UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

AÑO 1.992

TESIS DOCTORAL

VALORACION DEL LITIO COMO RADIOPROTECTOR METABOLICO. CAMBIOS MORFOFUNCIONALES. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS

TOMO I

AUTOR

JOSE PARDO MASFERRER

DIRECTORES

PATROCINIO MORATINOS PALOMERO

JULIANA FARIÑA GONZALEZ

CERTIFICACIONES

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

PATROCINIO MORATINOS PALOMERO Y JULIANA FARIÑA GONZALEZ, PROFESOR ASOCIADO Y CATEDRATICO RESPECTIVAMENTE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID:

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo del Licenciado D. JOSE PARDO MASFERRER, presentado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, bajo el título "VALORACION DEL LITIO COMO RADIOPROTECTOR METABOLICO.CAMBIOS MORFOFUNCIONALES.ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS", ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reune las condiciones necesarias para ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)
N.I.F.:

El Director de la Tesis

Fdo: PATROCINIO MORATINOS/JULIANA FARIÑA
N.I.F: 13016067-E

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)
N.I.F.: 8728651-J

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

SE CONSIDERA QUE LA TESIS "VALORACION DEL LITIO COMO RADIOPROTECTOR METABOLICO.CAMBIOS MORFOFUNCIONALES.ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS", REUNE LAS CONDICIONES NECESARIAS PARA SER DEFENDIDA ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE.

Fecha reunión
Consejo Departamento

03.06.92

El Director del Departamento

03.06.92.

Fdo.: PRF. J. SANZ ESPONERA
(fecha y firma)

DEDICATORIA

DEDICATORIA.

A mi esposa María Luisa, por su estímulo constante, amor y comprensión; a mi hijo Alberto por todo lo que me ha enseñado y a mis padres Martín y María por sus esfuerzos y confianza.

"Quién de todos los Sabios pudo haberlo previsto?. Y si son Sabios, ¿ por qué esperarían saberlo antes que sonara la hora?".

El Señor de los Anillos.

J.R.R. TOLKIEN.

"La vida es aquello que te va sucediendo mientras tú te empeñas en hacer otros planes".

JOHN LENNON.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar mi más profundo reconocimiento al Prof. Dr. D. Patrocinio Moratinos Palomero, Jefe de la Sección de Anatomía Patológica Experimental del Hospital Militar Central "Gomez Ulla", persona y profesional de gran valía, quien se brindó de forma desinteresada a encaminar este trabajo y cuya ayuda en todas sus fases ha sido muy importante.

Asimismo, agradezco muy sinceramente a la Catedrática Prof. Dª. Juliana Fariña Gonzalez el gran apoyo y colaboración que en todo momento ha prestado para la relización de esta tesis.

Este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo institucional del Hospital Militar Central "Gomez Ulla", y más concretamente de la Comisión de Investigación, que aprobó su realización.

He de agradecer asimismo la colaboración prestada, a nivel bibliográfico y material, por el Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Militar Central "Gomez Ulla" D. Manuel Fuentes Ramos.

A mi buen amigo y extraordinario compañero, el Físico Adjunto de la Sección de Radiofísica del Hospital Militar "Gomez Ulla", D. Marcelino Prieto Villacorta, por su paciencia y gran ayuda en los aspectos de la dosimetría de la irradiación.

La realización de este trabajo me ha permitido trabajar conjuntamente con el personal del Pabellón de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Militar Central "Gomez Ulla"; en especial con el Dr. en Veterinaria D. Timoteo Martinez Lopez, con el Licenciado en Biología D. Carlos Gutierrez Ortega y con el Auxiliar de Veterinaria D. José Luis Gomez Rivero. A todos ellos mi agradecimiento por el apoyo prestado y por su valía profesional.

Asimismo, mi gratitud a los Licenciados en Biología D. Jose Alfredo Menéndez del Campo y D. Juan Carlos Sanz de Frutos por su activa colaboración en las tareas experimentales.

A todos los componentes del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Militar Central "Gomez Ulla" y en particular al Dr. D. Mario Gonzalez Alfonso y al Dr. D. Gustavo Chamorro Merino, así como al Dr. D. Antonio García Sanz por su colaboración en el estudio farmacocinético y en la preparación del fármaco.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Militar Central "Gomez Ulla", en especial a su Jefe de Servicio Dr. D. José Luis Perez Piqueras y al Químico Adjunto Dr. D. Fernando Rosales Matías por el apoyo brindado para la realización de este trabajo, su eficaz colaboración y su ayuda en el apartado de determinaciones hormonales.

Por otra parte, y no menos importante, la realización de esta Tesis no hubiera sido posible sin el apoyo y las facilidades brindadas por los miembros del Servicio de Radioterapia del Hospital "Son Dureta" de Palma de Mallorca. Mi agradecimiento a todos ellos y, de forma muy especial, al Dr. D. Gil Panadés Nigorra, Jefe de dicho Servicio, cuya aportación bilbiográfica en el apartado de Radiobiología ha sido importante y, sobre todo, porque su estímulo constante y compañerismo me han permitido disponer del tiempo y la tranquilidad necesarios para la elaboración de este trabajo. Compañerismo y estímulo que también me han sido brindados por el Dr. D. Victor Manuel Muñoz Garzón, Médico Adjunto del citado Servicio. Dos excelentes profesionales cuya amistad me honra.

Agradezco a la Sra. Dª. Francisca Monar Rosselló Secretaria del citado Servicio su siempre amable y efectiva colaboración.

Al Servicio de Radioprotección y Física Médica del Hospital "Son Dureta", especialmente a su Jefe de Servicio D. Bartolomé Ballester Moll, por su revisión del capítulo radiofísico y al Físico Adjunto D. Juan Font Gelabert por su colaboración en la resolución de los problemas informáticos de última hora.

Mi gratitud al Dr. D. Alberto Peñafiel Ramirez, Jefe de la Sección de Medicina Nuclear del Hospital "Son Dureta". Su amistad, asesoramiento y experiencia han sido uno de los mejores hallazgos de esta búsqueda personal.

Agradezco a D. Jaume Daumal Domenech, Médico Adjunto de la Sección de Medicina Nuclear del Hospital "Son Dureta", su amistad, colaboración activa y asesoramiento en los capítulos matemático e informático.

Agradecimiento al Dr. D. Felix Mata Fuentes, Químico Adjunto de la Sección de Medicina Nuclear del Hospital "Son Dureta", por su paciencia, buen talante y su colaboración en la revisión del apartado bioquímico.

Quiero agradecer la colaboración prestada por el Dr. D. Juli Rifá Ferrer Médico Adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital "Son Dureta" en el apartado de análisis estadístico.

Asimismo agradezco a la Dirección Médica y a la Gerencia del Hospital "Son Dureta" las facilidades prestadas para la realización de esta Tesis.

Cuando dos personas inician al mismo tiempo trabajos de investigación sobre temas interrelacionados se establece, normalmente, una buena relación. Pero, si ésta ya era previa, cimentada en años de trabajo conjunto y de buena amistad, uno siente reforzada la creencia de que los buenos amigos son escasos pero indispensables. Desde aquí mi afecto al Dr. D. Manuel Joaquín Martín de Miguel, con quien he compartido buena parte de los buenos y difíciles momentos que ha traido consigo la elaboración de nuestras Tesis.

Reconocimiento, respeto y afecto a mi maestro el Dr. D. Rafael Urbina Diez quien ha sido y es para mi un ejemplo de profesionalidad, coherencia personal y calidad humana.

Quiero constatar expresaramente mi gratitud hacia todas las personas que de forma directa o indirecta han colaborado en la realización de este trabajo, de forma desinteresada, mediante la aportación de un bien inapreciable; su tiempo.

Debo expresar la satisfacción y el enriquecimiento personal que me ha proporcionado el trabajar con profesionales de muy distintas ramas, sin rivalidades y persiguiendo un mismo fin común; lo que constituye en si mismo la esencia de la profesión médica.

A mi familia; a mis padres Martín y María que con su esfuerzo hicieron posible mi formación universitaria y especialmente a mi mujer María Luisa, cuya paciencia, estímulo y apoyo han sido determinantes para superar los momentos de crisis inherentes a un trabajo de esta envergadura, y a mi hijo Alberto, por constituir el estímulo más importante de superación personal.

INDICE

I N D I C E.

TOMO I

CERTIFICACIONES II

DEDICATORIA IV

AGRADECIMIENTOS VII

INDICE XIII

1.-INTRODUCCION 1

1.1.-ANTECEDENTES HISTORICOS 4

1.2.-RADIOPROTECTORES. CONCEPTO Y GENERALIDADES 7

1.2.1.Concepto 7
1.2.2.Factor de Reducción de Dosis 7
1.2.3.Mecanismos de actuación 8
1.2.4.Clasificación de los Radioprotectores 10

1.3.-ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LA ICT Y DE LOS RADIOPROTECTORES 17

1.3.1.Efectos de la radiación a nivel celular 17
1.3.2.Efectos de la radiación a nivel orgánico. El Síndrome de Irradiación Corporal Total 27

1.3.2.1.Introducción 27
1.3.2.2.Parámetro de referencia para su estudio en las distintas especies 28
1.3.2.3.Cronología del SICT en animales y en el hombre 29

1.3.3.Compuestos Radioprotectores 36

1.3.3.1.Tioles (Eliminadores de radicales libres) 36

1.3.3.1.1.Introducción 36
1.3.3.1.2.Tioles Endógenos 45
1.3.3.1.2.1.Glutation 45
1.3.3.1.2.2.Cisteina 53

1.3.3.1.3.Tioles Exógenos 54
1.3.3.1.3.1.Cisteamina 54
1.3.3.1.3.2.WR-2721 55
1.3.3.1.3.3.WR-1065 69

1.3.3.2.Antioxidantes 71

1.3.3.2.1.Introducción 71
1.3.3.2.2.Enzimas antioxidantes 73
1.3.3.2.3.Metales antioxidantes (Miméticos de las enzimas antioxidantes) 80
1.3.3.2.4.Vitaminas antioxidantes ..83

1.3.3.3.Modificadores de la respuesta biológica 88

1.3.3.3.1.Introducción 88
1.3.3.3.2.Polisacáridos 89
1.3.3.3.3.Citokinas 100
1.3.3.3.4.Prostaglandinas 105

1.3.3.4.Antieméticos 109

1.3.3.4.1.Introducción 109
1.3.3.4.2.Neurolépticos 111
1.3.3.4.3.Anticolinérgicos, Antihistamínicos H1 y H2, y Terapias de combinación ..113
1.3.3.4.4.Otros antieméticos 114

1.4.-PERSPECTIVAS DE FUTURO 118

1.4.1.Introducción 118
1.4.2.Tioles 120
1.4.3.Antioxidantes 122
1.4.4.Modificadores de la respuesta biológica 123
1.4.5.Antieméticos 126

1.5.-*EL LITIO COMO POSIBLE RADIOPROTECTOR* 128

1.5.1.Farmacología 128
1.5.2.Usos clínicos 131
1.5.3.Efectos secundarios 134
1.5.4.El litio como posible radioprotector 136

1.6.-OBJETO DEL TRABAJO 141

1.7.-JUSTIFICACION DEL TRABAJO 144

2.-MATERIAL Y METODOS 149

2.1.-ANIMAL DE EXPERIMENTACION
E IDENTIFICACION 151

2.2.-NUMERO DE ANIMALES Y SERIES 152

2.3.-METODOLOGIA RADIOTERAPICA 153

2.4.-METODOLOGIA PARA EL CALCULO DE LA DL50/30 161

2.5.-METODOLOGIA FARMACOLOGICA 167

2.6.-METODOLOGIA DEL SACRIFICIO DE LOS ANIMALES
Y DE LA RECOGIDA DE SANGRE 170

2.7.-METODOLOGIA DE LAS DETERMINACIONES
ANALITICAS Y BIOQUIMICAS 171

2.8.-METODOLOGIA DE LA DISECCION
Y DEL PESAJE DE LOS ORGANOS 178

2.9.-METODOLOGIA HISTOLOGICA 187

2.10.-TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS
DATOS OBTENIDOS 194

2.11.-METODOLOGIA PARA EVALUAR EL EFECTO
RADIOPROTECTOR DEL LITIO 196

2.12.-TRATAMIENTO INFORMATICO UTILIZADO 198

3.-RESULTADOS 200

3.1.-SUPERVIVENCIA DE LAS
SERIES USADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30 ...202

3.1.1.SERIE SOMETIDA A ICT CON 800 cGy 202
3.1.2.SERIE SOMETIDA A ICT CON 900 cGy 202
3.1.3.SERIE SOMETIDA A ICT CON 908 cGy 203
3.1.4.SERIE SOMETIDA A ICT CON 928 cGy 203
3.1.5.SERIE SOMETIDA A ICT CON 940 cGy 204
3.1.6.SERIE SOMETIDA A ICT CON 1000 cGy 204
3.1.7.SERIE SOMETIDA A ICT CON 1200 cGy 205

3.2.-CALCULO DE LA DL 50/30 206

3.3.-RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL 207

3.3.1.PARAMETROS SANGUINEOS 207
3.3.2.PESAJE DE LOS ORGANOS 207
3.3.3.HISTOLOGIA 207

3.4.-RESULTADOS DE LA SERIE SOMETIDA A ICT CON LA DL 50/30 CALCULADA 207

3.4.1.OBSERVACIONES CLINICAS 215
3.4.2.MORTALIDAD 215
3.4.3.PARAMETROS SANGUINEOS 216
3.4.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 217
3.4.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 218

3.5.-RESULTADOS DE LA SERIE CON ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE LITIO PREVIA A LA ICT 231

3.5.1.OBSERVACIONES CLINICAS 231
3.5.2.MORTALIDAD 231
3.5.3.PARAMETROS SANGUINEOS 232
3.5.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 233
3.5.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 233

3.6.-RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE AMBAS SERIES 250

3.6.1.OBSERVACIONES CLINICAS 250
3.6.2.MORTALIDAD 250
3.6.3.PARAMETROS SANGUINEOS 251
3.6.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 252
3.6.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 252

4.-DISCUSION 259

4.1.-CALCULO DE LA DOSIS LETAL 50/30 261

4.2.-ALTERACIONES SUFRIDAS EN AMBAS SERIES TRAS LA ICT 262

4.2.1.GENERALIDADES 262
4.2.2.CLINICA 263
4.2.3.MORTALIDAD 266
4.2.4.SISTEMA NERVIOSO Y APARATO DE LA VISION 266
4.2.5.APARATO RESPIRATORIO 269
4.2.6.APARATO CIRCULATORIO 274
4.2.7.APARATO DIGESTIVO Y ORGANOS ANEJOS 276

4.2.8.SISTEMA GENITOURINARIO 287
4.2.9.SISTEMA LINFOHEMATOPOYETICO
Y HEMATOLOGIA 293
4.2.10.GLANDULAS ENDOCRINAS
Y METABOLISMO 302

5.-CONCLUSIONES 309

6.-RESUMEN 314

7.-BIBLIOGRAFIA 317

TOMO II

INDICE I

8.-CONCEPTOS, DEFINICIONES Y ABREVIATURAS 379

8.1.-CONCEPTOS Y DEFINICIONES 381

8.2.-ABREVIATURAS MAS USADAS 387

9.-FICHAS INDIVIDUALES DE LOS ANIMALES
DE EXPERIMENTACION 392

9.1.-SERIES DE RATAS UTILIZADAS PARA EL CALCULO
DE LA DL 50/30 394

9.1.1.SERIE DE ICT CON 800 cGy 404
9.1.2.SERIE DE ICT CON 900 cGy 401
9.1.3.SERIE DE ICT CON 908 cGy 408
9.1.4.SERIE DE ICT CON 928 cGy 415
9.1.5.SERIE DE ICT CON 940 cGy 422
9.1.6.SERIE DE ICT CON 1.000 cGy 430
9.1.7.SERIE DE ICT CON 1.200 cGY 437

9.2.-SERIE CONTROL 445

9.3.-SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT CON 912 cGy 505

9.4.-SERIE DE RATAS TRATADAS CON ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE LITIO, PREVIA A LA ICT CON UNA DOSIS DE 912 cGy 655

10.-GRAFICOS 814

10.1.-SERIES UTILIZADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30 816

10.2.-SERIES PROBLEMA 837

11.-TABLAS 846

11.1.-TABLAS DE ANALITICAS PRACTICADAS 848
11.2.-TABLAS DE PESOS DE LOS ORGANOS 867

12.-APENDICE I 880

12.1.-HOJAS DE CALCULO DOSIMETRICO DE LAS SERIES SOMETIDAS A ICT 882
12.2.-ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LAS DOS SERIES PROBLEMA 891

13.- FE DE ERRATAS 900

1.- INTRODUCCION

1.-INTRODUCCION 1

1.1.-ANTECEDENTES HISTORICOS 4

1.2.-RADIOPROTECTORES. CONCEPTO Y GENERALIDADES 7

1.2.1.Concepto 7
1.2.2.Factor de Reducción de Dosis 7
1.2.3.Mecanismos de actuación 8
1.2.4.Clasificación de los Radioprotectores 10

1.3.-ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LA ICT Y DE LOS RADIOPROTECTORES 17

1.3.1.Efectos de la radiación a nivel celular 17
1.3.2.Efectos de la radiación a nivel orgánico. El Síndrome de Irradiación Corporal Total 27

1.3.2.1.Introducción 27
1.3.2.2.Parámetro de referencia para su estudio en las distintas especies 28
1.3.2.3.Cronología del SICT en animales y en el hombre 29

1.3.3.Compuestos Radioprotectores 36

1.3.3.1.Tioles (Eliminadores de radicales libres) 36

1.3.3.1.1.Introducción 36
1.3.3.1.2.Tioles Endógenos 45
1.3.3.1.2.1.Glutation 45
1.3.3.1.2.2.Cisteina 53

1.3.3.1.3.Tioles Exógenos 54
1.3.3.1.3.1.Cisteamina 54
1.3.3.1.3.2.WR-2721 55
1.3.3.1.3.3.WR-1065 69

1.3.3.2.Antioxidantes 71

1.3.3.2.1.Introducción 71
1.3.3.2.2.Enzimas antioxidantes 73
1.3.3.2.3.Metales antioxidantes (Miméticos de las enzimas antioxidantes) 80
1.3.3.2.4.Vitaminas antioxidantes 83

1.3.3.3.Modificadores de la respuesta biológica 88

1.3.3.3.1.Introducción 88
1.3.3.3.2.Polisacáridos 89
1.3.3.3.3.Citokinas 100
1.3.3.3.4.Prostaglandinas 105

1.3.3.4.Antieméticos 109

1.3.3.4.1.Introducción 109
1.3.3.4.2.Neurolépticos 111
1.3.3.4.3.Anticolinérgicos, Antihistamínicos H1 y H2, y Terapias de combinación ..113
1.3.3.4.4.Otros antieméticos 114

1.4.-PERSPECTIVAS DE FUTURO 118

1.4.1.Introducción 118
1.4.2.Tioles 120
1.4.3.Antioxidantes 122
1.4.4.Modificadores de la respuesta biológica 123
1.4.5.Antieméticos 126

1.5.-EL LITIO COMO POSIBLE RADIOPROTECTOR 128

1.5.1.Farmacología 128
1.5.2.Usos clínicos 131
1.5.3.Efectos secundarios 134
1.5.4.El litio como posible radioprotector 136

1.6.-OBJETO DEL TRABAJO 141

1.7.-JUSTIFICACION DEL TRABAJO 144

1.-INTRODUCCION.

1.1.-ANTECEDENTES HISTORICOS.

En todas las exposiciones incontroladas a las radiaciones ionizantes desde Hiroshima y Nagasaki se han observado unas características comunes que han afectado significativamente el desarrollo y el empleo de radioprotectores. Estas características son las siguientes (1):

1.-En contraste con la exposición radioterápica,la calidad de la radiación en las situaciones incontroladas frecuentemente se desconoce.

2.-La distribución de la dosis recibida probablemente no sea homogénea, lo que constituye un factor importante para el tratamiento de estas personas.

3.-Las lesiones por radiación debidas a armas nucleares, accidentes o a la permanencia en el espacio se potencian frecuentemente por el stress asociado.

4.-En este tipo de exposiciones incontroladas es dificil predecir la cronología de las lesiones.

Hace 45 años que Barron, en 1946, demostró que el glutatión (GSH) proporcionaba protección, a una preparación de enzimas en solución, contra la inactivación provocada por las radiaciones ionizantes (2).

Patt,Tyree, Straube y Smith, en 1.949 (3), comunicaron que la Cisteina protegía al ratón contra los efectos de la Irradiación Corporal Total (ICT) con un Factor de Reducción de Dosis igual a 2.

Dos años más tarde, Bacq, Herve, Lecompte y cols., en 1951 (4), comunicaron que la Cisteamina también tenía efecto radioprotector.

En los años inmediatamente posteriores a la II Guerra Mundial, en la que por primera vez se habían utilizado proyectiles atómicos, la posibilidad de un compuesto que brindara protección frente a la ICT y sus efectos fué de gran interés para el estamento militar (4). Desde ese momento se iniciaron multitud de investigaciones en todo el mundo para encontrar nuevos compuestos con acción radioprotectora, fomentadas en gran parte por la situación política existente,en plena época de "guerra fría" y de tensión entre los dos grandes bloques.

Al inicio de la década de los cincuenta, la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos inició un programa de desarrollo de radioprotectores que llevó a la síntesis de la aminoetilisotiurea (AET) y a una mayor comprensión de las características estructurales de los compuestos sulfurados (5).

Los primeros programas de investigación en síntesis y evaluación de radioprotectores dieron como resultado unos compuestos análogos de la cisteina que eran demasiado tóxicos.

Otro gran programa de investigación fué patrocinado por el U.S. Army Research and Development Command, con el nombre de Antirradiation Drug Development

Program, y se desarrolló entre los años 1.959 y 1.973 en el Walter Reed Army Institute of Research (6).

Durante estos años se sintetizaron y probaron unos 4.400 compuestos que tenían una estructura similar a la cisteina y a la cisteamina, con la intención de encontrar alguno que fuera menos tóxico que éstos. El primer gran paso en esa investigación fue el descubrimiento, de que si el grupo sulfidrilo se combinaba con un fosfato, era preciso administrar el doble de la dosis para conseguir un nivel dado de toxicidad. Uno de los compuestos desarrollados fue el ácido S-2(3-aminopropilamino)etilfosforotioico identificado por las siglas WR-2721. Su nombre comercial es Ethiofos y, desde su descubrimiento hasta la actualidad, es el prototipo de fármaco radioprotector (6) (7) (8).

Los aminotioles fosforilados representaron una gran mejoría respecto a los primitivos compuestos en cuanto a la potencia de su acción,tolerancia y duración de su acción,pero así y todo seguían presentando efectos colaterales indeseables

Se produjo una disminución del interés en este tema hasta el final de los años 70 cuando se replanteó la utilidad de los compuestos radioprotectores como coadyuvantes en el tratamiento del cancer. Se efctuaron los primeros ensayos clínicos con WR-2721 en pacientes con cancer sometidos a tratamientos radioterápicos (9). Asimismo se potenció la investigación de todos los grupos de compuestos susceptibles de brindar radioprotección con el ánimo de encontrar nuevos radioprotectores que tuvieran al menos igual o superior efectividad que el WR-2721 y que presentaran menos toxicidad y efectos secundarios.

1.2.- RADIOPROTECTORES.CONCEPTO Y GENERALIDADES.

1.2.1.- CONCEPTO DE RADIOPROTECTOR.

La definición generalmente aceptada (10) (11) de radioprotector es la siguiente: Se considera un verdadero radioprotector a aquel que actúa elevando el umbral lesivo para la radiación ionizante recibida por la célula; es decir, en presencia de un compuesto radioprotector se necesita una mayor dosis de radiación para producir una determinada lesión que la que sería necesaria en ausencia de este compuesto.

1.2.2.-FACTOR DE REDUCCION DE DOSIS (FRD).

Para poder valorar cuantitativamente el efecto radioprotector de un compuesto o de un procedimiento terapéutico se estableció el concepto de Factor de Reducción de Dosis (FRD), que a su vez se define como el cociente entre la dosis de radiación que, tras la administración del compuesto que se está evaluando, se precisa para producir un cierto efecto y la dosis de radiación necesaria para producir ese mismo efecto sin la administración del compuesto (1). Podemos expresar matemáticamente este concepto mediante la siguiente expresión:

$$FRD = \frac{D_1}{D_0}$$

Siendo : D_0 : Dosis de radiación necesaria para producir un cierto efecto.

D_1 : Dosis de radiación necesaria para producir el mismo efecto en presencia del radioprotector.

De lo expuesto más arriba se deduce facilmente que solo podrán considerarse con efecto radioprotector aquellas sustancias o compuestos cuyo FRD sea mayor que la unidad.

1.2.3.-MECANISMOS DE ACTUACION.

La definición de radioprotector se refiere estrictamente a aquellas sustancias o compuestos que son capaces de modificar la respuesta biológica celular, y por tanto tisular y orgánica a la radiación, lo que lleva implícita una influencia en la supervivencia y que, además, establece un requisito indispensable para la consideración de una sustancia como radioprotector que es la necesidad de que esta sustancia esté presente en el organismo antes de que se produzca la irradiación.

De un tiempo a esta parte, sin embargo, existe la tendencia a considerar también como sustancias radioprotectoras a aquellas que, sin modificar la respuesta celular a la radiación (12) y que, por lo tanto, no afectarán a la supervivencia celular y orgánica, favorezcan la reproducción de las células supervivientes o tengan efectos paliativos sobre los síntomas que pueden llevar al fallecimiento del indivíduo.

Estas sustancias, a las que se califica en la actualidad como radioprotectores sin que en puridad puedan considerarse como tales, reducirían el tiempo de recuperación en los indivíduos afectos, siempre que esto fuera posible, y paliarían el disconfort de aquellos que no fueran recuperables. En resumen, pues:

RADIOPROTECTORES METABOLICOS.

I.- Radioprotectores en el sentido estricto del término.

Aquellos agentes o procedimientos que puedan facilitar la reparación del daño inducido por la radiación o facilitar su recuperación.

II.- Radioprotectores "no estrictos".

Tratamientos profilacticos o inmediatos que puedan reducir el deterioro del estado general provocado por la radiación en el indivíduo afectado.

Según las consideraciones anteriores y moviéndonos en sentido teórico, la acción de un radioprotector en el concepto amplio del término se efectuaría por uno/s de los siguientes mecanismos de actuación:

1) Proteger de los efectos directos de la radiación y de la formación de radicales libres (peróxidos y superóxidos). Esto se realizaría mediante la reducción de los tóxicos intermedios.

2) Reparación de los daños moleculares. Esto se realizaría mediante la restauración de la integridad molecular.

3) Regeneración de las células seriamente dañadas por medio de la estimulación de las posibles células madres supervivientes.

4) Eliminación o disminución de la sintomatología provocada por la irradiación, ya sea de un órgano o del conjunto del organismo.

1.2.4.-CLASIFICACION DE LOS RADIOPROTECTORES.

Se han efectuado varias revisiones, intentando establecer clasificaciones de estos compuestos, como las efectuadas por Davidson, Grenan y Sweeney en 1980 (7), por Giambarresi y Jacobs en 1987 (13) y por Pardo, Martin, Moratinos y Menendez, en 1990 (14).

Hay que tener en cuenta que la multitud de compuestos que se han investigado y que se investigan en la actualidad imposibilita su enumeración exhaustiva y que algunos de ellos actuan o pueden actuar por más de un mecanismo (por ejemplo algunas vitaminas y algunos modificadores de la respuesta biológica) por lo que las interrelaciones entre los distintos apartados presentan una complejidad tal que justificarían por si mismas un estudio y revisión independientes.

Debido a que se trata de un tema en el que las nuevas investigaciones efectuadas obligan a replantearlo constantemente y no es posible, por tanto, pretender establecer postulados inmutables, en esta tesis proponemos la siguiente clasificación propia que se ha elaborado intentando simplificarla lo máximo posible y que se expone en la FIGURA 1.

FIGURA 1. Clasificación de los Radioprotectores.

A) RADIOPROTECTORES EN SENTIDO ESTRICTO.

1.- ELIMINADORES DE RADICALES LIBRES. TIOLES.

1.1.-TIOLES ENDOGENOS (Tioles aniónicos).

1.1.1.-Glutatión.
1.1.2.-Cisteina.
1.1.3.-Mercaptosuccinato.

1.2.-TIOLES NEUTROS.

1.2.1.-Mercaptoetanol.
1.2.2.-Ditiotrolol.

1.3.-TIOLES EXOGENOS (Tioles catiónicos).

1.3.1.-Cisteamina.
1.3.2.-WR-2721.
1.3.3.-WR-1065.
1.3.4.-WR-3689.

2.- ANTIOXIDANTES.

2.1.-ENZIMAS ANTIOXIDANTES.

2.1.1.-Principales.

2.1.1.1.-Glutatión Peroxidasa (GSHPx).
2.1.1.2.-Catalasa.
2.1.1.3.-Superóxido Dismutasa (SOD).

FIGURA 1. Clasificación de los Radioprotectores.

2.1.2.-Secundarias.

2.1.2.1.-Glutatión Transferasa (GSHTx).
2.1.2.2.-Glutatión Reductasa (GR).
2.1.2.3.-Glucosa 6-fosfato dehidrogenasa.

2.2.-METALES ANTIOXIDANTES.
(Miméticos de las Enzimas Antioxidantes).

2.2.1.-Compuestos de Cobre.

2.2.2.-Compuestos de Hierro.

2.2.3.-Compuestos de Selenio.

2.2.4.-Dietilditiocarbamato (DDC).

2.3.-VITAMINAS ANTIOXIDANTES.

2.3.1.-Vit. C.

2.3.2.-Vit. A (y su componente el B-caroteno).

2.3.3.-Vit. E (y su componente el A-tocoferol).

FIGURA 1. Clasificación de los Radioprotectores.

3.- MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA.

3.1.-POLISACARIDOS.

3.1.1-Endotoxinas.

3.1.2.-Otros Polisacáridos.

3.1.2.1.-Glucan.

3.1.2.1.1.-Glucan P.

3.1.2.1.2.-Glucan F.

3.1.2.1.-GLP/BO4.

3.1.2.2.-GLP/BO5.

3.1.2.3.-MN2.

3.1.2.4.-MNR.

3.1.2.5.-Picibanil (OK432).

3.2.-CITOKINAS.

3.2.1.-Linfokinas.

3.2.2.-Monokinas.

3.3.-PROSTAGLANDINAS.

3.3.1.-PGE1.

3.3.2.-PGE2.

FIGURA 1. Clasificación de los Radioprotectores.

B) RADIOPROTECTORES NO ESTRICTOS.

1.- ANTIEMETICOS.

1.1.-NEUROLEPTICOS.

1.1.1.-Fenotiacinas.

1.1.2.-Butiroferonas.

1.2.-ANTICOLINERGICOS.

1.3.-ANTIHISTAMINICOS H1 Y H2.

1.4.-TERAPIAS DE COMBINACION.

1.5.-OTROS ANTIEMETICOS.

1.5.1.-Metoclopramida.

1.5.2.-Domperidone.

1.5.3.-Cannabinoides sintéticos.

1.5.4.-Antiinflamatorios.

1.5.4.1.-Acido Acetil Salicílico.
1.5.4.2.-Indometacina.

FIGURA 1. Clasificación de los Radioprotectores.

1.5.5.-Nuevos Agentes.

1.5.5.1.-Dazopride (AHR 5531).
1.5.5.2.-BRL 42924.
1.5.5.3.-MDL 72222.
1.5.5.4.-ICS 205-930.

2.- ANTIDIARREICOS.

3.- VITAMINAS.

4.- REPOSICION DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS.

5.- REPOSICION DE ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE.

6.- ESTIMULANTES DE LAS POSIBLES CELULAS MADRES SUPERVIVIENTES.

7.- ANTIINFECCIOSOS.

7.1.-AGENTES ANTIINFECCIOSOS.

7.2.-MEDIDAS DE ASEPSIA.

7.2.1.-Aislamiento en ambiente esteril.

1.3.- ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LA ICT Y DE LOS RADIOPROTECTORES.

1.3.1.-EFECTOS DE LA RADIACION A NIVEL CELULAR.

Cuando las radiaciones ionizantes interaccionan con un medio biológico lo hacen al azar. Existirá pues una posibilidad de que se produzca o no una interacción con una célula determinada. Esta interacción puede producirse, dependiendo también del azar, bien con las macrómoleculas importantes desde el punto de vista biológico como el DNA y las enzimas, bien con el abundante agua intracelular (15). Según donde se produzca se denomina efecto directo e indirecto respectivamente.

Los fotones interaccionan con los átomos para producir electrones rápidos, o acelerados, que son expulsados de esos átomos y efectuan un recorrido a través de la materia liberando su energía en forma de pares de iones.

En el caso del efecto directo se produce una ionización de la macromolécula que se convierte en una estructura anormal.

Con el efecto indirecto se absorbe la radiación por el agua intracelular (HOH) lo que da como resultado la producción de un ión radical de agua y un electrón hidratado (16).

$$HOH \xrightarrow{\text{radiación}} HOH^{+} + e^{-}$$

El electrón libre es capturado por otra molécula de agua formando otro ión radical de agua pero de signo contrario al primero.

$$HOH + e^{-} \longrightarrow HOH^{-}$$

Estos dos iones producidos son inestables y se disocian rapidamente, siempre que estén presentes moléculas de agua normales,formándose otro ión y un radical libre (los radicales libres contienen un solo electrón orbital externo no emparejado lo que los hace fuertemente reactivos debido a la tendencia del electrón no emparejado a emparejarse con otro electrón) según las siguientes reacciones (17):

$$HOH^{+} \longrightarrow H^{+} + OH\cdot$$

$$HOH^{-} \longrightarrow OH^{-} + H\cdot$$

Como puede verse, la interacción de la radiación con las moléculas de agua intracelular (acción indirecta) ha producido la formación de dos iones y dos radicales libres. Proceso denominado radiolisis del agua.

Los iones pueden recombinarse formando otra vez una molécula de agua sin producir daño celular

$$H^+ + OH^- \text{ ---------- } HOH$$

o pueden reaccionar quimicamente con las macromoléculas de la célula dañándolas. La opción más probable es la primera siempre que los dos iones estén próximos entre si.

Por su parte, los dos iones radicales de agua pueden reaccionar con otra molécula de agua (16), por ejemplo:

$$HOH^+ + HOH \text{ --------- } HOHH^+ + OH\cdot$$

reacción que producirá la formación de un nuevo radical libre (radical hidroxilo).

Estos radicales libres que se producen son extremadamente reactivos y pueden recombinarse entre si sin producir daños formando una molécula de agua.

$$H\cdot + OH\cdot \text{ --------- } HOH$$

o bien produciendo moléculas tóxicas para la célula como el peróxido de hidrógeno.

$$OH\cdot + OH\cdot \text{ -------- } H_2O_2$$

Por último pueden reaccionar con moléculas normales y con macrómoléculas de la célula formando estructuras nuevas o lesionadas, por ejemplo un radical libre reacciona con el oxígeno formando otro radical libre (en este caso el radical peróxido).

$$H\cdot + O_2 \text{ --------- } HO_2\cdot$$

O bien, un radical libre reacciona con una molécula biológica (RH) liberando hidrógeno y formando un radical libre biológico. La reacción principal es la sustracción de hidrógeno por los radicales hidroxilo (OH·) aunque se produce también con radicales H· (18).

$$RH + OH\cdot \text{ ---------- } R\cdot + H_2O$$

$$RH + H\cdot \text{ ---------- } R\cdot + H_2$$

Resumiendo; la acción directa produce daños por la ionización directa de una macromolécula biológica; la acción indirecta produce daños a través de reacciones químicas iniciadas por la ionización del agua. En ambos casos la interacción primaria (ionización) es la misma; la definición de acción directa o indirecta depende del lugar donde se produzca la ionización y la absorción de energía en la célula.

Hay que tener presente que,debido que en la célula hay más cantidad de agua que de ningún otro componente estructural, la probabilidad de que la radiación produzca daños por acción indirecta es mucho mayor que la de que se produzcan por acción directa. Además la acción indirecta puede deberse también a la formación de radicales libres por ionización de otros constituyentes celulares, especialmente las grasas.

La mayor parte de los investigadores en radiobiología consideran que las lesiones provocadas por las radiaciones ionizantes en el Acido Desoxiribonucleico (DNA) son las principales responsables de los efectos celulares de la irradiación (19). Se cree que la lesión letal ,producida por cualquiera de los dos efectos, es una rotura irreparable de la doble cadena del DNA (20) que conduce a una reparación defectuosa o a una falta de unión del cromosoma. En cualquiera de los dos casos esto supondría una pérdida de información genética vital y de la integridad reproductora de la célula (20).

Se cree que aproximadamente un 75 % de las lesiones producidas en el DNA en células de mamíferos se produce por el efecto indirecto de las radiaciones (16) y que, de entre todos los radicales libres producidios, el más perjudicial es el radical hidroxilo (19) (21).

En 1964, se publicó en nuestro país la edición española de la obra de Bacq y Alexander "Fundamentos de Radiobiología". Los autores desarrollaron en ella un esquema (22) en el que se describían los acontecimientos radiobiológicos que se producen desde la exposición a las radiaciones, se especificaban los periodos de tiempo en los que podían ocurrir y se

aventuraban las posibilidades de intervención externas. Dicho esquema se ha convertido en un clásico dentro de la radiobiología y se expone, modificado del original para adaptarlo al propósito de este capítulo en la FIGURA 2.

El oxígeno y otras sustancias oxidantes tienen la propiedad de fijar las alteraciones radioquímicas producidas en el DNA celular pudiendolas convertir en irreversibles (21) y asimismo prolongan la vida activa de los radicales libres (23). Esta propiedad se conoce con el nombre de Efecto Oxígeno (24).

Este efecto del oxígeno se ejerce de forma competitiva con el sistema celular de defensa antioxidativa, formado por diversas enzimas y otras sustancias reductoras (catalasa, peroxidasa, glutatión, vitaminas C y E) (25). Este sistema tiene un efecto radioprotector (26) en virtud de su propiedad de reaccionar con el oxígeno activo o con sus productos de reacción (radical OH, radical superóxido, radicales peróxidos, etc.) inactivándolos o aminorando su acción a nivel molecular y celular (27).

Diversos autores han estudiado y esquematizado este modelo competitivo y estas reacciones de oxidación y reducción. Phillips en 1984 (28), resumió, esquematizándolos, todos estos procesos reactivos de importancia en la radiobiología celular, tal como se exponen en la FIGURA 3.

De lo dicho más arriba se infiere que cualquier sustancia que pudiera interferir en estos procesos oxidativos, bien por su acción reductora "per se" o bien por su capacidad de combinación con los radicales libres inactivándolos o disminuyendo sus efectos

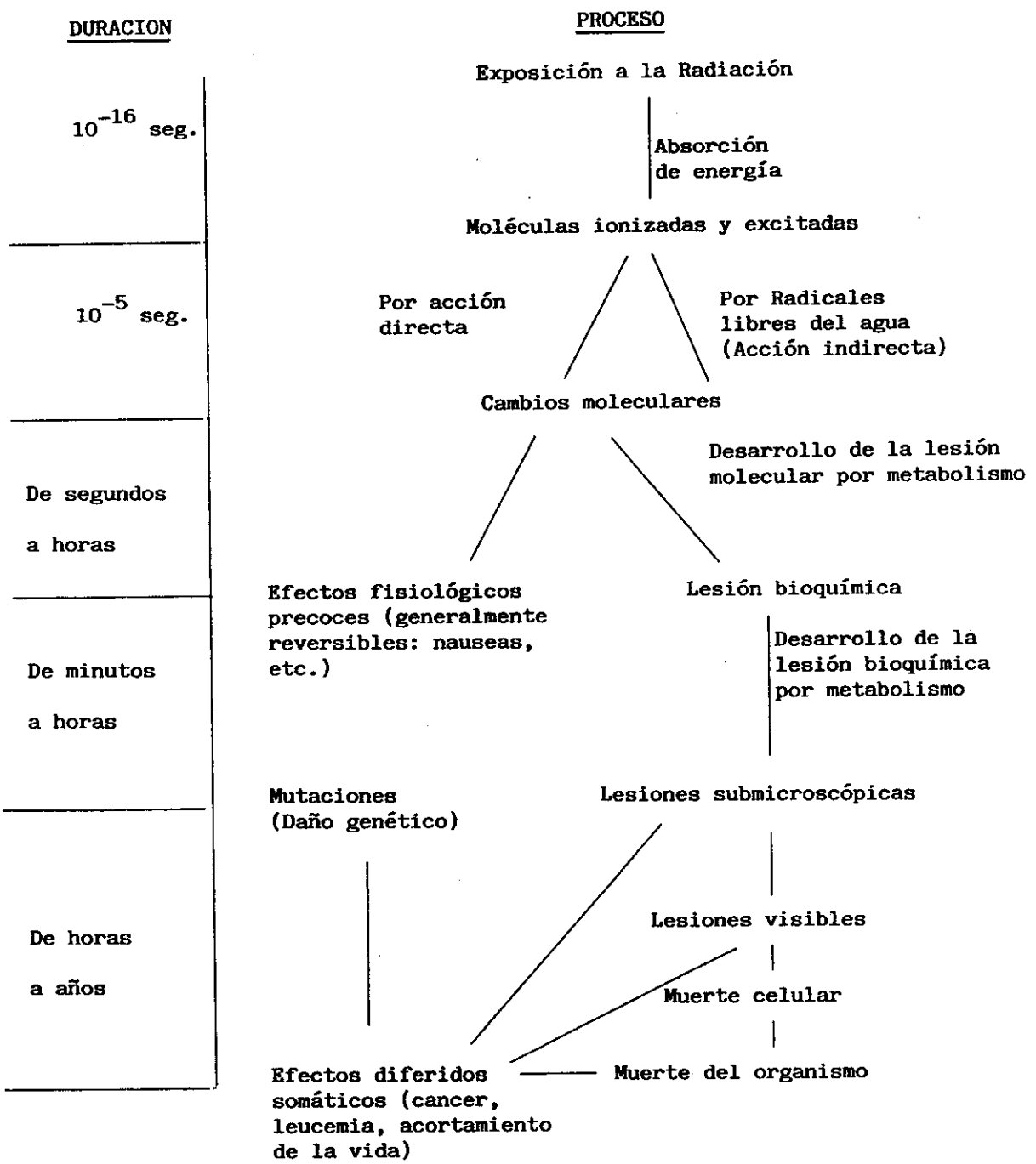
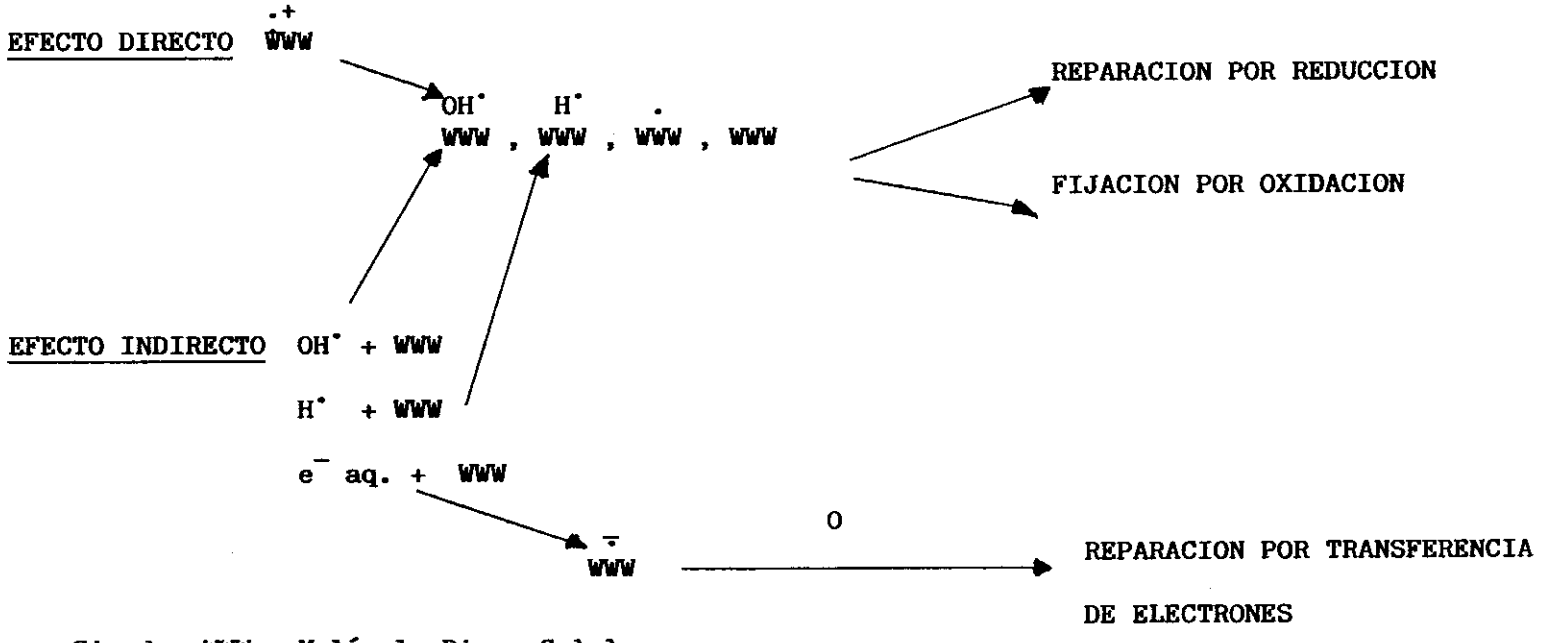


FIGURA 2 : Cronología de los procesos producidos desde la exposición de un organismo a las Radiaciones Ionizantes.

Modificado de BACQ,Z.M., ALEXANDER,P.: Fundamentos de Radiobiología. Ed. Acribia, Zaragoza. 1964. p.XIX.

FIGURA 3 PROCESOS REDOX EN LA RADIOBIOLOGIA CELULAR



Siendo WWW : Molécula Diana Celular

R : Reductor

O : Oxidante

Modificado de PHILLIPS,T.L.: Radiosensibilizadores y protectores. En: De VITA, V.T., HELLMAN,S.,ROSEMBERG,S.A.(eds.) Cancer. Principios y práctica de Oncología. Salvat,Barcelona,1984.pp.:1671.

secundarios, ejercería una acción competitiva con todos ellos y tendría, por lo tanto, efecto radioprotector (29) (30). Coleman, Bump y Kramer expusieron en 1988 (31) este modelo de competición entre el oxígeno, los radioprotectores (en este caso los tioles que serán estudiados con detalle más adelante) y los radiosensibilizantes. Estos últimos serían como se deduce facilmente, aquellos compuestos que potenciarían los efectos de las radiaciones y sus alteraciones a nivel celular y orgánico. Un resumen de este modelo de competición se expone en la FIGURA 4.

