH produce contracción e hiperexcitabilidad cuando sube; en medio alcalino las contracciones son marcadas, en cambio, en medio ácido se produce parálisis.

La disminución de la concentración salina aumenta la excitabilidad y la amplitud de las contracciones; las variaciones iónicas son muy activas y, cuando aumenta la concentración salina, se produce relajamiento. La presencia de K produce un aumento en el tono muscular y contracción acentuada. El Ca. disminuye la excitabilidad. La relación  $\frac{K}{Ca}$  condicione la respuesta del músculo liso.

Es probable que haya muchos factores que modifiquen la excitabilidad muscular y es también probable que la acción de las radiaciones ionizantes influya en la constitución de la fibra muscular, alterando sus funciones aún no hemos podido evidenciarlo, pero esperamos poder hacerlo, aunque comprendemos la complejidad del problema.

#### DISCUSION

*Dr. Carreño:* Pido la palabra.

Si la presidencia lo permite, quisiera proyectar una microfotografía a título de contribución al trabajo del Dr. Trabucco y col.

Se trata de una vejiga directamente cobalteada. Es un segmento de la pared de la vejiga, donde se ven los picos de fibras musculares con proliferación fibrótica. (Proyección.)

*Sr. Presidente:* ¿Alguien más desea hacer uso de la palabra?

*Dr. Trabucco:* La observación del Dr. Carreño es interesante, y habla de la peligrosidad en sentido orgánico. Si se cura un tumor de vejiga aunque sea a costa de una fibrosis, bien curado está.

Nosotros tenemos otros medios para poder calmar a los enfermos que padecen esas cosas. Recuerdo que me tocó actuar, hace unos cuatro años, sobre una vejiga cobalteada "in situ". Era un enfermo, muy buen amigo mío, que hizo desgraciadamente un cáncer de vejiga. No sé si ustedes recuerdan, había vuelto de Zurich muy entusiasmado con la aplicación de cobalto radiactivo en vejiga. Un día mostraba una vejiga en la que se veía un tumor, después se había curado. Pero la vejiga en la mano denotaba que no había ninguna célula cancerosa. El órgano estaba muy bien, evidentemente. Entusiasmado con eso, y no

teniendo medios para tratarlo, le recomendé que se trasladara a Zurich, en el Canton Hospital, donde le iban a hacer cobaltoterapia. Allá le hicieron cobalto "in situ". Retornó a Buenos Aires, y a los cuatro meses comenzó a desarrollar una ascitis actínica tremenda. La vejiga fue desapareciendo de la cavidad vesical. Momento hubo en que el hombre tuvo dos o tres hemorragias muy grandes que lo dejaron blanco. Le propuse entonces la extirpación de la vejiga, pensando que esas hematurias tan profusas no eran sólo por reacciones actínicas, sino porque podría haber un tumor. La biopsia que le practicamos siempre daba resultado negativo.

Realizada la operación encontramos una vejiga reducida al mínimo, a la cual habíamos hecho después alrededor de veinticinco tajos (2) para tratar de ver alguna célula tumoral. El cobalto había destruido totalmente al órgano.

La imagen presentada por el doctor Carreño es de un caso grave. Las partes blancas del tejido fibroso —que rodea al músculo— se habían transformado en una cáscara conjuntiva.

Posteriormente coleccionamos algunas vejigas más de esa manera, las cuales resultan interesantes asociarlas a la contribución del Dr. Carreño para un mejor conocimiento de esa lesión.

*Sr. Presidentes* Muchas gracias, Dr. Trabueco.



## PIELOGRAFIA PERCUTANEA. COMPLICACIONES

---

Por el Dr. RAUL LLIROD (Posadas-Misiones)

Relator: Dr. A. SERGIO REBAUDI

### R E S U M E N

El Dr. Raúl Llirod presenta una casuística de 5 casos de pielografía percutánea con la cual tuvo dos complicaciones.

La primera presenta un síndrome febril y una irritación diafragmática que con medicación sintomática cura.

El segundo caso también presenta un síndrome febril con lumbalgia y dolor en colon descendente.

Decide su intervención encontrando gran reacción adherencial perinefrítica y coágulos.

Efectuada la nefrectomía tiene un postoperatorio sin particularidades.

A los 13 días de operada, al efectuársele una enema ve salir por la herida operatoria materia fecal; instalándose desde ese momento una fístula intestinal.

A los 45 días efectúa un cirujano el cierre quirúrgico de la fístula por medio de una jareta que fracasa.

Estamos de acuerdo con el Dr. Llirod que este estudio debe considerarse como un acto operatorio y debe ser previa a la intervención quirúrgica.

Pero no debe ser completamente desechada, pues tiene sus indicaciones precisas.

No hemos encontrado en la literatura ninguna fístula intestinal atribuible a la pielografía percutánea.

El hecho que se haya presentado a los 13 días de la nefrectomía y de una nefrectomía laboriosa nos deja la duda si es a causa de ésta.

La enferma fue remitida al Hospital Rawson donde el Prof. Trabucco efectuó la resección de la fístula, sección del colon en el sitio de la lesión con sutura término terminal con pleno éxito, como lo muestran estas radiografías.

Hay dos métodos para tratar estas fístulas:

1º CLINICAMENTE, como lo hizo el Dr. Llirod, esterilizando el intestino y con régimen adecuado.

2º) QUIRURGICO: a) Efectuado la sección del colon con resección de la fístula y sutura término terminal.

b) En tres pasos: 1º) derivación de la materia fecal mediante un ano transverso; 2º) sección del colon, resección de la fístula y sutura término terminal; 3er. paso) cierre del ano transverso.