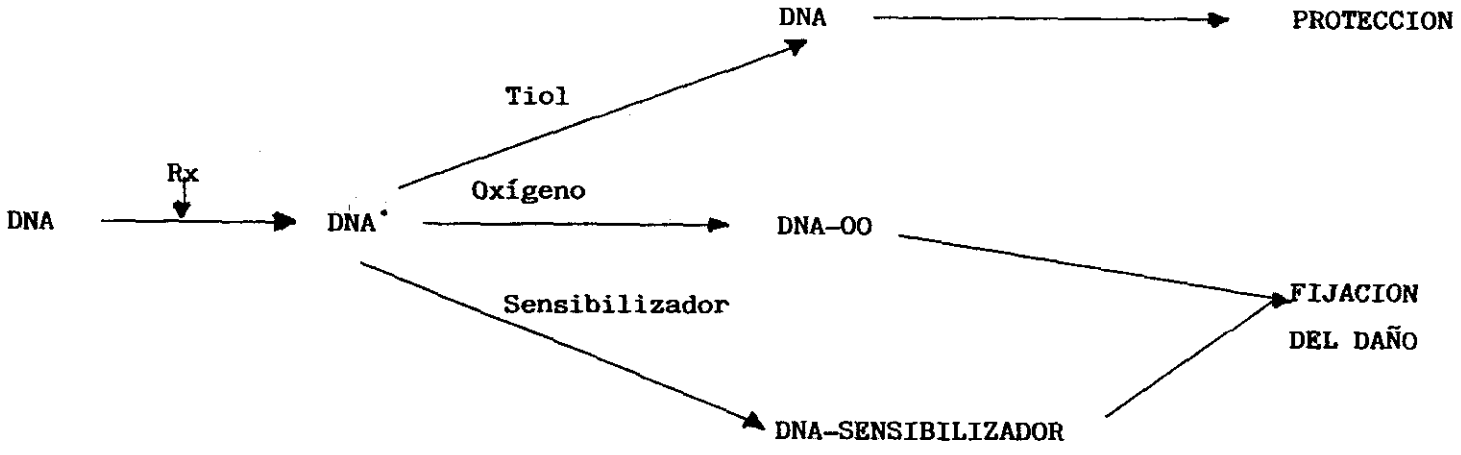


FIGURA 4 : MODELO DE COMPETICION: El radical DNA (DNA•) formado por la acción de la radiación ionizante puede llegar a la restitución química en presencia de un radioprotector (Tiol), o puede, en presencia del oxígeno o de un radiosensibilizador, persistir provocandose así una fijación del daño en el DNA.

Tonado de COLEMAN,C.N.,BRUMP,E.A.,KRAMER,R.A.: Chemical modifiers of cancer therapy. J. Clin. Oncol..1988.6:709-733.

1.3.2.-EFECTOS DE LA RADIACION A NIVEL ORGANICO.

EL SINDROME DE IRRADIACION CORPORAL TOTAL (SICT).

1.3.2.1.-INTRODUCCION.

La exposición global y aguda de un organismo a la radiación produce un conjunto de signos,síntomas y datos clínicos sumamente específicos tanto en cuanto a su naturaleza como a su cronología. A todo este conjunto de alteraciones se le conoce como Síndrome de Irradiación Corporal Total (SICT) y en la literatura internacional como Total Body Irradiation Syndrom (TBIS).

Para que podamos considerar que un organismo presenta un SICT la exposición a la radiación ha tenido que cumplir las siguientes condiciones (32):

1.- La exposición a la radiación tiene que ocurrir de forma aguda (en cuestión de minutos). Esta condición excluye a otros tipos de exposiciones como por ejemplo la de los trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes que es, normalmente, de tipo crónico.

2.- Es preciso que la exposición a la radiación sea de todo o casi todo el organismo. Esta condición excluye a las exposiciones parciales que solo se manifestarán por afectaciones de los órganos expuestos.

3.- Si tenemos en cuenta el hecho de que las sustancias radiactivas que penetran en el interior del

organismo no provocan la aparicion de un TBIS completo, se comprende con facilidad el que la tercera condición sea que la exposición tenga que ser a fuentes externas que emitan una radiación penetrante.

1.3.2.2.-PARAMETRO DE REFERENCIA PARA EL ESTUDIO DEL SICT EN DISTINTAS ESPECIES.

El efecto más evidente de la exposición global aguda en cualquier organismo,sea cual sea su especie,es un acortamiento de su existencia. Este acortamiento ha resultado ser directamente proporcional a la cantidad de dosis recibida por el organismo expuesto (33).

Para poder valorar adecuadamente este efecto tenemos que referirnos al Tiempo de Supervivencia. Podemos definir el tiempo de supervivencia de un organismo frente a una determinada dosis de exposición corporal total como la media de los tiempos de supervivencia individual, frente a la misma dosis, de un número significativo de indivíduos expuestos de su misma especie (34).

A fin de poder relacionar la supervivencia con la dosis recibida y el tiempo, empleamos el concepto de Dosis Letal x/y (DL x/y), siendo x el tanto por ciento de indivíduos fallecidos e y el tiempo que tardan en fallecer. Así;cuando hablamos por ejemplo de la DL 50/30,

nos referimos a la dosis necesaria para causar la muerte del 50% de una población en un periodo de 30 días (32).

Para referirnos a la especie humana usamos el concepto de DL 50/60 debido a que el Síndrome de la Médula Osea, que se detallará más adelante, se produce más tarde que en otras especies y,por lo tanto,pueden producirse fallecimientos hasta los 60 días después de la irradiación (35). En los animales es válido el uso de la DL 50/30 ya que el mayor porcentaje de muertes se produce en los primeros 15 días tras la irradiación.

Los valores de DL 50/30 para distintas especies se enumeran en la FIGURA 5.

1.3.2.3.- CRONOLOGIA DEL SICT EN ANIMALES Y EN EL HOMBRE.

1.3.2.3.1.- EN ANIMALES.

Salvaguardando las particularidades propias de cada especie animal, podemos decir que, en general, el SICT se presenta en 3 fases cuya duración depende en forma inversamente proporcional de la dosis administrada; o sea, que cuanto mayor es la dosis administrada menor es la duración de cada etapa y más rápido es el desenlace (36).

1.- Etapa Prodrómica. Se caracteriza porque el animal presenta nauseas,vómitos y diarreas.

FIGURA 5. Valores de DL 50/30 para distintas especies.

ESPECIE	DL 50/30 en cGY
Pez de colores	2.000
Rata	900
Ratón	900
Conejo	800
Rana	700
Pollo	600
Mono	400
Perro	300
Hombre	250-300

Modificado de LATORRE TRAVIS, E.: Radiobiología Médica. Ed. AC. Madrid 1979. p. 124.

2.- Etapa Latente. Durante esta fase el animal no presenta ninguna sintomatología.

3.- Etapa Florida o de Enfermedad Manifiesta. En ella en animal va a presentar la sintomatología debida a los sistemas afectos.

En la Etapa Florida, la afectación de la médula ósea se manifiesta por fiebre y malestar general ; también existe anorexia, diarreas profusas, deshidratación y desequilibrios hidroelectrolíticos debidos a la afectación gastrointestinal; y la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) se manifiesta con letargia, temblores, convulsiones y coma.

1.3.2.3.2.- EN EL HOMBRE.

Desde la explosión,en Agosto de 1.945, de los ingenios nucleares en Hiroshima y Nagasaki, se han producido desgraciadamente bastantes sucesos que han permitido evaluar "in vivo" los efectos de una exposición completa del organismo humano a dosis únicas de radiaciones ionizantes de distinta cuantía (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43).

Todos los estudios efectuados en los casos anteriores y los datos obtenidos en la experimentación animal han permitido la división en varios grados del SICT en el hombre (44) (45) (46). En la FIGURA 6 se presenta una visión global de los distintos grados de afectación y

DOSIS		Hasta 100 cGy	100 - 200 cGy	200-600 cGy	600-1.000 cGy	1.000-3.000 cGy	Mas de 3.000 cGy
PERIODO PRODROMICO	Presentación de náuseas y vómitos	0 %	5-50 %	50-100 %	75-100 %	100 %	
	Inicio		3-6 h.	2-4 h.	1-2 h.	Menos de una hora	
	Duración		24 h.	24 h.	48 h.	48 h.	48 h.
	Incapacitación (de 0 a 100 %)	0 %	0 %	25 % entre 6 y 20 h.	Más del 50 % y más de 24 h.	*Incapacitación progresiva* hasta 100 %	*Incapacitación progresiva* hasta 100 %
PERIODO LATENTE	Duración		2 semanas	7-15 dias	0-7 dias	0-2 dias	0-2 dias
PERIODO DE ENFERMEDAD MANIFIESTA	Signos y Síntomas		Leucopenia discreta	Leucopenia severa, púrpura, hematuria, infección, depilación (si más de 300 cGy)		Diarrea, fiebre, trastornos electrolíaticos	Convulsiones, temblor, ataxia, coma
	Inicio desde la irradiación		2 semanas	De unos días a 2 semanas		2-3 dias	
	Sistema responsable			Hematopoyético		Gastrointestinal	S.N.C.
HOSPITALIZACION	Porcentaje		5 %	90 %	100 %	100 %	100 %
	Duración		45-60 dias	60-90 dias	90-120 dias	2 semanas	2 semanas
LETALIDAD	Porcentaje	0 %	0 %	0-80 %	90-100 %	Aprox. el 100 %	100 %
SUPERVIVENCIA	Media	100 %	100 %	De 3 semanas a 2 meses		1-2 semanas	2 dias
TRATAMIENTO			Control hematológico	Transfusiones Antibióticos		Mantener el equilibrio electrolítico	Sedantes

FIGURA 6: EFECTOS CLINICOS AGUDOS DE UNA IRRADIACION CORPORAL TOTAL A DOSIS UNICAS.

Modificado de VILLALONGA,MARTINEZ,L.M.: Efectos de las armas nucleares.Asistencia a bajas masivas nucleares. Ed. Romagraf S.A..Madrid.1986.p.116

sus repercusiones.

Existen tres distintos Síndromes de Irradiación reconocidos internacionalmente según sea el órgano responsable de su aparición (47) (48): Síndrome del Sistema Nervioso Central, Síndrome Gastrointestinal y Síndrome de la Médula Osea.

1) SINDROME DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Aparece cuando las dosis recibidas son superiores a los 10.000 cGy, aunque se han descrito algunos casos de aparición con dosis poco mayores de 5.000 cGy.

Los pródromos se inician a los pocos minutos postirradiación , duran como máximo unas pocas horas y consisten en nerviosismo extremo, confusión, nauseas y vómitos graves, sensación de quemaduras en la piel y pérdida de conciencia.

El periodo latente dura como mucho unas horas y a las cinco o seis horas postirradiación se inicia el período de enfermedad manifiesta en el que aparecen convulsiones,shock y muerte.

En este síndrome la causa última del fallecimiento es desconocida y en los estudios posteriores a este no se pueden objetivar en el indivíduo lesiones del sistema gastrointestinal ni del hematopoyético puesto que su desarrollo es tan rápido que no tienen tiempo de instaurarse (48).

2) SINDROME GASTROINTESTINAL.

Aparece cuando las dosis recibidas oscilan entre 1.000 y 10.000 cGy.

La fase prodrómica se inicia a las pocas horas postirradiación con anorexia, nauseas, vómitos y en ocasiones, además, calambres y diarreas intensas que tienen una duración de aproximadamente 24 horas.

Entre el segundo y el quinto día el indivíduo está asintomático.

Seguidamente tiene lugar la etapa de enfermedad manifiesta con diarreas, nauseas y vómitos muy graves, produciéndose el fallecimiento de un 90-100 % de los indivíduos afectos entre el séptimo y catorceavo día postirradiación, aunque se instaure tratamiento médico, debido a deshidratación, infecciones y desequilibrio hidroelectrolítico (49) (50) (51) (52) (53).

3) SINDROME DE LA MEDULA OSEA.

Aparece con dosis inferiores a los 1.000 cGy y tambien en los supervivientes del Síndrome Gastrointestinal.

En las primeras horas postirradiación presentan náuseas y vómitos que pueden durar desde unas horas a unos días.

En el periodo latente, que dura desde unos 10 dias hasta 3-4 semanas, el indivíduo se recupera y está asintomático. A partir de este momento se instaura la etapa de enfermedad manifiesta en la que presenta una pancitopenia con toda la sintomatología consecuente; infecciones debidas a la leucopenia, hemorragias, que van desde petequias y hematuria leve, hasta hemorragias intensas, debidas a la plaquetopenia, y anemia que si no hay hemorragias graves no suele observarse puesto que la vida media del hematíe es de 125 días y en este período el índice mitótico de la médula ósea ya se ha restablecido (54).

1.3.3.-COMPUESTOS RADIOPROTECTORES.

1.3.3.1.- TIOLES (ELIMINADORES DE RADICALES LIBRES).

1.3.3.1.1.- INTRODUCCION.

El estudio de los tioles como radioprotectores está ya en la quinta década y, como consecuencia, existe una gran cantidad de bilbiografía al respecto (55) (56) (57). En efecto, hace más de 40 años que Barron, en 1946 (2), demostró por primera vez que el Glutatión protegía a una solución enzimática contra su inactivación por las radiaciones ionizantes. Un poco más tarde Patt y cols. (3), presentaron un informe en el que se detallaba la capacidad de la cisteina para proteger a unos animales contra la muerte provocada por la irradiación corporal total.

Con posterioridad se desarrolló el muy extenso programa de investigación y síntesis de compuestos radioprotectores que ya se ha mencionado con anterioridad y que fué patrocinado por la administración de los Estados Unidos, el cual demostró que un número relativamente pequeño de compuestos, en su mayoría aminotioles y sus derivados, presentaban una marcada capacidad de radioproteger a pequeños animales de laboratorio cuando eran administrados (inyectados) poco antes de la irradiación de los mismos (6) (58) . En años siguientes, se prestó gran atención al papel jugado por el Glutatión

(GSH), el tiol más abundante en el medio intracelular, en la protección celular contra el daño por radiación (59) (60) (61) (62) . Estos estudios se estimularon de modo notorio mediante la introducción del compuesto butionina sulfomixina, que es un potente inhibidor celular de la síntesis del GSH (63) y que permitió averiguar la influencia de las fluctuaciones de los niveles intracelulares del GSH en la radiosensibilidad celular (64).

A pesar de que era un número relativamente pequeño comparado con la gran cantidad de compuestos probados, un gran número de aminotioles pueden brindar protección en células animales tanto en los cultivos celulares como en el nivel orgánico pleno ("in vivo" e "in toto"). Los experimentos realizados con cultivos celulares han demostrado (65) que el grado de protección guarda una correlación con la concentración extracelular del compuesto. Probablemente el factor concentración en el inmediato entorno celular "in vivo" tenga una importancia parecida pero esas concentraciones son mucho más difíciles de determinar y además están implicados otros factores a ese nivel, como por ejemplo el grado de hipoxia.

Se admite que para la protección intracelular es precisa la penetración intracelular de un tiol exógeno pero no se excluye que también esten implicados los cambios que estos tioles provoquen en los tioles endógenos (65).

Si consideramos que la principal estructura diana a nivel intracelular para las radiaciones ionizantes es el DNA, debería ser importante el conocer la concentración de tioles, tanto exógenos como endógenos, en

sus proximidades. Sin embargo es muy poco lo que conocemos sobre las concentraciones de los tioles en los compartimentos celulares (66).

De entre todos ellos los que mayor índice de radioprotección brindan en la actualidad son los aminotioles.

Doherty y cols. determinaron por primera vez, en 1.957 (67), la conformación estructural de los aminotioles que tenían un efecto radioprotector eficaz y vieron que seguía el siguiente patrón: un grupo sulfidrilo libre o latente separado por no más de tres átomos de carbono de un grupo funcional de nitrógeno.

Los aminotioles pueden ser endógenos o pueden suministrarse exógenamente. Los exógenos, pues, deben ser transportados activa o pasivamente al medio intracelular y deben estar presentes en las inmediaciones del DNA celular en el momento de la irradiación. Debido a su rápida metabolización por el organismo, la administración debe realizarse durante un corto espacio de tiempo antes de la irradiación. La clasificación de los aminotioles, con algunos ejemplos de los mismos, se expone en la FIGURA 7.

Las investigaciones actuales se dirigen con preferencia al estudio de los aminotioles exógenos debido al hecho de que el aminotiol más importante presente en la célula, el glutatión, tiene poco efecto radioprotector (65) a pesar de que su deplección aumente la radiosensibilidad celular, especialmente en condiciones hipóxicas.

Los resultados obtenidos por varios autores

FIGURA 7. Clasificación de los Tioles.

ELIMINADORES DE RADICALES LIBRES. TIOLES.

1.-TIOLES ENDOGENOS (Tioles aniónicos).
- 1.1.-Glutatión.
- 1.2.-Cisteina.
- 1.3.-Mercaptosuccinato.

2.-TIOLES NEUTROS.
- 2.1.-Mercaptoetanol.
- 2.2.-Ditiotrolol.

3.-TIOLES EXOGENOS (Tioles catiónicos).
- 3.1.-Cisteamina.
- 3.2.-WR-2721.
- 3.3.-WR-1065.
- 3.4.-WR-3689.

como Vos y Roos-Verhey (65), sugieren en primer lugar que los tioles exógenos son capaces de brindar un efecto radioprotector sin cambiar los niveles de glutatión endógeno, en segundo lugar que con los compuestos que en la actualidad consiguen elevar ligeramente los contenidos de glutatión endógeno se consigue una pequeña radioprotección in vitro y, por último, que los ésteres del glutatión parece que solo tienen un pequeño efecto radioprotector.

Se admite generalmente que la causa primaria de la muerte celular causada por las radiaciones ionizantes es el daño al DNA, a pesar de que la relación exacta causa efecto no está clara.

Hutchinson, en 1985 (68), publicó un trabajo en el que se recopilaban todos los conocimientos de los que se disponía hasta la fecha en el sentido de cómo las radiaciones ionizantes lesionan al DNA y se planteaban asimismo dos mecanismos posibles de protección del DNA por los tioles. Pasemos a exponerlos de forma muy resumida.

Se considera que el producto más dañino para el DNA es el radical hidroxilo. También se conoce que éste radical reacciona con más frecuencia con las bases del DNA y con una frecuencia menor con los azúcares, siendo la reacción con el fosfato practicamente insignificante, formando en cualquiera de los casos un radical DNA (DNA·). Este radical DNA puede sufrir otras transformaciones que conducen a un DNA dañado ($DNA_{daño}$).

$$DNA + HO\cdot \text{ -------- } DNA\cdot$$

$$DNA\cdot \text{ -------- } DNA_{daño}$$

Los tioles reaccionan con los radicales hidroxilo casi exclusivamente mediante la donación de un átomo de hidrógeno procedente del enlace SH. Se produce la formación de un radical tiilo (RS·), que no es lo sufientemente reactivo para causar daño al DNA, y formación de agua.

$$RSH + HO\cdot \text{ -------- } RS\cdot + H_2O$$

Una segunda forma de protección del DNA por los tioles sería mediante la reparación química del DNA, mediante la donación de un átomo de hidrógeno.

$$DNA + RSH \text{ -------- } DNA + RS\cdot$$

Esta reacción ocurre en competición con la reacción del DNA con el oxígeno (69) (70) (71) que se muestra a continuación y que produce un radical peróxi del DNA ($DNAO_2\cdot$).

$$DNA\cdot + O_2 \text{ ------- } DNAO_2\cdot$$

Radical que a su vez puede sufrir diversas reacciones que también conduzcan a la producción de daño en el DNA ($DNA_{daño}$) (69) (70) (71).

A lo largo de los años han sido propuestas

otras hipótesis, además de las anteriores, para explicar la radioprotección obtenida mediante los tioles. Varios autores, como por ejemplo Klayman y Copeland (58), las han enumerado y discutido. Estas incluyen, donación de atomos de hidrógeno por los tioles a los radicales libres inducidos por la radiación en competición con la reacción de estos radicales con el oxígeno, lo que se denomina el modelo de reparación-fijación (69), inducción de hipoxia por los tioles (72) (73), quelación de metales, y producción de disulfidos.

Asimismo está demostrado que el efecto radioprotector de los tioles depende de la concentración de oxígeno en las células (74). La adición de aminotioles a cultivos celulares irradiados en anoxia o en oxigenación plena tiene muy poco efecto radioprotector, en cambio su efecto radioprotector es marcado en los cultivos celulares que tienen unas presiones de oxígeno intermedias, especialmente en aquellas que están en los niveles de transición gradual entre la radiosensibilidad de la plena oxigenización y la resistencia hipóxica. Esta dependencia crítica del oxígeno para la radioprotección de los aminotioles ha sido plenamente demostrada para las bacterias (75), para células de mamíferos in vitro (76) (77) (78) y para un cierto número de tejidos normales in vivo (74) (79) (80).

Como se ha mencionado anteriormente, el hecho de que los radicales OH^- pueden dañar al DNA irradiado en solución ha sido demostrado en varias ocasiones (81) (82) (83). Debido a que los tioles reaccionan con mucha rapidez con los radicales OH^- (84), podría esperarse que protegieran al DNA o a sus contituyentes irradiados en soluciones acuosas; extremo que también ha sido demostrado (30) (85) (86).

Los datos presentados por Held (87) a partir de estudios realizados con DNA en solución son claramente consistentes con la idea de que los tioles protegen al DNA irradiado mediante una combinación de dos procesos: eliminación de radicales OH^- y donación de átomos de H.

También concuerdan con los trabajos de van Hemmen et al. en 1974 (88) y de Lafleur et al. en 1980 (89) sobre DNA demostrando que la cisteamina protege contra la inducción de roturas simples y contra la inactivación biológica pero no protege contra el daño a los nucleótidos.

Existen numerosos trabajos en la literatura mundial que muestran la correlación existente entre la eliminación de radicales OH^- y la disminución del daño al DNA en células irradiadas de mamíferos, como por ejemplo el de Roots y Okada en 1972 (90) que los relaciona con la disminución de roturas de los filamentos del DNA, el de Sasaki y Masubara en 1977 (91) que lo relaciona con la disminución de la frecuencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos de sangre periférica, y los de Roti Roti y Cerutti en 1974 (92) y el de Remson y Roti Roti en 1977 (93) que lo relacionan con formación de lesiones en las bases del DNA .

Un trabajo reciente de Held en 1986 (94) muestra que cuando la irradiación es en el aire, los factores de protección pueden llegara ser de 4 para los eliminadores de OH^- no tiolicos y de más de 7 para los tioles. Aproximadamente, un 70% del daño radioinducido en el DNA en medio no anóxico puede ser prevenido mediante eliminadores de OH^- no tiolicos; y se ha estimado que con los tioles puede prevenirse hasta un 85% (90) (95) (96).

Los estudios realizados con los componentes nonoméricos del DNA y los datos obtenidos con el DNA de doble hélice han suministrado evidencias en favor de la protección del DNA por los tioles mediante un aumento de la eliminación de radicales hidroxilo y de los mecanismos de reparación de los radicales de DNA. Existen evidencias (97) de que los tioles catiónicos están concentrados cerca del DNA mientras que existe una deplección de los aniónicos en las cercanías del DNA.

En los estudios más recientes (98) se ha medido la protección del DNA por los tioles mediante la liberación de bases libres después de irradiación gamma y sus resultados muestran que los tioles catiónicos son mejores radioprotectores que los neutros y estos a su vez que los aniónicos.

A lo largo de muchos años se ha investigado sobre los tioles y se han desarrollado varias teorías explicando el mecanismo de acción de estos compuestos. Estos incluyen el papel en la protección de los distintos componentes celulares (DNA, proteinas, membranas) y sus efectos en la replicación, reparación y dinámica celular pero, a pesar de todo, no se ha clarificado la razón del porqué unos tioles son superiores a otros en cuanto a su efecto radioprotector.

A partir de los estudios en cultivos celulares se ha demostrado que, para los aminotioles, el grado de protección guarda correlación con la concentración del compuesto en el medio (99), y puede asumirse que una situación similar existe para el microambiente de las células. Por lo tanto es muy importante el poder conocer la concentración intracelular

(100) y su concentración en la vecindad inmediata de la molécula blanco en la célula. Se han efectuado intentos de determinar la concentracion intracelular mediante el empleo de compuestos marcados (101) (102) o mediante técnicas de cromatografía (103) con cierto grado de éxito, pero poco es lo que se conoce en la actualidad sobre la concentración de los aminotioles en varios compartimentos celulares.

1.3.3.1.2.-TIOLES ENDOGENOS.

La célula contiene un complejo sistema de defensa interrelacionado antioxidante consistente en tioles no proteínicos (glutatión, cisteina), tioles proteínicos, superóxido dismutasa (SOD), Catalasa, nucleotin adenosin difosfato reducido (NADPH), vitaminas C y E y varios sistemas enzimáticos (83). Todo ello sirve para la protección contra los radicales libres generados durante el metabolismo oxidativo normal, por el metabolismo de compuestos o por exposición a las radiaciones.

Debido a que el Glutatión representa aproximadamente el 90% de todos los tioles intracelulares (7), nos centraremos en él al hablar de los tioles endógenos.

1.3.3.1.2.1.-GLUTATION.(GSH).

En 1.979, Alper (104) propuso que la

radioresistencia celular a bajas tensiones de oxígeno se debe en parte a la capacidad de donación de hidrógeno de los compuestos reductores intracelulares. Es una consecuencia lógica el que se haya prestado una gran atención investigadora al Glutatión, que quimicamente es un tripéptido que contiene grupos sulfidrilos, debido a su prevalencia en el medio intracelular (59) (60) (61) (105) (106) (107) (62), a pesar de que existen grandes variaciones en el contenido de GSH entre distintas líneas celulares (108) (109), entre las diferentes fases del cultivo celular (110), bajo distintas condiciones de cultivo (111), y en las distintas fases del ciclo celular (112). Ohara y Tharasima (112) y Sinclair (113), en 1969, informaron que la resistencia a la radiación X varía en forma sincrónica con el contenido de GSH.

Ha sido demostrado en repetidas ocasiones que los tioles intracelulares (es decir el GSH) protegen a las células contra el stress oxidativo reaccionando con los peróxidos e hidroperóxidos (114) (105). La reacción del oxígeno con los radicales orgánicos producidos por la radiación produce radicales peroxi, que pueden ser reducidos por el GSH a hidroperóxidos (115). Los hidroperóxidos pueden entoces ser reducidos a hidroxilos intermedios mediante reacciones catalizadas por la GSH-peroxidasa y la GSH-S-transferasa, enzimas que utilizan al GSH como substrato (115) (116) (117). Estos hidroxilos intermedios pueden entrar subsecuentemente en el metabolismo lipídico y prevenir reacciones en cadena adicionales a partir de las que ocurren en las macromoléculas (115).

El GSH no puede ser transportado a través de la membrana celular desde el medio extracelular hasta la célula (118) (119) (120), pero es sintetizado

intracelularmente por el ciclo gamma-glutamil (121).

La FIGURA 8 (31) representa, esquematizados, el metabolismo del GSH y su papel en los procesos celulares de detoxificación. Además de actuar en el modelo compètitivo, el GSH reacciona con los compuestos electrófilos,como los agentes alquilantes, para detoxificar a estos agentes con la enzima glutatión-S-transferasa (21) .

Gran parte de los datos referidos al papel que juega el GSH en la radioprotección de las células de los mamíferos se han obtenido de los estudios de los efectos de la depleción de GSH. Las evidencias directas del papel del GSH intracelular en la radiosensibilidad celular se obtuvieron de los experimentos realizados con células que tienen bajo contenido en GSH. Para estos estudios se usaron bacterias y células humanas con un bajo nivel de GSH determinado geneticamente (103) (122) (123). Además se estudiaron los efectos de la influencia en la deplección celular de GSH en la radioresistencia con células en las cuales el nivel de GSH fue disminuido mediante incubación en medio que contenía butionina sulfoximina (BSO) (124) (125) (126).

La BSO inhibe la sintesis de GSH, y se obtienen unos niveles muy bajos de GSH en un tiempo relativamente corto y sin una toxicidad apreciable. Cuando se disminuye rapidamente los niveles de GSH (en unas pocas horas) hasta alcanzar niveles menopres al 5% del valor control se obtiene un pequeño nivel de radiosensibilización (106) (116). Una exposición prolongada a la BSO , que tiene como consecuencia una deplección crónica de GSH, conduce a una radisensibilización mucho mayor (106) .

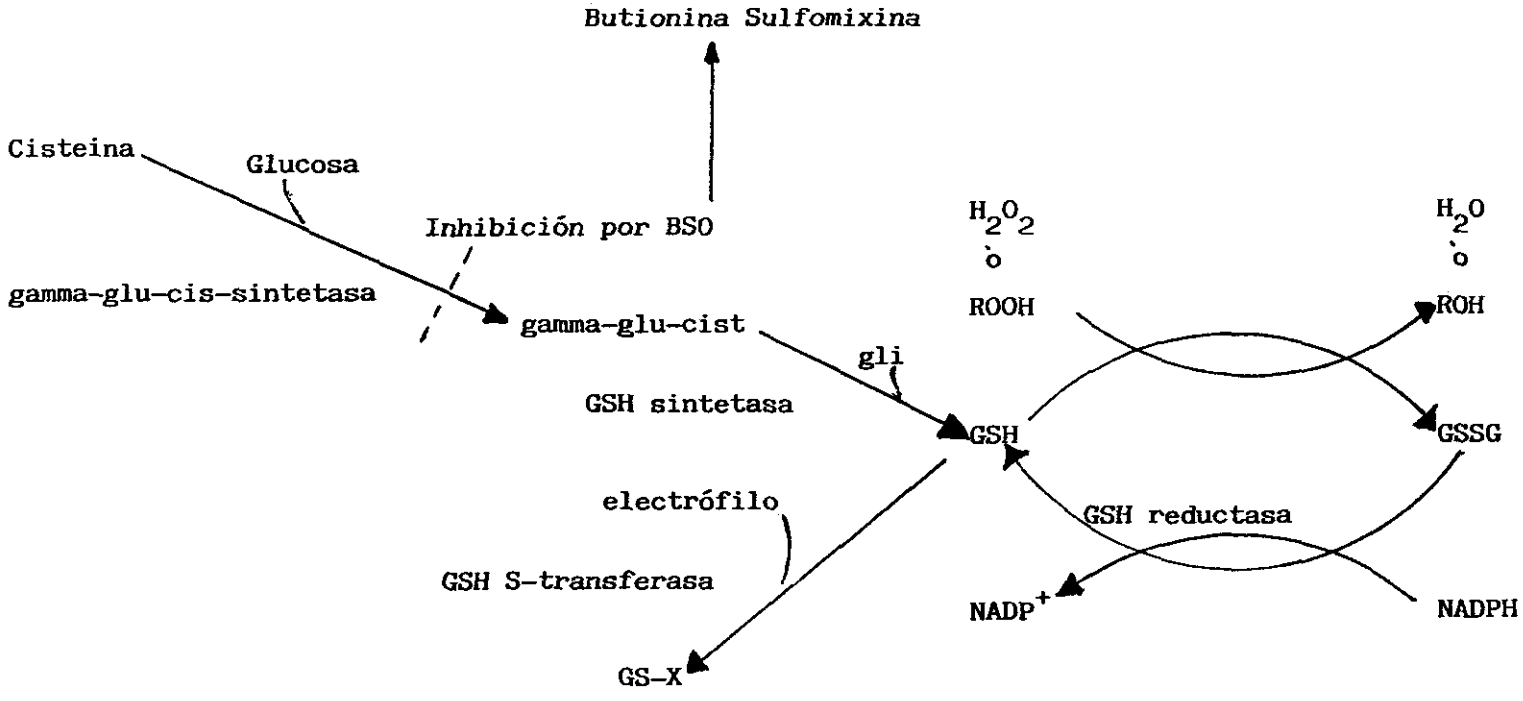


FIGURA 8 : METABOLISMO DEL GSH.

Tomado de : COLEMAN,C.N.,BUMP,E.A.,KRAMER,E.A.: Chemical modifiers of cancer therapy. J. Clin. Oncol. 1988. 6:709-733.

Biaglow, Varnes, Epp y Clarks, en 1988, (127) han sugerido que la deplección del GSH intracelular produciría una radiosensibilización aeróbica debido a que los peroxi o hidroperóxidos intermedios, producidos por la radiación, son tóxicos, y su ruptura conduciría a la formación de malondialdehido (MDA), que, a su vez, tiene un efecto tóxico y mutagénico (114) (115) (128) (129) (130). La deplección de GSH in vivo e in vitro produce una inhibición de la GSH peroxidasa y se ha demostrado que produce peroxidación lipídica (114) (131). Se ha demostrado que la elevación de los niveles intracelulares de la GSH peroxidasa provoca protección contra la mutagénesis inducida por las radiaciones (59) (131) y frente a la radiación corporal total (132).

Los resultados de los estudios efectuados son coincidentes en la conclusión de que las bajas concentraciones de GSH provocan una radiosensibilización, especialmente bajo condiciones hipóxicas o anóxicas (61).

Van der Schans y cols., demostraron en 1986 (133), que en células cultivadas de mamíferos se conseguía una reconstitución de los radicales libres producidos por la radiación en las moléculas críticas mediante la donación de hidrógeno por parte del glutatión y que esta reconstitución era considerable unicamente cuando el GSH puede competir con el oxígeno en la reacción con esos radicales.

Esto significa que el grado en que el aumento o la deplección de GSH intracelular afecta a la radiosensibilidad depende en gran manera de la concentración local de oxígeno, y si además tenemos en

cuenta que a los cultivos celulares se les aplica una mayor concentracion de oxígeno que aquella que tendrían los mismos tejidos "in vivo" (134), podremos aventurar una de las posibles razones del poco efecto radioprotector de este compuesto.

Révész y otros investigadores (135) (136) (137) sugirieron que la protección mediante tioles exógenos puede ser causada indirectamente por un incremento de la concentración del GSH celular debido a la liberación de GSH por las proteinas intracelulares.

La elevación directa del GSH intracelular mediante aporte de GSH exógeno no es posible porque el GSH no es transportado al interior celular en cantidades apreciables. Además GSH inhibe por feedback a la enzima gammaglutamilcisteinasintetasa, regulando así su síntesis (87). Esto limita, efectivamente, el nivel al que se puede aumentar las concentraciones intracelulares de GSH mediante el suministro de sus aminoácidos componentes a uno no mucho mayor que los niveles intracelulars normales.

Una forma muy prometedora de aumentar el contenido de GSH intracelular fué descrita por Puri y Meister en 1983 (119), quienes observaron unos incrementos sustanciales del contenido de GSH en el hígado y en los riñones del ratón tras la administración de ésteres monometílicos y monoetílicos del GSH. Atribuyeron sus hallazgos a que los ésteres eran transportados al interior celular y a su paso posterior a GSH.

Wellner y cols. en 1984 (120) comunicaron que se producía una elevación significativa del contenido de GSH en los fibroblastos normales humanos, después de su

incubación en un medio que contenía éster monoetílico de GSH. Los mismos autores describieron también un incremento de los niveles de GSH en células linfoides humanas después de la incubación en un medio que contenía un ester del GSH y una radioprotección de dichas células, aunque en sus datos no se especificó el grado de radioprotección obtenido. Anderson y cols. publicaron en 1985 (138) un trabajo en el que informaron de todo el proceso de preparación del monoetil éster de GSH, de su incorporación a los tejidos y de su conversión a GSH, después de su *administración por vía oral e intraperitoneal al ratón.*

Efectivamente, al contrario de lo que ocurre con el GSH, el glutatión monoetil ester es transportado intacto al interior celular y allí es deesterificado pasando a GSH (138), con lo que se consiguen incrementos hasta de 3-4 veces los valores *normales intracelulares* (119) (120) (139).

Asimismo, los niveles intracelulares de GSH pueden elevarse empleando oxotiazolidina-4-carboxilato (OTZ) (139). Se ha visto que una elevación de los niveles de GSH hasta aproximadamente el doble de su valor, proporciona una modesta radioprotección a las células *linfoides humanas* (118) *pero no lo hace en las células* linfoides del hamster chino (140) (141). Además, un aumento de los niveles intracelulares de GSH hasta 3-4 veces superiores a los valores control, mediante el empleo de ésteres del GSH, no ha brindado una radioprotección apreciable (142).

No está clara la razón del porqué se obtiene radioprotección con el OTZ en las células linfoides humanas y no en las del hamster chino. Puede ser que los dos tipos de células tengan diferencias enzimáticas en los

sistemas que metabolizan al OTZ. Las células linfoides humanas puede que no utilicen completamente al OTZ y por esa razón pueden elevarse los niveles de cisteina. En este caso un aumento puede resultar en una protección independiente del GSH . En el caso de los estudios con los ésteres del GSH, puede que exista una producción de peróxido intracelular por los ésteres del GSH que provoque un stress adicional a las células irradiadas y que impida cualquier mejoría en la radioprotección debida a los niveles incrementados de GSH (142).

Los datos suministrados por Russo y Mitchell en 1984 (140) y por Vos y Roos-Verhey en 1988 (65), no indican que el GSH intracelular sea por si mismo un radioprotector eficaz. Por lo tanto, la teoría expuesta por Revesz (135) y por Sjöberg y sus colaboradores (143), que atribuía al GSH propiedades específicas de donación de hidrógeno, que lo convertían en un radioprotector efectivo, no han podido ser confirmadas por los trabajos de otros investigadores (65) (140). Held y cols., en 1984 (30), llegaron también a la conclusión de que el GSH no era efectivo en la reacción de reparación del daño radioinducido mediante donación de hidrógeno al DNA lesionado.

Los resultados publicados por Vos y Roos-Verhey en 1988 (65), en el sentido de que el GSH no es transportado por si mismo al medio intracelular a traves de la membrana celular y que, por lo tanto, altas concentraciones de GSH en el medio extracelular no causan practicamente elevación en la concentración intracelular concuerdan con los datos de Dethmers y Meister (126) y de Jensen y Meister (118), publicados en 1981 y 1983 respectivamente. Asimismo, el trabajo de Vos y Roos-Verhey (65) ha confirmado que los ésteres del GSH

pueden ser usados como un sistema de suministro de GSH al medio intracelular, pero no ha confirmado que se produzcan los grandes aumentos en la concentración de GSH intracelular que fueron descritos por Wellner y cols. (120).

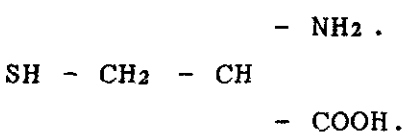
En resumen, son necesarios más estudios para clarificar las cuestiones pendientes, pero, todos los estudios de los que disponemos en la actualidad indican que, contrariamente a las estimaciones anteriores, el GSH no sería un radioprotector intracelular de gran importancia (144).

1.3.3.1.2.2.-CISTEINA.

En 1949, Harvey Patt (3) descubrió que la cisteina proporcionaba una considerable protección al ratón frente a la muerte producida por la irradiación corporal total. La dosis que se requería para conseguir la misma letalidad fué casi el doble en los animales que recibieron el compuesto comparados con los que no lo recibieron.

Fué el primer compuesto radioprotector que se describió, pero al igual que muchos otros, su toxicidad obligó a descartar su empleo en seres humanos (145).

Su estructura química es la siguiente:



1.3.3.1.3.-TIOLES EXOGENOS.

1.3.3.1.3.1.-CISTEAMINA.

Fué, durante mucho tiempo, el patrón con el que se comparaba la efectividad radioprotectora de otros compuestos, pero presenta una toxicidad mayor que la del WR-2721 (13), por lo que al sintetizarse este último su empleo perdió vigencia , aunque han seguido publicándose estudios de sus posibles aplicaciones, y fué sustituido por el WR-2721 como radioprotector "patrón" (145).

Su estructura química es la siguiente:

$$SH - CH_2 - CH - NH_2 .$$

Como ejemplo de los estudios que han seguido realizándose consideraremos los efectuados por Lohman y cols. (146) y también por Sawada y Okada (147) en 1.970, quienes publicaron la observación de que la cisteamina podría disminuir la producción de roturas simples del DNA (SSBs) en las células irradiadas.

En estudios recientes (148), en los que se muestra que la cisteamina altera de diversas formas los niveles de producción de roturas simples y dobles en el DNA, trasposiciones en las proteinas del DNA, y de lesiones en las bases (149), se sugiere que este aminotiol en particular podría producir un cambio en el espectro de las lesiones en el DNA.

Gren y cols. (150) , sugieren tras los resultados de su estudio efectuado en 1.987, que la cisteamina actua como un reductor del daño producido por la radiación gamma sin afectar la reunificación de los filamentos rotos del DNA.

1.3.3.1.3.2.-WR-2721.

INTRODUCCION.

WR-2721 son las siglas de identificación del Acido S-2(3-aminopropilamino)etilfosforotioico que fué el compuesto más efectivo como radioprotector químico de los 4400 sintetizados y probados por el Antirradiation Drug Development Program que, patrocinado por el U.S. Army Medical Research and Development Command, se desarrolló entre los años 1959 y 1973 (6) (7) (8) y es, a pesar de sus efectos secundarios que veremos más adelante, el mejor radioprotector que disponemos en la actualidad y uno de los menos tóxicos de los aproximadamente 1.000 compuestos sulfidrílicos probados en el mencionado programa (9).

ESTRUCTURA QUMICA, FARMACOLOGIA Y SECUENCIA DE ACTUACION.

El WR-2721, también conocido como ethiofos, es un derivado fosforotioado de la cisteamina (151).

Su estructura química es la siguiente (145):

$NH_2\ (CH_2)_3\ NH\ (CH_2)_2\ SPO_3H_2$.

La farmacocinética del WR-2721 ha sido y está siendo investigada por varios grupos de trabajo (152) (153) (154) (155) (156) en un intento de establecer los parámetros farmacocinéticos en humanos para así optimizar las dosis y procedimientos de administración y poder mejorar sus efectos radioprotectores. Shaw y cols. (154) (157), empleando una técnica específica de cromatografía líquida de alta densidad (154), han medido los niveles plasmáticos del WR-2721 y de su metabolito WR-1065. Los pacientes recibieron una dosis de WR-2721 de 150 mg/m^2 en un bolus por vía intravenosa. La mayor parte del WR-2721 desaparece del plasma en unos 10 minutos. La excreción renal del WR-2721 y del WR-1065 fué mínima (menor del 10%). Los resultados de estos estudios sugirieron a Shaw y cols. (157) que el WR-2721 abandona rapidamente el plasma y penetra en el interior celular donde es transformado en sus metabolitos.

Los datos anteriores son consistentes con los resultados obtenidos en la rata donde también se ha estudiado su farmacocinética (152) (158). En el modelo animal asimismo se ha encontrado una rápida desaparición de los niveles de WR-2721 en plasma desapareciendo la mayor parte (más del 95%) en unos 5 minutos. Además, parece ser que la mayor parte del WR-2721 es convertido en el interior celular en WR-1065.

Los estudios llevados a cabo por Yuhas en 1980 (159) y por Afzal y cols. (160) en 1982, en ratas, analizando las concentraciones de WR-2721 en plasma,

tejidos sanos y tejidos tumorales, después de la inyección intraperitoneal de 200 mg/Kg de WR-2721 mostraron que, mientras la concentración plasmática y cerebral del compuesto decrecía proporcionalmente al tiempo transcurrido postinyección, la concentración en el hígado y en los otros tejidos normales seguía aumentando, los que indicó que dichos tejidos podían concentrar activamente al WR-2721 contra un gradiente de concentración. Por el contrario la concentración de WR-2721 en los tejidos tumorales se aproximaba gradualmente a un equilibrio con los niveles decrecientes de concentración en el plasma, lo que sugería una cinética de absorción pasiva.

Actualmente se conoce (161) que el mecanismo de concentración activa del WR-2721 en los tejidos normales es una difusión facilitada en la que el compuesto, una vez en el interior celular, es desfosforilado y se liga a las macromoléculas endógenas, permitiendo de este modo la entrada de más compuesto.

Los estudios efectuados con tejidos de mamíferos plantearon la posiblilidad de que el WR-2721 y los fosforotioatos con estructura similar, como la cisteamina S-fosfato, eran hidrolizados tanto por la fosfatasa ácida (162) (163) como por la fosfatasa alcalina (164) (165) (166). Grandes cantidades de preparaciones purificadas de dos diferentes isoenzimas de fosfatasa ácida humana no tuvieron efecto o tuvieron muy poco en la hidrólisis del WR-2721 (154). Sin embargo, preparaciones purificadas de fosfatasa alcalina del intestino humano y de ternero, fueron en ambos casos catalizadores muy activos de la hidrólisis del WR-2721. Estos datos sugirieron la posibilidad de que la fosfatasa alcalina, una enzima de la membrana plasmática (167), fuera la enzima que catalizara la hidrólisis del WR-2721 para

producir WR-1065 in vivo. Las observaciones realizadas por Calabro-Jones y cols. en 1985 (168) respecto a que la adición de fosfatasa alcalina a celulas V79-171 que estaban incubadas en un medio que contenía WR-2721, produjo una acumulación intracelular de WR-1065, apoya la hipótesis de que la fosfatasa alcalina es el catalizador responsable de la hidrólisis del WR-2721 y de su subsecuente transformación en WR-1065 in vivo.

MECANISMO DE ACCION.

Se han propuesto bastantes mecanismos para explicar los efectos radiopretectores de los fosforotioatos y de los otros animotioles. Entre ellos están: Eliminación de los radicales libres (29), donación de H para reparar los radicales libres en las moleculas diana (71) inducción de hipóxia química o bioquímica (73), estabilización de las moléculas diana mediante unión al DNA (169), formación de mezclas de bisulfidos (170) y una elevación general de la protección frente al stress oxidativo (171). De todas ellas las tres primeras merecen probablemente una consideración más seria que las otras (171). Tanto la donación de H como la inducción de hipoxia pueden considerarse como una herramienta de una hipótesis modificada de fijación de oxígeno para las lesiones radioinducidas (172).

Estudios posteriores han demostrado que el grado de radioprotección depende de las dosis de WR-2721 administradas (173) y del intérvalo de tiempo entre la administración del compuesto y la exposición a las radiaciones (173) (174).

Los trabajos de Rilis y Green en 1983 y 1987 respectivamente (66) (150), sugieren que el WR-2721 aumenta la supervivencia celular actuando como un reductor del daño provocado por la radiación gamma, incrementando la reparación del DNA y favoreciendo la reunificación de los filamentos rotos del DNA.

ESTUDIOS PRECLINICOS. RESULTADOS.

La efectividad del WR-2721 como radioprotector químico contra la muerte producida en los roedores por los síndromes hematopoyético y gastrointestinal, ocasionados por la ICT, fúe notificada en primer lugar por Yuhas y Storer en 1969 (175). Asimismo, estos investigadores informaron que el WR-2721 tenía un efecto radioprotector sobre ciertos tejidos sanos (piel y médula ósea con unos FRD de 2,4 y 2,7 respectivamente) sin incrementar la radioresistencia de los tumores sólidos mamarios inducidos en estos animales (176). Desde entonces la protección brindada por el WR-2721 a los tejidos normales de los roedores contra la radiación, ya sea fraccionada o en dosis unica, ha sido exaustivamente estudiada. La FIGURA 9 expone los FRD para dosis mayores de 10 Gy y para dosis de WR-2721 iguales ó mayores a 400 mg/Kg en distintos tejidos normales de ratón y de rata, con referencias bibliográficas de algunos investigadores y equipos de trabajo que los han descrito. Como puede verse, los valores varían desde 1,2 para el pulmón hasta 3.0 para la médula ósea.

A pesar de que se ha constatado que el WR-2721 protege no selectivamente a algunos tumores

FIGURA 9.

TEJIDO	FRD.	REF. BILBIO.
Médula ósea	1.6-3.0	(177)
Yeyuno	1.6-2.1	(173) (177) (178)(179)
Piel	1.4-2.1	(180) (181)
Testículo	1.4-1.6	(173) (182)
Esófago	1.4	(177)
Mucosa oral	1.7	(183)
Glándula salivar (*)	1.7-2.5	(184) (185)
Pulmón (neumonitis)	1.2-1.6	(177) (186)
Pulmón (fibrosis)	1.5-1.8	(186)
Riñón	1.3-1.5	(177) (187)
Vejiga	1.3-1.5	(188)
Hígado (*)	2.0-2.7	(20) (189)
Músculo (atrofia)	1.5-2.0	(190)

Factores de Reducción de Dosis (FRD) brindados por el WR-2721 en diversos tejidos normales de ratón y rata (*) para dosis de radiación mayores de 10 GY y para dosis de WR-2721 iguales o mayores a 400 mg/Kg.

experimentales (163) (174), comparada esta protección con la que brinda a los tejidos normales ha resultado ser practicamente inexistente (176) (177) (191).

Resumiendo, si exceptuamos que no protege al cerebro (192) ni a la médula espinal (159) cuando se administra sistemicamente, la espectativa básica de que el WR-2721 puede mejorar la efectividad de la radioterapia de los tumores sólidos permanece intacta.

En los modelos animales, proteje selectivamente a los tejidos normales contra las citoxicidades de cisplatino, ciclofosfamida y mostaza nitrogenada (193) (194) (195). Aumenta la tolerancia renal al cisplatino con factores de 1.3-1.7 (193), aumenta la tolerancia de la médula ósea a la ciclofosfamida y a la mostaza nitrogenada con factores de 1.5-2 y 2-4 respectivamente (194) (195).

Por tanto, la combinación de WR-2721 con agentes alquilantes quimioterápicos o con la radioterapia debería, teóricamente, permitir la administración de dosis significativamente más elevadas, lo que nos llevaría a una mayor muerte celular tumoral con la ventaja de una toxicidad en el huesped disminuida (14).

PROTECCION SELECTIVA.

De todos los datos anteriores se deduce que, en el modelo animal, el WR-2721 protege selectivamente a los tejidos normales contra la citotoxicidad de la radiación y de los agentes alquilantes quimioterápicos.

HIPOTESIS QUE LA EXPLICAN.

El mecanismo de la proteción selectiva del WR-2721 no se ha desentrañado completamente, pero parece tener relación con su absorción diferente por los tejidos sanos y los tumorales. Se concentra rapidamente en la mayoría de los tejidos normales por un proceso de difusión facilitada, mientras que la mayoría de los tumores sólidos absorven mínimas cantidades del compuesto por absorción pasiva (159). Yuhas y cols. (196) también demostraron que la hidrofilicidad es un factor fundamental en la capacidad del WR-2721 de ser absorvido selectivamente por los tejidos normales.

Se ha atribuido esta gran variación de la radioprotección de unos órganos/tejidos a otros a las siguientes causas :

a) Incorporación del WR-2721, que es , por ejemplo, grande en las glándulas submandibulares (197) y pequeña en el SNC y en la mayor parte de los tumores sólidos (198) (199) (200).

b) Los niveles tisulares y celulares de la pO_2, que pueden ser o demasiado altos (p. ej. pulmón) o demasiado bajos (p. ej. tumores) para permitir una competición efectiva con el radioprotector de acuerdo con el modelo competitivo de radioprotección (29) (201).

c) Variaciones específicas intertisulares de los niveles de fosfatasa alcalina (202), que es la que activa (defosforilándolo) al WR-2721 y lo convierte en el

protector sulfidrílioco activo, el WR-1065. El argumento para esta explicación viene de las demostraciones efectuadas en el sentido de que el WR-2721 es defosforilado por la fosfatasa alcalina y no por la fosfatasa ácida (154) (168) (203). Asimismo esto explicaría la significativa protección por el WR-2721 del sistema gastrointestinal, de los hepatocitos, de los vasos y de la glándula parótida y la inusual falta de incorporación y de radioprotección por parte del WR-2721 de los cultivos celulares (204) (205).

CONTROVERSIA RESPECTO A LA RADIOPROTECCION SELECTIVA

Para que tengan un empleo terapéutico, los radioprotectores deben protejer a los tejidos sanos en mayor grado que a los tumorales. A pesar que los estudios iniciales que se efectuaron con el WR-2721 no demostraron que protegiera a los tumores sólidos (194) (206), estudios más recientes han demostrado que puede producirse un cierto grado de protección tumoral (174) (207). En general, la información de que se dispone demuestra que ,en todo caso, los tumores están protegidos en menor grado que los tejidos sanos (186). La proteción de los tumores por el WR-2721 depende en gran medida del tamaño del tumor en el momento de la radioterapia (173) (207). La ausencia de radioprotección en los tumores grandes puede atribuirse a la no accesibilidad del WR-2721 a las células tumorales debido al deficiente aporte vascular tumoral o a la incapacidad del WR-2721 para proteger a las celulas hipóxicas (que constituyen una fracción significativa del

total celular en un tumor grande). Existen abundantes evidencias que demuestran que el WR-2721 protege pobremente a las células hipóxicas frente a la radiación mientras que brinda la mayor protección a las células oxigenadas (72) (74) (186). En cuanto a su aplicación en los tratamientos radioterápicos, debemos considerar que si la hipoxia es un factor restrictivo importante en la radioprotección tumoral, ésta se pierde en gran manera en los tratamientos con un fraccionamiento diario convencional (una sesión por día, cinco días por semana) debido a que puede producirse la reoxigenación tumoral.

PROPIEDADES ANTIMUTAGENICAS, ANTITRANSFORMACION Y ANTICARCINOGENICAS.

La radiación y la quimioterapia son dos modalidades efectivas en el tratamiento del cancer. Desafortunadamente tienen un efecto mutagénico y/o carcinogénico (208). Por ejemplo los pacientes tratados de enfermedad de Hodgkin con quimioterapia combinada con radioterapia aparentemente presentan un cierto riesgo de desarrollar una leucemia aguda iatrogénica (209) y un linfoma no Hodgkin (210). Por eso el riesgo de provocar tumores secundarios en pacientes que tienen una enfermedad potencialmente curable es un problema que ha sido considerado por varios investigadores (211) (212) (213) (214).

En 1984 Milas publicó que el WR-2721 es capaz de proteger significativamente contra la inducción de tumores por las radiaciónes ionizantes en roedores (215).

Milas demostró que el WR-2721 administrado por vía intraperitoneal en unas dosis de 400 mg/Kg, 30 minutos antes de la irradiación reducía significativamente la incidencia de tumores radioinducidos en el ratón. Grdina y cols. (216) encontraron que el WR-2721 era efectivo en la protección de focos preneoplásicos en el hepatocito en ratas recien nacidas a las que se había expuesto a unas dosis de radiación gamma (Co^{60}) que variaban desde 1.5 a 3.0 Gy (217).

Siguiendo a las observaciones iniciales de Milas en 1984 (215) en las que el WR-2721 protegía significativamente a los roedores de la inducción de tumores por la radiación, han aparecido una serie de comunicaciones en la literatura que describen las propiedades antimutagénicas (216) (218) (219), antitransformación (220) y anticarcinogénicas (217) del WR-2721 y de su correspondiente tiol libre, el WR-1065.

PROTECCION CONTRA LOS EFECTOS *TARDIOS DE LA RADIACION.*

El WR-2721 también resultó ser un potente radioprotector de los tejidos que tienen una respuesta tardía a las radiaciones. Otros estudios efectuados por Travis y cols. han demostrado que el WR-2721 también protege contra las lesiones radioindicidas en el pulmón (221), y el colon (222) con unos FRD de 1,6 y 1.5 respectivamente. De este modo, se observó que el WR-2721 protegía a los tejidos con respuesta tardía a las radiaciones de forma similar a como lo hacía en los tejidos de respuesta temprana. Estos hallazgos son de una

particular importancia para el potencial uso clínico de los agentes radioprotectores debido a que las complicaciones tardías de la irradiación limitan frecuentemente la dosis total de radiación que puede ser administrada para erradicar al tumor en gran parte de las localizaciones.

ENSAYOS CLINICOS.

Basados en estos estudios preclínicos, se realizaron ensayos en Fase I-II en la Universidad de Pennsylvania y en otros centros (9). Los estudios en fase I se llevaron a cabo con 250 pacientes con tumores avanzados que recibieron WR-2721 antes de ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, cisplatino o radioterapia.

Los resultados de este estudio sugirieron que el WR-2721 puede proteger contra alguna de la toxicidad provocada por el cisplatino en los tejidos normales [ototoxicidad (223), neuropatía periférica (224)], pero que no protege contra la eficacia antitumoral del cisplatino (9).

Asimismo sugieren que el WR-2721 protege de la toxicidad hematológica provocada por la ciclofosfamida (granulocitopenia y trombocitopenia) (225) (226).

También los resultados apoyaron los datos presentados por Yuhas y Culo (193) en el sentido de que el WR-2721 protege contra la toxicidad renal provocada por el cisplatino.

El Eastern Cooperative Oncology Group está efectuando actualmente un ensayo en fase II con WR-2721 y cisplatino en pacientes con melanoma metastásico y cánceres avanzados de cabeza y cuello.

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (9) ha iniciado un ensayo en Fase II con WR-2721 administrado antes de tratamientos radioterápicos en pacientes con tumores pélvicos avanzados.

Una vez determinada la dosis máxima tolerada de WR-2721 (159), el siguiente paso previsto por el RTOG es la realización de un estudio administrando el compuesto en tratamientos radioterápicos de tumores de vejiga, recto, útero y ovario, comparando las alteraciones con las que se encuentran en los organos pélvicos tras la administración de 50 Gy sin la adicción del radioprotector. Una vez conocido el FRD para los órganos pélvicos, el siguiente paso deberá ser la determinación de la efectividad terapéutica de esta dosis con radioprotector comparándola con la de 50 Gy sin radioprotector (9).

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS.

Desde hace bastante tiempo, todas las observaciones efectuadas han demostrado que los compuestos radioprotectores más activos, que son los que contienen grupos sulfidrilo, y entre ellos el WR-2721 que es el más representativo, son tóxicos para todos los sistemas vivientes y particularmente para los mamíferos (227) (228). El margen entre la dosis activa y la tóxica es

estrecho o nulo, lo que provoca una limitación importante de la zona manejable terapeuticamente. Los efectos perjudiciales de los compuestos protectores ocurren en los niveles celular, tisular y general. Algunos de los efectos perjudiciales que provoca la administración de un agente radioprotector que contenga grupos sulfidrilo son de naturaleza secundaria y no están relacionados con la capacidad protectora del compuesto, y pueden reducirse mediante procedimientos adecuados. La toxicidad celular parece ser el factor responsable del poder protector, al menos en los mamíferos (229). Por eso los radioprotectores sulfidrílicos, administrados en dosis protectoras, modifican drasticamente la estructura de algunas organelas celulares (p.ej. núcleo, mitocóndrias, retículo endoplásmico). La administración de radioprotectores sulfidrílicos antes de la exposición a las radiaciones disminuye los cambios inducidos por la radiación en esas estructuras. También se influye temporalmente, mediante una única administración de radioprotectores sulfidrílicos, en las funciones bioquímicas: Disminuye la síntesis del DNA y se prolonga el ciclo celular de las células con capacidad mitótica a nivel del intestino delgado, etc. (230) (231). La radioprotección ofrecida por los compuestos sulfidrílicos parece estar intimamente relacionada con la importancia de esas alteraciones y parece ser, por lo tanto dificil de reducir marcadamente (230), como no sea mediante combinaciones con otros fármacos que permitan disminuir la dosis a administrar (232).

Desde hace varios años se están realizando estudios para reducir su toxicidad y potenciar sus efectos mediante la combinación con otros radioprotectores (233) (234).

Los efectos secundarios del WR-2721 que son dosis dependientes son : vómitos, disminución de la presión sanguínea sistólica, sensación de rubor, somnolencia, estornudos y, más raramente, reacciones alérgicas (235) (236). Además este compuesto provoca una hipocalcemia transitoria importante debido a que tiene una acción inhibidora de la secreción de la hormona paratiroidea y de la resorción ósea (14) (226) (235).

En los ensayos clínicos en fase I y II efectuados en la Universidad de Pensylvania sobre 250 pacientes se pudo constatar que el WR-2721 fue generalmente bien tolerado con los efectos colaterales transitorios, que ya se han descrito más arriba y una de las conclusiones a las que se llegaron fué que el único efecto colateral del WR-2721 que era potencialmente limitante de la dosis a administrar fué la hipotensión (237) entendida como tal a la disminución de la presión sistólica sanguínea en aproximadamente 20 mm Hg, que tenía una duración aproximada de 20 minutos. Parece ser que la hipotensión se produjo con más frecuencia en pacientes con tumores de cabeza y cuello, esófago, cancer de pulmón (no de células pequeñas) y en los que tenían hipercalcemia.

1.3.3.1.3.3.-WR-1065.

El WR-1065 o [2-(3-aminopropilamino)-etanetiol] es el tiol libre del WR-2721 (238) y su estructura química es la siguiente:

$$NH_2(CH_2)_3NH(CH_2)_2SH$$

Se cree que el WR-1065, el metabolito defosforilado del WR-2721, es el agente radioprotector activo, entre otras razones porque el WR-2721 es incapaz de proteger a varias líneas de cultivos celulares (205) (239) (240), mientras que el WR-1065 si protege a las células cultivadas (239) (240).

Una de las hipótesis que se han expuesto para explicar la distinta protección brindada por el WR-2721 a los distintos tejidos es atribuida a diferencias en la cantidad y distribución del WR-1065 en esos tejidos posiblemente relacionada con la distribución tisular y la cantidad catalítica de fosfatasa alcalina, la enzima de la membrana plasmática a la que se atribuye la responsabilidad catalizadora para la hidrólisis y la posterior incorporación del WR-2721 a las células (203).

Los resultados obtenidos en animales de experimentación sugieren que aporta una protección significativa contra los efectos mutagénicos provocados por varios agentes usados en la terapéutica antineoplásica, en particular contra la mutagénesis en la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa que se induce en las células del animal de experimentación por la radiación con neutrones (alta LET), por la radiación gamma (baja LET), y también por la bleomicina, el cis-diaminodicloroplatino y la mostaza nitrogenada (241).

En 1986 Grdina y Nagy (242) demostraron que el WR-1065 era efectivo, si estaba presente durante la irradiación, en la protección contra la inducción de roturas simples en el DNA por la radiación con in FRD de 1.5. En 1987, Sigdestad y cols. (243), comunicaron que el WR-1065 protegía significativamente contra el daño al

DNA, presumiblemente contra la formación de roturas dobles en el DNA con un FRD de 1.8.

1.3.3.2.-ANTIOXIDANTES.

1.3.3.2.1.INTRODUCCION.

Los radicales libres mediadores del daño celular por oxidación, que se consideraron durante un largo período de tiempo como un fenómeno típico del desarrollo de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes, intervienen en una gran variedad de situaciones patológicas como envejecimiento, inflamación, carcinogénesis, toxicidad de medicamentos, y de compuestos químicos, etc.. La clasificación de los antioxidantes, con algunos ejemplos,se expone en la FIGURA 10.

Los radicales hidroxilo y superóxido tienen gran importancia en las reacciones que conducen a la producción de las lesiones por oxidación en las biomoléculas críticas.

En el trabajo de Tamba et alt. presentado en 1987 en Bethesda (244), en el que se evalua el papel protector de los compuestos reductores,se presta una atención especial al radical tiilo $RS^{\cdot}$ que es el radical sulfúrico intermediario más prominente, resultado del proceso defensivo desarrollado por los tioles contra el ataque a los sistemas celulares por los radicales libres. Este radical reacciona con el oxígeno formando radicales peroxilo $RSOO^{\cdot}$ que a su vez están implicados con los radicales superóxidos en la eliminación de los sulfidrilos mediante una corta reacción en cadena.

FIGURA 10.Clasificación de los Antioxidantes.

ANTIOXIDANTES.

1.-ENZIMAS ANTIOXIDANTES.

1.1.-Principales.

1.1.1.-Glutatión Peroxidasa (GSHPx).

1.1.2.-Catalasa.

1.1.3.-Superóxido Dismutasa (SOD).

1.2.-Secundarias.

1.2.1.-Glutatión Transferasa (GSHTx).

1.2.2.-Glutatión Reductasa (GR).

1.2.3.-Glucosa 6-fosfato dehidrogenasa.

2.-METALES ANTIOXIDANTES.

(Miméticos de las Enzimas Antioxidantes).

2.1.-Compuestos de Cobre.

2.2.-Compuestos de Hierro.

2.3.-Compuestos de Selenio.

2.4.-Dietilditiocarbamato (DDC).

3.-VITAMINAS ANTIOXIDANTES.

3.1.-Vit. C.

3.2.-Vit. A (y su componente el B-caroteno).

3.3.-Vit. E (y su componente el A-tocoferol).

Además se han encontrado evidencias que indican que los radicales peróxilos de los tioles pueden inactivar enzimas como la lisozima y la tripsina. Otros estudios han demostrado que los radicales peróxilos del glutatión reaccionan con los antioxidantes naturales y artificiales como la vitamina C, NADH, clorpromacina, etc.. Estos hallazgos pueden ser indicativos del papel que juegan los antioxidantes biológicos en la limitación de la reacción perioxidativa en cadena y , como consecuencia, en la limitación de las lesiones biológicas por oxidación.

1.3.3.2.2.-ENZIMAS ANTIOXIDANTES.

Las enzimas antioxidantes forman parte de los *sistemas endógenos de los que dispone la célula (o el* organismo) que son capaces de eliminar y detoxificar a las "*reactive oxygen species*" (*ROS*) y a sus productos, originados todos ellos por la acción de las radiaciones ionizantes. Podemos clasificarlas en Principales y Secundarias. Las Principales son la glutatión peroxidasa (GSHPx), que actua sobre el H_2O_2 y los peróxidos orgánicos; la catalasa, que actua sobre el H_2O_2; y la superoxido dismutasa (SOD), que sustrae O_2 al H_2O_2. Pueden considerarse como enzimas antioxidantes Secundarias, a otras enzimas que intervienen en las reacciones de detoxificación ya sea disminuyendo los niveles de peróxidos , como la glutatión transferasa (GSHTx), o manteniendo el suministro de intermediarios metabólicos que se precisan para la detoxificación, como la glutatión reductasa (GR) y la glucosa 6-fosfato dehidrogenasa (G6PD) . Se han publicado numerosos trabajos

sobre el papel desempeñado por estas enzimas como, por ejemplo, el publicado en 1984 por Petkau y Chuaqui (245) en el que se revisaba el papel de la superóxido dismutasa en la radioprotección. En la FIGURA 11 (246) se muestran las relaciones existentes entre los ROS que se forman por la acción de las radiaciones ionizantes, con los peróxidos y las enzimas antioxidantes primarias y secundarias.

La formación de radicales libres y de ROS por las radiaciones ionizantes se produce a través de la radiolisis del agua . Los productos que se forman incluyen al radical hidroxilo (OH^-), electrones hidratados (e^- aqu.), protones (H^+), y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (19) (247).

$$H_2O \text{ ---------- } e^- \text{ aqu}\cdot,\ OH,\ H,\ H_2,\ H_2O_2$$

Algunos de estos reaccionan con el O_2 contenido en el agua intracelular formando radicales O_2^- (superóxido) y HOO^- (hidroperoxilo).

Se cree que el efecto más perjudicial a nivel celular, de entre todos los que producen estos radicales, es la accion del radical hidroxilo (248) sobre las biomoléculas criticas (o biomoléculas diana) como el DNA, las enzimas y los constituyentes de las menbranas celulares (TH), formando complejos radicales libres-biomoléculas diana (T) :

$$TH + OH \text{ ---------- } T + H_2O$$

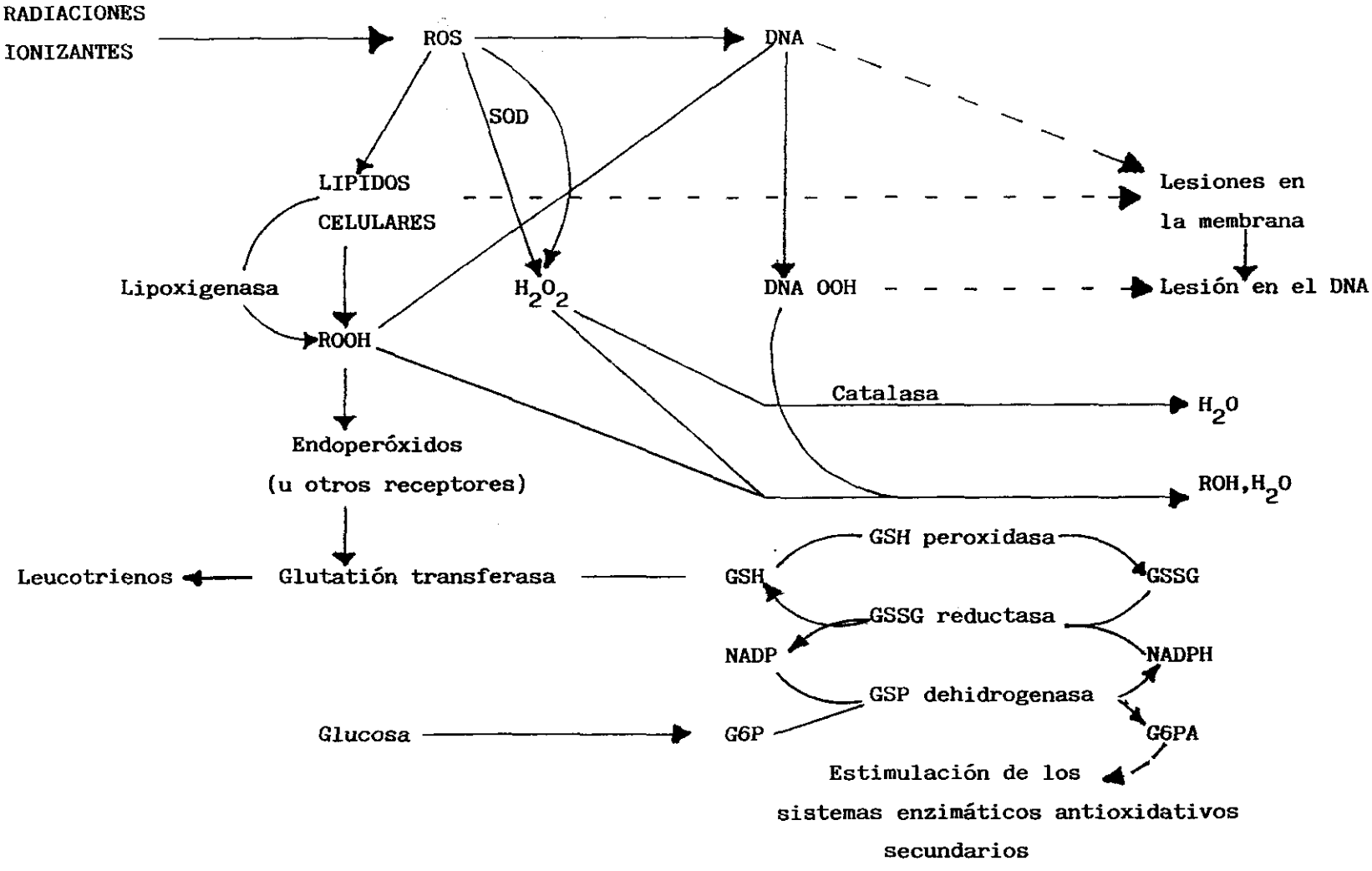


FIGURA 11 : Relaciones existentes entre los ROS que se forman por acción de las Radiaciones Ionizantes y las enzimas antioxidantes primarias y secundarias.

Tomado de: KUMAR, K. S., VAISHNAV, Y.N., WESS, J.F.: Radioprotection by antioxidant enzymes and enzyme mimetics. Pharmac. Ther.. Pergamon Press, Oxford. 1988. 39: 301-309.

Los radioprotectores endógenos [glutatión (GSH) y otros antioxidantes fisiológicos] o exógenos (aminotioles o sulfidrilos) pueden proteger contra la formación de T o reparar los T formados en la anterior reacción, por medio de la donación de hidrógeno :

$$T + RSH \text{ ---------- } TH + RS$$

El oxígeno tiene una acción competitiva con esta reacción mediante la fijación del daño, o mediante la formación de O_2^- :

$$T + O_2 \text{ ---------- } TOO$$

$$T + O_2 \text{ ---------- } T^+ + O_2^-$$

Los productos diana pueden reaccionar posteriormente con los ROS o con los tioles para formar hidroperóxidos que pueden ser reparados más tarde:

$$TOO + O_2^- + H^+ \text{ ---------- } TOOH + O_2$$

$$TOO + RSH \text{ ---------- } TOOH + RS$$

El superóxido es convertido, espontaneamente o mediante una reacción catalizada por la SOD, a H_2O_2 que es detoxificado por la catalasa o por la GSHPx ,

dependiendo de la concentración de H_2O_2 y de la localización de esta formación. Los ROS reaccionan con los lípidos de las membranas celulares o con el DNA y forman los correspondientes hidroperóxidos (ROOH, DNAOOH). Los hidroperóxidos lipídicos también son intermediarios en la síntesis de los leucotrienos, que a su vez, tienen efectos inmunológicos. La GSHPx detoxifica a los hidroperóxidos y los convierte en compuestos hidroxi. Un aumento en el porcentaje de detoxificación de los peróxidos por el sistema de la GSHPx puede estimular la vía de los sistemas enzimáticos antioxidantes secundarios.

La regulación de éstos sistemas enzimáticos antioxidantes que tienen la capacidad específica de catalizar la detoxificación de los ROS o de sus productos, podría favorecer la radioprotección. La GSHPx y la GSHTx emplean GSH reducido como uno de sus sustratos necesarios para su acción (249). Como demostraron Lawrence y Bork en 1976 (250), existen dos tipos de GSHPx, una que es selenio-dependiente (SeGSHPx) y que emplea el H_2O_2 , a los lípidos y a otros hidroperóxidos como sustratos, y la GSHPx selenio-independiente que unicamente emplea a los hidroperóxidos como sustratos . Se ha encontrado a la GSHPx en el citoplasma, las mitocondrias y las membranas (251) , lo que indicaría su capacidad para eliminar los peróxidos en esas localizaciones vitales celulares. Asimismo también existen dos tipos de SOD segun su localización; la citoplasmática y la mitocondrial . La SOD citoplasmática contiene cobre y zinc (CuZnSOD), y la SOD mitocondrial contiene manganeso (MnSOD). En la CuZnSOD, el zinc tiene un papel estructural pero no juega al parecer ningún papel catalítico (252).

EFECTOS DE LA RADIACION EN LAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES.

Hassan y Fridovich, en 1976 (253), indujeron la producción de SOD en la E. coli como respuesta a un stress oxidativo . En 1982, Krizala y cols. (254) comunicaron que se producía un incremento de la SOD en la médula ósea de la rata que oscilaba entre el 700 y el 800 %, transcurridas 72 horas después de que fueran sometidas a ICT. Esto puede ser un mecanismo primario de defensa contra la producción radioinducida de radicales libres. Schweitzer y cols. (255), encontraron que la cantidad de SOD en los eritrocitos de trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes era solo del 11-27 % , a las 5 horas después de la extracción de la sangre,frente al 63 % en el grupo control .

Podría ser que la exposición continuada a bajas dosis de radiación provocara una inestabilidad de la SOD. Sin embargo, Petkau (256) publicó, en 1987, un estudio que realizó con trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes y que dió como resultado que éstos tenían unos niveles más elevados de SOD en los leucocitos de sangre periférica.

Kumar, Vaishnav y Weiss (246) demostraron, en 1988, que se produce un incremento del 40 % en el contenido de SOD en la médula ósea del ratón sometido a ICT con una dosis letal (10 Gy). También aumentó el contenido de GSHPx y de catalasa pero esta elevación no fué estadísticamente significativa. Asimismo se han comunicado, por diversos autores, incrementos en la actividad de la G6PD en tejidos sanos (257) y en tejidos tumorales (258) después de su exposición a radiaciones ionizantes. Este aumento de actividad podría tener una acción potenciadora sobre la capacidad endógena de

eliminar a los peróxidos radioinducidos.

ENZIMAS ANTIOXIDANTES Y RADIOPROTECCION.

1.- EXPERIMENTOS IN VITRO.

Michelson y Bockingham (259), comunicaron en 1974 que la adición de SOD a una cepa de mioblastos previamente a su irradiación, previno la aparición en éstos de cambios morfológicos radioinducidos. En los experimentos de Petkau y Chelack (260) (261) la SOD protegió a las células madre de los macrófagos de la médula ósea del ratón. De todas formas, se han publicado estudios contradictorios en el sentido de que la SOD ejerce una acción protectora (262) o que, por el contrario, favorece la transformación celular radioinducida (263).

Kumar, Vaishnav y Weiss (264), consideraron la formación de pentanos como un índice de la peroxidación lipídica de las membranas del eritrocito provocada por las radiaciones ionizantes y observaron que la adición de SOD o de catalasa a las membranas, después de la irradiación, producía una reducción significativa de la formación de pentanos.

2.- SISTEMAS IN VIVO.

El mejor resultado obtenido con la SOD como radioprotector fué comunicado por Petkau (256), quien obtuvo una mejor radioprotección (FRD = 1.56) cuando la administración de la SOD al ratón fue por vía i.v., ya fuera antes o después de la irradiación.

La estabilidad de la GSHPx frente a los peróxidos y su presencia en abundantes localizaciones intracelulares podría sugerir que este enzima tiene un papel muy importante en la detoxificación celular de los peróxidos radioinducidos. Kumar y Weiss (264), demostraron que el misonidazol, un radiosensibilizador, inhibe la GSHPx hepática poco tiempo después de su administración intraperitoneal . Jacobs y cols. (265) objetivaron que los tratamientos que incrementan a la GSHPx, como por ejemplo la administración de selenio, tienen un efecto radioprotector intermedio . Todos estos estudios indican indirectamente que la GSHPx tiene un papel en la radioprotección.

Gray y Stull en 1983 (266), obtuvieron una ligera radioprotección (FRD = 1.2) al administrar polietileno glicol-catalasa a la hembra del ratón B6CBF1 antes de someterla a ICT . La catalasa puede también jugar un papel en la inhibición de la mutagénesis radioinducida por medio del selenio ya que se ha visto que su actividad está incrementada en aquellas células tratadas con selenio (267). Kumar, Vaishnav y Weiss (246), observaron un incremento en la actividad de la catalasa , en la médula ósea del ratón, 24 horas despues de la administración de selenio o 1 hora después de la irradiación.

1.3.3.2.3.MIMETICOS DE LAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES (METALES ANTIOXIDANTES).

Se sabe que algunos compuestos mimetizan a las enzimas antioxidantes (268). Se trata de complejos de metales de transición o de sus sales.

Sorenson (269) obtuvo una mayor supervivencia (48%) en ratones tratados con el mimético de la SOD , el 2(3,5-diisopropilsalicilato) de cobre, (Cu DIPS) 24 hr. antes de ser sometidos a ICT con 10 Gy, comparado con los ratones que fueron tratados con placebo . Sin embargo, Steel y cols. (270) publicaron los resultados de un trabajo en que el CuDIPS no proporcionó niguna protección adicional que la que se consiguió con la administración de una concentración equivalente de clorato de cobre ($CuCl_2$) administrado a ratas machos y hembras 24 horas antes de la ICT. Otro mimético de la SOD , un complejo de cobre y 3-mercapto-2-hidroxipropileter de dextran ha sido descrito como suministrador de efecto radioprotector (271).

Vamos a mencionar ahora a otros dos compuestos miméticos de la SOD, el tetrakis-(4-N-metilpiridil)porfino-de hierro (III) (FeIII TMpyP) y el tetrafenilporfino-sulfonato de hierro(III) (Fe III TPPS), que son quelatos del hierro . A pesar de que su potencial como radioprotectores se desconoce, es interesante el hecho de que el FeIIITPPS no sea destruido por un sistema generador de superóxido y que, además se una a la albúmina del suero y la proteja de su destrucción por el H_2O_2. Esta propiedad del FeIIITPPS, además de su hidrofilicidad, le convierten en una excelente herramienta para la actuación con el CuDIPS en los lugares hidrofobos como son el plasma y las membranas nucleares . Se espera que la combinación de los dos miméticos pueda proporcionar eliminación de los radicales libres en la mayor parte de las localizaciones celulares. El FeIIITMpyP es destruido por el superóxido formando otro producto de mucha menor actividad mimética de la SOD. Además, Oberley y cols. demostraron en 1984 (272), que estos dos compuestos

miméticos presentan una actividad mayor que la SOD *citoplásmica (CuZn SOD)*.

Los compuestos que pueden mimetizar a la GSHPx pueden tener acción radioprotectora . Entre ellos están el DDC (Dietilditiocarbamato) y los compuestos sintéticos de Se, como la DL-selenocistina, selenocistinamina, selenometionina, y el 2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3(2H). El papel desempeñado por estos compuestos merece ser objeto de estudios posteriores.

Evans en 1985 (273), informó que el DDC tenía una acción radiosensibilizante de los tejidos tumorales y radioprotectora de los tejidos normales . La reacción de oxidación-reducción del DDC unido con el H_2O_2 y el GSH, que tiene lugar de forma cíclica, es similar a la actividad de la GSHPx . El DDC es el compuesto sulfidrílico que tiene mayor actividad mimética de la GSHPx (274).

Si tenemos en cuenta que la actividad mimética de la GSHPx ejercida por el DDC depende de la concentración de GSH (32), el papel del DDC en la radioprotección de los tejidos normales y en la radiosensibilización de los tejidos tumorales en un mismo animal vendrá determinado tanto por el contenido de GSH de los tejidos como por la capacidad de éstos para regenerar el GSH a partir del glutatión oxidado (GSSG). Se sabe que el DDC es un inhibidor de la CuZnSOD y no de la MnSOD (275) . Si tenemos en cuenta que los tumores tienen niveles bajos de MnSOD (276), el tratamiento con DDC para inhibir a la CuZnSOD puede sensibilizar a los tumores frente a las radiaciones ionizantes.

Los compuestos miméticos de las enzimas antioxidantes alcanzan con facilidad diversas localizaciones en las que se producen lesiones por radiación a las que las enzimas antioxidantes, de gran peso molecular, no pueden acceder. Además, los miméticos de las enzimas antioxidantes no son atacados por las enzimas proteolíticas, las cuales son capaces de hidrolizar e inactivar a los suplementos de enzimas antioxidantes (246).

Como hemos visto anteriormente, el WR-2721 es en la actualidad el compuesto que proporciona una mayor protección frente a la mortalidad aguda provocada por las radiaciones ionizantes en los roedores, sin embargo su empleo en humanos está condicionado por su toxicidad (277). Weiss y cols. (278), comunicaron en 1987 que la administración intraperitoneal de Se, 24 horas antes de la administración del WR-2721, aumentaba la radioprotección de este último y disminuía su toxicidad aguda.

1.3.3.2.4.-VITAMINAS ANTIOXIDANTES.

Existe gran número de estudios sobre la acción radioprotectora de algunas vitaminas y es sabido que su adiministración en pacientes en tratamiento radioterápico disminuye algunos de los efectos secundarios a la radioterápia. Podemos poner como ejemplo la reducción de las reacciones en la mucosa oral de los pacientes en tratamiento radioterápico de tumores de cabeza y cuello a los que se les administra Vit. C. (279).

Además, se cree que un posible mecanismo del inicio de los cambios inducidos por la radiación en la membrana celular es la destrucción radioinducida de los antioxidantes, entre los cuales la Vit. E es uno de los más eficientes (280) (281), lo que implica que también tiene un papel importante en la radioprotección.

El alfa-tocoferol, antioxidante liposoluble, proteje con efectividad contra la peroxidación lipídica producida por la unión de O_2 radiolítico/xantina oxidasa (280). Lo anterior puede sugerirnos que el inicio de la peroxidación tiene lugar en un ambiente hidrófobo. A pesar de que se sabe que el alfa-tocoferol reacciona directamente con el O_2 (282) (283), no es probable que este sea el único mecanismo de protección debido a que el O_2 se produce en cantidades que exceden en mucho a la concentración de alfa-tocoferol.

Como ya hemos visto anteriormente, los eliminadores de O_2 como la superóxido dismutasa inhiben la peroxidación producida por la congujación del O_2 radiolitico/xantinoxidasa. Sin embargo, la administración de suplementos adecuados de alfa-tocoferol también proporciona protección y, en términos generales, puede que éste sea un protector más efectivo por que tiene una mayor accesibilidad a los blancos críticos de la membrana que la que tienen las proteinas como la superóxido dismutasa (280).

Raleigh y Shun demostraron, en 1983 (284), que el alfa-tocoferol no solo es efectivo contra la peroxidación lipídica iniciada por el O_2 sino que también es efectivo contra los radicales secundarios generados por los eliminadores de radicales OH como el dimetil sulfóxido.

En cuanto a brindar protección a la membrana frente al stress oxidativo, el alfa-tocoferol puede que sea, en efecto, el mas efectivo, debido a su localización en la parte más radiosensible de la membrana y siendo prolongada su acción antioxidante por los antioxidantes hidrosolubles (281).

Varios investigadores han observado que la manipulación de los niveles de la vit. E in vitro (285) (286) e *in vivo* (287) (288) (289) ha demostrado tener efectos significativos en las lesiones radioinducidas en la membrana. Sin embargo, el empleo de tocoferoles como radioprotectores efectivos in vivo, tendrá que esperar a que poseamos una mayor comprensión de su farmacología y, posiblemente, al desarrollo de análogos más efectivos (281) (290).

Malick y cols. demostraron que la administración de tocoferol intraperitonealmente aumentaba la supervivencia del ratón sometido a ICT (291). Roy y cols. (292) observaron, asimismo, un incremento en la supervivencia de las células madre hematopoyéticas. El tocoferol fue efectivo administrado inmediatamente después de la irradiación (pero no lo fue cuando se administró 5 horas mas tarde de la misma) lo que sugirió que producía una potenciación en los procesos de reparación y/o en la eliminación antioxidativa de los radicales producidos.

La ciclofosfamida es un compuesto sintético ampliamente usado en quimioterapia antitumoral y en trasplantes de órganos como agente inmunosupresor para prevenir el rechazo de los mismos y en el tratamiento de algunas entidades nosológicas que tienen severos aspectos inmunológicos e inflamatorios (ej. artritis reumatoide).

Para que se forme el compuesto citotóxico se requiere su activacion por los enzimas oxidativos hepáticos . Ademas del metabolito antitumoral,se produce acrolein, un agente tóxico e inductor de tumores.

Strafford y cols., en 1980 (293) y más tarde Weinzweig y cols., en 1987 (294), demostraron que la vit. A y el Beta caroteno reducen marcadamente la toxicidad de la ciclofosfamida sin reducir las acciones antitumorales del compuesto. Mediante su administración se redujeron marcadamente la linfocitopenia, la disminución del crecimiento, y el retraso en la cicatrización de las heridas debidos a la ciclofosfamida.

Seifter y cols. (295), han investigado la influencia de la administración de Vit. A y Beta caroteno en animales (ratones de la cepa CBA) cuyo organismo fué sometido total o parcialmente a la acción de las radiaciones ionizantes (gamma y X). En uno de los experimentos que fueron realizados por los autores, la administracion de vit A a dichos animales, inmediatamente antes de su ICT con 800 cGy, produjo un incremento significativo de la DL 50/30 y además disminuyó toda una serie de alteraciones (hipertrofia de las glándulas suprarrenales, involución tímica, linfocitopenia y pérdida de peso), que son todas ellas signos de toxicidad por radiaciones ionizantes (296).

La Vit. A y el beta caroteno (que es una Provitamina A constituida por 18 eslabones de hidrocarburos y un anillo iónico en cada extremo, y que pasa a Vit. A en el hígado por la acción de un fermento hepático, la carotinasa) son agentes radioprotectores con unas grandes posibilidades de aplicación. La ICT de ratones de la cepa CBA y de ratas Sprague-Davis produce

ulceraciones y hemorragias gástricas e intestinales (297). La administración suplementaria de Vit. A y de Beta-caroteno reduce la ulceración y el sangrado. Selye y Szabo (298) descubrieron ,en 1973, que la cisteamina produce ulceras duodenales y de stress en ratas y ratones. En el experimento realizado por Mahmmood y cols. en 1986 (299), la administración suplementaria de Vit. A inhibió el desarrollo de dichas úlceras. Ya que la cisteamina es el prototipo de los agentes radioprotectores aminoetanetiólicos, Seifter y Mendecki (300) sugieren que la Vit. A inhibe no solo las ulceraciones radioinducidas sino también las ulceraciones y las hemorragias debidas a los agentes radioprotectores.

Un aspecto importante de los efectos radioprotectores de la Vit. A y del Beta-caroteno es su empleo potencial como terapéutica de soporte en pacientes sometidos a tratamiento con radiaciones ionizantes o con agentes radiomiméticos (ciclofosfamida). Debido a que en los tratamientos a los pacientes afectos de enfermedades neoplásicas y algunas no neoplásicas se ha observado la inducción yatrogénica de tumores (301), Holtzman, Kanofshy, Friedenthal, Davis y Weinzweig (300) sugieren que la VIt. A , además de ser util en los tratamientos radioterápicos, puede serlo también en la inhibición de la carcinogénesis inducida por las radiaciones ionizantes y por los compuestos radiomiméticos.

La Vit. A y el Beta caroteno son estimuladores importantes de las reacciones inmunológicas, especialmente de aquellas que se dirigen contra los tumores (302). En efecto, Tannock y cols. (303) han sugerido que la Vit. A facilita la regresión tumoral despues de la irradiación tumoral local mediante una potenciación de esas reacciones inmumitarias .

1.3.3.3.-MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA.

1.3.3.3.1.-INTRODUCCION.

Se ha demostrado que algunas sustancias, cuando se administran antes de la irradiación, tienen un efecto radioprotector, especialmente en los límites de dosis de radiación que causan el síndrome hematopoyético. De entre ellas las mejor conocidas son las endotoxinas (304) (305), pero también se ha observado una cierta radioprotección con extractos del Bacillus Calmette Guerin (BCG) y con el Corynebacterium parvum (305). Todos estos agentes son potentes estimulantes inespecificos hematopoyéticos e inmunológicos. Los efectos radioprotectores óptimos se han observado generalmente cuando han sido administrados de 20 a 24 horas antes de la irradiación. Se ha sugerido que la acción de estas sustancias se lleva a cabo por medio de un incremento de la cantidad de células madres, sincronizando a las células madres hematopoyéticas en las fases menos sensibles del ciclo celular y/o acelerando la repoblación inmunitaria y hematopoyética a partir de las células madres supervivientes a la irradiación. Ironicamente, estas sustancias que son radioprotectoras especificamente en los niveles de dosis causantes del síndrome hematopoyético, nunca fueron clasificadas como sustancias radioprotectoras (306). El interes primitivo en estas sustancias, conocidas como inmunomoduladores o modificadores de la respuesta biológica (BRMs), fué debido a su potencial aplicación terapéutica en la estimulación del sistema inmunitario para combatir al cancer . Desafortunadamente, estos BMRs también produjeron efectos indeseables lo que

imposibilitó su empleo en humanos (307) (308) (309). Durante las pasadas décadas , y debido más a la terapéutica anticancerosa que a razones de radioproteccion, se ha dedicado una gran cantidad de tiempo, energías y dinero para descubrir y/o desarrollar nuevos BMRs que fueran menos tóxicos pero que mantuvieran su potente actividad inmunomoduladora.

Su clasificación, con algunos ejemplos, se expone en la FIGURA 12.

1.3.3.3.2.-POLISACARIDOS.

1) ENDOTOXINAS.

Las endotoxinas son complejos de lipopolisacaridos, tóxicos y antigénicos, asociados con las paredes celulares de las bacterias gram-negativas (310). Sus interesantes efectos farmacológicos y su naturaleza química han servido como foco de interes multidisciplinario para inmunólogos, farmacólogos, bioquímicos, médicos y radiobiólogos durante bastantes años. Algunas de estas areas han sido revisadas recientemente (311) y se ha visto que las endotoxinas tienen efecto sobre la recuperación del compartimento de las células madre, que es lo que determina la radiosensibilidad, por ejemplo, en el ratón (312).

Al inicio de la década de los 50 se demostró claramente que dosis semiletales de radiación producían un daño severo a los sistemas hematopoyético, reticuloendotelial e inmunitario y se producía un aumento

FIGURA 12. Clasificación de los Modificadores de la Respuesta Biológica.

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA.

1.-POLISACARIDOS.
- 1.1.-Endotoxinas.
- 1.2.-Otros Polisacáridos.
  - 1.2.1.-Glucan.
    - 1.2.1.1.-Glucan P.
    - 1.2.1.2.-Glucan F.
  - 1.2.1.-GLP/BO4.
  - 1.2.2.-GLP/BO5.
  - 1.2.3.-MN2.
  - 1.2.4.-MNR.
  - 1.2.5.-Picibanil (OK432).

2.-CITOKINAS.
- 2.1.-Linfokinas.
- 2.2.-Monokinas.

3.-PROSTAGLANDINAS.
- 3.1.-PGE1.
- 3.2.-PGE2.

en la susceptibilidad a las infecciones. La causa próxima de la muerte en el ratón irradiado se asoció con las septicemias con implicación de la flora microbiana endógena (313) (314) (315). Por entonces ya eran bien conocidos los efectos estimulantes de las endotoxinas sobre el sistema hematopoyético, y el camino lógico debía ser intentar compensar la supresión hematopoyética mediante la administración de endotoxina. Esto fué lo que llevó a Mefferd y cols. (305) a investigar la posibilidad de estimular la síntesis del factor humoral producido por el bazo que se relacionó con la recuperación hematopoyética. La administración de cinco dosis diarias produjo un aumento significativo de la supervivencia media de ratón irradiado, pero no quedó claro si aumentó la supervivencia a los 30 días.

El trabajo de Pillemer y cols. (316) sobre el sistema de la properdina y el trabajo de Rowley (317) sobre resistencia inespecífica a las infecciones produjeron un gran estímulo para el estudio de la protección, mediante endotoxinas, de animales irradiados. Pillemer y cols. (316) estudiaron la activación del sistema de la properdina mediante endotoxinas, zimosan, glucan, y otras substancias. Las endotoxinas y el zimosan activaron el sistema de la properdina y elevaron la resistencia a las infecciones. En los años siguientes se realizaron extensos estudios sobre resistencia inespecífica a las infecciones (318). Roos (319) informó que el zimosan elevaba la supervivencia del ratón irradiado y relacionó su efectividad con la properdina y con el incremento de resistencia a las infecciones endógenas. Como era de esperár, en este contexto de la activación del sistema de la properdina y de la resistencia inespecífica, se publicaron poco más tarde trabajos sobre radioprotección con endotoxinas como los

elaborados por Smith y cols. (320), Ainsworth (321) y Ainsworth y Hatch (322).

Mientras que Smith y cols. (320) indicaban que la base para sus estudios estaba en los trabajos de Mefferd y precursores sobre el zimosan, la resistencia inespecifica y la radioprotección, el trabajo realizado por Ainsworth (321) y uno posterior similar de Zweifach y cols. (323) se centraron en la evaluación del efecto de la radiación en la inducción de tolerancia a la endotoxina bacteriana . Durante los años 50, otros trabajos dieron como resultado la incapacidad de las endotoxinas y el zimosan para la protección de animales irradiados, pero este fallo se produjo probablemente como consecuencia del empleo de distinta dosificación y otros factores microbianos como por ejemplo la presencia de Pseudomonas Aeruginosa en los animales de experimentación (324) (325) (326).

No obstante, los trabajos más exhaustivos que se realizaron durante la década de los años cincuenta sobre el tema de la protección con endotoxinas y sus mecanismos potenciales fueron realizados por W.W.Smith y colaboradores (327) (328) (329) (330).

Estos evaluaron el grado de protección conseguido con endotoxinas en el ratón irradiado empleando 10 parámetros como, por ejemplo, dosis de radiación administrada, tiempo de la administración de la inyección de endotoxinas respecto de la irradiación, número de inyecciones administradas, etc.. También demostraron que se conseguía radioprotección en la rata y el hamster. Asimismo efectuaron estudios exhaustivos sobre resistencia a las infecciones experimentales y sobre la recuperación de la hematopoyesis en ratones tratados con endotoxinas.

Como consecuencia de todos estos estudios, Smith y cols. (330) concluyeron que, aunque las endotoxinas tenían un efecto significativo en la resistencia a las infecciones bacterianas, el mecanismo de la radioprotección conseguida con su empleo era atribuible a la aceleración de la recuperación de la hematopoyesis. Este concepto de la aceleración de la recuperación hematopoyetica inducida por endotoxinas dominó este campo durante algunos años, pero estudios efectuados posteriormente, y que se describen más adelante, originaron controversias en lo que a esa interpretación se refiere.

Forssberg y cols. (331) confirmaron la efectividad del zimosan y demostraron asimismo los efectos protectores de un compuesto sintético, el licopene. Prestaron atención a la naturaleza coloidal de ambas substancias, a la activación del sistema de la properdina, las similitudes de tiempo en el efecto radioprotector y el aumento de la resistencia a la infección, que comunicó Landy (332), y plantearon la posibilidad de que el licopene acelere la recuperación de la hemopoyesis mediante estimulación de la síntesis del hemo.

Blondal (333) estudió los efectos de la administración de endotoxina, de la administracion de dextran, y de la combinación de los dos compuestos (inyectados separadamente) cuando se administran 24 h. antes o 24 h. después de la irradiación. El dextran solo no produjo ningun efecto, el efecto de la endotoxina sola fué mínimo, pero la combinación produjo un 55% de supervivencia administrada 24 h. antes de la irradiación con una dosis, con la que la supervivencia de los animales no tratados fue del 2.5%. Si la combinación se

administraba 24 h. después de la irradiación la supervivencia fue del 30% . Blondal (333) encontró interesante el hecho de que si se mezcaba dextran y endotoxina in vitro y se inyectaba la combinación 24 h. antes o 24 h. después de la irradiación el efecto radioprotector se reducía marcadamente o desaparecía.

Como se ha visto anteriormente, han sido demostrados los efectos radioprotectores de las endotoxinas en varias especies. A pesar de ello, las comparaciones cuantitativas interespecies son muy dificiles debido a que solo se han elaborado curvas completas dosis-respuesta para el ratón, el perro y la oveja, lo que hace que solo puedan efectuarse comparaciones cuantitativas entre los valores de LD50/30 de los animales protegidos y los animales control de cada una de estas especies (334) (335) (336) (337). La LD50/30 para el ratón se incrementa con valores que oscilan entre un 10-30% cuando se administran las endotoxinas 24 h. antes de la irradiación. En el perro y la oveja, el incremento en la LD50 es al menos del 30% e incluso un poco mayor (338). Smith et al.(327) informaron que la radioprotección en ratas y hamsters era menor que la observada en ratones, y la pobre protección en la rata se confirmó en estudios posteriores de Duplisceva y cols. (339), quienes encontraron un efecto radioprotector muy pequeño en el conejo, posiblemente insignificante en terminos de supervivencia a los 30 días, pero significativo en cuanto a la supervivencia media.

Se conoce desde hace tiempo la activación del SRE (sistema reticuloendotelial) mediante la administración de endotoxinas y otros varios componentes bacterianos (340) (341) (342) (343) (344). La poca solubilidad de algunas formas de endotoxinas extraidas,

sugirió que estas suspensiones coloidales, igual que otros coloides en suspensión, estimularían al SRE, y posiblemente al sistema inmunitario. Muchas sustancias microbianas son immunomoduladores en el amplio sentido de la palabra . Pero la cuestión básica es si la activación única del SRE puede incrementar la supervivencia de los animales irradiados. Cronkite y Brecher (345) encontraron un aumento en la recuperación de los granulocitos y especularon sobre la estimulación del SRE en perros irradiados a los cuales se les produjo un abceso después de la irradiación mediante una mezcla esteril de pirógenos microbianos. Se observó un incremento en la supervivencia de los perros tratados. Smith y otros (346) informaron que al provocar un abceso con varios materiales inorganicos, incluyendo vidrio molido, se producía una supervivencia mayor en el ratón irradiado mediante una reducción de la incidencia de infecciones bacterianas, presumiblemente como resultado de la activación del SRE.

2) OTROS POLISACARIDOS.

El Glucan es un beta-1,3-poliglucósido aislado a partir de la pared interna de la levadura Saccharomyces cerevisiae (347).

Es un potente estimulador del SRE y asimismo un potente modulador de la inmunidad celular y humoral (348) (349). También aumenta la resistencia inespecífica a la infección e incrementa la producción de macrófagos [que han resultado ser unas de las células más radioresistentes entre todas las hematopoyéticas e inmunitarias (350)] y granulocitos. Además los macrófagos juegan un papel principal en la defensa contra

las invasiones microbianas; sintetizan y liberan citokinas capaces de estimular la diferenciación y proliferación hemopoyética (351) (352). Los anteriores son unos de los datos que hacen sospechar que los efectos iniciales del glucan en la elevación de la supervivencia puedan estar mediados por macrófagos (353).

Hace ya tiempo que se conoce el hecho que el glucan es un potente activador de los macrófagos (342) (354) (355) y recientemente se han comunicado dos datos que van a favor de que los efectos del glucan estan mediados por receptores. Uno es que, tras su administración inyectada, el glucan parece ser incorporado especificamente por los macrófagos (356) y el otro el hecho de la demostración de la existencia de receptores específicos para el glucan en los monocitos y los macrófagos (357) (358).

Se ha demostrado además que, tanto la respuesta inmunitaria primaria como la secundaria, se potencian tras la administración de glucan (348) (354) (359). Se sospecha que estos efectos tardíos son el resultado de una cadena de reacciones favorecidas por las citokinas que se inician después de la activación de los macrófagos. Además de estos efectos inmunológicos, también se ha demostrado que el glucan potencia la hematopoyesis a nivel de las células madre pluripotenciales y de las células madre de cada serie (360) (361).

Además de poseer gran parte de los efectos inmunomoduladores de la endotoxinas, el glucan aumentó la supervivencia del ratón irradiado cuando se administraba 24 h. antes o 24 horas después de la irradiación (362). Patchen y cols. (343) (344) (363) demostraron asimismo

los efectos radioprotectores del glucan si era administrado 24 h. antes de la irradiación, y llevaron a cabo una importante serie de experimentos estudiando los diversos grados de estimulación del SRE y hematopoyético producidos por distintas formas de este compuesto. Estos estudios representan una importante contribución respecto a los posibles mecanismos de acción de los nuevos productos inmunomoduladores.

Asimismo, en el ratón, el glucan puede estimular la proliferación de las células madres pluripotenciales hematopoyéticas (colony-forming units o CFU-s), de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CFC), y de las células formadoras de colonias mieloides y eritroides (360) (361) (362) (364) (365) (366) (367) (368) (369) . En base a estas propiedades, varios investigadores han dedicado sus trabajos a dilucidar cuales son los polisacáridos capaces de brindar protección contra la letalidad aguda y las lesiones de la médula osea que se producen después de la exposición corporal total del ratón a las radiaciones ionizantes (360) (362) . En estos experimentos, la administración de polisacáridos iv. o ip. desde 24 h. a 1 h. antes de la irradiación, dió como resultado una protección contra la mortalidad aguda, además de una potenciación de la recuperación de las células de la médula osea y una protección de las células nucleadas esplénicas, además de una conservación del potencial clonogénico de los distintos tipos de células madres de la médula osea (GM-CFC, CFU-e, etc.) (360) (362).

Desde 1.986 se estan buscando agentes activos con una toxicidad reducida como el Glucan A (343) (370).

Maisin y cols. (371) (372) han informado recientemente sobre 3 polisacáridos extraidos de la levadura S. cerevisiae (GLP/B04, GLP/B05 y MN2) y uno extraido del Rhodotorula rubra (MNR) que tienen un mayor efecto radioprotector que las endotoxinas. En sus trabajos se estudió la acción protectora contra la mortalidad a los 30 días y las lesiones de médula osea tras exponer a las radiaciones ionizantes a ratones a los cuales se les había administrado previamente estos polisacáridos.

Los cuatro polisacáridos tuvieron una significativa acción radioprotectora, con un FRD cercano a 2 para la DL 50/30. Exceptuando al GLP/B04 que fue más tóxico, se consiguió esta radiprotección administrando unas dosis de estos polisacáridos que eran 1/4 de las que produjeron un significativo numero de muertes en los ratones a las 2 semanas .

Los autores sugieren que esta elevación de la DL 50/30 es debida principalmente a la protección ofrecida por estos compuestos a las células madres de la médula osea .

La FIGURA 13 nos muestra siete BRMs que fueron ensayados por Chirigos y cols. (373) (374). Entre ellos, los siguientes: Glucan P (particulado), Picibanil (OK432), Glucan F (soluble), Lentinan, y el MVE2 demostraron protección significativa en el ratón sometido a una irradiación corporal total con 9 Gy .

FIGURA 13.

BMR	ORIGEN
Glucan P	Saccharomyces cerevisiae
Glucan F	Saccharomyces cerevisiae
Picibanil (OK432)	Streptococus pyogenes
Lentinan	Lentinus eodes
MVE2	Sintético
Poly ICLC	Sintético
BM 41-332	Sintético

Modificado de:

CHIRIGOS,M.A.,SAITO,E.,SCHLICK,E.,RUFFMAN,R: Cellular regulation by inmunomodifiers MVE2 and Poly ICLC and their therapeutic application. Cancer Treatment Symp. 1985. 1:11-18.

CHIRIGOS,M.A.,PATCHEN,M.L.: Survey of newer biological response modifiers for possible use in radioprotection. Pharmac. Ther. Pergamon Press. Oxford. 1988. 39:243-246.

1.3.3.3.3.-CITOKINAS.

1) LINFOKINAS.

2) MONOKINAS.

En los últimos 10 años los modificadores de la respuesta biológica (BRMs); también conocidos como Inmunomoduladores, han sido estudiados cuidadosamente para valorar su efecto beneficioso en condiciones de inmunosupresión o inmunodisfunción (375) (376) (377).

Para gran parte de los cánceres, las principales modalidades de tratamiento son la radioterapia y la quimioterapia. Estos tratamientos frecuentemente producen una supresión de la hematopoyesis en grado variable, con una reducción en el numero de células madre hematopoyéticas y de su progenie (378) (379). Ha sido demostrado que muchos agentes que estimulan inespecificamente las respuestas inmunológicas y hematopoyéticas pueden también funcionar como radioprotectores (380). Las investigaciones mas recientes se han dirigido en el sentido de definir los efectos reguladores de los BMRs en la inducción y secreción de varias citokinas (linfokinas y monokinas) como un posible mecanismo mediante el cual los BMRs ejerzan su efecto en la mielopoyesis.

La proliferación y diferenciación de las células del sistema hematopoyético depende directamente de factores de crecimiento y diferenciación, que estan producidos endogenamente por el huesped. Estos agentes, conocidos como citokinas (linfocinas producidas por los

linfocitos y monokinas producidas por los monocitos), son proteinas de acción hormonoide (381) sintetizadas y liberadas por las células del sistema inmunitario, macrofagos y linfocitos. Su liberación puede ser estimulada por agentes inflamatorios o por inmunomoduladores. Su producción se incrementa tras un traumatismo, en las infecciones y tras estímulo con irritantes exógenos. Las citokinas inducen el crecimiento y diferenciación de células componentes de los sistemas inmunitario, del tejido conectivo, vascular y endocrino (373) (382). La multiplicidad de funciones importantes inducidas por la citokinas nos indica que estos agentes juegan un papel esencial en la defensa contra las infecciones, en la vigilancia inmunitaria, en la recuperación tras una agresión y tal vez como mediadores del efecto radioprotector de los inmunomoduladores. En la FIGURA 14 se exponen sus FRD (383).

Debido a su potencial aplicación clínica, durante la última década se ha efectuado un considerable esfuerzo para purificar y caracterizar a estos agentes. Los recientes avances en biotecnología han dado como resultado la clonación de genes para muchas de ellas y su expresión y síntesis en bacterias y hongos. Esto ha hecho posible la evaluación de los beneficios terapéuticos de dosis farmacológicas de citokinas recombinadas purificadas.

La FIGURA 15 ilustra la sucesión de acontecimientos que pueden ocurrir tras la exposición de varios componentes celulares del sistema inmunitario a un BRM (373). Se inducen y secretan una o más citokinas [interleukina 1 (IL-1),alfa, beta o gamma interferón (IFN), factor estimulante de colonias(CSF), prostaglandina E (PGE)], como asimismo el factor de necrosis tumoral (TNF),

FIGURA 14.

CITOKINAS: Factor de Reducción de Dosis; Efectos en la estimulación de la hemopoyesis y Protección frente a las infecciones.

	IL-1	IL-2	IL-3	CSF	IFN	TMF
F.R.D.	1.15-1.25	NS	NC	NS	NS	1.1-1.5
EFECTO EN LA HEMOPOYESIS. (Proliferación)	+	NC	+	+	+*	+*
PROTECCION ANTE LAS INFECCIONES.	+	+	NC	+	+	+

NS = No significativa. NC = No conocida.
* = Promueve la diferenciación celular.

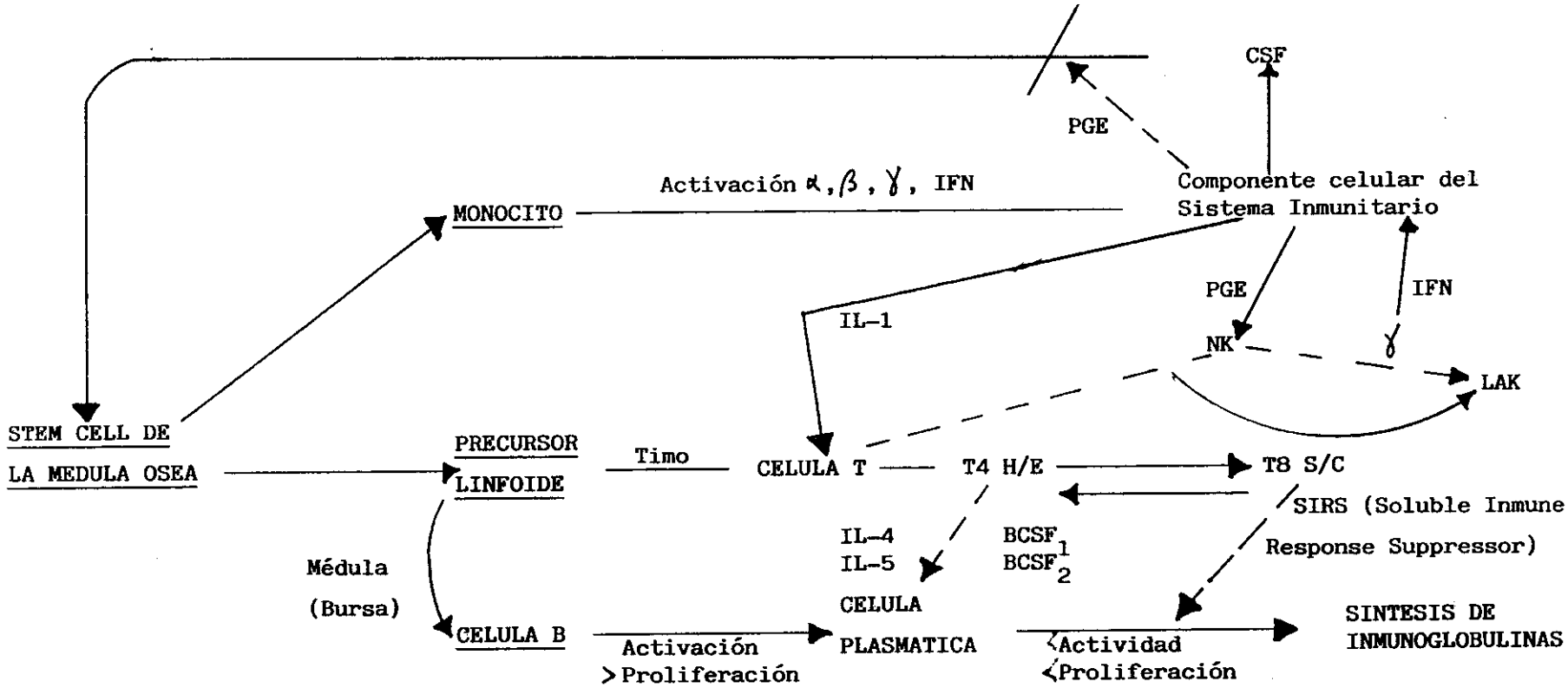


FIGURA 15 : Cascada de la producción y secreción de Citokinas, estimuladas mediante Modificadores de la Respuesta Biológica, y sus efectos en distintas poblaciones celulares.

y el factor activador del plasminógeno (PGF) , y regulan sucesivamente la activación de otros componentes celulares, conduciendo a la secreción posterior de linfocinas que a su vez pueden modular a los linfocitos. Por ejemplo, la IL-1 amplifica al potenciador de la población de células T (T4,H/E). Otro regulador de las mismas, el supresor de las celulas T (T8,S/C), prolifera unicamente con las celulas B en el comienzo de la respuesta inmune, pero probablemente en una segunda fase. Se considera que la activación del supresor de las células T está facilitada por la interleukina 2 (IL-2), que se cree que despliega al supresor de las células T. El linfocito B tiene receptores de superficie que se unen al antígeno como primer paso en el proceso de producción de anticuerpos. Este proceso esta facilitado por las células T "helper" mediante la producción y secreción de las linfocinas interleukinas 4 y 5, también conocidas como factores estimulantes de las células B. Después de la activación, los linfocitos B se transforman en células plasmáticas a traves de divisiones consecutivas y subsequentemente secretan inmunoglobulinas. Las células T "supresoras" (T8) deprimen la respuesta inmunológica mediante otra linfocina, el supresor soluble de la respuesta inmunitaria (SIRS). Los factores supresores actuan en gran parte sobre las células T4 o linfocitos "helper" o colaboradores (T4), a pesar de que existen evidencias que sugieren una acción directa sobre las células B en algunos casos (por ej. SIRS actuando directamente en las celulas B) . Las poblaciones celulares reguladas por las citokinas son las células "natural killer" (NK) y las células "lymphokine-activated killer" (LAK) .

El papel de estos reguladores celulares es importante, particularmente el de aquellos que son

cruciales en el mantenimiento de la hematopoyesis, y podrían tener un empleo terapéutico como agentes radioprotectores.

Las linfokinas que presentan una mayor acción radioprotectora son la IL-1 y la TNF. Ambas son liberadas por los macrófagos tras su estimulación por agentes inflamatorios. Netta et al. (384), observaron que en la administración combinada de IL-1 y TNF se obtenía un efecto aditivo en la acción radioprotectora.

El mismo autor sugiere (383) que la combinación de linfocinas puede ser más eficaz y menos tóxica que los tratamientos con compuestos inmunomoduladores.

No todos los efectos del tratamiento con IL (interleukinas) son deseables. Los efectos secundarios posibles son fiebre, escalofrios, artrálgias, nauseas, vómitos, aumento de peso y retención de líquidos (381).

1.3.3.3.4.-PROSTAGLANDINAS.

Goldblatt, en 1935 (385), y von Euler, en 1936 (386), informaron por primera vez de la consecución de un incremento en la contracción del músculo liso tratado con líquido seminal. El componente bioactivo del líquido seminal fue denominado prostaglandina (PG) por von Euler. La naturaleza del componente bioactivo fue señalada por Bergstrom and Sjoval (387) quienes describieron dos PGs a partir de las vesículas seminales y

llamaron a una PGF debido a su solubilidad en fosfato y a la otra PGE por su solubilidad en eter.

Las investigaciones subsiguientes revelaron una familia de productos existentes naturalmente y que se producían a partir de al menos dos importantes procesos metabólicos desde el ácido araquidónico (AA) (388) (389) (390). Las evidencias sugieren que el AA es transformado, en pequeñas cantidades, en las membranas celulares a fosfatidilinositol y a fosfatidilcolina. Una vez liberado desde las membranas, liberación que esta mediada en parte por las fosfolipasas, el AA se metaboliza, produciendo algunos principios activos, por la vía ciclooxigenasa que a su vez produce PGs, o a través de la vía de la 5-lipoxigenasa que produce leucotrienos (LTs). En la actualidad se conoce el hecho de que la mayoría de las células de los mamíferos pueden sintetizar muchos productos a través de la cascada del AA (391).

En condiciones fisiológicas, las PGs se sintetizan "a demanda" y luego quedan ligadas a las membranas de la misma célula o de las adyacentes . Son catabolizadas rapidamente con vidas medias variables, pero cortas, que van desde unos segundos hasta pocos minutos; y por lo tanto las concentraciones medibles de PG en la mayoría de los tejidos y en el plasma son bajas. Las PGs a bajas concentraciones parecen ser mediadoras de un cierto número de fenomenos biológicos que ayudan al mantenimiento de las condiciones homeostásicas (392), pero la concentración cronicamente elevada de PG esta implicada en una parte de la patogenésis de enfermedades tan diversas como asma, defectos del metabolismo cálcico y angor pectoris.

La radioprotección inducida por las PG se comunicó por primera vez en 1972 por Prasad (393) quien demostró que la supervivencia de las células del ovario del hamster chino se aumentaba, in vitro, por la PGE1 administrada antes de una dosis única de radiación X. Mas tarde, Lehnert (394) publicó una serie de curvas complejas de supervivencia indicando que la PGE1 protegia a las células V-79 . Contrastando con estos resultados iniciales, otros investigadores no han podido demostrar la radioprotección inducida por las PG in vitro (395) (396).

A pesar de los contradictorios resultados encontrados in vitro, han sido encontradas pruebas consistentes de radioprotección inducida por las PG in vivo (391) (397) (398) (399) (400) (401).

Otra actividad reconocida de la IL-1 que puede contribuir a su efecto radioprotector es el aumento, mediante su administración, de la liberación de prostaglandinas in vitro e in vivo. Además, se ha visto recientemente que las prostaglandinas tienen un efecto radioprotector cuando se administran de 5 a 60 min. antes de la irradiación en dosis de 1-40 picogramos a cada raton (401) .

Neta y sus colaboradores valoraron (384) (403) el efecto de la indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, en la radioprotección que se obtiene con la IL-1 . Se trató a ratones de la cepa C67B1/6 con IL-1, IL-1 mas indometacina, indometacina sola, y con una solución salina. Luego se expuso a los ratones a 950 cGy de irradiación gamma, con Co^{60}, una Dosis Letal 100/30 para esta cepa. La supervivencia de los ratones que recibieron indometacina mas IL-1 fue similar a la de los que recibieron unicamente IL-1 (82 %

contra 63 % respectivamente). De manera similar, la administración de indometacina sola no afectó a la supervivencia, lo que se desprendió del hecho de que los ratones control tratados con solución salina y los tratados con indometacina y una solución salina murieron durante los 18 días después de la irradiación (con una supervivencia media de 12,8+-3,6 y 11.5+-4,8 días respectivamente). Si nos basamos en los resultados de estos estudios, podemos concluir que la radioprotección inducida por la IL-1 no esta mediada por las prostaglandinas. Además el tratamiento con indometacina no prolongó la supervivencia, indicando que los niveles fisiológicos de prostaglandinas no tienen influencia en la duración de la supervivencia.

Las evidencias sugieren que las PGs afectan a las células a traves de receptores de membrana (403) (404). En contraste, los compuestos con grupos sulfidrilos (p.ej. WR-2721) parecen efectuar su protección in vivo mediante un mecanismo dependiente de la concentración de SH probablemente asociado con la eliminación de radicales libres, con la donación de átomos de hidrogeno (405) o con la inducción de hipoxia (407). Las grandes diferencias de concentración para la máxima protección (picogramos para PGs versus miligramos para WR-2721) y la distinta relación dosis compuesto-respuesta, comparando los resultados de los dos estudios antes mencionados en los que los dos agentes se administraron en combinación (176) (399) (407), mostraron que dicha asociación tuvo mayor efecto radioprotector que cada uno de los agentes por separado.

Las evidencias presentadas por Hanson y cols. (391), Hanson (400), y Valden y cols. (401), mostrando que un tratamiento combinado de WR-2721 y PGs

administrado a animales fue más efectivo que cada uno por separado, sugieren que las PGs efectuan su protección por un mecanismo distinto a la de los compuestos sulfidrílicos. Sin embargo los datos demuestran que la PG debe estar presente antes, y sugieren que las PGs pueden alterar la biodistribución del WR-2721. Los trabajos y estudios futuros pueden encontrar caminos para aprovechar esta posibilidad de ampliar el grado de radioprotección más allá de los miveles máximos actuales por medio del mantenimiento de la toxicidad dentro de límites aceptables.

1.3.3.4.-ANTIEMETICOS.

1.3.3.4.1.INTRODUCCION.

Uno de los efectos de la exposición a una cantidad suficiente de radiación es la enfermedad aguda por radiación (408) (409).

Los efectos prodrómicos del SICT se caracterizan por nauseas, vómitos y malestar (fatiga, anorexia). Estos efectos se presentan generalmente a partir de la segunda hora postirradiación. Los vómitos se detienen usualmente al cabo de unas horas (410) (411) (412) (413). Las investigaciones con monos han demostrado que con irradiación a altas dosis (>10Gy) disminuye la incidencia de vómitos. Si incrementamos las dosis, se observa en algunos de estos animales una incapacitación franca de la conducta. Esta depresión funcional del SNC podría explicar la disminución de la capacidad para llevar

a cabo una actividad compleja como es el vómito (408).

Pueden asimismo observarse vómitos y diarreas de presentación más tardía tanto en animales como en humanos expuestos a una dosis letal de radiación. Se presentan aproximadamente a los 1-3 dias postirradiación y en los estadíos más tardíos que preceden a la muerte. Estos síntomas son debidos, al menos en parte, a procesos degenerativos (408). Además no deben ser originados por los mismos mecanismos eméticos ya que no responden a los mismos antieméticos que la nausea y el vómito que tienen lugar en la fase inicial que sigue inmediatamente a la irradiación (414).

Las nauseas y los vómitos continuan siendo factores de la mayor importancia que afectan a la cooperación del paciente y a su estado general y que pueden conducir potencialmente a la modificación de un tratamiento radioterápico (415). En los tratamientos que requieren la irradiación de un gran volumen del organismo y con unas dosis elevadas, como en la irradiación corporal total que precede al trasplante de médula ósea, el problema es importante y frecuentemente se trata mejor mediante una fuerte sedación del paciente (416) (417). El empleo de radioterapia fraccionada tratando pequeños volúmenes y con pequeños incrementos de dosis reduce la incidencia del vómito inducido directamente por la radiación (417). De todas formas, existen dos circunstancias que van en contra de una disminución sustancial de la incidencia de la emesis en los pacientes tratados con estos regímenes fraccionados, el vómito de anticipación debido a que los pacientes esperan que se presente (418) y el aumento de oportunidades que ofrece el tratamiento fraccionado para que los pacientes desarrollen un condicionamiento de conducta (419). Como consecuencia

de todo lo anterior existe una necesidad de disponer de compuestos antieméticos efectivos y aceptables.

Existe un problema importante que retrasa la investigación y desarrollo de nuevos farmacos antieméticos. En ensayos clínicos el efecto placebo algunas veces sobrepasa al 50% (415). Estos hallazgos han sido consignados recientemente por Pater y Willan (420), quienes hicieron hincapié en la necesidad de ensayos randomizados a doble ciego.

La FIGURA 16 (421) muestra varios grupos de antieméticos con algunos ejemplos.

1.3.3.4.2.NEUROLEPTICOS.

El grupo principal es el que comprende a los neurolépticos a pesar de que existen pocas evidencias apoyadas en estudios de doble ciego que nos indiquen la preferencia de un grupo sobre otros (413). Se ha prestado una gran atención a los efectos antidopamínicos de estos compuestos, debido a que la mayor parte de ellos efectuan una acción antiemética debida a la acción de los agonistas de la dopamina. De qualquier modo, los neurolépticos ejercen una acción depresora del SNC y su efecto antiemético puede ser un efecto colateral fortuito de la depresión del SNC. Por si esto fuera poco, los neurolépticos usados como antieméticos no solo son antagonistas de los dopaminoreceptores, sino que además muchos de ellos poseen propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas y antiserotoninérgicas (413) (422), lo que puede producir también efectos antieméticos.

FIGURA 16. Clasificación de los Antieméticos.

ANTIEMETICOS.

1.-NEUROLEPTICOS.
- 1.1.-Fenotiacinas.
- 1.2.-Butiroferonas.

2.-ANTICOLINERGICOS.

3.-ANTIHISTAMINICOS H1 Y H2.

4.-TERAPIAS DE COMBINACION.

5.-OTROS ANTIEMETICOS.
- 5.1.-Metoclopramida.
- 5.2.-Domperidone.
- 5.3.-Cannabinoides sintéticos.
- 5.4.-Antiinflamatorios.
  - 5.4.1.-Acido Acetil Salicílico.
  - 5.4.2.-Indometacina.
- 5.5.-Nuevos Agentes.
  - 5.5.1.-Dazopride (AHR 5531).
  - 5.5.2.-BRL 42924.
  - 5.5.3.-MDL 72222.
  - 5.5.4.-ICS 205-930.

1.3.3.4.3.ANTIHISTAMINICOS, ANTICOLINERGICOS Y TERAPIAS DE COMBINACION.

El tercer grupo de antieméticos está constituido por los antihistamínicos, anticolinérgicos y terapias de combinación. Ni los antihistamínicos ni los anticolinérgicos por separado se emplean para reducir el vómito inducido por la radiación en humanos. Cooper y Mattsson (422) informaron que, en el perro, los antihistamínicos aumentaban la ED50 (emesis dosis 50) para el Co^{60}. También encontraron que los efectos antieméticos eran aditivos y que una combinación de neurolépticos y antihistamínicos producía un aumento mucho mayor de la ED50 (423). Tanto los fármacos como las dosis empleadas en estos experimentos realizados en perros imposibilitan su empleo clínico debido a los efectos depresivos colaterales y, por lo tanto, son necesarias mas investigaciones que permitan encontrar combinaciones de agentes que sean efectivas y puedan usarse en pacientes irradiados. En la actualidad, las combinaciones de antieméticos son una práctica habitual en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico y existen unos protocolos de tratamiento bien reglados que asocian a unos determinados quimioterápicos unas determinadas pautas antieméticas (424) . En un estudio, a los pacientes que se les iba a tratar con irradiacion hemicorporal a dosis elevadas (425) se les administró previamente una terapia de hidratación y se les premedicó con fluidos y con dosis consecutivas de prednisona e hidrocortisona y los síntomas prodrómicos se redujeron. Estos autores sugirieron que

los corticoesteroides y la hidratación administrados preirradiación eran la causa de esta reducción. Lo mismo sugiere otro estudio (426) en el que los pacientes estaban sometidos a unas condiciones similares de irradiación y en el que no se observó una reducción similar de los pródromos con varios tratamientos que incluían diacepam o metoclopramida pero que no incluían terapia de hidratación. Se trata unicamente de ejemplos aislados y sin confirmar, pero pueden ser importantes por cuanto ya se conoce la importancia de una adecuada hidratación en los pacientes que van a ser tratados con quimioterapia.

1.3.3.4.4.OTROS ANTIEMETICOS.

El quinto grupo lo constituye el conjunto de fármacos antieméticos que detallaremos a continuación.

La Metoclopramida administrada por vía endovenosa en altas dosis (427) [frecuentemente asociada con corticosteroides y difenhidramina, esta última para reducir los efectos extrapiramidales de la metoclopramida (428)] se emplea como tratamiento de los vómitos inducidos por los agentes quimioterápicos. Sin embargo no existen estudios de doble ciego que sugieran su utilidad en el paciente irradiado.

El Domperidone es un compuesto que teóricamente bloquea los receptores dopaminérgicos D_2 (429) y que no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Teoricamente también, y a diferencia de las fenotiazinas, sería capaz de bloquear los receptores dopaminérgicos que se encuentran en el area postrema y que

serían los responsables del vómito, pero sin causar depresión del SNC. Esta teoría implicaría que el efecto antiemético de las fenotiazinas estaría centrado en los receptores dopamínicos del area postrema y no como efecto secundario de su acción sedativa. En dos pequeños ensayos clínicos, el domperidone parecía ser un antiemético efectivo en pacientes irradiados (430) (431) . Asimismo fue efectivo en la eliminación del vómito inducido por la radiación en perros (432) (433), pero no fue efectivo en un estudio efectuado con monos rhesus (434).

A pesar de que las cualidades antieméticas del domperidone fueron de interes en un principio (435), este fármaco se emplea en la actualidad en el tratamiento de la gastroparesis y no se han efectuado mas ensayos clínicos en pacientes irradiados.

Pasamos seguidamente a los cannabinoides. Se realizaron estudios con cannabinoides sintéticos que sugirieron su utilidad en la prevención del vómito inducido por los agentes quimioterápicos, pero antes de conseguir un efecto antiemético provocaban sedación y euforia y asimismo provocaban habituación (436). Otros estudios no demostraron que ofrecieran ventajas sobre la terapia antiemética convencional (metoclopramida) en los pacientes sometidos a quimioterapia (437), lo que ha provocado una disminución de su empleo.

Dos estudios efectuados con pacientes sometidos a radioterapia describen un cierto beneficio del tratamiento con cannabinoides sintéticos (438) (439), aunque los efectos colaterales y el pequeño beneficio terapéutico no nos brindan un gran soporte en favor de su empleo.

Proseguimos con los antiinflamatorios. En un ensayo, Mennie y cols. (440) emplearon ácido acetilsalicílico como pretratamiento para reducir la diarrea y otras complicaciones de la irradiación abdominal, incluyendo los vómitos. Carpenter y cols. (433) informaron recientemente que la indometacina reducía los vómitos en los perros que recibían irradiación abdominal. Gralla y otros (414) informaron que el ácido acetilsalicílico exacervaba los vómitos en perros que recibían irradiación corporal total.

Es necesario un mayor número de trabajos en modelos experimentales animales para cuantificar y clarificar el papel potencial de la inflamación y en particular de las prostaglandinas (433), en el vómito inducido por la radiación.

Por último revisamos los nuevos agentes empleados. En modelos animales de laboratorio, se han empleado recientemente nuevas drogas para combatir los vómitos debidos a los compuestos quimioterapéuticos o a las radiaciones ionizantes. El Dazopride (AHR 5531) abolió la emesis en monos rhesus irradiados (432). Se ha comunicado una reducción de los vómitos inducidos por tratamiento con ciclofosfamida o radiación X en hurones mediante el empleo de una benzamida procinatica, el BRL 24924 (441) . Este agente bloquea los receptores 5-HT-M (442).

Estos agentes son representativos de un nuevo grupo de compuestos y de una nueva vía de abordaje al problema de los vómitos inducidos por la radiación. Estos y otros agentes, como el MDL 72222 (443) y el ICS 205-930 (444), presentan las mismas características que la metoclopramida respecto a su efecto antiemético pero sin

los efectos antagonísticos de la dopamina que presenta esta última (445). De todos los fármacos que se emplean en la actualidad o que estan investigándose, este grupo de compuestos parece ser capaz de ofrecernos un efecto antiemético potente y específico con un mínimo de efectos graves colaterales, lo que requerirá una posterior comprobación con un mayor número de experimentos en modelos animales y posteriormente en ensayos clínicos.

1.4.- PERSPECTIVAS DE FUTURO EN LA INVESTIGACION Y BUSQUEDA DE NUEVOS RADIOPROTECTORES.

1.4.1.-INTRODUCCION.

A pesar de que teoricamente se han "determinado" sus posibles mecanismos de actuación, lo cierto es que hemos avanzado poco desde el terreno empírico señalado con anterioridad. Podemos determinar si un compuesto tiene acción radioprotectora, podemos establecer el grado de esta acción y lo podemos representar mediante el concepto de FRD, pero el mecanismo y las vías concretas de actuación no son, hoy por hoy, mas que objetos de especulación.

Parafraseando a Rasey (446), refiriendose al mejor radioprotector del que disponemos en la actualidad, el WR-2721: "Mientras que los diferentes grados de radioprotección de un compuesto están bien documentados, las razones para ello aún son especulativas y seguirán siéndolo hasta que la farmacocinética, el metabolismo, su interacción con los tioles endógenos y los mecanismos del efecto radioprotector sean mejor entendidos".

Por otra parte, diversos estudios sugieren que algunos compuestos con acción radioprotectora la ejercen de forma selectiva sobre las células sanas y no sobre las tumorales. La consecución de una acción radioprotectora selectiva es un objetivo muy atractivo y en el se ha venido trabajando desde hace décadas, sin embargo esta selectividad no ha sido demostrada de forma

convincente al menos con los compuestos de que disponemos en la actualidad (447).

Una de las causas que han imposibilitado esta demostración es la existencia de efectos tóxicos colaterales provocados por estos compuestos, pero el mayor obstáculo es el desconocimiento mencionado anteriomente de los mecanismos básicos por los que efectúan su acción protectora a nivel celular y tisular tanto los compuestos ya existentes como los de nueva aparición.

Según las tendencias actuales,las futuras líneas de investigación en este tema deberán ser (14):

1) Seguir investigando en la línea de encontrar otros compuestos radioprotectores que sean al menos iguales y a poder ser más efectivos que el WR-2721 pero con menos efectos secundarios.

2) Investigaciones encaminadas a mejorar nuestro conocimiento sobre los mecanismos de actuación de los radioprotectores y a la comprobación de su acción selectiva sobre los tejidos normales (los que la posean).

3) Intentar esclarecer las razones por las que los radioprotectores no actuan a nivel tumoral mediante estudios "in vitro" con cultivos de células tumorales humanas.

4) Profundizar en las investigaciones que se están llevando a cabo por numerosos autores sobre tratamientos con combinaciones de radioprotectores intentando conseguir con ellas un posible incremento de su acción y una disminución de los efectos tóxicos que provocan los radioprotectores más activos.

5) Investigar en la aplicación y ensayo de sustancias o compuestos que puedan, basándonos en sus propiedades químicas o en sus efectos clínicos, potenciar la acción de radioprotectores "probados" (448).

Como se ha descrito anteriomente, las evaluaciones clínicas efectuadas para comprobar la eficacia de los radioprotectores para su uso en la terapeútica del cancer se han centrado en su capacidad para modular el daño agudo provocado por los agentes terapéuticos a los tejidos normales limitadores de dosis.

A través del empleo juicioso de los radioprotectores como adyuvantes en protocolos terapéuticos bien diseñados, puede ser posible no solo mejorar el beneficio terapéutico, sino además reducir significativamente el riesgo de la inducción iatrogénica de cánceres secundarios en pacientes caracterizados por tener un excelente pronóstico para la curación o para la supervivencia a largo término (241).

1.4.2.-TIOLES.

La causa principal de la muerte celular radioinducida es el daño causado al DNA, especialmente las roturas dobles (20). Se ha demostrado que los aminotioles protejen contra las roturas simples y dobles (113), pero que no brindan protección contra otro tipo de lesión del DNA, como el daño en los nucleótidos (65). El modelo de reacción competitiva oxígeno-tiol, que puede ser aplicado para algunos tipos de lesiones del DNA puede que no sea

válido para los radicales de las bases del DNA (65). De todas formas parece digno de consideración el estudio de la protección específica contra los varios tipos de lesiones que se pueden producir en el DNA. Deben iniciarse experimentos para desarrollar métodos de detección de la radioprotección a nivel molecular después de la exposición a la radiación in vivo. Se considera que los radicales libres son responsables de aproximadamente el 70% de las roturas simples del DNA (16) (19). Es necesario un mayor estudio del papel que representa la eliminación de los radicales libres comparada con los procesos de reparación química en la protección contra los diferentes tipos de lesiones del DNA. A este respecto es importante tener un mayor conocimiento sobre las concentraciones de aminotioles endógenos y exógenos en el núcleo celular y sobre la unión de los tioles al DNA (65).

Ya sabemos que la fosfatasa alcalina juega un papel esencial en la conversión, defosforilándolo, del WR-2721 en su metabolito activo el WR-1065. De lo anterior se desprende que la modulación de la actividad de la fosfatasa alcalina podría posiblemente aumentar o disminuir la radioprotección. Los efectos conseguidos con la inhibición y el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina se están investigando actualmente en el modelo animal empleando ratones (449).

También hemos visto como los radioprotectores como el WR-2721 y su tiol libre el WR-1065 han sido investigados extensamente debido a su potencial para incrementar el beneficio terapeutico sobre el cancer como consecuencia de su capacidad para proteger diferencialmente al tejido normal comparado con los tejidos neoplásicos. Los mecanismos potenciales mediante los cuales estos agentes manifiestan sus efectos

protectores son numerosos. Sin embargo, el énfasis para los futuros estudios no debe dirigirse solamente investigando su capacidad para reducir el daño radiación/químico inicial, sino que asismismo deben efectuarse investigaciones encaminadas a una mayor comprensión de su capacidad para afectar los procesos postirradiación que están implicados en la mutagénesis, transformación y carcinogénesis (238).

Debido a que, de momento, no se han conseguido radioprotectores más activos y menos tóxicos que el WR-2721 y la Cisteamina, algunos investigadores han intentado con cierto éxito incrementar la radioprotección y/o disminuir la toxicidad de estos compuestos mediante el uso de combinaciones de estos entre si y con otros protectores (231) (450) (451).

1.4.3.-ANTIOXIDANTES.

Como se señala anteriormente, una aproximación a la consecución de una radioprotección más efectiva y duradera puede ser el uso de compuestos aditivos a los tioles como se describió por Floersheim y Floersheim en 1986 (451). Estos autores encontraron que la administración de asparatato de zinc protegía al ratón frente a la radiación gamma y que además tenía un efecto sinérgico con los tioles. Atribuyeron esta última observación a una estabilización de los tioles por la formación de complejos de zinc.

Asimismo Martin (452) propone el empleo del litio como radioprotector después de haber estudiado las variaciones estructurales y funcionales provocadas por su administración en ratas Wistar.

Como hemos visto anteriormente, el WR-2721 es en la actualidad el compuesto que proporciona una mayor protección frente a la mortalidad aguda provocada por las radiaciones ionizantes en los roedores, sin embargo su empleo en humanos está condicionado por su toxicidad (277). Weiss y cols. (278), comunicaron en 1987 que la administración intraperitoneal de Se, 24 horas antes de la administración del WR-2721, aumentaba la radioprotección de este último y disminuía su toxicidad aguda. Una vez más nos encontramos con las perspectivas de futuro que nos brindan las combinaciones de compuestos radioprotectores.

También hemos visto que la manipulación de los niveles de la vit. E in vitro (285) (286) e in vivo (287) (288) (289) ha demostrado tener efectos significativos en las lesiones radioinducidas en la membrana. Sin embargo, el empleo de tocoferoles como radioprotectores efectivos in vitro, tendrá que esperar a que poseamos una mayor comprensión de su farmacología y, posiblemente, al desarrollo de análogos más efectivos (281) (290).

1.4.4.-MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA.

La dirección de las futuras investigaciones está dictada por una clara percepción de cual es el problema más importante. Si asumimos que el objetivo es determinar como incrementar la supervivencia de los animales irradiados, incluyendo al hombre, mediante el uso de inmunomoduladores solos o en combinacion con otros compuestos, deben considerarse las siguientes estrategias.

El inmunomodulador ideal debe ser de baja toxicidad y tener un alto valor terapéutico en un animal apropiado para servir de test, que no sea un roedor. Debido a las marcadas diferencias en sensibilidad de los roedores y los humanos y debido al efecto pirógeno y a otros efectos farmacológicos adversos de la endotoxinas, de sus derivados o de otros productos microbianos, debe efectuarse un esfuerzo conjunto interdisciplinario (médicos, farmacólogos, bioquímicos, radiobiólogos, etc) para identificar el modelo mas apropiado. La búsqueda de agentes activos con una toxicidad reducida, como el glucan modificado, lipido A, esta enfocado en la dirección apropiada (343) (370). Otros poliglucanos extraidos de las levaduras poseen unas propiedades radioprotectoras muy interesantes que parecen ser diferentes de las relacionadas con las endotoxinas y que deben ser exploradas concienzudamente. Maisin y cols. (371) estudiaron algunos compuestos que son más efectivos que las endotoxinas y pueden actuar como dosis-reductores. La posibilidad de que un polisacárido microbiano pueda inducir la producción de sustancias endógenas con propiedades radioprotectoras parece ser un nuevo e importante hallazgo que merece ser estudiado en profundidad.

El Muramil dipéptido es un inmunoadyuvante sintético análogo a una subunidad de peptidoglican bacteriano (453). Esta sustancia y sus análogos producen algunos efectos fisiológicos parecidos a los de las endotoxinas o de otros polisacáridos complejos microbianos. Estos incluyen pirogenicidad, inducción de la actividad estimuladora de colonias, modulación de la mielopoyesis (454), estimulación de las células formadoras de colonias de la médula (455) y estimulación de la

resistencia inespecífica a las infecciones. El Muramil dipéptido y sus derivados parecen ser dignos de estudio en lo que a sus efectos radioprotectores se refiere.

La investigación encaminada al entendimiento de los mecanismos de la protección frente a las radiaciones obtenida por medio de endotoxinas u otros polisacáridos microbianos es altamente importante. En contraste con los efectos radioprotectores de los aminotioles, los efectos de las endotoxinas son atribuibles a factores potenciados o tal vez inhibidos desde el interior del organismo del animal huesped. Como ha señalado Behling (456), mediante la endotoxina se producen algunas citokinas y, como consecuencia, se han comunicado ciertos grados de radioprotección para los factores humorales transferidos pasivamente (456) (457), y es evidente, por lo tanto, que los estudios que se realizarán sobre las citokinas inducidas por endotoxinas podrian ser productivos. Recientemente se ha demostrado que la Interleukina 1 tiene un efecto radioprotector en el ratón (402). Las Interleukinas 1 y 2 tienen influencia sobre la función de los timocitos irradiados (458). También se ha comunicado que el tratamiento con Interferón administrado al ratón, postirradiación, incrementaba su supervivencia (459). La Prostaglandina E2 tambien ha aumentado la supervivencia del ratón irradiado, pero su relación con el fenomeno de la protección por endotoxinas aún no está claro (460). Si se puede indentificar a los mediadores responsables de la radioprotección obtenida con endotoxinas y otros polisacáridos complejos que estan relacionados con ellas, las herramientas de la biología molecular moderna ofrecen el potencial para la producción de cantidades significativas de agentes que sean relativamente no tóxicos a través del empleo de tecnologia de recombinación (461).

Los futuros estudios, efectuados multidisciplinariamente, incrementarán nuestra comprensión en lo concerniente a las respuestas de los mamíferos frente a los inmunomoduladores, sobre los mecanismos de defensa del huesped y sobre los procesos reguladores, tanto a nivel celular como molecular, y darán como resultado la aplicación de nuevos inmunoestimuladores que sean capaces de proteger al hombre contra los efectos letales agudos de las radiaciones ionizantes.

1.4.5.-ANTIEMETICOS.

Hemos visto anteriormente que existe un problema importante que retrasa la investigación y desrrollo de nuevos farmacos antieméticos. En ensayos clínicos el efecto placebo algunas veces sobrepasa al 50% (415), por lo que Pater y Willan (420) hicieron hincapié en la necesidad de ensayos randomizados a doble ciego.

En cuanto a la Metoclopramida, que administrada por via endovenosa en altas dosis (427), se emplea como tratamiento de los vómitos inducidos por los agentes quimioterápicos sin que este tratamiento esté refrendado por estudios de doble ciego que sugieran su utilidad en el paciente irradiado.

El Domperidone es un compuesto que teóricamente bloquea los receptores dopaminérgicos D_2 (429) y que no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Teoricamente también, y a diferencia de las fenotiazinas, sería capaz de bloquear los receptores dopaminérgicos que se encuentran en el area postrema y que

serían los responsables del vómito, pero sin causar depresión del SNC.

Aunque en dos pequeños ensayos clínicos este compuesto parecía ser un antiemético efectivo en pacientes irradiados (430) (431), y que también fue efectivo en la eliminación del vómito inducido por la radiación en perros (432) (433), no fue efectivo sin embargo en un estudio efectuado con monos rhesus (434) y serían necesarios más ensayos clínicos en pacientes irradiados.

Es necesario un mayor número de trabajos en modelos experimentales animales para cuantificar y clarificar el papel potencial de la inflamación y en particular de las prostaglandinas (433), en el vómito inducido por la radiación.

Si consideramos a los nuevos agentes empleados como el Dazopride y el BRL 42924, veremos que son representativos de un nuevo grupo de compuestos y de una nueva vía de abordaje al problema de los vómitos inducidos por la radiación. Estos y otros agentes, como el MDL 72222 (443) y el ICS 205-930 (444), presentan las mismas características que la metoclopramida respecto a su efecto antiemético pero sin los efectos antagonísticos de la dopamina que presenta esta última (445). De todos los fármacos que se emplean en la actualidad o que estan investigándose, este grupo de compuestos parece ser capaz de ofrecernos un efecto antiemético potente y específico con un mínimo de efectos graves colaterales, lo que precisará una comprobación mediante estudios en modelos animales y en ensayos clínicos.

1.5.-EL LITIO COMO POSIBLE RADIOPROTECTOR.

El litio es un cuerpo simple, metálico, de color blanco. Es el más ligero y simple de los metales alcalinos y tiene un peso atómico de 6,49. Farmacológicamente se presenta en forma de sal; habitualmente como citrato y también como carbonato, yoduro o salicilato. Tiene una valencia "+" lo que implica que se comporta como reductor (462).

1.5.1.FARMACOLOGIA.

A pesar de que se encuentra en los tejidos animales en pequeñas cantidades no tiene una función fisiológica conocida. Sus mecanismos de acción no se conocen totalmente pero se sabe que, como catión monovalente, compite con otros cationes mono y divalentes (potasio, sodio, calcio, magnesio) en las membranas celulares, donde el litio las atraviesa rapidamente a través de los canales del sodio y, cuando está en elevadas concentraciones, bloquea los canales del potasio. También compite en el nivel de las proteinas celulares sensibles a las concentraciones usuales de cationes y en las localizaciones celulares de transporte para los cationes mono y divalentes (463).

También interacciona con procesos del AMPc incluyendo a aquellos regulados por hormonas polipeptídicas. El litio reduce las concentraciones

intracelulares de AMPc mediante la inhibición de la adenilato ciclasa. (463).

Altera el transporte de sodio en las células nerviosas y musculares y altera el metabolismo intraneuronal de las catecolaminas. (464).

FARMACOCINETICA.

El litio se absorbe con rapidez desde el aparato digestivo (463) (464) (465). La comida no parece afectar a su biodisponibilidad. La absorción de las tabletas y cápsulas convencionales de citrato de litio se completa normalmente en 1-6 h. con los niveles más elevados en suero normalmente a las 0.5-3 h.. las soluciones orales de citrato de litio se absorben más rapidamente alcanzándose las concentraciones más elevadas de litio en suero entre 15-60 m. Durante las primeras 6-10 h. después de la administración su concentración en suero fluctua dependiendo de su absorción y de su distribución tisular (466).

Se distribuye ampliamente a la mayor parte de los tejidos y fluidos corporales. Pasa inicialmente al líquido extracelular y entonces se va acumulando gradualmente en varios grados en los tejidos. Se distribuye rapidamente a los tejidos tiroideo, óseo y cerebral. Las concentraciones en estos tejidos freuentemente son un 50 % mayores que las concentraciones simultaneas en suero. Se distrubuye más lentamente y de forma menos completa al corazón, pulmón,riñón y músculo. Las concentraciones en estos tejidos son aproximadamente iguales que las del suero. Sus concentraciones en el hígado son normalmente el 30-50 % de las simultáneas del suero (463).

El litio también se distribuye en la saliva. La relación entre las concentraciones en la saliva y en el suero muestra considerables variaciones interindividuales pero una vez se alcanza una situación estable estas son muy pequeñas. En este estado las concentraciones en saliva son de 2 a 3 veces mayores que en el suero (466).

Se distribuye al interior de los eritrocitos contra un gradiente de potencial electroquímico que es de dirección opuesta al gradiente del ión sodio. En situación estable sus concentraciones en los eritrocitos pueden variar desde un 30-90 % con respecto a las del suero pero normalmente no sobrepasan el 50 % de las mismas.

El litio se distribuye inicialmente en un volumen aparente que es el 25-40 % del peso corporal y más tarde en un volumen que es igual al del total del agua corporal. Cruza libremente la placenta y las concentraciones en el suero fetal son iguales que las del suero de la madre (465). La leche de las mujeres lactantes contiene unas concentraciones de litio que son aproximadamente un 30-50 % que las del suero.

Su concentración en suero parece disminuir de una forma bifásica. En pacientes que tienen una función renal normal, se ha observado, después de la administración de una dosis única de litio, una vida media inicial de 0.8-1.2 h. y una vida media final de 20-27 h.. Estos valores aumentan en pacientes ancianos y en pacientes con función renal disminiuida (463) (464) (465).

El litio no se metaboliza y se excreta casi completamente por la orina. Aproximadamnete el 80 % del

litio que es filtrado por el glomérulo renal se reabsorve en los túbulos proximales renales. De este modo, su aclaramiento renal plasmático es aproximadamente el 20 % de la filtración glomerular (20-40 ml/m.). La reabsorción en el túbulo proximal tiene lugar contra gradientes de concentración y eléctricos que no distinguen entre el sodio y el litio. Más allá del túbulo proximal su reabsorción es mínima y por esta razón la mayor parte de los diuréticos no aumentan el aclaramiento renal de litio (466).

Aproximadamente el 95-99 % de una dosis única de litio se excreta por la orina. Pueden excretarse pequeñas cantidades por las heces como litio no absorvido o por el sudor. En pacientes con función renal normal, aproximadamente el 30-70 % de una dosis única es excretado por la orina en 6-12 h. y el 50-80 % a las 24 h.. El restante es eliminado más lentamente en un total de 10-14 días. (463).

1.5.2.-USOS CLINICOS.

Las sales de litio se han empleado en el tratamiento de bastantes enfermedades psiquiátricas, pero principalmente en el tratamiento de pacientes con desórdenes afectivos, especialmente en cuadros maníacos, depresivos, maníaco-depresivos y depresiones mayores.

A) Cuadros maníacos agudos: Una experiencia clínica muy extensa ha demostrado que el litio es efectivo en el tratamiento de la manía aguda y en la fase maníaca aguda

de las alteraciones maníaco-depresivas. El compuesto es generalmente efectivo brindando un control del 60-80 % de los episodios maníacos e hipomaníacos agudos en un plazo de 10-12 días después del inicio de la terapia, siendo más efectivo en el tratamiento de la manía aguda. De los datos de algunos ensayos clínicos controlados el litio parece ser más efectivo que la clorpromacina en el tratamiento de la manía aguda. Es particularmente efectivo en la reducción de la sintomatología de la manía, especialmente delirios de grandeza, manías persecutorias, hiperexpansividad, irritabilidad y ansiedad (463).

B) Depresión: Parece ser un antidepresivo efectivo en algunos pacientes afectos de depresión aguda. La sintomatología depresiva (incluyendo sentimientos de desesperanza y culpabilidad, retardo psicomotriz, pérdida de peso, falta de sueño e ideas suicidas) mejora durante el tratamiento con litio. En pacientes con depresión aguda el tratamiento provoca unas respuestas globales del 60-80 % (incluyendo respuestas completas y parciales). En diversos estudios controlados los efectos antidepresivos del litio fueron aproximadamente iguales que los de los antidepresivos tricíclicos y, en uno de ellos, la imipramina fué más efectiva que el litio. Debido a que la efectividad de otros antidepresivos (p.ej. los antidepresivos tricíclicos) en el tratamiento de la depresión aguda está mejor estudiada y a que el litio puede empeorar la sintomatología depresiva en algunos pacientes, la mayor parte de los clínicos reservan el empleo del litio a los pacientes deprimidos que no responden a los otros antidepresivos (463) (464) (465).

C) Profilaxis de cuadros maníaco-depresivos: Aproximadamente el 65-90 % de los pacientes afectos presentan recaidas si no se les trata en los intérvalos. Cuando reciben un tratamiento de mantenimiento con litio unicamente recae un 40 % en los primeros dos años de tratamiento. En estos pacientes el litio es más efectivo en la prevención de los signos y síntomas de la manía que los de la depresión (463).

D) Tratamiento de la neutropenia y anemia: Debido a la necesidad que surge en ocasiones, sobre todo en algunos momentos de los tratamientos oncológicos, de obtener y utilizar agentes farmacológicos que eleven los niveles de leucocitos, se han empleado diversos fármacos como la hidrocortisona, prednisona, endotoxinas, etiocolanolona, epinefrina y sales de litio. Los cuatro primeros actúan movilizando los leucocitos polimorfonucleares desde las reservas de la médula ósea, la epinefrina moviliza las reservas marginales y solo el litio incrementa la cantidad de leucocitos mediante la estimulación de su producción (467). Se ha empleado el litio para tratar neutropenias y anemias de varias etiologías pero unicamente se han realizado estudios bién controlados en pacientes afectos de leucopenia secundaria a tratamientos quimioterápicos antineoplásicos. En un número limitado de pacientes con neutropenia secundaria a pautas mielodepresivas quimioterápicas, la adición de litio ha disminuido el tiempo de duración de la neutropenia. Además se observó una disminución del número de hospitalizaciones debidas a infecciónes sufridas por estos pacientes. Asimismo se redujeron los fallecimientos debidos a infecciones. El litio tiene eficacia, aunque menor, en el tratamiento de pacientes afectos de neutropenias congénitas o idiopáticas y de anemia aplásica. En estos pacientes produjo una

elevación del recuento de leucocitos y/o eritrocitos (463) (465).

E) Otros usos: Ha sido empleado en el tratamiento del hipertiroidismo aunque en la actualidad, y debido a sus efectos secundarios, se ha descartado su empleo en favor de otros tratamientos. Tambíen se ha empleado para prolongar la presencia de radiactividad en el tiroides en pacientes recibiendo tratamiento con iodo radioactivo, aunque por ahora su indicación en estos casos está en estudio (463).

1.5.3.-EFECTOS SECUNDARIOS.

El litio, como muchos otros fármacos, presenta un margen terapéutico muy estrecho. Se pasa facilmente, por tanto, de las dosis terapéuticas a las tóxicas.

Pueden producirse algunas reacciones adversas a niveles en suero aproximadamente iguales a 1.5 mEq/l., reacciones de ligeras a moderadas a niveles que van desde 1.5 a 2.0 mEq/l. y reacciones de moderadas a severas cuando los niveles en suero van de 2.0 a 2.5 mEq/l..

Cuando se inicia un tratamiento con litio pueden presentarse los siguientes síntomas, que desaparecen normalmente al seguir el tratamiento o al disminuir las dosis: Temblor fino de manos, poliuria, discreta sed, discretas nauseas y malestar general (466).

Dependiendo de sus concentraciones en sangre pueden presentarse los siguientes cuadros de toxicidad (464):

a) Con niveles menores o iguales a 1.5 mEq/l puede producirse un cuadro de sintomatología leve que consiste en: Nauseas, vómitos, diarrea, sed, poliuria, letargo, concentración reducida, debilidad muscular y temblor fino de manos.

b) Con niveles menores o iguales a 2.0 mEq/l puede producirse un cuadro de sintomatología moderada que consiste en: Síntomas gastrointestinales persistentes, apatía, temblor de manos aumentado, confusión mental, hiperirritabilidad muscular, cambios en el ECG, somnolencia e incoordinación.

c) Con niveles mayores a 2.0 mEq/l se produce un cuadro de intoxicación severa que consiste en: Ataxia, gran eliminación de orina diluida, cambios graves en el ECG, fasciculaciones, visión borrosa, movimientos clónicos, estupor, hipotensión severa y coma. En estos casos los fallecimientos se deben normalmente a las complicaciones pulmonares.

En este último caso se producen lesiones en cerebro, corazón (arritmias, hipotensión, colapso circulatorio periférico, bradicardia) y riñones (nefrosis glomerular e intersticial y atrofia de la nefrona, disminución de la reabsorción de Na por los túbulos lo que conduce a una deplección de sodio y por último a una disminición de la capacidad de concentración urinaria por el riñón lo que origina una diabetes insípida que a su vez

produce polidipsia y poliuria con lo que aumenta la deshidratación y por consiguiente la concentración de litio) que producen la entrada en un círculo vicioso que llevará al coma y al fallecimiento del indivíduo (464).

Como un efecto secundario mucho más banal, se ha descrito el aumento de peso en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con litio (468).

1.5.4.EL LITIO COMO POSIBLE RADIOPROTECTOR.

Teóricamente, una vez incorporado al medio intracelular previamente a la irradiación, debería actuar como radioprotector uniéndose a los radicales libres negativos producidos por la acción indirecta de las radiaciones ionizantes, eliminándolos mediante la formación de compuestos que ya no serían capaces de producir lesiones celulares (19).

La acción de la radiación sobre el agua intracelular provoca la disposición en forma esférica de los elementos que la forman (protones H^+, iones hidroxilos OH^-, H atómico y e^- libres) (19).

Las macromoléculas orgánicas empezarían a reaccionar por la parte de fuera de estas esferas, en las cuales estarían situados los electrones libres, que serían los primeros en reaccionar.

En este nivel el litio tendría dos posibilidades teóricas de actuación:

1) La unión de dos iones de Li^+ a dos e^-, que nos conducirían a la obtención de litio molecular.

2) La unión de un ión de Li a un ión hidroxilo: $Li^+ + OH^-$, lo que formaría un molécula de hidróxido de litio.

Podemos observar que la segunda opción sería la que teoricamente tendría una mayor efectividad radioprotectora debido a la eliminación de radicales hidroxilo que, como se ha visto anteriormente son responsables en gran parte del daño producido por la acción indirecta de las radiaciones ionizantes.

Existen varios estudios, que describen algunas posibles aplicaciones del litio como radioprotector.

En 1977, Kondakova y Levitman ,de la Academia de Ciencias de la USSR, realizaron un estudio del efecto que tenían varias concentraciones de sales de metales alcalinos (LiCl y NaCl) en el DNA dañado por la radiación Gamma (469). Los resultados fueron que ambas sales protegían igualmente al DNA frente a la disminución de la viscosidad producida por las radiaciones gamma.

Grivtsev, Tsibuliskii y Gostsuljak, del Instituto Médico de Odessa, describieron en 1978 (470) que la irradiación corporal total de conejos con una dosis única de 450 R con Rx producía variaciones de la concentración de litio en cerebro, riñones, intestino delgado y sangre.

En 1983, Gallicchio, Chen, Watts y Gamba-Vitalo, de la Universidad de Yale, publicaron (471) los resultados de un estudio realizado en ratones a los que se sometió a irradiación corporal total con dosis de 200 rads. Los resultados del grupo que fué tratado con litio inmediatamente después de la irradiación frente a los del grupo control mostraron la capacidad del litio para estimular la recuperación de la granulopoyesis de forma efectiva, no solo elevando el recuento de leucocitos en sangre periférica sino además aumentando el número de CFUs de la médula ósea y del bazo. Asimismo fué efectivo en la prevención de la leucopenia postirradiación.

Rose, Kehrberg, Saul y Pradel, de La Universidad de Berlín Este, realizaron en 1985 y publicaron (472) los resultados de un estudio en el que la administración de litio redujo el tiempo de leucopenia aguda post-irradiación corporal total mediante la producción de un incremento de leucocitos en sangre periférica.

Asimismo Rose, Saul y Kehrberg publicaron en el mismo año los resultados de otro estudio (473) en el que la administración de litio a un grupo de ratas sometidas a una irradiación hemicorporal caudal fraccionada (5 x 300 cGy) produjo una menor leucopenia que en el grupo control.

Moroz, Deshevoy, Tsybanev, Knayzeva y Protserova demostraron, en un estudio realizado en 1986 (474), que la administración de litio durante los cinco días postirradiación a ratas y ratones, que fueron sometidos a irradiación corporal total con 6 Gy, tenía un efecto estimulante en la granulopoyesis, eritropoyesis y linfopoyesis en la médula ósea. En esta experiencia la

administración de litio no produjo ningún efecto regenerador del tejido linfoide en el timo ni en el bazo.

En 1987, Marczynska, Kulpa, Skolyszewsky, Sobon y Migdal del Instituto Oncológico de Cracovia publicaron un estudio (475) realizado en 51 pacientes de cancer que fueron tratados con irradiación de Rx. En todos ellos se administró carbonato de litio debido a la leucopenia radioinducida que presentaron y su administración produjo un incremento significativo del número de leucocitos en sangre periférica posibilitando de este modo la comtinuación del tratamiento radioterápico. Simultáneamente fué observado por los autores una disminución significativa de la concentración de potasio en el suero de los pacientes.

En otro estudio realizado en 1988, Moroz, Deshevoy, Tsybanev y Adyushkin (476) observaron que la administración de 50 mg/Kg de carbonato de litio una vez al día durante siete días, iniciándose a los cinco días después de la irradiación, estimuló la restauración del número de stem cells hematopoyéticas (CFUs) en la médula ósea de ratónes que previamente habían sido sometidos a una irradiación corporal total con 6 Gy. El estudio histológico de la distribución de los tipos de colonias hematopoyéticas exógenas producidas por las CFUs de la médula ósea en el bazo reveló una formación activada de todas las variedades de colonias sin ninguna prevalencia de la estimulación de ningún tipo de colonia sobre otras.

No puedo finalizar este apartado sin dedicar una especial atención al trabajo publicado en 1982 por Vacek, Sikulova y Bartonickova en Suecia (477).

Los autores, pertenecientes al Instituto de Biofísica de la Academia Checoeslovaca de las Ciencias, efectuaron varios experimentos para estudiar las variaciones en la radioresistencia de ratones a los que se alimentaba durante tres semanas con una dieta que contenía litio suministrado en forma de carbonato. La concentración de litio en el suero se llevó a unos niveles de 0.5 mmol/l en los primeros tres días de la alimentación y se mantuvo en este nivel hasta el final de la misma. Posteriormente se sometió a los animales a irradiación corporal total con 1.2 Gy. Se encontró que en los animales a los que se había administrado litio tenían un 80 % más de stem cells en el bazo que el grupo control que se había irradiado sin recibir litio previamente. Previamente a la irradiación (a los 21 días de la dieta con litio) se efectuó un estudio de la actividad proliferativa de las stem cells hematopoyéticas y se encontró que era superior en un 200 % a la de la serie control.

Las conclusiones fueron que el incremento de la resistencia a la radiación que se observaba en los ratones que habían sido tratados con sales de litio previamente a la irradiación podría ser debida tanto al aumento del contenido y de la resistencia de las stem cells hematopoyéticas, como a la estimulación de la granulopoyésis.

1.6.-OBJETO DEL TRABAJO.

En base a los resultados publicados por Martín, Pardo, Moratinos, Menendez y Gutierrez en 1990 (478) y en el estudio realizado por Martín, también publicado en 1990 (452), donde se estudian los efectos de la irradiación corporal total sobre ratas Wistar, esta experiencia pretende, en primer lugar, establecer la dosis letal 50/30, en nuestras condiciones de trabajo, para dichos animales con irradiación gamma de Co^{60} ya que existen divergencias en la literatura sobre cual es dicho valor (10) (479), o en su defecto establecer una dosis lo suficientemente cercana que pueda usarse como referencia para futuros trabajos.

En segundo lugar se pretende efectuar una valoración sobre la utilidad del litio como radioprotector metabólico. Esta valoración se efectuará desde tres pilares fundamentales que son:

A) SUPERVIVENCIA.

Esta consideración es de capital importancia para el tema que nos ocupa ya que la función primordial de un radioprotector es la de aumentar la supervivencia celular, orgánica e individual puesto que la alteración básica que producen las radiaciones ionizantes tanto sobre la célula, considerada como unidad básica orgánica, como sobre el indivíduo, considerado como conjunto de células y órganos, es un acortamiento de la vida.

Se evaluará en primer lugar si la administración de Litio a los animales de experimentación previamente a su irradiación con una dosis igual a la DL 50/30 tiene alguna influencia en la supervivencia de estos animales a los 30 días postirradiación, calculando el FRD para este parámetro.

También se evaluará, en el caso de que el número de animales muertos al cabo de los 30 días no tenga una variación estadísticamente significativa con el grupo control, la existencia de variaciones en la secuencia de producción de estas muertes. Es decir, no es lo mismo que, al cabo de treinta días postirradiación, hayan muerto el 50 % de los animales de forma escalonada, que las muertes se produzcan en el último período de ése intérvalo. Este último supuesto aplicado a la clínica humana aportaría una mayor uniformidad en la posibilidad de aplicación de tratamientos correctores a los pacientes afectos.

B) CRITERIOS ANATOMOPATOLOGICOS.

La aportación del estudio anatomopatológico a este estudio es fundamental pues nos permite evaluar la existencia o no de alteraciones estructurales asi como efectuar comparaciones con las provocadas por la radiación gamma en la serie tratada exclusivamente con irradiación.

Pudiera darse el caso de que, sin influir en la supervivencia, el fármaco a valorar disminuyera las alteraciones provocadas por la radiación en uno o varios órganos; resultado que sería muy util en clínica

radioterapéutica humana en la que en muchas ocasiones no existe posiblilidad de proteger parcial o totalmente un orgáno sano por su situación de vecindad inmediata al tejido tumoral.

Se estudiarán y valorarán las diferencias de afectación de los diversos órganos y sistemas con el empleo del litio como radioprotector .

C) CRITERIOS BIOQUIMICOS.

En nuestro país se han hecho públicos los resultados de varios trabajos en los que se ha estudiado la variación de los parámetros analíticos en ratas Wistar como indicadores de la afectación orgánica y de la futura mortalidad tras su irradiación corporal total (452) (480) (481) (482).

Se estudiará la influencia de la administración de litio en dichas variaciones y su correlación con la variación de la afectación orgánica y de la supervivencia posterior.

1.7.-JUSTIFICACION DEL TRABAJO.

Por lo general, cuanto mayor sea la dosis de radiación ionizante administrada a un tumor, mayor será el control tumoral obtenido. Sin embargo, la cantidad de radiación que podemos administrar está limitada por la tolerancia a la misma de los tejidos normales que se irradien al mismo tiempo. A pesar de que la relación cuantitativa entre las respuestas a la radiación de los dos tipos de tejidos, normal y tumoral, depende de una gran variedad de situaciones y condiciones clínicas, puede afirmarse que una mayor posibilidad de control tumoral estará asociada con un mayor porcentaje de complicaciones radioinducidas.

Por lo tanto, cualquier intento de mejorar la efectividad de la radioterapia debe llevar implícito el intentar conseguir una mayor radiosensibilidad tumoral e/o intentar reducir las complicaciones en los tejidos normales. Gran parte de los intentos efectuados para conseguir estos objetivos han sido objeto de la investigación radiobiológica, y una parte importante de éstas investigaciones se ha focalizado en el empleo de compuestos radioprotectores para intentar conseguir una reducción de los efectos secundarios del empleo de la radioterapia en los tejidos normales sin afectar la radiorespuesta tumoral (483).

Los resultados obtenidos con el ensayo de nuevos radioprotectores son de interés por su potencial aplicación en tratamientos radioterápicos ya que nos permitirían administrar una mayor dosis de radiaciónes ionizantes al tejido tumoral mientras se brindaría protección a los tejidos sanos.

Se conseguiría, de este modo, por un lado aumentar las posibilidades de curación tumoral ya que las dosis de radioterapia que se pueden administrar están fuertemente condicionadas por la tolerancia a las radiaciones ionizantes tanto del tejido sano circundante al tumor como de los organos vecinos en los que, a pesar de las cada día más depuradas técnicas de dosimetría empleadas por las secciones de radiofísica encargadas de realizar los cálculos dosimétricos de los tratamientos, no podemos evitar el depositar unas dosis de radiación que, por pequeñas que sean, no dejan de ser por ello innecesarias e indeseables.

Asimismo los resultados en la investigación sobre radioprotectores tienen una aplicación en su utilización en ambiente radiactivo provocado por accidentes como el producido en las islas Marshall, donde se produjo una lluvia radiactiva como consecuencia de un explosión nuclear experimental, o como el más reciente de la central nuclear de Chernobyl. El primero de ellos fué estudiado por Conard y cols. en 1965 (38) y el segundo fué analizado, entre otros, por Kraljevic en 1987 (484) y por Young en 1988 (43).

Su utilidad queda asimismo patente si consideramos a los trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes. Aunque se cumplan rigurosamente los límites anuales de dosis establecidos para ellos y no reciban exposiciones superiores, no es posible descartar que puedan producirse emergéncias tanto médicas como técnicas que provoquen una sobreexposición y por tanto su empleo aportaría una mayor seguridad a ese personal.

Por otra parte no podemos olvidar que los límites de dosis vigentes en todo el mundo para los trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes se han elaborado de acuerdo al conocimiento existente en la actualidad sobre los efectos no estocásticos de la radiación (aquellos que aparecen con seguridad al recibir una dosis determinada).

Actualmente, por lo tanto, no podemos proteger en rigor de los efectos estocásticos (aquellos que no se conoce aún el umbral de dosis recibida que provocará su aparición) y la filosofía de actuación en Radioprotección se resume con las siglas ALARA (as low as reasonably achievable), es decir en mantener al profesional recibiendo una dosis de radiaciones ionizantes tan baja como sea razonablemente posible conseguirla.

Es de esperar que la aplicación de las investigaciones sobre radioprotectores permita algún día poder administrar a estos profesionales compuestos farmacológicos que con una toxicidad mínima o inexistente permita protegerlos tanto de los efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes como minimizar en lo posible los efectos de posibles emergéncias y accidentes, siempre que las dosis recibidas no fueran desmesuradamente elevadas.

En este contexto se inscribe este trabajo ya que en este campo de investigación como en muchos otros lo fundamental es proseguir los estudios. Si el resultado de una valoración bién planificada y estructurada de un fármaco posible radioprotector confirma la hipótesis es un resultado positivo, pero no deja de serlo si se descarta su uso ya que se evita que otros indivíduos o grupos de investigación empleen su tiempo y esfuerzos en ese tema y

lo puedan dedicar a otro que sí podría aportar algún resultado más esperanzador.

Evidentemente, una de las necesidades fundamentales para los experimentos de los efectos de la irradiación en el organismo de la rata wistar y posibilitar por tanto la realización de ensayos de fármacos radioprotectores es el conocimiento de la DL 50/30, o en su defecto de una dosis lo más cercana posible, para la radiación gamma del Co^{60} en las condiciones experimentales de los trabajos a realizar. En el presente estudio, esta necesidad ha obligado a efectuar una serie de cálculos para conocerla debido a la gran cantidad de factores que pueden modificarla.

La elección del litio como posible fármaco radioprotector metabólico está fundamentada en una serie de hechos demostrados y de consideraciones lógicas:

1) Los compuestos antioxidantes tienen capacidad de reparar el daño celular provocado por la radiación ionizante. Consecuentemente, al comportarse el litio como reductor podría, al menos teoricamente, tener capacidad radioprotectora.

2) Dentro de los radicales libres formados por la acción indirecta de las radiaciones ionizantes sobre el agua intracelular, el radical hidroxilo (OH^-) es uno de los máximos responsables de las lesiones producidas. La capacidad de los iones de litio para reaccionar con este radical formando hidróxido de litio hacen que ofrezca una posibilidad de neutralizarlos e impedirles que interaccionen con moléculas orgánicas lesionándolas.

3) Su capacidad demostrada para estimular la hematopoyesis en general y la leucopoyesis en particular.

4) La inexistencia de trabajos publicados en los que se valore su capacidad como radioprotector metabólico administrándolo inmediatamente antes de la irradiación con dosis letales 50/30. Hemos visto anteriormente que existe un único trabajo en la literatura, con administración de litio de forma crónica previa a la irradiación, que brindó unas expectativas esperanzadoras (477), aunque las dosis de irradiación corporal total administradas eran muy inferiores a la DL 50/30. Dicho trabajo data de 1982 y no existen otros posteriores en este sentido.

En cuanto a la elección de la vía intraperitoneal para la administración del compuesto se fundamenta en que la adicción de litio al agua de bebida en jaulas con más de un animal de experimentación haría imposible la cuantificación exacta por métodos no agresivos de los niveles del compuesto en sangre. Por otra parte está demostrado que las situaciones de estres favorecen la acción lesiva de las radiaciones ionizantes y la alternativa a emplear en caso de la administración individualizada del litio por vía oral (sonda gástrica) resulta mucho más estresante para el animal de experimentación e implica bastantes más manipulaciones del mismo que una simple punción abdominal con una aguja de insulina.

2.- MATERIAL Y METODOS

2.-MATERIAL Y METODOS 149

2.1.-ANIMAL DE EXPERIMENTACION E IDENTIFICACION 151

2.2.-NUMERO DE ANIMALES Y SERIES 152

2.3.-METODOLOGIA RADIOTERAPICA 153

2.4.-METODOLOGIA PARA EL CALCULO DE LA DL50/30 161

2.5.-METODOLOGIA FARMACOLOGICA 167

2.6.-METODOLOGIA DEL SACRIFICIO DE LOS ANIMALES Y DE LA RECOGIDA DE SANGRE 170

2.7.-METODOLOGIA DE LAS DETERMINACIONES ANALITICAS Y BIOQUIMICAS 171

2.8.-METODOLOGIA DE LA DISECCION Y DEL PESAJE DE LOS ORGANOS 178

2.9.-METODOLOGIA HISTOLOGICA 187

2.10.-TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS 194

2.11.-METODOLOGIA PARA EVALUAR EL EFECTO *RADIOPROTECTOR DEL LITIO* 196

2.12.-TRATAMIENTO INFORMATICO UTILIZADO 198

2.- MATERIAL Y METODOS.

2.1.ANIMAL DE EXPERIMENTACION E IDENTIFICACION.

Como animal de experimentación se utilizaron ratas hembras de raza wistar, adultos jóvenes (entre 3 y 4 meses), cuyos pesos corporales estaban comprendidos entre un mínimo de 180 y un máximo de 400 gramos; oscilando la mayoría de ellos entre 230 y 320 gramos.

Las condiciones ambientales a las que estuvieron sometidos los animales, tanto durante su crecimiento como durante los días del período de observación, fueron: temperatura constante (25 grados centígrados), sin manipulaciones traumáticas (únicamente fueron pesadas semanalmente), alimentación estandart (dieta "Sanders-Mus"), bien hidratadas (bebida "ad libitum"), no sometidas a ejercicio físico ni a ruidos; en general se evitaron los factores que potenciaran externamente la susceptibilidad a la infección o favorecieran el stress.

Cada serie de 50 ratas se identificó mediante una letra. Además cada lote de la serie (jaula con 5 animales) se identificó con un sufijo numérico (del 1 al 10). Las ratas del mismo lote (las que pertenecían a la misma jaula) fueron identificadas mediante señales en los pabellones auriculares de la siguiente forma:

Rata 1: Pabellones auriculares integros.
Rata 2: Corte parcial en pabellón auricular derecho.
Rata 3: Corte parcial en pabellón auricular izquierdo.
Rata 4: Cortes parciales en ambos pabellones auriculares.
Rata 5: Incisión en pabellón auricular derecho.

2.2. NUMERO DE ANIMALES Y SERIES.

Para efectuar este trabajo se dispuso de 500 animales de experimentación que fueron distribuidos en las siguientes series:

A) 1 serie de 50 animales usada como grupo control para determinaciones analíticas, pesos de órganos y observaciones anatomopatológicas.

B) 7 series de 50 animales cada una para el cálculo de la Dosis Letal 50/30, en nuestras condiciones de trabajo, de radiación gamma emitida por el Co^{60} para la rata Wistar.

C) 1 serie de 50 animales que fueron sometidos a ICT con una dosis única, resultado del cálculo de la Dosis Letal 50/30, y sometidos a observación durante 30 días, al cabo de los cuales se efectuó el sacrificio de los supervivientes.

D) 1 serie de 50 animales utilizados para efectuar los estudios encaminados a valorar la efectividad del litio como radioprotector metabólico. A los animales de esta serie se les administró, previamente a la ICT con el resultado del cálculo

de la DL 50/30, una dosis única de citrato de litio por vía intraperitoneal. La dosis administrada fué de 162 mg/Kg de peso del animal.

Los animales procedían del estabulario del Servicio de Cirugía Experimental, donde se administró el citrato de litio a la serie correspondiente. Fueron trasladadas al Servicio de Radioterapia donde fueron sometidas a ICT, retornando posteriormente al estabulario de procedencia durante todo el período de observación.

2.3. METODOLOGIA RADIOTERAPICA.

Se ha podido disponer de una unidad de Telecobaltoterapia Theratron 80, de la casa N.C.R., perteneciente al Servicio de Radioterapia para efectuar la ICT de los animales de experimentación (FIGURA 17).

La optimización de la ICT para clínica humana exige, para conseguir una irradiación homogénea, realizar el método de planificación del tratamiento de forma individual, dados los diferentes espesores de las distintas partes del cuerpo y, por lo tanto, de los distintos volúmenes a atravesar por el haz de radiación (485).

En el caso que nos ocupa no es necesaria esta dosimetría individual ya que, debido al pequeño espesor de los animales y a que no existen grandes variaciones de peso ni de dimensiones, los espesores a atravesar son muy pequeños y prácticamente todo el cuerpo del animal queda comprendido entre la curva de isodosis del 100 %.

FIGURA 17. Unidad de Telecobaltoterápia Theratron 80 con la que se efectuó la irradiación de los animales.

Se descartó irradiar a las ratas de forma individual mediante su colocación en un cilindro, método empleado por algunos autores anteriormente, como Bojtor y cols. (486) y Fariña (487) ya que las dificultades de planificación del tratamiento que tenían estos autores al emplear energías de 200 Kv no se daban en este caso al emplear una unidad de megavoltaje.

Para esta experiencia se construyó una jaula de metacrilato con 5 láminas de 28,5 x 26 cms. y de 0,5 cms. de espesor. En dos paredes verticales, laterales y opuestas, se practicaron unas perforaciones a fin de poder introducir por ellas unas varillas de metacrilato, que sirvieran de sujección a una sexta lámina que tenía la función de tapadera. Además éstas perforaciones permitían introducir otras varillas por encima de la sexta lámina que impedían que los animales pudieran levantarla empujando (FIGURA 18).

De esta forma se consigió mantener confinados a los animales de experimentación en un espacio pequeño (en este caso en una altura de 7 cms.) de forma que todo el volumen de las ratas estaba incluido entre la lámina superior y la inferior sin existencia de interfase de aire, evitando de este modo en lo posible la radiación dispersa que se generaría (488) al ser atravesada por la radiación la lámina superior de metacrilato.

Para asegurar una perfecta respiración de los animales durante su irradiación, y evitar así la hipóxia que provocaría una menor destrucción celular y una menor afectación de la médula ósea (489), se practicaron abundantes orificios en las paredes laterales de la jaula.

FIGURA 18. Detalle de la jaula de metacrilato empleada para efectuar la ICT a los animales de experimentación.

Una vez confinadas las ratas en la jaula, y antes de proceder a su irradiación, se practicaron *radiografías de simulación del tratamiento*; reproduciendo así el procedimiento seguido en la clínica radioterápica habitual en humanos (FIGURAS 19 y 20).

Las distintas series de animales fueron irradiadas en el mismo momento del día ya que algunos autores, como Scheving y cols. (479) han sugerido que los ciclos circadianos conducen a variaciones en la radiosensibilidad dependiendo de la hora de irradiación. Para interferir lo menos posible en el normal funcionamiento del Servicio de Radioterapia, todas las series fueron sometidas a ICT a las 16 h., ya que a partir de las 15 h. no se trataban pacientes.

El cálculo del tiempo de irradiación se efectuó teniendo en cuenta los siguientes factores:

1.- Tasa de dosis de referencia actualizada: Es el rendimiento de la fuente de Co^{60} y por tanto de la unidad de teleterapia. Se obtiene del producto del valor de la tasa de dosis en el día de la calibración de la unidad por el factor de disminución de dosis que es función del tiempo transcurrido desde la última calibración efectuada hasta la irradiación y depende del periodo de semidesintegración del Co^{60}.

2.- Tiempo de irradiación efectivo: Es el tiempo real transcurrido desde que se pone en marcha el mecanismo que lleva y que retira la fuente desde el lugar de almacenamiento hasta el lugar donde emite radiación controlada.

FIGURA 19. Simulador de tratamientos en Radioterápia modelo Verasim, CGR, con el que se realizó la Rx de simulación.

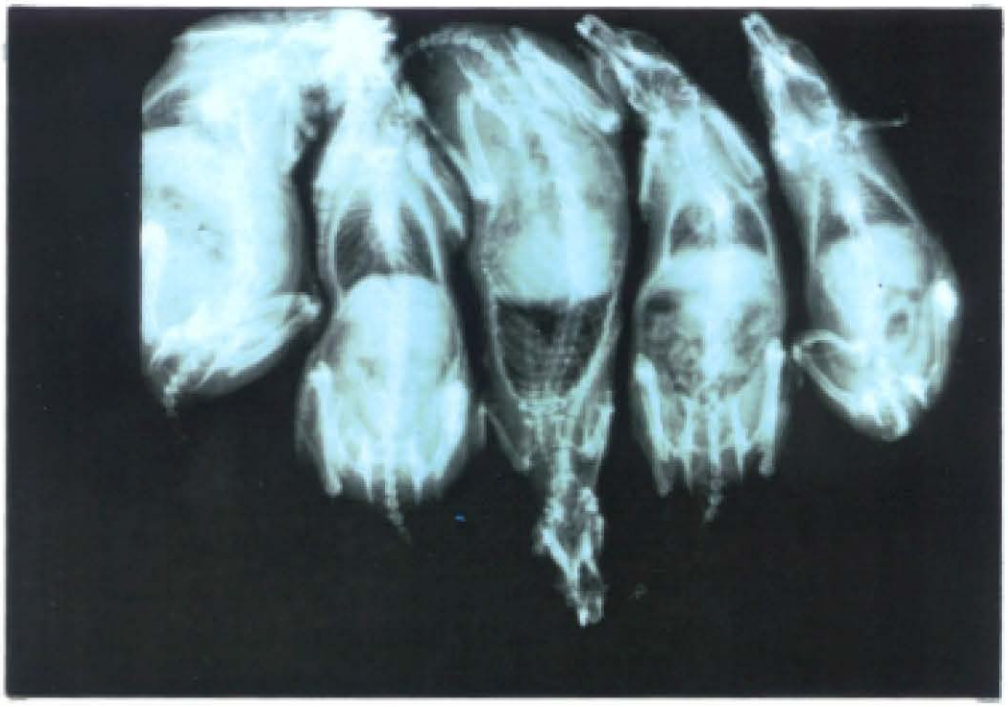


FIGURA 20. Radiografía de simulación efectuada a los animales de experimentación previa a la ICT.

3.- El factor de campo: Es el factor que relaciona la tasa de dosis de un campo de irradiación, en este caso de 28,5 x 26, con la tasa de dosis de referencia medida en un campo de 10 x 10 cms.

4.- El factor de atenuación de la lámina de metacrilato que tiene que atravesar el haz de radiación gamma. En este caso fué de 0,9654.

5.- La profundidad de tratamiento: Se decidió irradiar a los animales mediante dos campos paralelos y opuestos AP y PA para conseguír una distribución más homogénea de la dosis administrada. En este caso, al estar los animales confinados en un espesor de 7 cm., la profundidad de tratamiento fué de 3,5 cm.

6.- El rendimiento a la profundidad de tratamiento: Se obtiene a partir de las tablas de rendimiento en profundidad del BJR (17,1983). Se trata en definitiva de ver cual es el tanto por ciento de la energía, que libera la fuente, depositado en la profundidad que está la zona que se quiere irradiar. En este caso fué de 0,8792 Gy/minuto.

7.- El tamaño del campo se ajusta a una distancia fuente de radiación-superficie de 80 cm., ya que a esta distancia están comprobadas las curvas de rendimiento en profundidad.

Teniendo en cuenta todos los parámetros anteriores, y una vez efectuado los cáculos correspondientes, la tasa de dosis para un campo de 28,5 x 26 cm. y a una profundidad de tratamiento de 3,5 cm. resultó ser 40,745 cGy/minuto.

Las hojas del cálculo dosimétrico de la ICT para cada serie de animales se muestran en el Apéndice I, HOJAS 1 a 8.

2.4. METODOLOGIA PARA EL CALCULO DE LA DL50/30.

Si se quiere calcular la DL 50/30 para la radiación gamma, en nuestras condiciones de trabajo, de la rata wistar es necesario conocer la estructura de la curva de mortalidad de éste animal frente a dicha radiación en dichas condiciones.

Los cálculos de las dosis utilizadas en radioterapia se basan en modelos ajustados a mortalidad en cultivos celulares que se iniciaron hace 50 años y que han ido evolucionando. La primera ecuación que relacionaba el binomio dosis-tiempo con un determinado efecto biológico fué introducida por Strandquist (490). Posteriormente Von Essen (491) y Ellis (492) expusieron modelos diferentes para intentar relacionar dichos efectos.

En la actualidad los cálculos de la estructura de una curva de mortalidad se efectuan ajustándose generalmente a uno de los dos modelos siguientes: el modelo Lineal de Deeg (493), que es aplicable a animales completos, y el modelo Lineal-Cuadrático de Dale (494), aplicable tanto a animales completos como a cultivos celulares.

Este último se desarrolla a partir de la ecuación:

$$- \log (\text{fracción de supervivencia}) = \text{alfaD} + \text{betaD}^2$$

Ecuación que a su vez deriva de la hipótesis de Kellerer y Rossi (495) (496), donde Alfa cuantifica los efectos irreparables y Beta los reparables.

Según Alper (497), la mortalidad en animales no se ajusta al modelo cuadrático sino que sigue un modelo sigmoide. El conocimiento de la estructura de esta curva sigmoide es fundamental para el cálculo de dosis letales o semiletales en animales de experimentación y en el cálculo de FRD de compuestos radioprotectores.

A pesar de todo lo anterior no está claramente establecido un único modelo matemático para el cálculo de la DL 50/30 a partir de unos datos experimentales; probablemente debido a la gran complejidad que supone el que no solo dependa de la dosis administrada sino además de toda una cantidad de factores técnicos, individuales y ambientales.

Para el conocimiento de esta curva de mortalidad en nuestro animal de experimentación y el posterior cálculo de la DL 50/30, se estructuraron 7 series de 50 animales cada una subdivididas en lotes de 5. Cada una de las series fué sometida a ICT mediante dosis única y las dosis administradas fueron las siguientes:

a) Serie 1ª: 800 cGY.
b) Serie 2ª: 900 cGy.
c) Serie 3ª: 908 cGy.
d) Serie 4ª: 925 cGy.
e) Serie 5ª: 940 cGy.
f) Serie 6ª: 1000 cGy.
g) Serie 7ª: 1200 cGy.

Esta distribución de dosis se hizo atendiendo a los datos contradictorios existentes en la bilbiografía sobre la DL 50/30 para la rata. Mientras unos autores como Latorre Travis (10) dan un valor de 900 cGy a dicha dosis, otros como Martín y cols. (478), realizando experimentos posteriores, postulan que la dosis de 900 cGy corresponde en realidad a la DL 10/30 para la rata wistar.

Con los resultados obtenidos se efectuara la representación gráfica de la mortalidad de la rata Wistar para la radiación gamma del Co^{60} en nuestras condiciones de trabajo.

Posteriormente a su irradiación los animales fueron sometidos a observación durante trenta días, al cabo de los cuales se efectuaron los cálculos del porcentaje de supervivencia de cada serie. Asimismo se efectuaron representaciones gráficas de la cronología de las muertes ocurridas en cada serie, de la mortalidad acumulativa en cada serie y de la mortalidad porcentual acumulativa en cada serie en relación con el tiempo transcurrido postirradiación. Además se efectuaron representaciones gráficas comparativas de todas las series.

A partir de los datos obtenidos en las series se intentó encontrar la DL 50/30 mediante interpolación siguiendo el método "Cubic Spline", ya que nuestros intentos de conseguirlo mediante el método de Deeg fuerom infructuosos obteniendo valores ilógicos. Básicamente, el método "Cubic Spline", se trata de un procedimiento estadístico que permite construir una determinada curva cuando solo se conocen un número limitado de los puntos que la componen sustituyendo polinomios de alto grado y descomponiéndola en varios fragmentos de los que se calcula la pendiente mediante polinomios de menor grado. Posteriormente los fragmentos de curva se unen terminoterminalmente y se obtiene la curva entera.

Para ello se realizó un programa de ordenador basado en los expuestos en la obra "Numérical Methods for Engineers and Computer scientists" (498) traducidos desde el Lenguaje PASCAL al Lenguaje TOPSPEED (Módulo 2. Versión 2.0 DOS) de la casa comercial Jensen-Partner. Dicho programa denominado MODULE TESIS1, se expone y se comenta a continuación. Para distinguir los comentarios del programa propiamente dicho, aquellos se enmarcan entre (*..*).

```
MODULE TESIS1;
(*Módulo que realiza la aproximación por spline para un
valor de la variable U. El segmento spline apropiado se
determina por una búsqueda lineal. Los coeficientes para
el interpolador se determinan mediante el procedimiento
CUBIC_SPLINE. Trabajaremos en doble precisión; es decir
los resultados podrán expresarse hasta en 32 dígitos
significativos, aunque, para una mayor manejabilidad,
definiremos solo 10 dígitos.*)
```

```
IMPORT IO,MATHLIB;
(*Declaramos un tipo vector como un vector de 7 elementos,
que es el número de puntos que poseemos en doble
precisión*)

TYPE VECTOR=ARRAY[1..7] OF LONGREAL;
VAR X,Y,Z,B,C,D:VECTOR;
  N,I:INTEGER;
  RESULTADO,P,Q,H,T,U:LONGREAL;
PROCEDURE CUBIC_SPLINE(N:INTEGER;B,Y:VECTOR;VAR Z:VECTOR);
  VAR
  C,D,:VECTOR;
  I:INTEGER;
  T:LONGREAL;
  PROCEDURE TRIDIAG(N:INTEGER;VAR A,B,C,D:VECTOR);
  VAR
    MULT:LONGREAL;
    I:INTEGER;
  BEGIN
    FOR I:=2 TO N DO
        MULT:=A[I-1]/D[I-1];
        D[I]:=D[I]-MULT*C[I-1];
        B[I]:=B[I]-MULT*B[I-1];
    END; (*FOR*) B[N]:=B[N]/D[N];
    FOR I:=N-1 TO 1 BY -1 DO
        B[I]:=(B[I]-C[I]*B[I+1])/D[I];
    END;(*FOR*)
  END TRIDIAG;
BEGIN
  C[1]:=0.0;
  D[1]:=1.0;
  Z[1]:=0.0;
  FOR I:=2 TO N-1 DO
    D[I]:=2.0*(B[I+1]-B[I-1]);
```

```
    C[1]:=B[I+1]-B[I];
    T:=(Y[I+1]-Y[I])/C[I];
    Z[I]:=6.0*(T-(Y[I]-Y[I-1])/(B[I]-B[I-1]));
  END; (*FOR*)
  Z[N]:=0.0;
  C[N-1]:=0.0;
  D[N]:=1.0;
  TRIDIAG(N,C,Z,C,D);
END CUBIC_SPLINE;
BEGIN
  U:=MATHLIB.Log(50.0);
(*Es el punto que deseamos interpolar*)

  N:=7;
(*Número de puntos que hemos obtenido experimentalmente*)
(*X son los valores de la mortalidad en %. Y son los
valores de las dosis administradas en Gy*)
(*Puesto que el logaritmo de 0 es inexistente, damos a
X[1] el valor del resultado más cercano a 0*)

  X[1]:=-500.0; Y[1]:=8.0;
  X[2]:=MATHLIB.Log(10.0); Y[2]:=9.0;
  X[3]:=MATHLIB.Log(40.0); Y[3]:=9.08;
  X[4]:=MATHLIB.Log(70.0); Y[4]:=9.28;
  X[5]:=MATHLIB.Log(80.0); Y[5]:=9.4;
  X[6]:=MATHLIB.Log(90.0); Y[6]:=10.0;
  X[6]:=MATHLIB.Log(100.0); Y[7]:=12.0;
  FOR I:=1 TO N DO
      Z[I]:=0.0;
  END; (*FOR*)
  CUBIC_SPLINE (N,X,Y,Z,);
  I:=N;
  REPEAT
      I:=I-1;
      T:=U-X[I];
```

```
  UNTIL ((T>=0.0) OR (I=1));

  H:=X[I+1]-X[I];
  P:=T*(Z[I+1]-Z[I])/(6.0*H)+Z[I]/2.0:
  RESULTADO:=Q*T+Y[I];
  FOR I:=1 TO N DO
      IO.WrLngReal(Z[I],10,10);
      IO.WrLn();
  END;(*FOR*)
  IO.WrLngReal(RESULTADO,10,10);
END TESIS1.
```

2.5. METODOLOGIA FARMACOLOGICA.

Debido a que la posible acción radioprotectora del litio se efectuaría en su forma iónica y debido asimismo que, independientemente de la forma farmacológica de administración, la incorporación al medio intracelular es también en su forma iónica, se considera que tanto la actividad radioprotectora como sus efectos perjudiciales son esencialmente los mismos para cada una de las diferentes presentaciones farmacológicas, o sea; de las diferentes sales; teniendo en cuenta, claro está, las distintas concentraciones del metal según el tipo de sal que se utilice. Esta consideración permitió utilizar el dato de la Dosis Letal 50 (DL 50) del litio oral en ratas, descrito en la edición de 1989 de la obra Merck: An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. (466).

La DL 50, para administración única en ratas, de carbonato de litio (CO_3Li_2) es de 635,65 mg/kg

de peso del animal. Partiendo de este dato se dedujo la DL 50 para el citrato de litio, que es la presentación usada en este trabajo.

El litio tiene un peso atómico de 6,95. El peso molecular del CO_3Li_2 es de 73,89 y contiene 13.88 mg de Li iónico. El citrato de litio tetrahidratado (con cuatro moléculas de agua), que es su presentación habitual, tiene un peso molecular de 282 y contiene 2,82 mg de Li.

La cantidad de mgs. de litio para 1 Kg. de peso del animal de experimentación, que equivaldrá a la DL 50 es:

$$\frac{\text{DL del } CO_3Li_2 \text{ x mg de Li en 73,89 mg de } CO_3Li_2}{\text{Peso Molecular del } CO_3Li_2}$$

$$\frac{(635,65 \times 13,9)}{73,89} = 119,56 \text{ mg. de Litio.}$$

Podemos calcular que la cantidad de milígramos de citrato de litio ($C_6H_5Li_3O_7 4H_2O$) que contienen una cantidad de litio igual a la DL 50 es:

$$\frac{\text{DL 50 de Li x Peso Molecular del Citrato de Litio}}{\text{mg de Li en 282 mg de Citrato de Litio}}$$

$$\frac{(119,56 \times 282)}{20,8} = 1.620,95 \text{ mg. de citrato de litio.}$$

Evidentemente la DL 50 no podía ser empleada para la evaluación de un efecto beneficioso por lo que se consideró que la décima parte de dicha dosis podría ser óptima, en primer lugar por estar lejos de producir efectos letales que pudieran sumarse a la mortalidad producida por las radiaciones ionizantes y, en segundo lugar, porque es suficientemente elevada para ser utilizable.

Por tanto, la dosis de citrato de litio que se administró a los animales fué de 162 mg. por Kg. de peso. Esta cantidad se disolvió en 1 ml. de agua, obteniéndose una concentración de litio de:

1/10 de la DL50 de Citr. de Li x Nº de at. de Li en molec. de Citr. de Li / Peso Molecular del Citr. de Li.

$$\frac{(162 \times 3)}{282} = 1,72 \text{ mEq/ml.}$$

La preparación se llevó a cabo disolviendo el citrato de litio en agua bidestilada, esteril y apirógena. A continuación se pasó la disolución por papel de filtro para eliminar posibles partículas. Se practicó esterilización por filtración con filtro de 0,22 micras y posteriormente se envasó en viales estériles.

Para establecer un control de calidad se realizó una dilución 1/1.000 y se determinó, mediante fotómetro de llama, el litio ionizado presente en la muestra (el litio metal se puede considerar practicamente despreciable), comprobándose que la preparación se ajustaba al control y que, por lo tanto estaba lista para su utilización.

Teniendo en cuenta que la vida media del citrato de litio es de unas 24 horas y que los niveles más elevados en suero después de una administración única se consiguen entre las 0,5 y las 3 horas después de su administración (463) (464) (465), se decidió efectuar la administración a los animales 1,5 horas antes de someterlos a ICT.

La dministración se realizó mediante inyección intraperitoneal en la pared anterior del abdomen, tras la inmovilización del animal y cogiendo un pliegue de la piel para dirigir la aguja.

2.6. METODOLOGIA DEL SACRIFICIO Y DE LA RECOGIDA DE SANGRE.

Una vez transcurrido el período de observación postirradiación de 30 días se procedió al sacrifico de los animales supervivientes y a la extracción de su sangre.

Se inició el proceso realizando inducción a la anestesia de los animales introduciéndolos

individualmente en un recipiente que contenía algodón embebido en eter (FIGURA 21). Posteriormente, se aplicó a cada animal anestesia mediante mascarilla con eter (FIGURA 22) hasta el total adormecimiento y pérdida de tono muscular. En el momento del sacrificio, y continuando la anestesia, se procedió a efectuar punción intracardíaca mediante aguja y jeringuilla de 20 cc. para la extracción de la mayor cantidad de sangre posible (FIGURA 23).

Los animales morían por parada cardíaca y de una forma totalmente indolora puesto que persistía la anestesia.

Los animales que murieron durante el período de observación fueron congelados para proceder, posteriormente a su necropsia. En estos casos, evidentemente, se perdieron los datos analíticos.

2.7. METODOLOGIA DE LAS DETERMINACIONES ANALITICAS Y BIOQUIMICAS.

Una vez realizada la extracción de la sangre de un animal, se introducía una pequeña cantidad de la misma en un tubo de ensayo que contenía EDTA tripotásico y se movía el tubo para que toda la sangre entrara en contacto con él y evitar así su coagulación. Este primer tubo se destinaba a la determinación del recuento sanguíneo y de la fórmula leucocitaria.

El resto de la sangre extraida se introdujo en otro tubo de ensayo que se tapaba y se dejaba enfriar a

FIGURA 21. Inducción a la anestesia de un animal de experimentación.

FIGURA 22. Anestesia con mascarilla de eter.

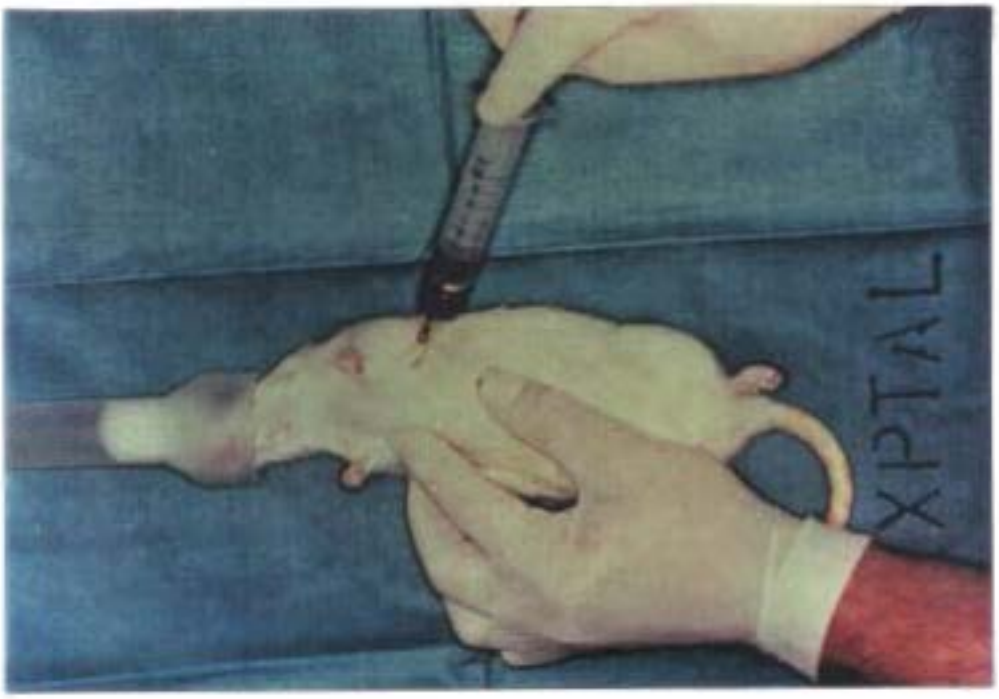


FIGURA 23. Extracción de sangre mediante punción intracardíaca.

temperatura ambiente entre 5-10 minutos. Posteriormente se procedía a la centrifugación de la sangre con la siguiente pauta: 5 minutos a baja velocidad (500 revoluciones/minuto) y 5 minutos a alta velocidad (2.000 revoluciones/minuto).

El suero así obtenido se repartía en dos tubos de ensayo. Uno destinado a determinaciones hormonales que se efectuaron en el laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear (conteniendo de 1 a 1,5 cc. de suero) y otro para determinaciones bioquímicas que se efectuaron en el laboratorio general del servicio de Análisis Clínicos (conteniendo de 2,5 a 3 cc. de suero). Los tres tubos de ensayo eran remitidos, pues, a dichos laboratorios para efectuar las determinaciones analíticas correspondientes.

El tubo de ensayo destinado al laboratorio de Medicina Nuclear era congelado a su llegada hasta -20ºC hasta reunir el número suficiente para hacer rentable la aplicación de los reactivos correspondientes.

En algunas ocasiones no se han conseguido todos los parámetros análiticos de una misma rata debido a la dificultad que entraña la extracción de la cantidad suficiente de sangre. De todas formas, se ha procurado que el número de valores para cada parámetro analizado fuera el suficiente para que dicho análisis tuviera la mayor fiabilidad estadística posible.

Las determinaciones realizadas, incluyendo sus abreviaturas y sus unidades de medida, fueron:

a) Recuento y Fórmula.

- Recuento:
  .Hematíes (RBC), en millones/mm^3 (por 100).
  .Leucocitos (WBC), en miles/mm^3 (por 10).
  .Hemoglobina (HB), en grs/100 cc. (por 10).
  .Hematocrito (HCT), en % (por 10).
  .Volumen Corpuscular Medio (MCV), en micras^3 (por10).
  .Hemoglobina Corpuscular Media (MCH), en pg (por 10).
  .Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (MCHC), en % (por 10).

- Fórmula Leucocitaria:

  .Segmentados (SEG), en %.
  .Linfocitos (LYMPH), en %.
  .Monocitos (MONO), en %.
  .Eosinófilos (EOSIN),en %.
  .Basófilos (BASO),en %.

b) SMAC.

- Albúmina (ALB), en gr/dl (por 10).
- Bilirrubina Total (TBIL), en mg/dl (por 10).
- Calcio (CA), en mg/dl (por 10).
- Colesterol (CHOL), en mg/dl.
- Creatín Fosfo-kinasa (CPK), en U/l.
- Creatinina (CREA), en mg/dl. (por 10).
- Glucosa (GLU), en mg/dl.
- Gamma-Glutamil-Transpeptidasa (GGT), en U/l.
- Glutámico Oxalacético transaminasa del suero (SGOT), en U/l.

- Glutámico Pirúvico transminasa del suero (SGPT), en U/l.
- Hierro (IRON), en mcg/dl.
- Lactato Deshidrogenasa (LDH), en U/l.
- Fosfatasa Alcalina (AP), en U/l.
- Fosfatos (PO4), en mg/dl. (por 10).
- Potasio (K), en mEq/l. (por 10).
- Sodio (NA), en mEq/l.
- Proteinas Totales (PRO), en g/l.
- Triglicéridos (TRIG), en mg/dl.
- Urea (BUN), en mg/dl.
- Acido Urico (UA), en mg/dl.(por 10).
- Litio (LIT), en mEq/l. (por 10).

c) Determinaciones Hormonales. Fueron realizadas empleando técnicas de radioinmunoanálisis en el Servicio de Medicina Nuclear.

- Triiodotironina (T3), en ng/ml (por 100).
- Tetraiodotironina o Tiroxina (T4), en ng/ml (por 100).
- T4 libre (T4L), en ng/dl (por 100).
- Inmunoglobulina Estimuladora del Tiroides (TSI), en U/ml.
- Cortisona (CORT), en ng/ml.
- Aldosterona (ALD), en ng/ml.
- Insulina (INS), en mU/ml.

2.8. METODOLOGIA DE LA DISECCION Y DEL PESAJE DE LOS ORGANOS.

Para la realización de las disecciones de los animales de experimentación fueron utilizados los siguientes materiales e instrumental quirúrgico (FIGURA 24):

- Bandeja para colocación del animal.
- Esparadrapo para efectuar la sujección del animal a la bandeja de disección.
- Bisturí.
- Sierra de metal para la apertura de la cavidad craneal.
- Tijera curva de mediano tamaño para cortar tejidos blandos.
- Tijera de microcirugía para efectuar cortes de precisión en tejidos blandos.
- Tijeras de microcirugía, de punta roma, para la apertura del tubo digestivo.
- Pinzas grandes para la disección general.
- Pinzas de microcirugía para disecar vísceras y tejidos blandos.
- Tenaza para realizar la apertúra del canal espinal.
- Batea pequeña (1/2 l. de capacidad) llena de suero fisiológico para lavado.
- Frascos de plástico para la colocación de los paquetes viscerales.

Para realizar las disecciones se siguió el método descrito por Baker y cols. (499).

En primer lugar se efectuó una incisión abriendo la piel y la musculatura de los rectos del

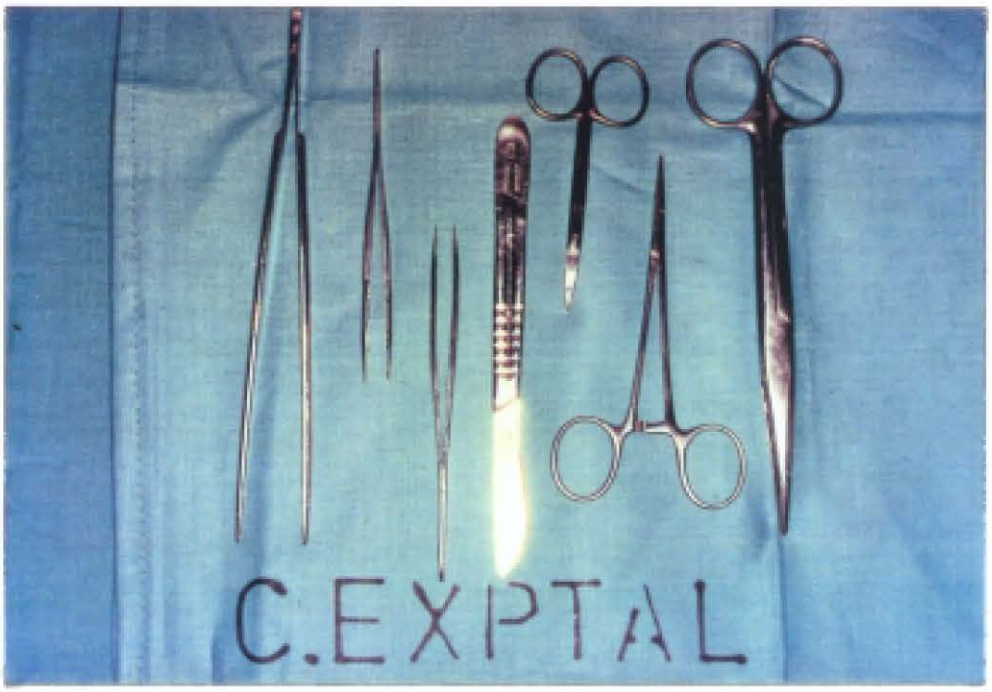


FIGURA 24. Instrumental utilizado para la disección de los animales de experimentación.

abdomen continuando con la incisión y apertura de la caja torácica por el esternón (FIGURA 25). Posteriomente se introdujeron los animales en aldehido fórmico al 10 % para la determinación posterior del estado macroscópico y del peso de los órganos.

Después de 48 horas se practicó un corte a nivel de la laringe supraglótica y se realizó la desinserción digital del paquete visceral toracoabdominal, desinsertando el diafragma.

A nivel inferior se seccionaron recto, vagina y uretra y se separaron las uniones de las distintas vísceras a la cavidad abdominal. También se liberaron las vísceras retroperitoneales y posteriormente se efectuó un lavado de todo el paquete visceral con suero.

Se prosiguó la disección con la siguiente sistemática:

1) Glándulas suprarrenales: Se encontraban entre la grasa retroperitoneal, en los polos renales anteriores. Su consistencia era dura al tacto, su color pardo-rojizo, facilmente extraibles y de forma redondeada. Se limpiaban de grasa con las pinzas de microcirugía.

2) Gándulas tiroideas: Se liberaron cortando los ligamentos superior e inferior, separando cuidadosamente con el lado romo del bisturí la glándula con forma de pirámide triangular y color rojo-sonrosado. Mediante tracción se terminaba de liberar.

3) Tráquea y Pulmones: Se separaban del esófago, del timo y del corazón. Para separar el esófago se cortó la unión

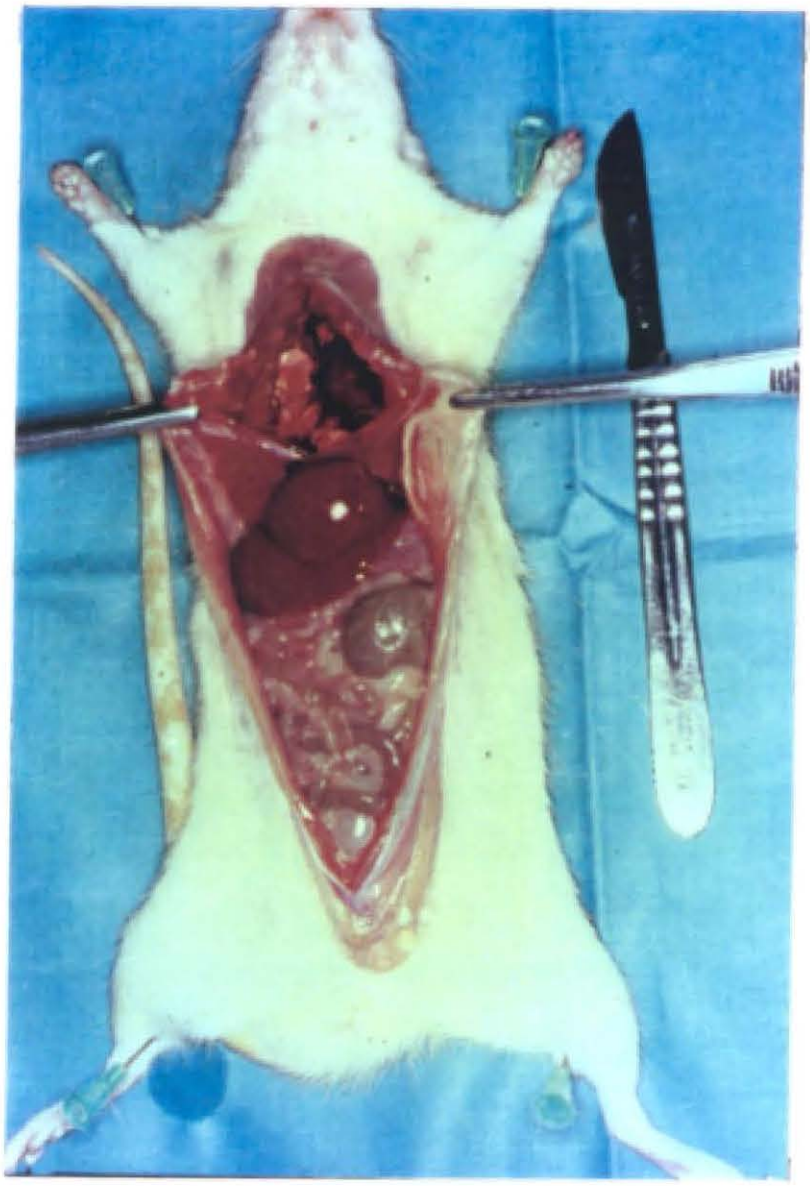


FIGURA 25. Animal de experimentación una vez efectuada la apertura de cavidades

entre ambos y se traccionó progresivamente. Con el bisturí se separaron el timo y el corazón, eliminando los coágulos que pudieran existir originados por la punción intracardíaca efectuada previamente a la disección.

4) Hígado: Se liberó primero el lóbulo hepático caudal adyacente a estómago y se separó todo el hígado practicando un corte a nivel de su hilio.

5) Esófago y Estómago: Se cortó el esófago a nivél del cardias para aislarlo del estómago. El esófago se ha incluido en el apartado de resultados dentro de la cavidad abdominal, correlacionándolo con las otras vísceras digestivas. El estómago se cortó a nivel del píloro y se realizó su apertura siguiendo la curvatura mayor para extraer el contenido gástrico y proceder a su lavado.

6) Intestino: Se aisló un trozo de intestino delgado de unos 3 cm. de longitud, procurando incluir placas de Peyer.

7) Apéndice: Se aisló el apéndice cecal y se abrió longitudinalmente.

8) Riñones: Se liberaron cortando los vasos y la pelvis renal, eliminando la grasa perirrenal y obteniendo ambos riñones con su cápsula propia.

9) Páncreas: Se aisló de su lecho duodeno-peritoneal. Su aspecto era aplanado, ondulado y de color blanco-rosáceo.

10) Bazo: Se cortaron los vasos del hilio quedando de esta forma liberado. Presentó color rojo oscuro y forma alargada.

11) Utero y Ovarios: Se liberaron los cuernos uterinos de su mesosalpinx y se realizó incisión a nivel vaginal. Se limpiaron los cuernos uterinos eliminando la grasa. En los extremos de dichos cuernos uterinos, y sin solución de continuidad, se encontraban los ovarios que se limpiaron del tejido graso que los envolvía y se aislaron.

12) Piel: Se depiló la piel de la zona lumbar para la extracción de un trozo de 1 cm^2, con túnicas musculares subyacentes.

13) Músculo estriado: Se tomó una porción de músculo estriado de la zona del muslo.

14) Hueso: Se practicó desarticulación proximal y distal del femur, eliminando las inserciones musculares y ligamentosas para liberar completamente el hueso y proceder posteriormente a su descalcificación.

15) Gándulas lacrimales: Para extraerlas se introdujo una pinza fina por la bóveda ósea hasta el polo posterior. Se extrajo conjuntamente la glándula lacrimal intraorbital, con el globo ocular y los músculos accesorios extrínsecos. Posteriormente se aisló el globo ocular del resto de los tejidos unidos a él y se procedió a la disección de las glándulas lacrimales. El color de dichas glándulas fué sonrosado y su aspecto lobulado. Tras la fijación en formol aparecía una opacificación cristaliniana que se observaba a través de la córnea. La glándula lacrimal extraorbital se encontraba ubicada debajo del pabellón auricular. Se extrajo mediante separación de la piel y liberación de aponeurosis y músculo. Presentando color beige y forma elipsoide y plana.

16) Glándulas salivales, submaxilar y sublingual mayor: Se procedió a la disección de los ganglios linfáticos y de las aponeurosis musculares. Presentaban color beige y forma globulosa.

17) Encéfalo: Para su extracción se serraron los huesos frontal y nasal. Una vez separada la calota, se levantaba el encéfalo por delante cortando las inervaciones de su base hasta llegar a la tienda del cerebelo que es ósea y se separó de la caja craneana. Se efectuó sección medular en zona inmediatamente caudal al bulbo.

18) Hipófisis: Al extraer el encéfalo quedaba adherida a la silla turca. Se cortaron las meninges que la cubrían y se extrajo. De forma poligonal y de color rosa oscuro.

19) Médula espinal: Se separó la piel y musculatura de la región cervical y se desarticularon las articulaciones costovertebrales a dicho nivel. Se disecó el canal vertebral mediante una tijera, procediendo posteriormente a la apertura del canal medular y al aislamiento de la médula.

Al finalizar la extracción se pesaron los órganos con balanza de precisión marca Sartorius, modelo 1405, que brinda una precisión de 0,001 gr. (FIGURA 26), y se clasificaron atendiendo a la cavidad de la que se obtuvieron. Las abreviaturas correspondientes utilizadas para los distintos órganos pesados han sido las siguientes:

- Cabeza y cuello:
  Encéfalo (ENC).
  Glandulas lacrimales (GLL) añadiendo 1 o 2 según

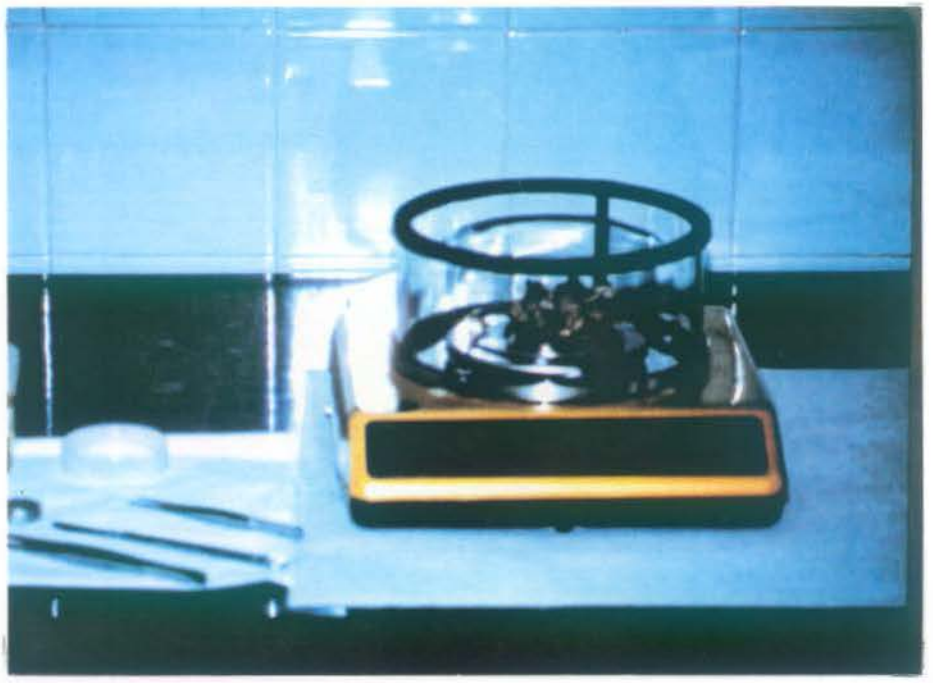


FIGURA 26. Balanza de precisión utilizada en el pesaje de los órganos.

sea la primera disecada o la segunda (GLL1 y GLL2).
Hipófisis (HIP).
Glándulas salivales, en conjunto (GLS).
Tiroides, cada lado (TIR1 y TIR2).

- Torax:
  Traquea y Pulmones (TRP).
  Corazón (COR).
  Timo (TIM).

- Abdomen:
  Estómago (EST).
  Páncreas (PAN).
  Bazo (BAZ).
  Hígado (HIG).
  Riñones (RIN1 y RIN2).
  Gándulas suprarrenales (CAS1 y CAS2).
  Utero y vejiga conjuntamente (UTV).

- Otros:
  Femur (FEM).

No se efectúa el pesaje de los órganos siguientes por no ser objeto de comparación estadística:

- Ojos.
- Esófago.
- Médula espinal.
- Intestino delgado.
- Intestino grueso (apéndice cecal).
- Piel y músculo estriado.

2.9. METODOLOGIA HISTOLOGICA.

Para el estudio de las piezas mediante microscopía óptica se efectúaron los siguientes procesos previos:

1) Tallado de las piezas.
2) Inclusión en parafina.
3) Realización de cortes histológicos con un espesor de 3 micras mediante un microtomo rotatorio.
4) Desparafinación y mantenimiento en estufa a 100º C durante 30 minutos.

A continuación se utilizaron las siguientes técnicas de tinción:

A) Técnica de tinción con HEMATOXILINA-EOSINA.

-Reactivos:

.Hematoxilina de Harris:
Hematoxilina (5 grs.).
Alcohol absoluto (50 ml.).
Agua destilada (1.000 ml.).
Oxido de mercurio (2,5 grs.).
Alumbre potásico (100 grs.).

.Eosina:
Eosina (1 gr.).
Agua destilada (100 ml.).

-Bateria:

.3 pases por Xilol (3 cubetas).
.2 pases por Alcohol de 100 grados (2 cubetas).
.2 pases por Alcohol de 96 grados (2 cubetas).
.Lavado en agua corriente durante 2 minutos.

-Técnica:

.Tinción con hematoxilina (de 3 a 5 min.).
.Lavado en agua corriente durante 2 min.
.Tinción con eosina (1/2 min.). Si no tiñe mucho se le agrega 1 gota de Acido Acético para que tiña lo necesario.
.Deshidratación:
2 pases por alcohol de 96 grados (2 cubetas).
2 pases por alcohol de 100 grados (2 cubetas).
3 pases por xilol (3 cubetas).
.Montaje con bálsamo (EUKIT).

B)Técnica de tinción con GIEMSA. Se utilizó para tejidos hematopoyéticos y linfoides.

-Reactivos:

.Solución Giemsa:
Giemsa Merck (20 ml.).
Agua destilada (80 ml.).
.100 ml. de agua destilada con 2 o 3 gotas de ácido acético glacial.
.Alcohol isopropílico.

-Técnica:

.Desparafinar e introducir en agua destilada.
.Colocar en la solución de Giemsa diluida durante 1 hora.
.Se sacan los cortes de la solución de Giemsa y se ponen en la solución de ácido acético en agua durante unos segundos.
.Se pasan directamente por alcohol de 96º dejándolos hasta obtener el color deseado y se controla después al microscopio óptico.
.Se para la diferenciación sumergiéndolos en isopropanol 3 veces, 2 minutos cada vez.
.Se pasan por Xilol 3 veces.
.Se montan en Eukitt.

-Giemsa para piezas normales:

.Solución de Giemsa: Por cada cc. de agua añadir 1 gota de Giemsa.
.Técnica:
Desparafinar e hidratar.
Si la pieza proviene de Zenker pasar por lugol e hiposulfito.
Poner los cortes en la solución de Giemsa durante 1/2 hora.
Deshidratar y montar.

-Giemsa para médulas óseas:

.Solución de Giemsa: Para 9 cc. de agua añadir 1 cc. de Giemsa.
.Técnica:
Los dos primeros pasos iguales que en la anterior.
Dejar los cortes durante 9 m. en solución de

Giemsa.
Lavar en agua.
Deshidratar y montar.

C) Técnica de tinción con P.A.S. (PERYODICO ACIDO DE SCHIFF).

-Reactivos:

.Solución de Alcian Blue: pH=2,5.
Alcian Blue (0,5 gr.).
Acido acético al 3 % (100 ml.).
.Acido peryódico al 0,5 %.
.Sulfuro de Ruissens o bisulfito sódico al 2 %.
Metabisulfito sódico al 10 % (6 ml.).
ClH normal (5 ml.):
ClH (8,4 ml.).
Agua destilada (hasta 100 ml.).
Agua destilada (100 ml.).
.Reactivo de Schiff:
Pararosalinine Hydrochoride (1 gr.).
Bisulfito sódico anhidro (1 gr.).
ClH normal (20 ml.).
Agua destilada (200 ml.).

Hervir 200 ml. de agua destilada, añadir con cuidado la pararosaniline, y disolver. Enfriar hasta 50º C, añadir el bisulfito sódico y agitar muy bién. Volver a enfriar hasta 25º C y agregarle el ácido clorhídrico normal; agitar bien. Guardar en la oscuridad en frascos ambar; si al día siguiente la solución no está completamente transparente, agragarle carbón activo y filtrarlo; si aún así no queda transparente, la solución no sirve.

-Técnica:

.Hidratar los cortes.
.Acido peryódico al 0,5 % durante 10 minutos.
.Lavar durante 10 minutos.
.Reactivo de Schiff, de 15 a 30 minutos.
.Sin lavar se coloca el bisulfito sódico o sulfuro de Ruissens durante 10 minutos.
.Lavar y contrastar con hematoxilina.
.Lavar, deshidratar y montar.

-Resultados:

La tinción P.A.S. es el mejor colorante de mucopolisacáridos ácidos, con ella se muestran los hidratos de carbono en púrpura, los núcleos en azul, los citoplasmas amarillos y las membranas basales en púrpura más rojizo.

D) Técnica de tinción TRICOMICA DE MASSON.

-Reactivos:

.Sulfato amonio-férrico al 5 % (sal ácida de alumbre férrico).
.Hematoxilina de Weigert (sol. "A" más "B").
.Solución de ácido pícrico:
Acido pícrico a saturación en alcohol de 96º (2 partes).
Alcohol de 96º 1 parte).
.Solución de fucsina ácida-acético, sol. "A":
Fucsina ácida (1 gr.).

Acido acético glacial (1 ml.).
Agua destilada (100 ml.).

.Solución de Ponceau-Xilidina, sol. "B":
Ponceau-Xilidina (1 gr.).
Acido acético glacial (1 ml.).
Agua destilada (100 ml.).

.Se mezcla una parte de solución de fucsina y 2 partes de xilidina.

.Acido fosfomolíbdico al 1%.

.Solución Verde Luz (Gurr's):
Verde Luz (1 gr.).
Acido acético glacial (1 ml.).
Agua destilada (100 ml.).
Se puede reemplazar por ácido acético al 25 % y azul de anilina hasta la saturación.

-Técnica:

.Hidratar los cortes.

.Alumbre férrico a 60º C, durante 20 a 30 minutos.

.Agua destilada. Lavar muy bién.

.Hematoxilina de Weigert, durante 4 minutos.

.Lavar muy bien.

.Diferenciar con ácido pícrico hasta que solo los núcleos estén teñidos y los góbulos rojos hayan perdido la coloración, 10 minutos.

.Lavar muy bién durante 10 minutos hasta que no salga más ácido pícrico.

.Teñir los citoplasmas con solución "A" más "B" de fucsina-xilidina durante 5 minutos.

.Lavar en agua.

.Diferenciar en fosfomolíbdico que decolora las colágenas, tiñe glóbulos rojos y citoplasmas; duración 5 minutos.

.Sin lavar, teñir la colágena con Verde Luz, 10 minutos.

.Deshidratar y montar.

-Resultados:

Tejido conjuntivo y moco en verde o azulado, músculos en rosa, citoplasmas en naranja o rojizos, necrosis fibrinoide naranja y núcleos en pardo.

Además para descalcificar el tejido óseo se utilizó la siguiente técnica de descalcificación:

A) Se coloca en una solución al 7,5 % de ácido nítrico puro al 100 %. La mezcla consta de 75 cc. de ácido nítrico y el resto, hasta completar un litro, de formol (formaldehido al 10 % en agua).

B) Otro producto utilizado ha sido el "Surgipath decalcifier II", que consiste en ácido clorhídrico y un agente quelante para descalcificación histológica rápida y eliminación de especímenes mineralizados, suministrado por Surgical Medical Industries, Inc..

Diariamente se comprobó la resistencia de los huesos para conseguir la mejor descalcificación posible sin que por ello se llegara a destruir la imagen tisular. Finalmente se incluyeron en parafina.

Todos los órganos descritos se estudiaron histológicamente con un microscopio marca Nikon HFX-II A, equipado con una cámara, marca Nikon Optifot FX 35-VA, con la que se realizaron fotografías de las preparaciones. Se observaron aisladamente el cerebro y el cerebelo. En un

principio se pensó estudiar también la lengua y los dientes, pero finalmente se descartaron por no ser éstos, órganos donde se presente una sintomatología florida y nos permitan hacer comparaciones satisfactorias.

2.10. TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS.

A) ESTADISTICA DESCRIPTIVA. Con los datos experimentales obtenidos, se obtuvieron los siguientes valores:

-Máximo (MAX): Es el valor más alto de un parámetro dado, en todas las ratas de una serie.
-Mínino (MIN): Es el valor más bajo.
-Rango (RANG): Es la diferencia entre el máximo y el mínimo.
-N (N): Es el número de elementos de la muestra.
-Media muestral (MED): Es el estimador puntual de la media poblacional, consistente, centrado e insesgado. Se define como:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

-Desviación típica muestral (STD): Es la raíz cuadrada del cuadrado medio de las desviaciones a la media.
-Varianza muestral (VAR): Es el cuadrado de la desviación típica.

-Varianza poblacional: Es la varianza de una población infinita de la cual hemos extraído esta muestra. Se estima como el cuadrado de la cuasidesviación típica.

-Cuasidesviación típica (CUASTD): Es el estimador puntual, insesgado, consistente y centrado de la desviación típica poblacional. Se define como:

$$\hat{S} = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \bar{x})}{N - 1}}$$

B) ESTADISTICA COMPARATIVA.

-Contraste de hipótesis para la igualdad de medias poblacionales: Se realiza comparando el valor de una variable que incluye la diferencia de medias muestrales y se distribuye según una distribución "t" de Student, con el valor de la significancia. "t" se calcula como:

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{\hat{S}_1^2}{N_1} - \frac{\hat{S}_2^2}{N_2}}}$$

-El valor de "P" se calcula como el valor de la abcisa en una distribución "t" de "f" grados de libertad que deja un área en "alfa" en su cola (alfa=0,05). Este estimador "alfa" es el habitualmente usado en bioestadística.

-Contraste de hipótesis para las varianzas. Se compara la razón de las cuasivarianzas, que se distribuye

según una F de Fisher-Snedecor, con un valor de "P" obtenido como:

$$F_{\alpha \; m_1 - 1 \; m_2 - 2}$$

Se han practicado contrastes de hipótesis de la serie radiada con el resultado del cálculo de la DL 50/30.

La obtención del parámetro P ("alfa"), como indicador de significación de una curva de distribución, que incluía un nivel de confianza del 95 % en la estimación, se consigue a partir de tablas estandart, con los valores P(t) y P(F).

2.11. METODOLOGIA PARA LA EVALUACION DEL EFECTO RADIOPROTECTOR DEL LITIO.

En 1988, J. R. Maisin, perteneciente al Departamento de Biología del Centro de Estudios de la Energía Nuclear belga, publicó un trabajo (451) que trataba sobre la evaluación del efecto radioprotector de distintas combinaciones de radioprotectores. En dicho trabajo, se efectuaba una revisión de los métodos empleados por diversos autores para evaluar la eficacia de un supuesto radioprotector.

Estos posibles métodos evaluativos son los siguientes:

a) Mortalidad aguda a los 30 días postirradiación (500).
b) Cambios metabólicos y estructurales (501) (502).
c) Supervivencia a largo plazo (503).
d) Causas de muerte (504).
e) Síndrome gastrointestinal (505).
f) Síndrome de la médula ósea (506) (507).
g) Respuesta inmunitaria humoral (508).
h) Fertilidad (509).
i) Lesiones pulmonares (510).
j) Efectos en células cancerosas (511).

En el presente trabajo se efectuará la evaluación del litio como radioprotector siguiendo la metodología que se expone a continuación:

a) En primer lugar se valorará la influencia en la mortalidad aguda y la media de la mortalidad a los 30 días postirradiación comparando una serie sometida a ICT con la dosis de radiación calculada previamente como equivalente a la DL 50/30 en la rata wistar, en nuestras condiciones de trabajo, con otra serie a la que previamente a la irradiación se le administrará litio en dosis única por vía intraperitoneal. Se pretende evaluar si la administración de una dosis única de litio intraperitoneal previa a la ICT tiene influencia en la supervivencia de los animales de experimentación.

b) En segundo lugar se enumerarán y compararán entre si los resultados analíticos bioquímicos y hormonales. Se pretende evaluar si la administración de litio

intraperitoneal modifica dichos parámetros.

c) En tercer lugar se efectuará estudio histológico y anatomopatológico de ambas series, describiendo las alteraciones aparecidas en cada una de ellas y comparándolas entre sí. Se pretende evaluar si la administración de litio intraperitoneal tiene influencia en las alteraciones tisulares y orgánicas que aparecen tras la ICT de los animales de experimentación.

2.12. TRATAMIENTO INFORMATICO UTILIZADO.

Se ha utilizado el paquete integrado Symphony (512) que ha brindado dos posibilidades de utilización distintas.

En primer lugar el empleo del tratamiento de textos ha permitido la redacción de la tesis en su totalidad y efectuar todas las correcciones necesarias. En segundo lugar la hoja electrónica ha permitido el tratamiento de datos numéricos y la realización de los cálculos estadísticos.

En dicha hoja electrónica se han introducido los valores de las variables cuantitativas pertenecientes a los valores de analíticas y pesos de vísceras, manejando un eje de abcisas con todos los títulos de cada uno de los parámetros, y un eje de ordenadas conteniendo la numeración correlativa de los animales de cada una de las tres series a las que se efectuaron dichas determinaciones.

Asimismo, en el eje de abcisas se han incorporado las funciones predefinidas en el paquete integrado para tratamientos estadísticos y con los resultados así obtenidos se han contrastado las significancias obtenidas para cada uno de los parámetros.

Los gráficos de mortalidad de todas las series, individuales y comparativos han sido confeccionados con el programa Harvard Graphics (513).

Además, y como ya se ha descrito anteriormente, se confeccionó un programa informático para el cálculo de la DL 50/30 mediante extrapolación por el método "Cubic Spline" (498).

También se efectuó un estudio comparativo entre la curva de mortalidad de la Serie sometida a ICT con la DL 50/30 calculada para nuestras condiciones de trabajo y la curva de mortalidad de la Serie sometida a ICT con dicha dosis posteriormente a la administración de una dosis única de litio intraperitoneal.

Ambas curvas se representarán mediante el método de Kaplan-Meyer (514) y el estudio comparativo de las mismas se efectuará usando el Test de Log-Rank (515).

Ambos procesos se realizarán mediante el empleo del programa informático estadístico SAS (516).

3.- RESULTADOS

3.-RESULTADOS 200

3.1.-SUPERVIVENCIA DE LAS SERIES USADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30 ...202

3.1.1.SERIE SOMETIDA A ICT CON 800 cGy 202
3.1.2.SERIE SOMETIDA A ICT CON 900 cGy 202
3.1.3.SERIE SOMETIDA A ICT CON 908 cGy 203
3.1.4.SERIE SOMETIDA A ICT CON 928 cGy 203
3.1.5.SERIE SOMETIDA A ICT CON 940 cGy 204
3.1.6.SERIE SOMETIDA A ICT CON 1000 cGy 204
3.1.7.SERIE SOMETIDA A ICT CON 1200 cGy 205

3.2.-CALCULO DE LA DL 50/30 206

3.3.-RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL 207

3.3.1.PARAMETROS SANGUINEOS 207
3.3.2.PESAJE DE LOS ORGANOS 207
3.3.3.HISTOLOGIA 207

3.4.-RESULTADOS DE LA SERIE SOMETIDA A ICT CON LA DL 50/30 CALCULADA 207

3.4.1.OBSERVACIONES CLINICAS 215
3.4.2.MORTALIDAD 215
3.4.3.PARAMETROS SANGUINEOS 216
3.4.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 217
3.4.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 218

3.5.-RESULTADOS DE LA SERIE CON ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE LITIO PREVIA A LA ICT 231

3.5.1.OBSERVACIONES CLINICAS 231
3.5.2.MORTALIDAD 231
3.5.3.PARAMETROS SANGUINEOS 232
3.5.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 233
3.5.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 233

3.6.-RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE AMBAS SERIES 250

3.6.1.OBSERVACIONES CLINICAS 250
3.6.2.MORTALIDAD 250
3.6.3.PARAMETROS SANGUINEOS 251
3.6.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 252
3.6.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 252

3.- RESULTADOS.

3.1.- SUPERVIVENCIA DE LAS SERIES USADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30.

Sea cual sea el método usado para el cálculo de la DL 50/30, la esencia del proceso es el cálculo de un punto desconocido en una determinada gráfica. Cuantos más puntos conocidos de dicha gráfica puedan obtenerse mayor será la facilidad y la exactitud de dicho cálculo. Debido a la existencia de resultados dispares con respecto a este valor (452) (10), tuvo que planificarse la metodología del hallazgo de la DL 50/30 de radiación gamma del Co^{60} para la rata Wistar en nuestras condiciones de trabajo.

Para esta fase de la investigación se dispuso de un total de 350 animales de experimentación que fueron distribuidos en 7 series de 50 animales cada una para ser sometidos a ICT con distintas dosis de radiación gamma y posteriormente a un período de observación de 30 días.

3.1.1. PRIMERA SERIE. ICT con 800 cGy.

Se le administró una dosis de 800 cGy no muriendo ningún animal en el período de observación postirradiación, lo que representa una mortalidad del 0 % al cabo de los 30 días.

3.1.2. SEGUNDA SERIE. ICT con 900 cGy.

Se administró una dosis de 900 cGy. Murieron 5 animales durante el período de observación, lo que representa una mortalidad del 10 % al cabo de los 30 días y que confirma los resultados anteriores de Martin y cols. (478).

Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 1 animal murió en el decimosegundo día postirradiación.
- 2 animales murieron en el decimotercer día postirradiación.
- 2 animales murieron en el decimocuarto día postirradiación.

3.1.3. TERCERA SERIE. ICT con 908 cGy.

Se le administró una dosis de 908 cGy. Murieron veinte animales, lo que representa una mortalidad del 40 %. Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 3 animales murieron en el noveno día postirradiación.
- 7 animales murieron en el décimo día postirradiación.
- 1 animal murió en el undécimo día postirradiación.
- 1 animal murió en el decimocuarto día postirradiación.
- 3 animales murieron en el decimoquinto día postirradiación.
- 5 animales murieron en el decimosexto día postirradiación.

3.1.4. CUARTA SERIE. ICT con 928 cGy.

Se le administró una dosis de 928 cGy. Murieron treinta y cinco animales, lo que representa una mortalidad del 70 %. Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 2 animales murieron en el octavo día postirradiación.
- 5 animales murieron en el noveno día postirradiación.
- 5 animales murieron en el décimo día postirradiación.
- 8 animales murieron en el undécimo día postirradiación.
- 9 animales murieron en el duodécimo día postirradiación.
- 3 animales murieron en el decimotercer día postirradiación.
- 3 animales murieron en el decimoquinto día postirradiación.

3.1.5. QUINTA SERIE. ICT con 940 cGy.

Se le administró una dosis de 940 cGy. Murieron cuarenta animales, lo que representa una mortalidad del 80 %. Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 2 animales murieron en el noveno día postirradiación.
- 10 animales murieron en el décimo día postirradiación.
- 10 animales murieron en el undécimo día postirradiación.
- 7 animales murieron en el duodécimo día postirradiación.
- 5 animales murieron en el decimocuarto día postirradiación.
- 4 animales murieron en el decimoquinto día postirradiación.
- 1 animal murió en el decimosexto día postirradiación.
- 1 animal murió en el decimoséptimo día postirradiación.

3.1.6. SEXTA SERIE. ICT con 1.000 cGy.

Se le administró una dosis de 1.000 cGy. Murieron un total de cuarenta y cinco animales, lo que representa una mortalidad del 90 %. Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 5 animales murieron en el octavo día postirradiación.
- 11 animales murieron en el noveno día postirradiación.
- 2 animales murieron en el décimo día postirradiación.
- 5 animales murieron en el duodécimo día postirradiación.
- 10 animales murieron en el decimotercer día postirradiación.
- 5 animales murieron en el decimocuarto día postirradiación.
- 5 animales murieron en el decimoquinto día postirradiación.
- 1 animal murió en el decimosexto día postirradiación.
- 1 animal murió en el decimoséptimo día postirradiación.

3.1.7. SEPTIMA SERIE. ICT con 1.200 cGy.

Se le administró una dosis de 1.200 cGy. Murieron todos sus componentes, lo que representa una mortalidad del 100 % al cabo de los 30 días. Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 5 animales murieron en el quinto día postirradiación.
- 20 animales murieron en el sexto día postirradiación.
- 10 animales murieron en el octavo día postirradiación.
- 15 animales murieron en el noveno día postirradiación.

El resumen de los resultados de las mortalidades obtenidas en cada serie, en función de las dosis administradas,expuestos en orden creciente son los siguientes:

- Serie de ICT con 800 cGy: 0% de mortalidad.
- Serie de ICT con 900 cGy: 10% de mortalidad.
- Serie de ICT con 908 cGy: 40% de mortalidad.
- Serie de ICT con 928 cGy: 70% de mortalidad.
- Serie de ICT con 940 cGy: 80% de mortalidad.
- Serie de ICT con 1000 cGy: 90% de mortalidad.
- Serie de ICT con 1200 cGy: 100% de mortalidad.

A la vista de estos resultados parece evidente que la DL 50/30 para nuestras condiciones de trabajo tendrá un valor entre los 908 y los 928 cGy.

Las representaciones gráficas de la cronología de las muertes ocurridas en cada serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presentan en los GRAFICOS números 1 al 6, APARTADO 10. No se representa la serie irradiada con 800 cGy por su nula mortalidad.

Las representaciones gráficas de la mortalidad acumulada de cada serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presentan en los GRAFICOS números 7 al 12, APARTADO 10. No se representa la serie irradiada con 800 cGy.

Las representaciones gráficas de la mortalidad porcentual acumulada de cada serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presentan en los GRAFICOS números 13 al 18, APARTADO 10. No se representa la serie irradiada con 800 cGy.

Las representaciones gráficas comparativas de todas las series con respecto a la cronología de las muertes en función del tiempo y las comparativas de la mortalidad acumulada se presentan en los GRAFICOS 19 y 20 respectivamente. Estos dos últimos gráficos se representan en forma tridimensional para evitar en lo posible las superposiciones. No se representa la serie irradiada con 800 cGy.

Las fichas individuales de los animales de experimentación que se emplearon para esta etapa, con el número de orden, serie a la que que pertenecían y tiempo de supervivencia postirradiación se exponen en el APARTADO 9.1. (fichas nº 1 a la 350).

3.2.- CALCULO DE LA DL 50/30.

El resultado obtenido con el programa informático realizado MODULE TESIS1, con el que se efectaba una interpolación por el método "Cubic Spline" fue el siguiente:

1.-MODULE TESIS1.

9.126408024E+O cGy.

Se tomó como aceptable el valor de 912 cGy como supuesta DL 50/30 de radiación gamma del Co^{60} para la rata Wistar en nuestras condiciones experimentales de trabajo y se prosiguió el estudio con dos series más, de 50 animales cada una a las que se sometió a ICT con 912 cGy. A una de ellas se administró, previamente a la irradiación, 162 mg/Kg de peso de citrato de litio por vía intraperitoneal.

Simultaneamente, se efectuaron determinaciones analíticas y disección para estudio anatomopatológico a otra Serie de 50 animales de experimentación, que no fué sometida a ningun tratamientro ni manipulación, para tener los datos de toda una serie de animales como serie control.

3.3..- RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL.

Las fichas individuales de los animales de experimentación empleados en esta fase se exponen en el APARTADO 9.2. (fichas nº 1 al 50).

3.3.1.- PARAMETROS SANGUINEOS.

Los resultados de las determinaciones efectuadas se exponen en el APARTADO 11.1 Tablas números 1, 2, 3, 4, 5 y 6, junto con los resultados de los cálculos estadísticos efectuados.

3.3.2.- PESOS DE LOS ORGANOS.

Los resultados obtenidos en el pesaje de los órganos tras la disección de los animales se exponen en el APARTADO 11.2 Tablas 1, 2, 3 y 4, junto con los resultados de los cálculos estadísticos efectuados.

3.3.3.- HISTOLOGIA.

Todos los órganos estudiados presentaron características histológicas normales. Como ejemplos se exponen las FIGURAS 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 34.

3.4.- RESULTADOS DE LA SERIE SOMETIDA A ICT CON 912 cGy.

Las fichas individuales de los animales de experimentación empleados en esta fase se exponen en el Apartado 9.3. (fichas nº 1 al 50).

FIGURA 27. Imagen macroscópica de dos lóbulos tiroideos normales. Pertenece al animal nº 6 de la Serie Control.

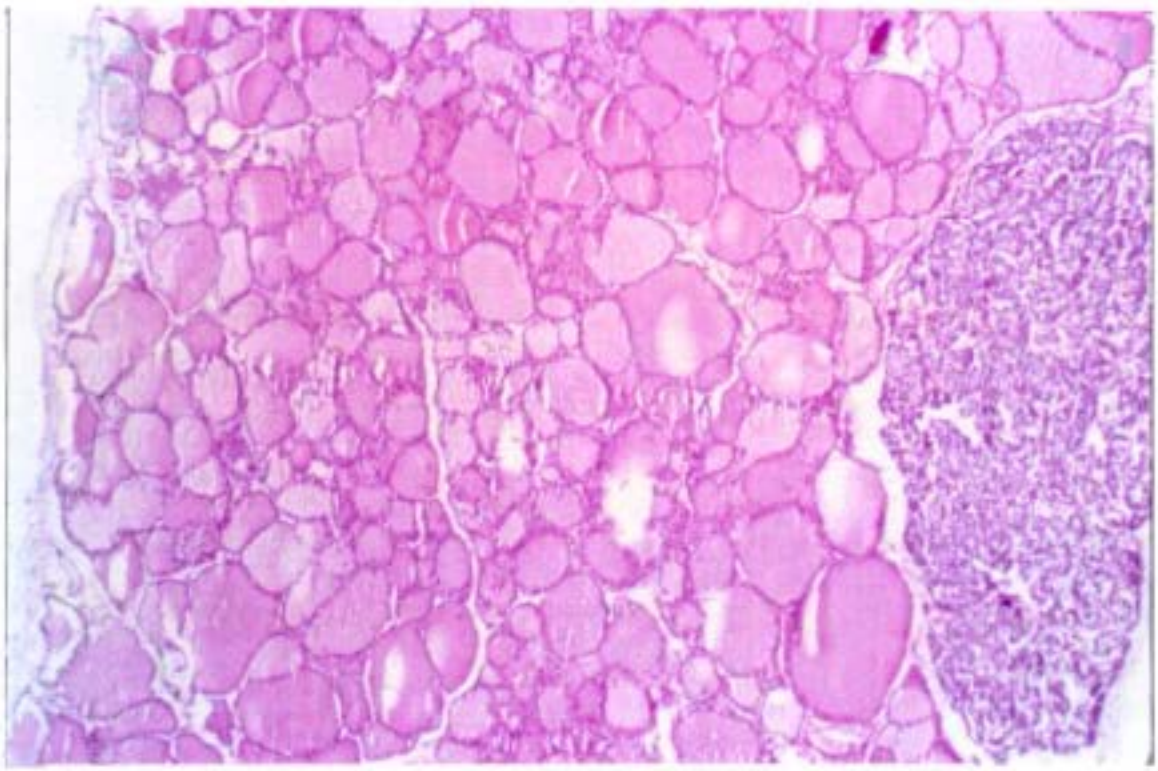


FIGURA 28. Imagen histológica de tiroides normal, mostrando los folículos repletos de coloide eosinófilo y una buena conservación del epitelio folicular y de la estructura en general. Se aprecia también la cápsula tiroidea y la glándula paratiroidea con su estructura caracterísrica. H. y E. x 250. Pertenece al animal nº 6 de la Serie Control.

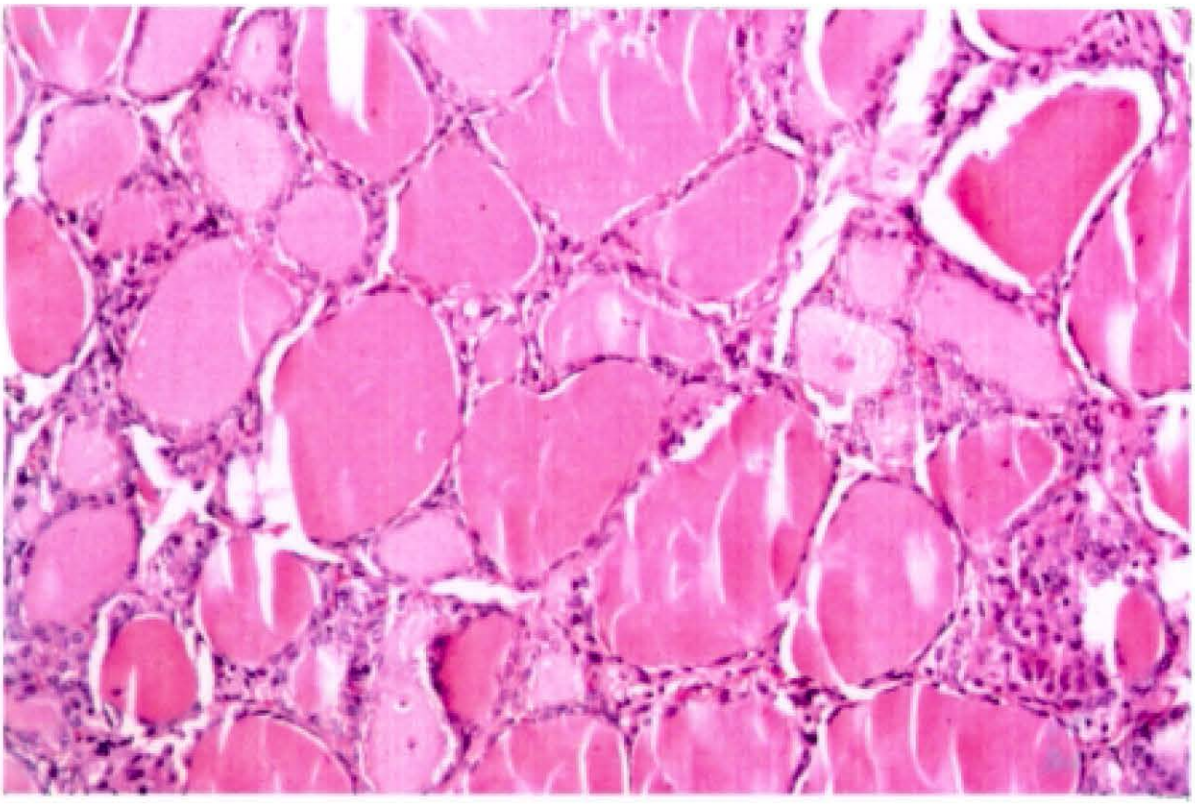


FIGURA 29. Tiroides del mismo animal a mayor aumento. H. y E. x 400

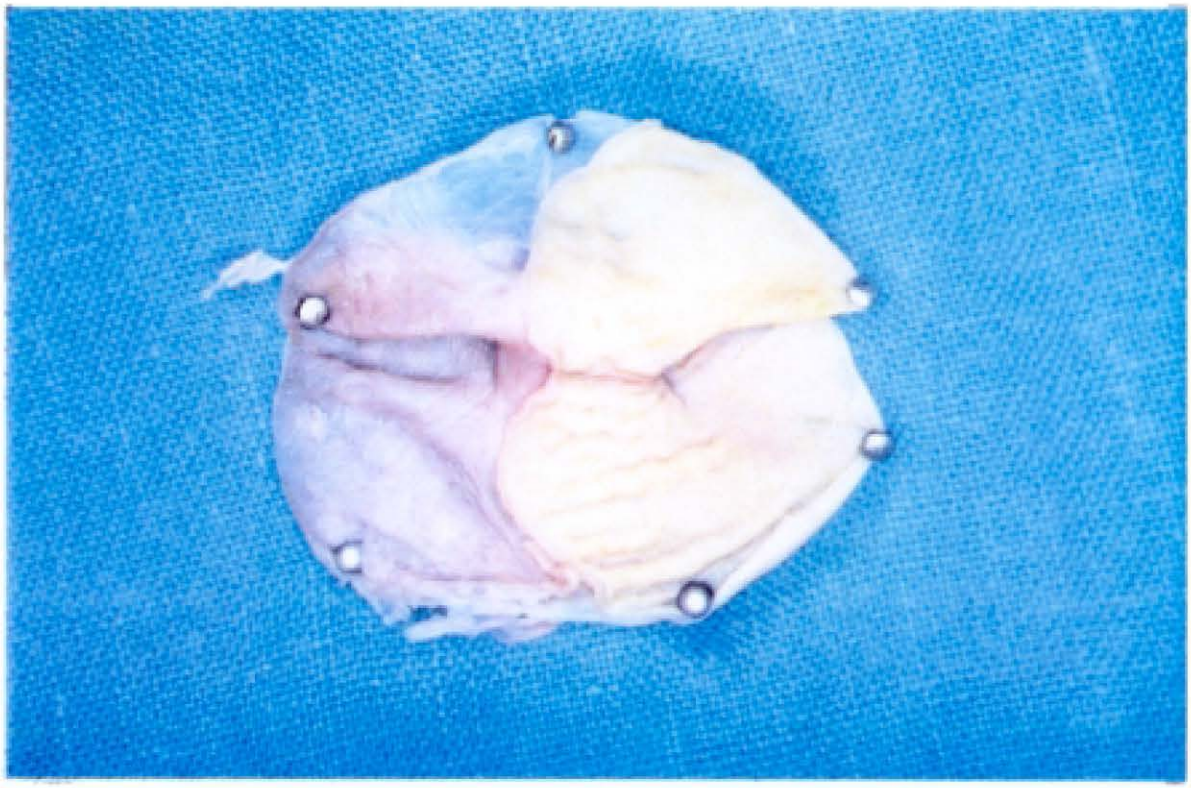


FIGURA 30. Imagen macroscópica correspondiente a estómago normal de rata, abierto y mostrando sus dos zonas: la más fina y de color violáceo es el área proximal epidermizada y la de color más claro corresponde a la zona distal glandular revestida por mucosa secretora. Pertenece al animal nº 42 de la Serie Control.

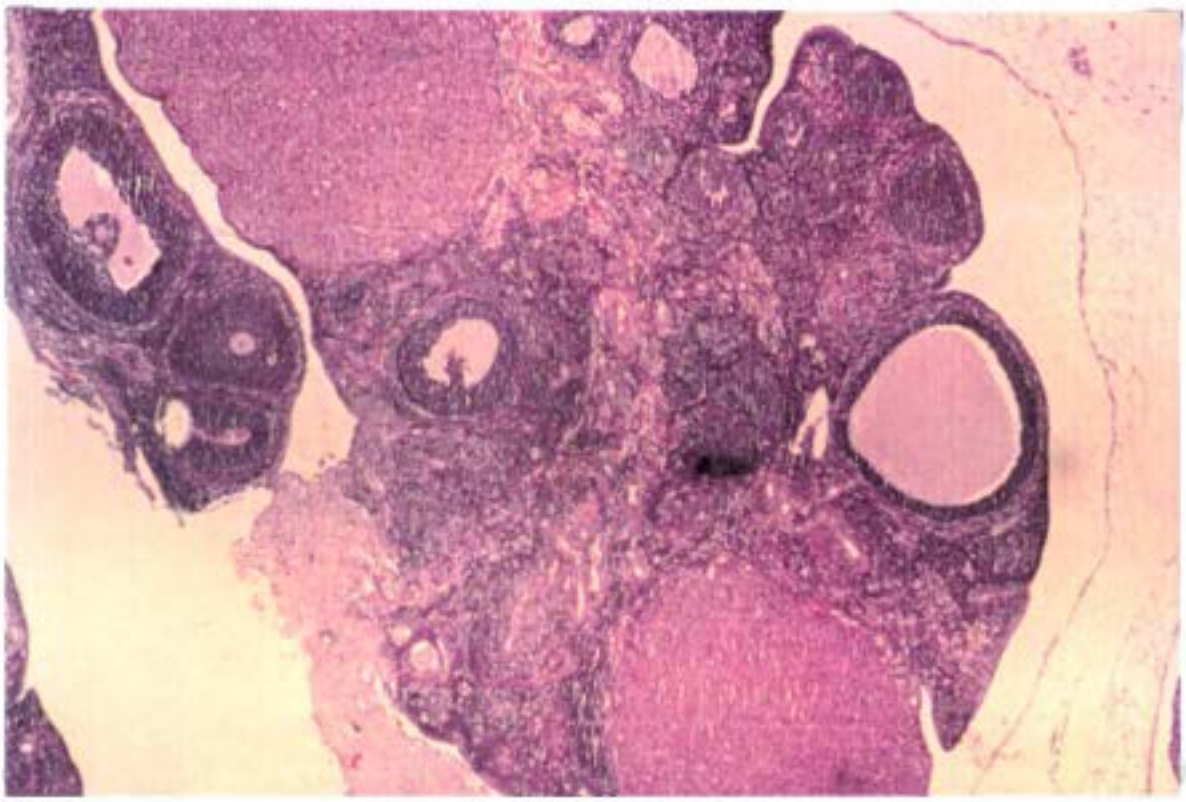


FIGURA 31. Imagen microscópica correspondiente a un ovario normal de rata, mostrando numrosos folículos: unos cortados transversalmente y otros que muestran el líquido folicular. Se observan otras masas de células más rosadas y de aspecto nodular que son áreas de aspecto luteinizado ó de secreción hormonal. H. y E. x 200. Pertenece al animal nº 17 de la Serie Control

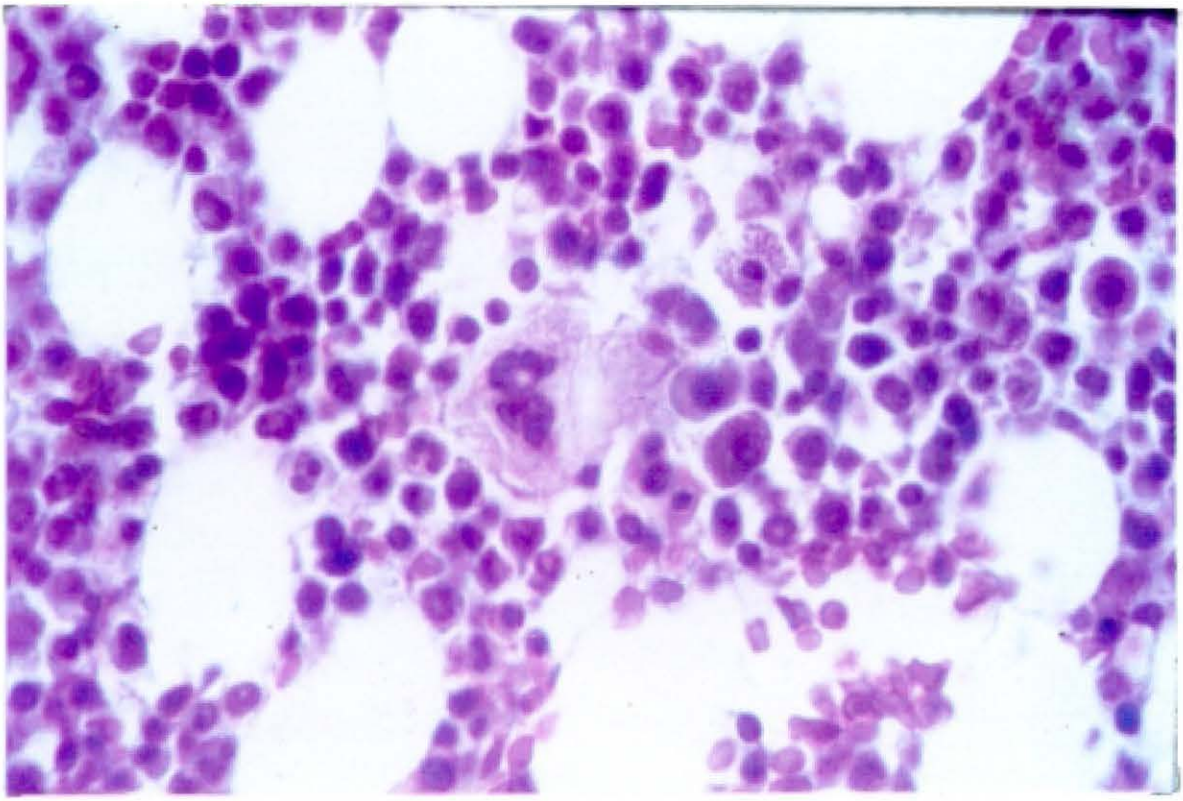


FIGURA 32

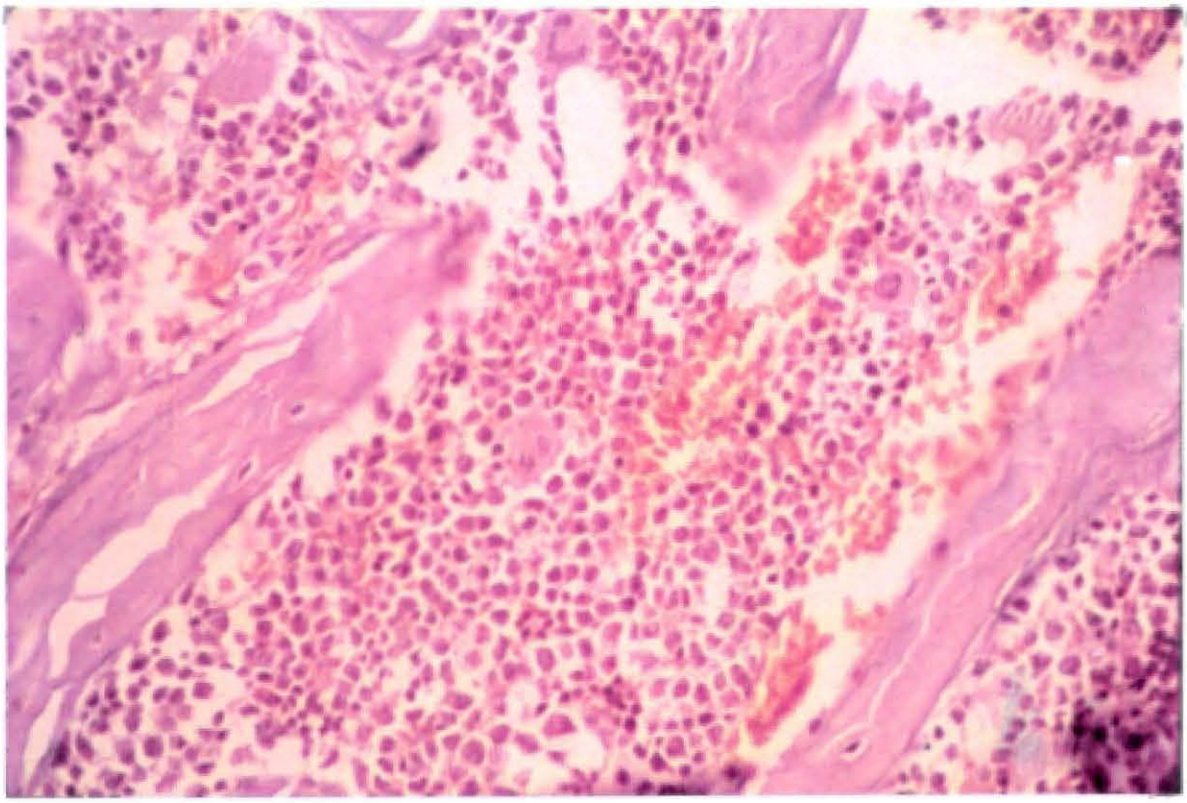
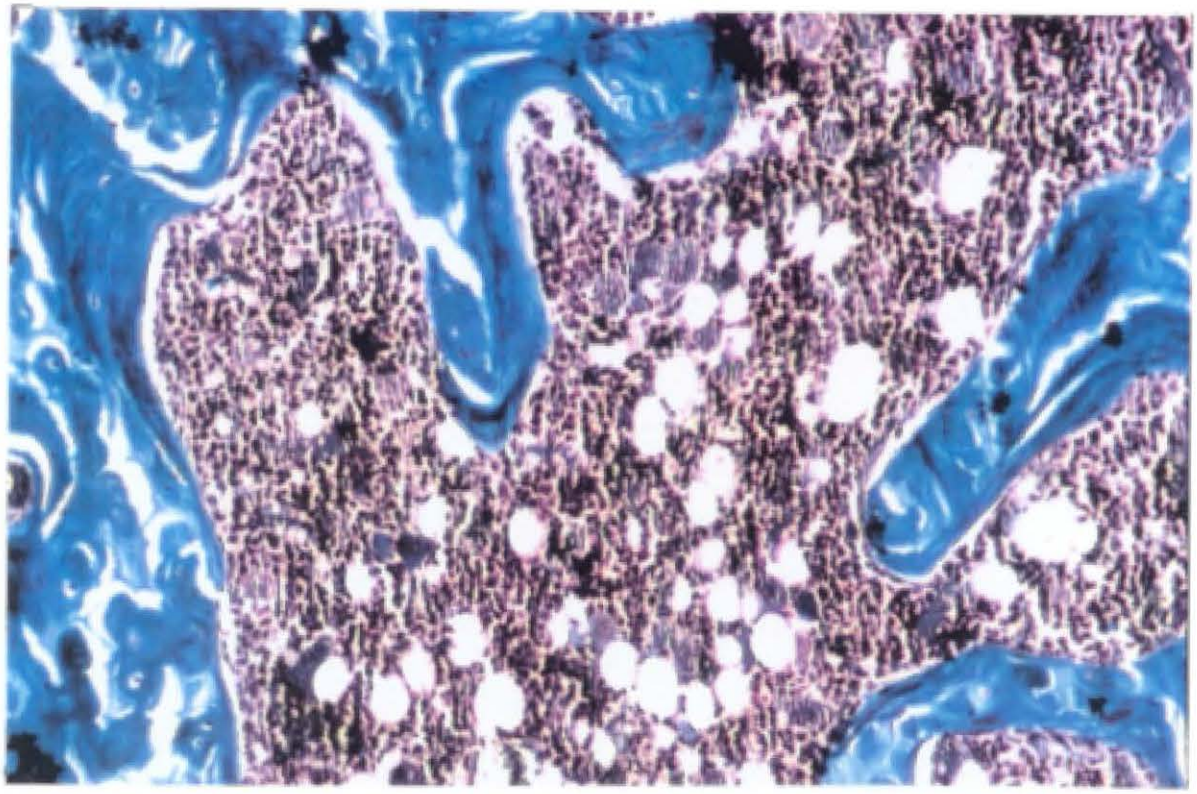


FIGURA 33



FIGURAS 32, 33 y 34. Imágenes macroscópicas de médula ósea hematopoyética normal mostrando componentes de las tres series: megacariocítica, eritroblástica y granulocítica. GIEMSA x 600, TRICROMICO DE MASSON x 400 y HEMATOXILINA Y EOSINA x 250. Pertenecen a los animales nº 1, 26 y 30 de la Serie Control.

3.4.1.- OBSERVACIONES CLINICAS.

Todos los animales de la serie presentaron diarreas, del cuarto al décimo día, con heces de menor consistencia de lo normal y claramente más brillantes, aunque la cantidad correspondiente a cada animal fuera imposible de cuantificar, lo que pone en evidencia un síndrome de malabsorción con una posible esteatorrea.

Dicho cuadro diarréico remitió progresivamente a partir del décimo día en todos los animales y en el decimosegundo día postirradiación todas las deposiciones observadas fueron normales.

Asimismo todos los animales presentaron dos fases de letargo y estupor. La primera fué del tercer al quinto día postirradiación y la segunda del decimotercero al vigésimo día postirradiación.

Evidentemente, tanto en el caso de la diarrea como del letargo debe entenderse que hablamos de los animales vivos en esos períodos de tiempo.

3.4.2.- MORTALIDAD.

Durante el período de observación de treinta días murieron 24 animales, lo que representa una mortalidad del 48 % al cabo de dicho período.

Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 2 animales murieron en el octavo día postirradiación.
- 9 animales murieron en el noveno día postirradiación.
- 3 animales murieron en el décimo día postirradiación.
- 3 animales murieron en el decimoprimer día postirradiación.
- 5 animales murieron en el decimocuarto día postirradiación.

- 2 animales murieron en el decimoquinto día postirradiación.

La representacion gráfica de la cronología de las muertes ocurridas de esta serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presenta en el GRAFICO número 21.

La representación gráfica de la mortalidad acumulada de esta serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presenta en el GRAFICO número 22.

La representación gráfica de la mortalidad porcentual acumulada de esta serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presenta en el gráfico número 23.

Para evaluar la validez de la DL 50/30 calculada se efectuó la prueba de Chi Cuadrado comparando la supervivencia y mortalidad obtenidas con esta dosis (26 animales vivos y 24 animales muertos) con las que se obtendrían con la DL 50/30 ideal (25 animales vivos y 25 animales muertos).

Dicha prueba dió como resultado que, para una alfa igual a 0.025, p fué >0.05. Por lo tanto no existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos mortalidades y, como consecuencia, puede darse por válido, para nuestras condiciones de trabajo, el resultado de DL 50/30 obtenido.

3.4.3.- PARAMETROS SANGUINEOS.

Los resultados de las analíticas practicadas se exponen en el Apartado 11.1 Tablas 7, 8, 9, 10, 11 y 12, junto con los resultados de los cálculos estadísticos efectuados.

Respecto a la serie control, son significativamente más altas las medias para: GOT, LDH, AP, MCV, SEG e INS.

Son significativamente más bajas las medias para: CPK, IRON, TRIG, RBC y LINF.

La varianza es significativamente más alta para: CA, CHOL, CREA, GLU, GPT, IRON, LDH, AP, PO4, K, PRO, RBC, HBi, HTO, MCV, MCH, WBC, SEG, LINF, CORT, T3, T4L e INS.

La varianza es significativamente más baja para: CPK, GOT, NA, TRIG, MCHC, T4 y ALD.

Los parámetros que son significativamente diferentes tanto para medias como para varianzas son los siguientes: CPK, GOT, IRON, LDH, AP, TRIG, RBC, MVC, SEG, LINF e INS.

Los parámetros que no son significativamente diferentes ni para medias ni para varianzas son los siguientes: ALB, TBIL, GGT, BUN, UA, MON, EOS, LI y TSH.

3.3.4.- PESOS DE LOS ORGANOS.

Los resultados obtenidos en el pesaje de los órganos tras la disección de los animales de experimentación se muestran en el APARTADO 11.2 Tablas 5, 6, 7 y 8, junto con los resultados de los cálculos estadísticos efectuados.

Unicamente un órgano presenta un aumento de peso que se traduce en una media significativemente más alta y es el Páncreas.

Presentan un descenso de peso con media significativamente más baja los siguientes órganos: Glándulas salivares, Timo, Corazón, Estómago, Bazo, Hígado, Riñones y Ovarios.

Existe una dispersión de los datos con varianzas significativamente más elevadas para: Hipófisis, Glándulas lacrimales, Estómago, Bazo, Hígado, Páncreas, Glándulas suprarrenales, Riñones y Ovarios. Por el contrario, existe un

apuntamiento con varianza significativamente más baja para Timo, Táquea y Pulmones y para el Corazón.

Los órganos que presentan medias y varianzas significativamente distintos son: Timo, Corazón, Estómago, Hígado, Páncreas, Riñones y Ovarios.

No son significativas las diferencias ni en cuanto a medias ni en cuanto a varianzas para: Encéfalo, Tiroides, Femur, Utero y Vejiga.

3.3.5.- ALTERACIONES HISTOLOGICAS.

Las alteraciones aparecidas en esta serie se presentan en las FIGURAS 35 y 36. Se ha efectuado una separación entre los animales muertos durante el período de observación y los que sobrevivieron.

1.- RATAS VIVAS.

A) CABEZA Y CUELLO.

Ningún animal presentó alteraciones valorables en encéfalo, hipófisis, ojos, glándulas lacrimales, glándulas salivares y paratiroides.

Siete animales (26,9%) presentaron en el tiroides disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad. Asimismo se observó tendencia del epitelio folicular a desprenderse hacia las luces foliculares (FIGURA 37).

B) TORAX.

Ningún animal presento alteraciones valorables a nivel cardíaco.

Veintitres animales (92%) mostraron disminución discreta del componente linfoide tímico.

CUADRO DE ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LA SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT (912 cGy). RATAS VIVAS.
(Solo se incluyen las alteraciones sufridas por más de una rata, se considera que un solo caso no es significativo).

UBICACION	ORGANO	NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
CABEZA Y CUELLO	ENCEFA.	26	Ninguna	26	--
	HIPOFI.	26	Ninguna	26	--
	OJOS	26	Ninguna	26	--
	GL. LA.	26	Ninguna	26	--
	GL. SA.	26	Ninguna	26	--
	TIROID.	26	Disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad. Tendencia del epitelio folicular a desprenderse hacia las luces foliculares.	7	26,9%
	PARATI.	26	Ninguna	26	--
TORAX	TIMO	25	Disminución discreta del componente linfoide.	23	92%
	CORAZ.	26	Ninguna	26	--
	TRAPUL.	26	Moderada congestión vascular pulmonar.	10	38,4%
			Focos pequeños y aislados de E.A. y refuerzo de tabiques interalveolares.	11	42,3%
ABDOMEN	RIÑO.	26	Congestivo.	5	19,2%
	GL.SUP.	26	Ninguna.	26	--
	HIGADO	26	Estasis sinusoidal.	5	19,2%
	PANCRE.	26	Ninguna.	26	--
	BAZO	26	Atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja.	13	50%
			Atrofia moderada del componente linfoide y abundantes hemosirófagos.	11	42,3%

FIGURA 35

UBICACION ORGANO		NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
ABDOMEN	ESOFAG.	26	Ninguna.	26	--
	ESTOMA.	26	Lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo.	11	42,3%
	I.DEL.	26	Disminución del grosor de las vellosidades.	26	100%
	I.GRUE.	26	Ninguna	26	--
	OVARIOS	26	Descenso de la celularidad de la capa granulosa de las formaciones foliculares y descenso del número de estas.	13	50%
			Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.	8	30,7%
	UTERO	26	Ninguna	26	--
	VAGINA	26	Ninguna	26	--
	VEJIGA	26	Ninguna	26	--
OTROS					
	HUESO	11	Ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituye por tej. graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.	6	23%
			Focos aislados de tejido hematopoyético. Resto sustituido por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.	2	7,6%

FIGURA 35 (continuación)

CUADRO DE ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LA SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT (912 cGy). RATAS MUERTAS.
(Solo se incluyen las alteraciones sufridas por más de una rata, se considera que un solo caso no es significativo).

UBICACION	ORGANO	NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
CABEZA Y CUELLO	ENCEFA.	23	Ninguna	23	--
	HIPOFI.	23	Ninguna	23	--
	OJOS	23	Ninguna	23	--
	GL. LA.	23	Ninguna	23	--
	GL. SA.	23	Ninguna	23	--
	TIROID.	23	Disminución del contenido de coloide y celularidad de menor tamaño de lo habitual.	6	26%
	PARATI.	23	Ninguna	23	--
TORAX	TIMO	23	Disminución discredel componente linfoide.	5	21,7%
			Atrofia intensa del componente linfoide.	16	69,5%
	CORAZ.	24	Ninguna	24	--
	TRAPUL.	24	Focos pequeños y aislados de E.A. y refuerzo de tabiques interalveolares.	11	45,8%
			Focos difusos de E.A.	7	29,1%
ABDOMEN	RIÑO.	24	Congestivo.	8	33,3%
	GL.SUP.	24	Ninguna.	24	--
	HIGADO	24	Congestivo con dilatación de venas centrolobulillares.	13	54,1%
	PANCRE.	23	Ninguna.	23	--

FIGURA 36

UBICACION	ORGANO	NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
ABDOMEN	BAZO	23	Atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja.	6	25%
			Atrofia subtotal del componente linfoide y presencia de abundantes hemosiderófagos.	7	29,1%
			Atrofia total del componente linfoide y abundantes hemosirófagos.	10	41,6%
	ESOFAG.	24	Ninguna.	24	--
	ESTOMA.	24	Lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo.	14	58,3%
			Disminución del grosor de pliegues gástricos.	3	12,5%
	I.DEL.	24	Disminución del grosor de las vellosidades.	22	91.6%
			Presencia de ulceraciones y hemorragias.	8	33,3%
	I.GRUE.	24	Ulceras y hemorragias.	8	33,3%
	OVARIOS	23	Gran descenso del número de quistes foliculares y atrofia del estroma específico.	19	82,6%
	UTERO	23	Ninguna	23	--
	VAGINA	23	Ninguna	23	--
	VEJIGA	23	Ninguna	23	--
OTROS	HUESO	24	Médula ósea totalmente ocupada por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.	23	95,8%
	GRASA	24	Disminución de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.	7	29,1%

FIGURA 36 (continuación)

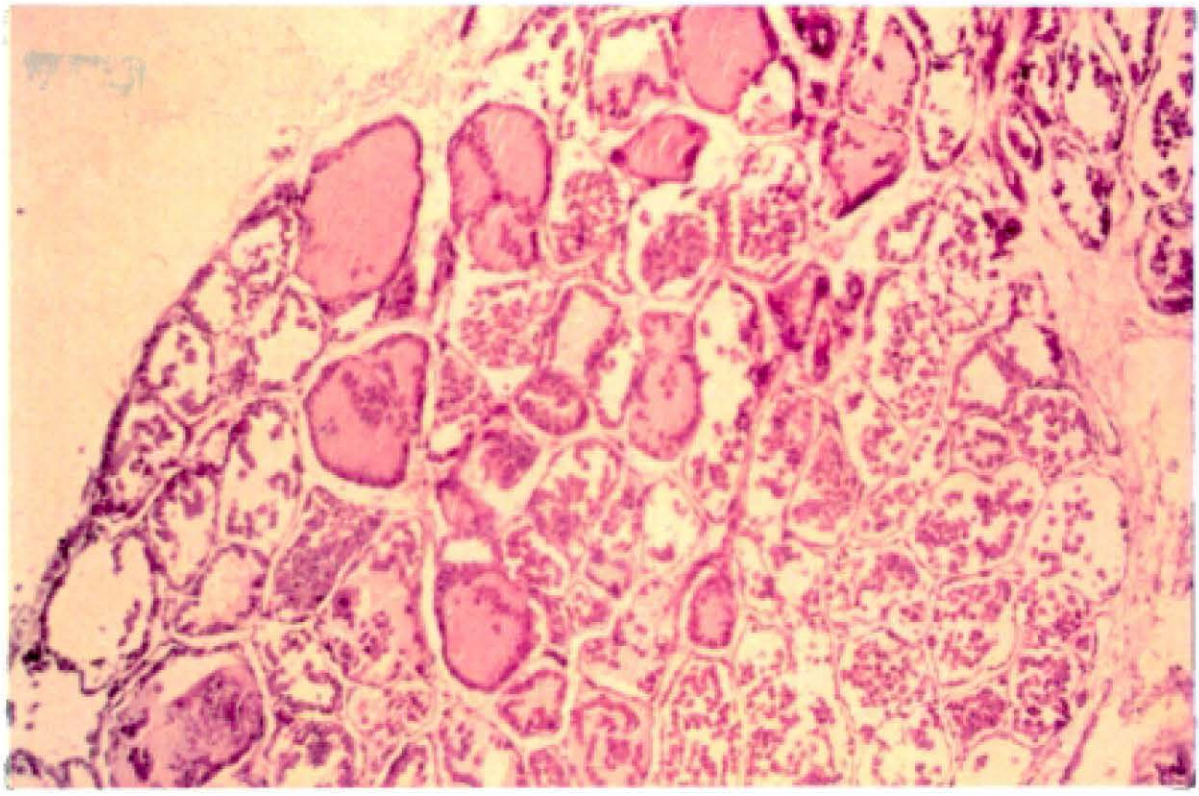


FIGURA 37. Imagen correspondiente a tiroides de rata sometida a ICT con 912 cGy. Destaca la pérdida de coloide y la atrofia folicular. Muchos folículos han perdido el coloide y los centros foliculares se muestran ocupados por elementos descamativos.
H. y E. x 250. Pertenece al animal nº 12 de la Serie sometida a ICT con 912 cGy.

Diez animales (38,4%) presentaron moderada congestión vascular pulmonar.

Once animales (42,3%) presentaron focos pequeños y aislados de edema agudo de pulmón y refuerzo de tabiques interalveolares.

C) ABDOMEN.

Ningún animal presentó alteraciones valorables a nivel de esófago, glándulas suprarrenales, páncreas, intestino grueso, útero, vagina y vejiga.

Once animales (42,3%) presentaron, en la zona epidermizada gástrica correspondiente a la zona gástrica proximal, lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano que contenínan pseudoquistes de contenido queratinoso y exudativo (FIGURAS 38 y 39).

Todos los animales presentaron disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

En ovarios, trece animales (50%) presentaron descenso de la celularidad de la capa granulosa de las formaciones foliculares y descenso del número de estas (FIGURA 40).

Ocho animales (30,7%) presentaron gran descenso en el número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

D) OTROS.

Seis animales (23%) presentaron ligera deplección del tejido hematopoyético de médula ósea que se sustituye por tejido graso maduro.

Dos animales (7,6%) presentaron unicamente focos aislados de tejido hematopoyético estando sustituido el resto por tejido graso maduro.

FIGURA 38. Imagen macroscópica gastrica mostrando, en la zona proximal epidermizada de la mucosa, lesiones excrecentes de coloración grisácea ó marrón que contrastan con el fondo violáceo de la mucosa normal que las rodea. El centro de las mismas aparece más oscuro que el resto de las lesiones y algo umbilicado. Al estidio microscópico estos centros no estaban ulcerados y los puntos más oscuros correspondían a acúmlos superficiales de hematíes o pigmento hemático. Pertenece al animal nº 10 de la Serie sometida a ICT con 912 cGy.

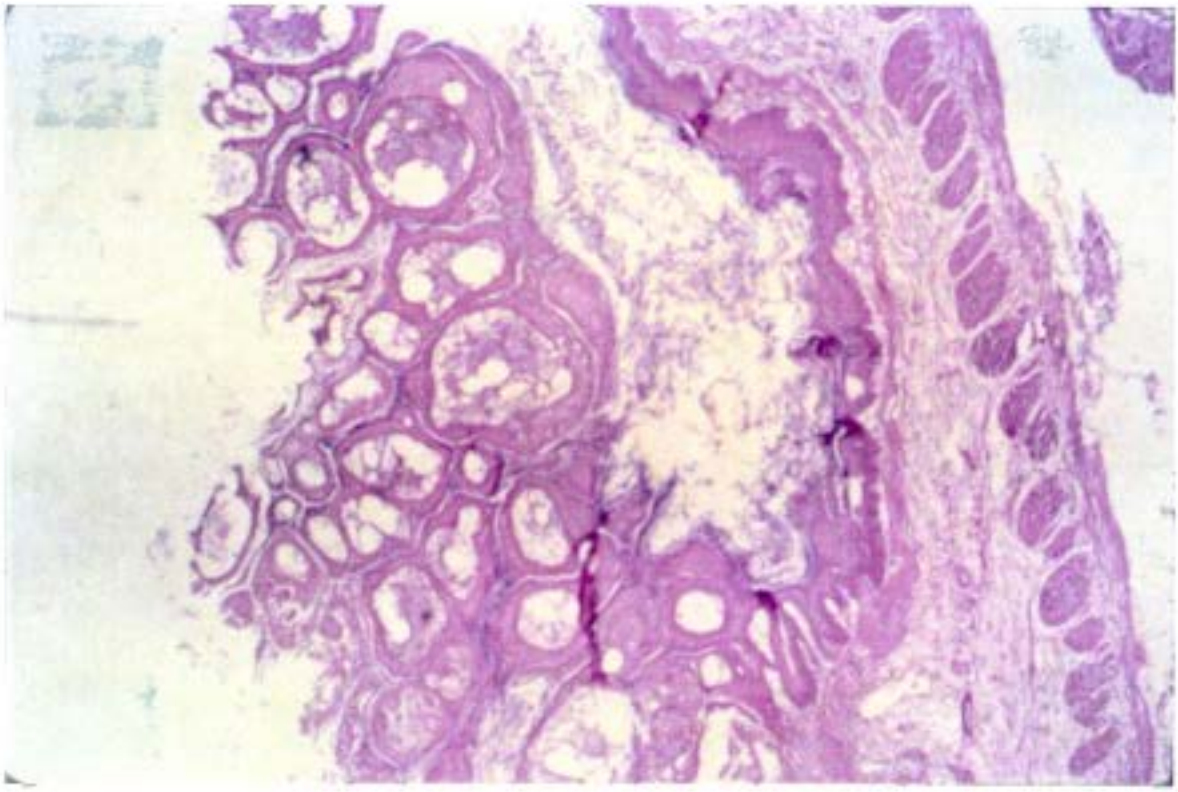


FIGURA 39. Imagen microscópica de las lesiones descritas en la Figura 38. Se observa que son excrecentes, papilomatosas e hiperqueratósicas centradas por ejes conectivos muy laxos y edematosos que a veces acumulaban un exudado eosinófilo. Estas lesiones afectaban solo al epitelio de revestimiento epidermizado y respetaban la muscularis mucosae, a la submucosa (que a veces era edematosa), a las musculares propias y a la serosa. No se apreciaron ulceraciones a nivel de estas lesiones. H. y E. x 250. Pertenece al animal nº 10 de la Serie sometida a ICT con 912 cGy.

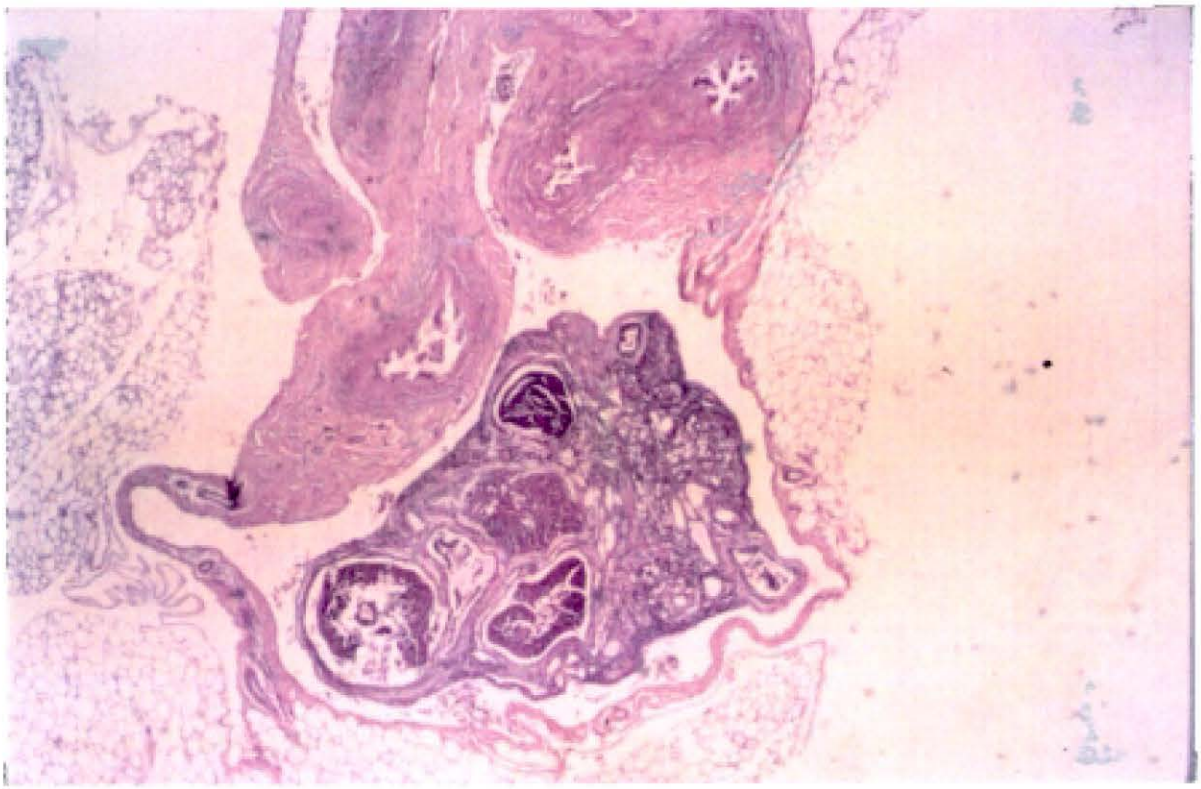


FIGURA 40. Ovario de rata sometida a ICT con 912 cGy. Aparece empequeñecido y atrófico mostrando disminución del número de folículos. En esta imagen se observa como el ovario está rodeado por una cápsula que contiene líquido folicular y como la trompa, cortada en varias secciones, puede recoger la totalidad de los óvulos maduros por tratarse de un sistema semicerrado que drena sólo hacia la cavidad uterina. H. y E. x 200. Pertenece al animal nº 25 de la Serie sometida a ICT con 912 cGy.

En ningún caso se observó la existencia de fibrosis reactiva (mielofibrosis).

2.- RATAS MUERTAS.

A) CABEZA Y CUELLO.

Ninguno de los animales presentó alteraciones objetivables en encéfalo, hipófisis, ojos, glándulas lacrimales, glándulas salivares y paratiroides.

Seis animales (26%) presentaron en tiroides una disminución del contenido de coloide y celularidad de menor tamaño de lo habitual.

B) TORAX.

No se observó alteracíon a nivel cardíaco en ningún animal de experimentación.

En timo, cinco animales (21,7%) presentaron disminución discreta del componente linfoide y dieciseis animales (69,5%) presentaron una atrofia intensa del componente linfoide.

Siete animales (29,1%) presentaron focos difusos de edema agudo de pulmón que ocupaban gran parte del parénquima (FIGURA 41).

Once animales (45,8%) presentaron focos pequeños y aislados de edema agudo de pulmón y refuerzo de los tabiques interalveolares.

C) ABDOMEN.

No se observó ninguna alteración valorable a nivel de esófago, riñones, páncreas, útero, vagina y vejiga.

Ocho animales (33,3%) presentaron riñones congestivos.

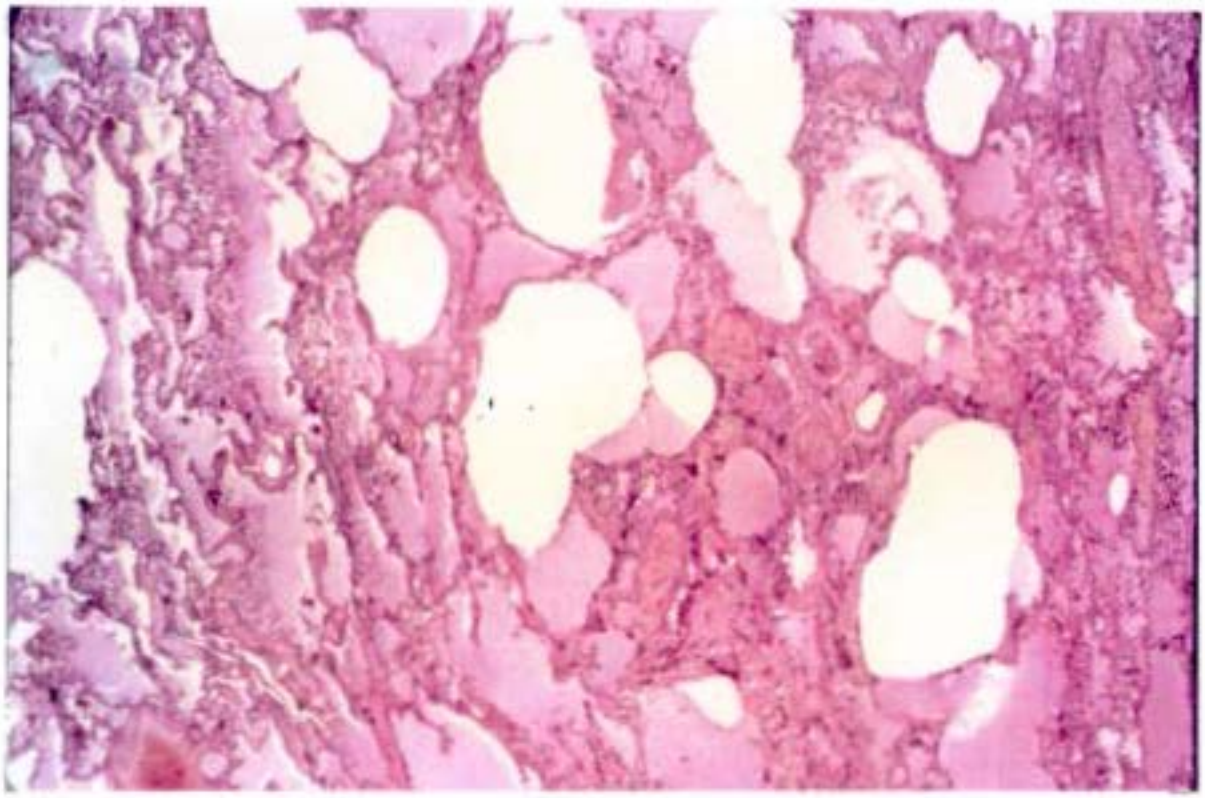


FIGURA 41. Edema agudo de pulmón en rata sometida a ICT con 912 cGy. Se aprecia edema intraalveolar, eosinófilo, proteináceo, amorfo. H. y E. x 250. Pertenece al animal nº 35 de la Serie sometida a ICT con 912 cGy.

Trece animales (54,1%) presentaron congestión hepática con dilatación de venas centrolobulillares.

En bazo, seis animales (25%) mostraron atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja. Siete animales (29,1%) presentaron atrofia subtotal del componente linfoide y presencia de abundantes hemosiderófagos. Diez animales (41,6%) presentaron atrofia total del componente linfoide y presencia de abundantes hemosiderófagos.

En estómago, tres animales (12,5%) presentaron disminución del grosor de los pliegues gástricos. Catorce animales (58,3%) presentaron lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo.

En intestino delgado veintidos animales (91,6%) mostraron disminución del grosor de las vellosidades intestinales. En ocho animales (33,3%) se objetivó la presencia de ulceraciones en la mucosa y áreas hemorrágicas.

En intestino grueso, ocho animales (33,3%) presentaron ulceraciones y hemorragias.

En ovarios, diecinueve animales (82.6%) presentaron un gran descenso en el número de formaciones vesiculares y atrofia del estroma específico.

D) *OTROS*.

Veintitres animales (95,8%) mostraron una ocupación total de la médula ósea por tejido graso maduro, no observándose mielofibrosis.

Siete animales (29,1%) presentaron una disminución generalizada de grasa que afectaba a grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.

3.5.-RESULTADOS DE LA SERIE CON ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE LITIO PREVIA A LA ICT CON 912 cGy.

Las fichas individuales de los animales de experimentación empleados en esta etapa se exponen en el APARTADO 9.4. (fichas nº 1 al 50).

3.5.1.- OBSERVACIONES CLINICAS.

Todos los animales presentaron diarreas, del cuarto al décimo día, con heces de menor consistencia de lo normal y claramente más brillantes. Asimismo en el decimosegundo día postirradiación todas las heces observadas fueron de aspecto y consistencia normal.

También pudieron observarse dos fases estuporosas. La primera comprendió los días tercero y cuarto postirradiación y la segunda del decimosegundo al decimonoveno postirradiación.

3.5.2.- MORTALIDAD.

Durante el período de observación de treinta días murieron 27 animales, lo que representa una mortalidad del 54 % al cabo de dicho período.

Las muertes ocurrieron según la siguiente cronología:

- 13 animales murieron en el decimoprimer día postirradiación.
- 2 animales murieron en el decimosegundo día postirradiación.
- 5 animales murieron en el decimoquinto día postirradiación.
- 7 animales murieron en el decimosexto día postirradiación.

La representacion gráfica de la cronología de las muertes ocurridas de esta serie en función del tiempo

transcurrido postirradiación se presenta en el GRAFICO número 24.

La representación gráfica de la mortalidad acumulada de esta serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presenta en el GRAFICO número 25.

La representación gráfica de la mortalidad porcentual acumulada de esta serie en función del tiempo transcurrido postirradiación se presenta en el GRAFICO número 26.

3.5.3.- PARAMETROS SANGUINEOS.

Los resultados de las analíticas efectuadas se exponen en el APARTADO 9.1 Tablas 13, 14, 15, 16, 17 y 18 junto con los resultados de los cálculos estadísticos efectuados.

Respecto a la Serie Control, son significativamente más altas las medias para: LDH, AP, BUN, TSH e INS.

Son significativamente más bajas las medias para: CPK, IRON, RBC, T3, T4, T4L y ALD.

La varianza es significativamente más alta para: CA, CREA, GPT, IRON, LDH, AP, TRIG, BUN, PRO, RBC, HBi, HTC, WBC, SEG, LINF, CORT, T4L e INS.

La varianza es significativamente más baja para: CHOL, CPK, GOT, PO4, T3, T4 y ALD.

Los parámetros que son significativamente diferentes tanto para medias como para varianzas son los siguientes: CPK, IRON, LDH, AP, BUN, RBC, T3, T4, T4L, ALD e INS.

Los parámetros que no son significativamente diferentes ni para medias ni para varianzas son los siguientes: ALB, TBIL, GLU, CGT, K, NA, UA, LI, MONO y EOS.

3.5.4.- PESOS DE LOS ORGANOS.

Los resultados obtenidos en el pesaje de los órganos tras la disección de los animales de experimentación se exponen en el APARTADO 11.2 Tablas 9, 10, 11 y 12 junto con los resultados de los cálculos estadísticos efectuados.

Con respecto a la Serie Control, dos órganos presentan un aumento de peso que se traduce en una media significativamente más elevada y son Páncreas y Suprarrenales.

Los órganos que presentan una disminución de peso, lo que se traduce en una media significativemente más baja, son Tiroides, Glándulas salivares, Tráquea y Pulmones, Corazón, Estómago, Bazo, Hígado, Riñones, Utero y Vejiga.

Existe una dispersión de los datos con varianzas significativamente más elevadas para: Encéfalo, Hipófisis, Glándulas Lagrimales, Salivares, Timo, Estómago, Bazo, Hígado, Páncreas, Suprarrenales, Riñones, Utero, Vejiga y Ovarios. Por el contrario, existe un apuntamiento con varianza significativamente más baja para Tiroides, Táquea, Pulmones y Corazón.

Los órganos que presentan medias y varianzas significativamente distintos son: Glándulas salivares, Tiroides, Tráquea, Pulmones, Corazón, Estómago, Bazo, Hígado, Páncreas, Suprarrenales, Riñones, Utreo y Vejiga.

No son significativas las diferencia ni en cuanto a medias ni en cuanto a varianzas para: Femur.

3.5.5.- ALTERACIONES HISTOLOGICAS.

Las alteraciones aparecidas en esta serie se presentan en las FIGURAS 42 y 43. Se ha efectuado una separación entre los animales muertos durante el período de observación y los que sobrevivieron.

CUADRO DE ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LA SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ADMINISTRACION DE LITIO INTRAPERITONEAL Y POSTERIORMENTE A ICT (912 cGy). RATAS VIVAS.
(Solo se incluyen las alteraciones sufridas por más de una rata, se considera que un solo caso no es significativo).

UBICACION ORGANO		NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
	ENCEFA.	23	Ninguna	23	--
	HIPOFI.	23	Ninguna	23	--
	OJOS	23	Ninguna	23	--
CABEZA	GL. LA.	23	Ninguna	23	--
	GL. SA.	23	Ninguna	23	--
Y	TIROID.	23	Bastantes folículos vacios y tirocitos		
CUELLO			de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.	23	100%
	PARATI.	23	Ninguna	23	--
	TIMO	22	Disminución discredel componente linfoide.	22	100%
TORAX	CORAZ.	23	Ninguna.	23	--
	TRAPUL.	23	Congestión en vasos de los tabiques interalveolares. Pequeños y aislados focos de EA. Disminución del tejido linfoide de la submucosa bronquial.	13	56,5%
			Discretos focos de atelectasia y enfisema. Ligero grado de fibrosis en tabiques interalveolares. Nódulos linfoides de la submucosa bronquial conservados.	10	43,5%

FIGURA 42

UBICACION ORGANO	NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
	RIÑO. 23	Congestivo.	7	30,4%
	GL.SUP. 23	Ninguna.	23	--
	HIGADO 23	Congestión vascular: sinusoidal y de venas centrolobulillares.	9	39,1%
	PANCRE. 23	Ninguna.	23	--
	BAZO 23	Atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja. Presencia de más siderófagos que en condiciones normales.	16	69,5%
		Atrofia moderada del componente linfoide. Resto igual.	2	8,6%
	ESOFAG. 23	Ninguna.	23	--
	ESTOMA. 23	Lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo.	12	52,1%
ABDOMEN	I.DEL. 23	Disminución del espesor de las vellosidades.	23	100%
	I.GRUE. 23	Ninguna.	23	--
	OVARIOS 23	Descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.	18	78,3%
		Gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.	5	21,7%

FIGURA 43 (continuación)

UBICACION	ORGANO	NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
ABDOMEN					
	UTERO	23	Ninguna	23	--
	VAGINA	23	Ninguna	23	--
	VEJIGA	23	Ninguna	23	--
	HUESO	23	Deplección ligera del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No existe fibrosis reactiva	13	56,5%
OTROS	GRASA	23	Reducción de grasa generalizada que afecta a la grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.	2	8,6%

FIGURA 42 (continuación)

CUADRO DE ALTERACIONES HISTOLOGICAS SUFRIDAS POR LA SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ADMINISTRACION DE LITIO INTRAPERITONEAL Y POSTERIORMENTE A ICT (912 cGy). RATAS MUERTAS.
(Solo se incluyen las alteraciones sufridas por más de una rata, se considera que un solo caso no es significativo).

UBICACION ORGANO		NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
	ENCEFA.	26	Ninguna	26	--
	HIPOFI.	26	Ninguna	26	--
	OJOS	26	Ninguna	26	--
CABEZA	GL. LA.	26	Ninguna	26	--
	GL. SA.	26	Ninguna	26	--
	TIROID.	26	Bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular central.	9	34,6%
Y			Con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con cels. histiocitarias ocupando gran parte de las pseudo luces que deberían estar ocupadas por coloide.	17	65,3%
CUELLO	PARATI.	26	Infiltrado fibroso intersticial.	6	23%
	TIMO	26	Disminución discreta del componente linfoide.	16	61,5%
TORAX			Disminución intensa del componente linfoide.	7	26,9%
	CORAZ.	27	Ninguna	27	100%

FIGURA 43

UBICACION ORGANO	Nº TOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	Nº CASOS OBSERV.	%
TORAX	TRAPUL. 27	Con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de EA		
		Ausencia de tejido linfoide en submucosa bronquial. El bronquio aparece con áreas denudadas de mucosa. Existen focos de atelectasia y enfisema.	19	70,3%
		Focos aislados de EA y deplección intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial.	6	22,2%
ABDOMEN	RIÑO. 27	Congestivo.	22	81,4%
	GL.SUP. 27	Congestiva.	6	22,2%
	HIGADO 27	Congestión vascular de predominio centrolobulillar.	15	55,5%
		Congestión vascular y esteatosis de gota pequeña y mediana de predominio centrolobulillar.	10	37%
	PANCRE. 27	Ninguna.	27	--
	BAZO 27	Atrofia total del componente linfoide y abundantes histiocitos siderófagos.	20	74%
		Atrofia importante del componente linfoide y abundantes histiocitos siderófagos.	5	18,5%
	ESOFAG. 27	Ninguna.	27	--

FIGURA 43 (continuación)

UBICACION ORGANO	NºTOTAL ESTUDI.	TIPO DE ALTERACION	NºCASOS OBSERV.	%
ABDOMEN				
	ESTOMA. 27	Lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo que afectan a la zona gástrica proximal epidermizada. Erosiones sin reacción inflamatoria o con muy poca. Desaparición del infiltrado linfocitario de la lámina propia de mucosa y submucosa.	16	59,2%
		Erosiones en mucosa.	10	37%
	I.DEL. 27	Disminución dela mucosa de las vellosidades.	10	37%
		Presencia de ulceraciones.	12	44,4%
	I.GRUE. 27	Ulceraciones.	10	37%
	OVARIOS 27	Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.	26	96,2%
	UTERO 27	Ninguna	27	--
	VAGINA 27	Ninguna	27	--
	VEJIGA 27	Ninguna	27	--
OTROS				
	HUESO 27	Médula ósea totalmente ocupada por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.	27	100%
	GRASA 27	Disminución de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.	9	33,3%

FIGURA 43 (continuación)

1) RATAS VIVAS.

A) CABEZA Y CUELLO.

No se observó ninguna alteración a nivel de encéfalo, hipófisis, ojos, glándula lagrimal, glándula salivar y paratiroides.

En tiroides, todos los animales (23;100%) presentaron bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observó cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

B) TORAX.

Ningún animal presentó alteraciones a nivel cardíaco.

Todos los animales presentaron una discreta disminución del componente linfoide en timo.

En pulmones, trece animales (56,5%) presentaron congestión en vasos de los tabiques interalveolares, focos pequeños y aislados de edema agudo y diminución del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

También en pulmones, se observó que diez animales (43,5%) presentaban discretos focos de atelectasia y enfisema, ligero grado de fibrosis en tabiques interalveolares y conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

C) ABDOMEN.

No se observó ninguna alteración a nivel de esófago, glándula suprarrenal, páncreas, intestino grueso, útero, vagina y vejiga.

Siete animales (30,4%) presentaron congestión a nivel renal.

En hígado, nueve animales (39,1%) presentaron congestión vascular: sinusoidal y de venas centrolobulillares.

En bazo, dieciseis animales (69,5%) presentaron atrofia ligera del componente linfoide, congestión de la pulpa roja y presencia de mayor número de siderófagos que en condiciones normales. Dos animales (8,6%) presentaron atrofia moderada del componente linfoide, congestión de la pulpa roja y asimismo mayor número de siderófagos.

En estómago, doce animales (52,1%) presentaron lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano con pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo.

Todos los animales (23.;100%) presentaron una disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

En ovarios, en dieciocho animales (78,3%) se observó un descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico. Cinco animales (21,7%) presentaban una gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

D) OTROS.

Trece animales (56,5%) presentaban una ligera deplección del tejido hematopoyético de médula ósea que se sustituía por tejido graso maduro. No se observó fibrosis reactiva (mielofibrosis).

Dos animales (8,6%) presentaban una reducción generalizada de grasa que afectaba a la grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.

2) RATAS MUERTAS.

A) CABEZA Y CUELLO.

No se observó ninguna alteración a nivel de encéfalo, hipófisis, ojos, glándula lagrimal y glándula salivar.

En tiroides, nueve animales (34,6%) presentaban

bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observó cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular central. Por otra parte, diecisiete animales (65,3%) tenían áreas de gran atrofia del epitelio folicular col células histiocitarias ocupando gran parte de las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide (FIGURAS 44 y 45).

Se observó infiltrado fibroso intersticial en las paratiroides de seis animales (23%).

B) TORAX.

Ningún animal presentó alteraciones a nivel del corazón.

Se observó una ligera disminución del componente linfoide tímico en dieciseis animales (61,5%) y en siete animales (26,9%) dicha disminución fué intensa.

Diecinueve animales (70,3%), en pulmón, presentaron fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares, abundandes focos de edema agudo que ocupaban gran parte del parénquima, ausencia de tejido linfoide en submucosa bronquial, el bronquio aparecía con áreas denudadas de mucosa y se observó la existencia de focos de atelectasia y enfisema. Seis animales (22%) presentaban focos aislados de edema agudo y deplección intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial.

C) ABDOMEN.

No se observaron alteraciones a nivel de esófago, páncreas, útero, vagina y vejiga.

Veintidos animales (81,4%) presentaron congestión a nivel renal.

Seis animales (22,2%) presentaron congestión en

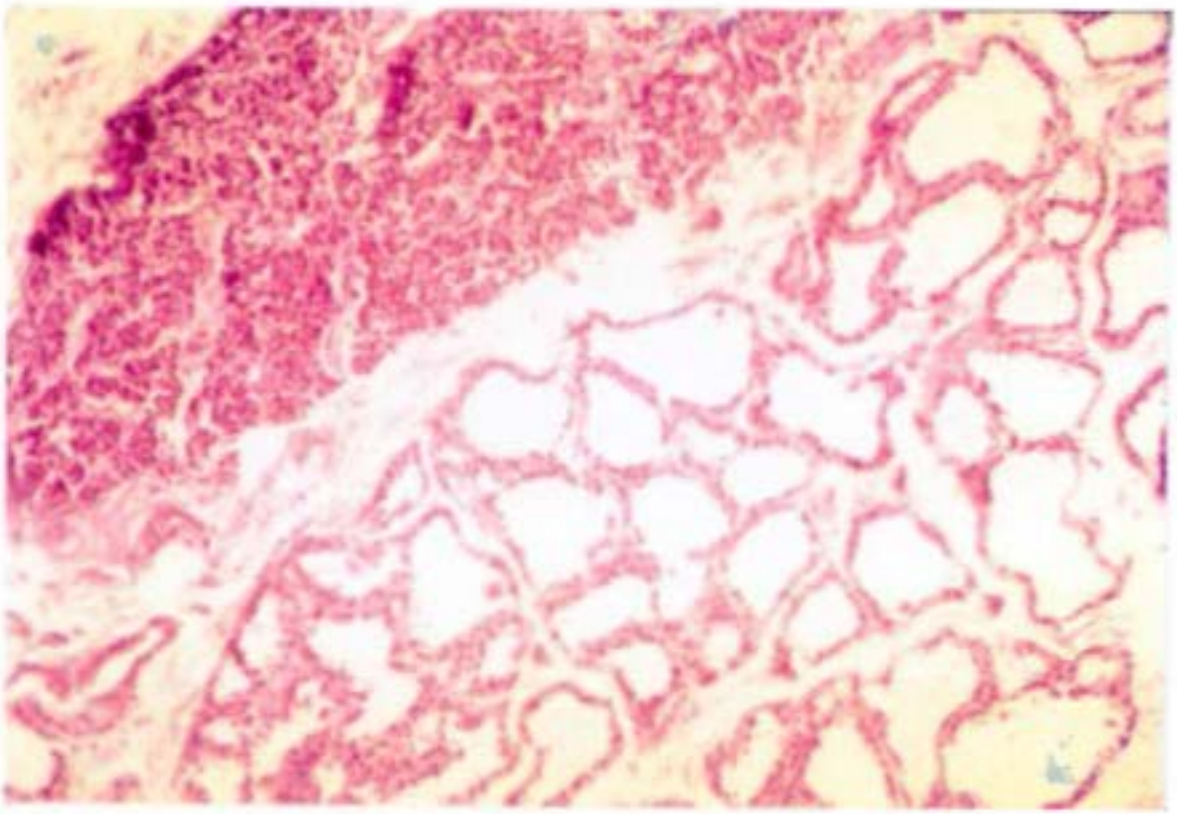


FIGURA 44. Se muestra un área de parénquima tiroideo con folículos totalmente vacíos de contenido coloide y con membranas basales retraidas. H. y E. x 400. Pertenece al animal nº 14 de la Serie con administracíon de Litio previa a la ICT con 912 cGy.

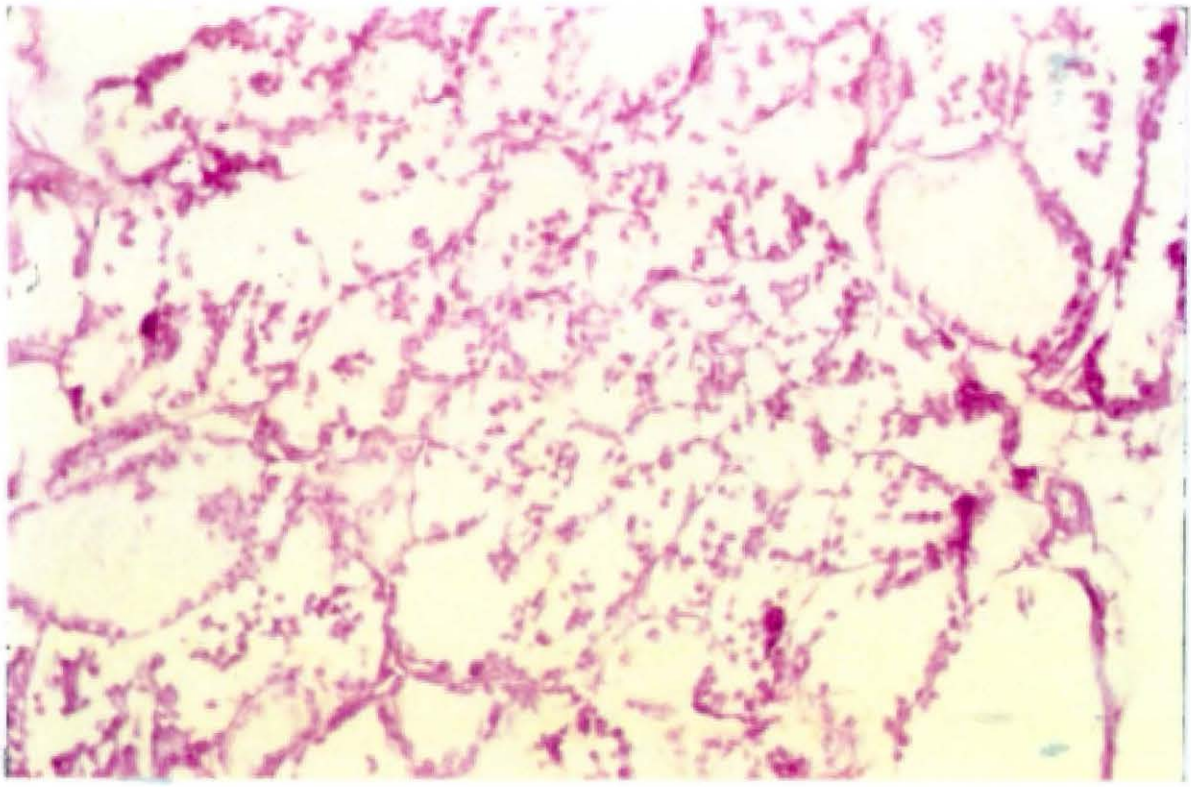


FIGURA 45. Nuevo ejemplo de desvitalización tiroidea. Los folículos están vacíos de contenido coloide, son muy irregulares en su tamaño y forma y muestran un epitelio folicular que se descama y atrofia. H. y E. x 400. Pertenece al animal nº 45 de la Serie con administración intraperitoneal de Litio previa a la ICT con 912 cGy.

glándulas suprarrenales.

En hígado, quince animales (55,5%) presentaron congestión vascular de predominio centrolobulillar. Diez animales (37%) tenían congestión vascular y esteatosis de gota pequeña y mediana de predominio centrolobulillar.

Veinte animales (74%) presentaron atrofia total del componente linfoide esplénico y presencia de abundantes histiocitos siderófagos. Cinco animales (18,5%) tenían atrofia importante del componente linfoide y presencia de mayor cantidad de lo normal de histiocitos siderófagos (FIGURA 46).

En estómago, dieciseis animales (59,2%) presentaban lesiones papilomatosas hiperqueratósicas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo que estaban situadas en la zona gástrica proximal epidermizada. Además el infiltrado linfocitario de la lámina propia de mucosa y submucosa había desaparecido. Diez animales (37%) presentaron erosiones en mucosa (FIGURA 47).

Diez animales (37%) presentaron disminución de la mucosa de las vellosidades intestinales, mientras que en doce animales se objetivó la presencia de ulceraciones y hemorragias en la mucosa.

En intestino grueso diez animales (37%) presentaban áreas hemorrágicas por ulceraciones en la mucosa.

En ovarios, veintiseis animales (96,2%) presentaron gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

D) OTROS.

Veintisiete animales (100%) presentaron la médula ósea totalmente, o casi totalmente, infiltrada por tejido graso maduro sin que se observara fibrosis reactiva (FIGURAS 48 y 49).

Nueve animales (33,3%) tenían una disminución

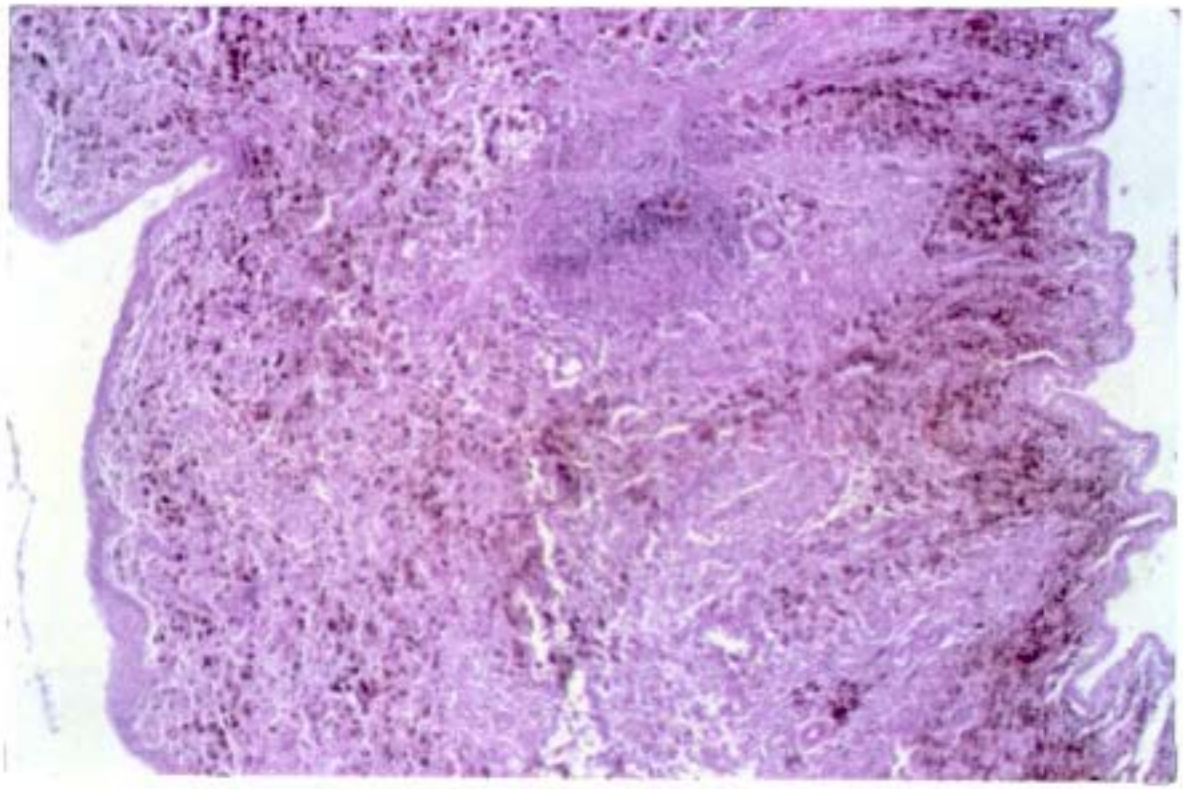


FIGURA 46. Imagen microscópica de bazo de rata perteneciente a la Serie con administración intraperitoneal de Litio previa a la ICT con 912 cGy. Se observa la práctica desaparición del componente linfoide y la gran riqueza de histiocitos cargados de pigmento hemático (hemosiderina). H. y E. x 200. Pertenece al animal nº 44 de la Serie arriba mencionada.

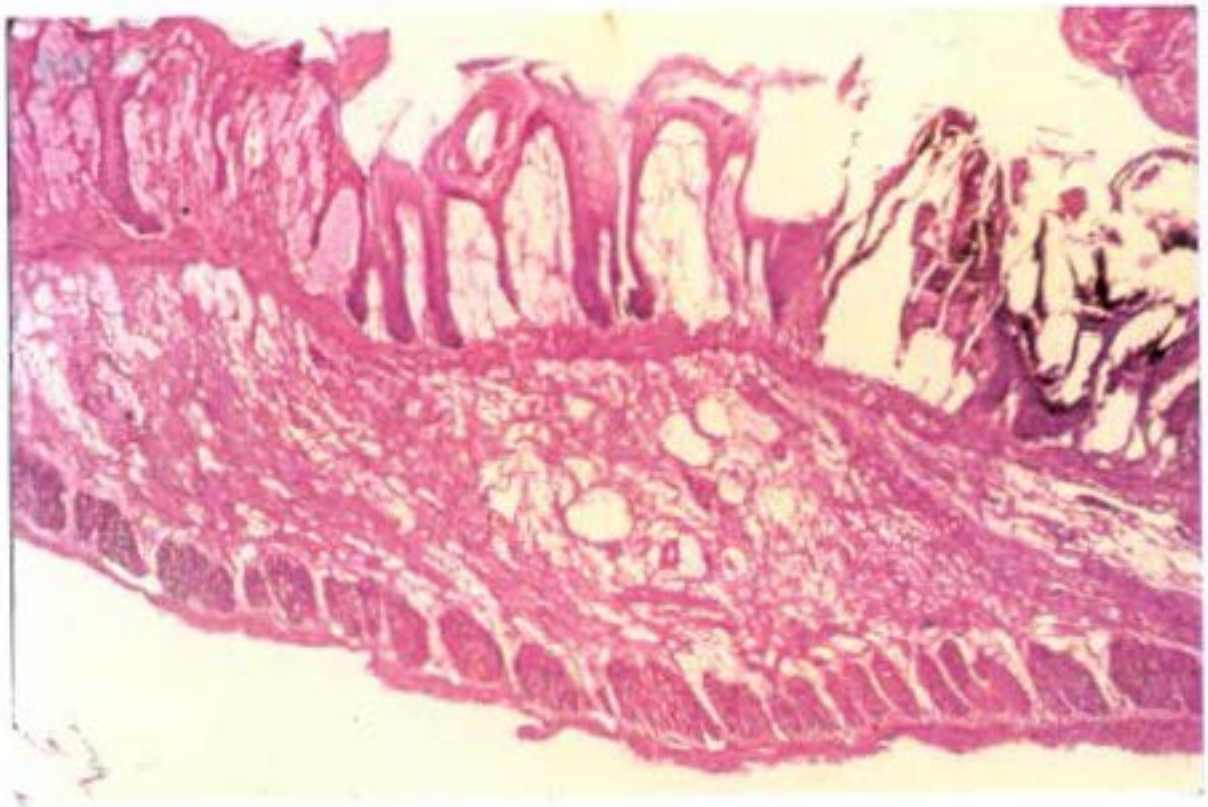


FIGURA 47. Imagen microscópica de un área de lesión papilomatosa gástrica cuyas características ya se han definido. En este caso, además, se aprecia un acúmulo de pigmento hemático que correspondía al centro de la lesión. No se observaron ulceraciones a nivel de estas lesiones. H. y E. x 250. Pertenece al animal nº 38 de la Serie con administración intraperitoneal de Litio previa a la ICT con 912 cGy.

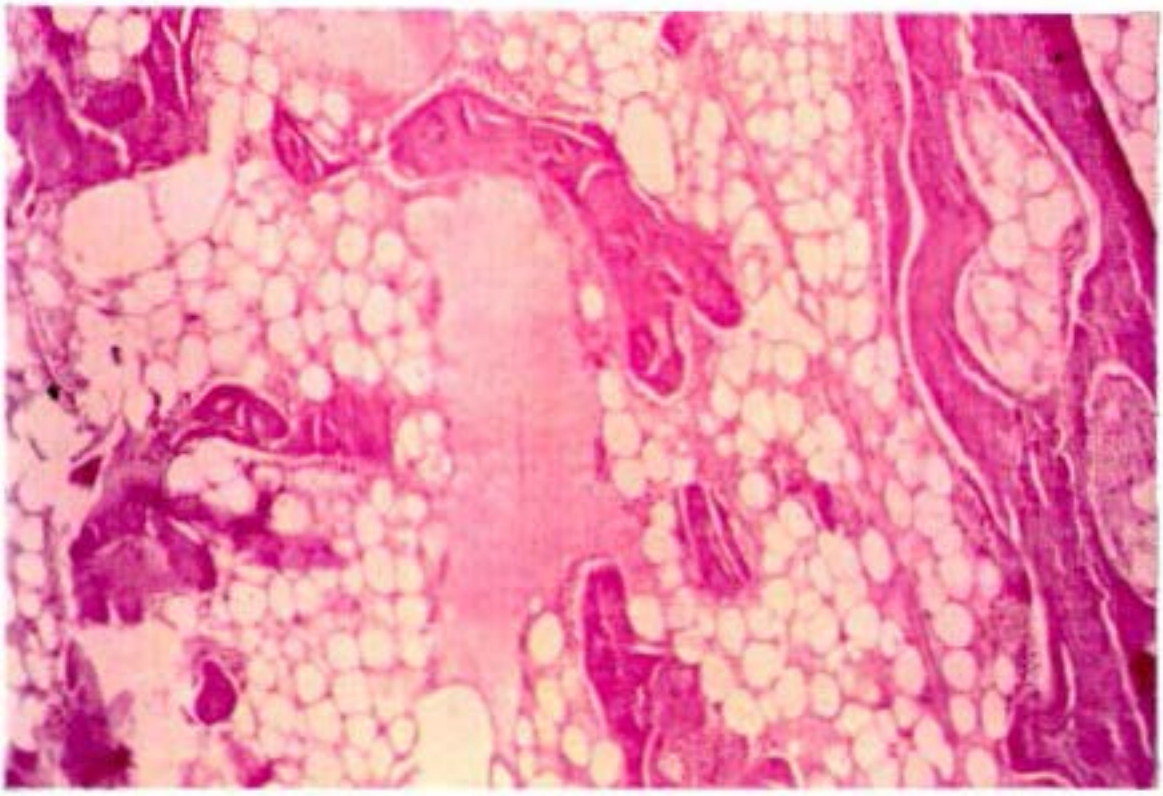


FIGURA 48.

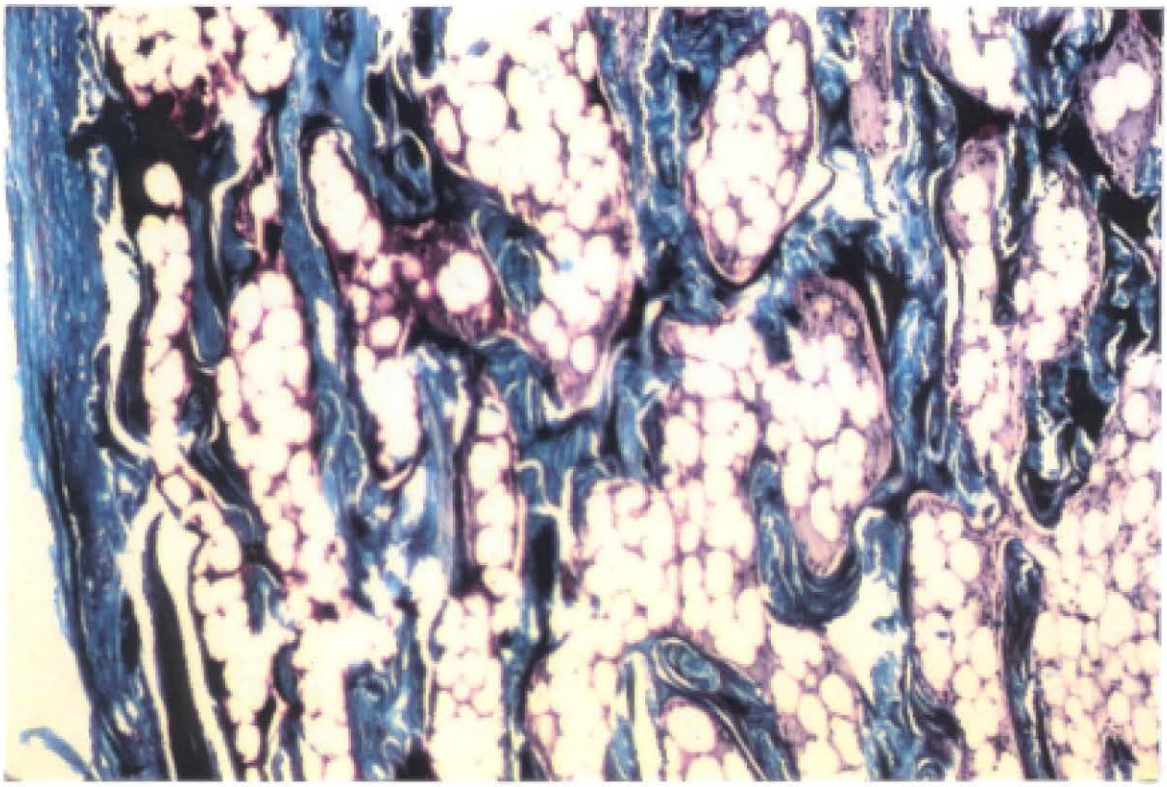


FIGURA 49.

FIGURAS 48 y 49. Imágenes microscópicas de médula ósea hematopoyética. Muestran deplección subtotal/total de elementos de la hematopoyesis y sustitución por tejido graso. Las trabéculas óseas pueden ser escasas y especialmente delgadas, lo que puede ser achacable a osteoporosis y rarefacción ósea. No se observa respuesta fibrosa. HEMATOXILINA Y EOSINA x 250, MASSON x 250. Pertenecen respectivamente a los animales números 26 y 30 de la Serie con administración intraperitoneal de Litio previa a la ICT con 912 cGy.

generalizada de la grasa que afectó a grasa periovárica, del mesoperitonéo, del eje mesentérico y peripancreática.

3.6.-RESULTADOS COMPARATIVOS DE AMBAS SERIES.

(ICT versus Li+ICT).

Debido a que se pretende valorar la efectividad del litio como radioprotector se efectúa la comparación de la Serie con administración intraperitoneal de litio previa a la ICT versus la Serie sometida unicamente a ICT.

3.6.1.-OBSERVACIONES CLINICAS.

La semiología obtenida en ambas Series estudiadas ha sido similar, tanto en los signos observados como en la cronología de su aparición.

3.6.2.-MORTALIDAD.

La representación gráfica comparativa de la cronología de las muertes en función del tiempo transcurrido postirradiación se presenta en el GRAFICO 27 y la de la mortalidad acumulada en el GRAFICO 28.

Se ha efectuado un estudio comparativo entre la curva de mortalidad de la Serie sometida a ICT con 912 cGy y la curva de mortalidad de la Serie sometida a ICT con 912 cGy posteriormente a la administración de una dosis única de 162 mg/Kg de peso de Litio intraperitoneal.

Ambas curvas se han representado mediante el método de Kaplan-Meyer (514) y el estudio comparativo se ha efectuado usando el Test de Log-Rank (515).

Se han llevado a cabo ambos procesos mediante el uso del programa informático estadístico SAS (516). Tanto las representaciónes gráficas de la mortalidad de las dos series

como los resultados obtenidos se exponen en el APENDICE I, Apartado 2.

De dicho resultado, $p > 0.8003$, se deduce que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de mortalidad de ambas series.

Además se ha efectuado una comparación entre la mortalidad absoluta presentada en cada una de las dos series mediante una prueba de Chi Cuadrado. El resultado obtenido fué que, para una alfa igual a 0.025, p fué >0.05, por lo que tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cifras de mortalidad absoluta entre las dos series estudiadas.

3.6.3.-PARAMETROS SANGUINEOS.

Respecto a la serie sometida a ICT con 912 cGy, son significativamente más altas las medias para: GPT, IRON, AP, LINF y TSH.

Son significativamente más bajas las medias para: GOT, LDH, SEG, T3, T4 y T4L.

La varianza es significativamente más alta para: GPT, AP NA, TRIG, BUN, PRO y RBC.

La varianza es significativamente más baja para: CHOL, CPK, GLU, GOT, IRON, LDH, PO4, K, UA, HBi, HTC, WBC, SEG, LINF, T3, T4, T4L, TSH y ALD.

Los parámetros que son significativamente diferentes tanto para medias como para varianzas son los siguientes: GOT, GPT, IRON, LDH, AP, T3, T4, T4L, SEG y LINF.

Los parámetros que no son significativamente diferentes ni para medias ni para varianzas son los siguientes: ALB, TBIL, CA, CREA, LI, MON, EOS, CORT e INS.

3.6.4.-PESAJE DE LOS ORGANOS.

Respecto a la Serie de animales sometidos a ICT con 912 cGy, dos órganos presentan una disminución de peso que se traduce en una media significativemente más baja y son Tiroides y Glándulas salivares.

Existe una dispersión de los datos con varianzas significativamente más elevadas para: Encéfalo, Hipófisis y Corazón. Por el contrario, existe un apuntamiento con varianza significativamente más baja para Glándulas salivares, Tiroides, Timo, Táquea y Pulmones, Estómago, Bazo, Páncreas y Riñones.

Los órganos que presentan medias y varianzas significativamente distintos son: Glándulas salivares y Tiroides.

No son significativas las diferencia ni en cuanto a medias ni en cuanto a varianzas para: Glándulas lacrimales, Hígado, Glándulas suprarrenales, Ovarios, Femur, Utero y Vejiga.

3.6.5.-ALTERACIONES HISTOLOGICAS.

1) RATAS VIVAS.

A) CABEZA Y CUELLO.

En ninguno de los animales de las dos series se objetivaron alteraciones valorables a nivel de Encéfalo, Hipófisis, Ojos, Glándulas salivares, Glándulas lacrimales y Paratiroides, por lo tanto no existen en estos órganos diferencias estadísticamente significativas entre las dos series.

Existe una mayor afectación tiroidea, estadísticamente significativa, en la Serie con administración de litio intraperitoneal (100% de animales frente al 26,9%).

B) TORAX.

En ningún animal de las dos Series se objetivaron alteraciones valorables a nivel de corazón ni de esófago, por lo que no existe diferencia significativa en lo que a estos órganos se refiere.

En el Timo, la Serie con administración de Litio presenta un 8% más de casos con disminución discreta del componente linfoide pero dicha diferencia no es estadisticamente significativa.

En pulmón es estadisticamente significativo el mayor número de animales que presentan focos pequeños y aislados de edema agudo y congestión en los vasos de los tabiques interalveolares con respecto a la Serie sin administración de litio.

C) ABDOMEN.

No se objetivaron alteraciones en ningún animal de las dos Series en Suprarrenales, Páncreas, Intestino grueso, Utero, Vagina y Vejiga, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a estos órganos.

En riñones existe un aumento estadísticamente significativo de congestión a favor de la Serie con administración de litio.

Asimismo, en hígado, un número significativemente mayor de animales presentaron congestión vascular: sinusoidal y de venas centrolobulillares, a favor de la Serie con administración de litio.

En bazo, por una parte existe un número significativamente mayor de animales que presentan atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja a favor de la Serie con administración de litio y por otra parte existe un número significativamente menor de animales en dicha

serie que presenten una atrofia mayor del componente linfoide.

En estómago existe un 9.8% más de animales, en la Serie con administración de litio, en los que se observó la presencia de lesiones papilomatosas, hiperqueratósicas, del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo. Dichas lesiones nunca afectaban a la zona glandular gástrica. Sin embargo esta diferencia a favor de la Serie con administración de litio no fué estadísticamente significativa.

Todos los animales de las dos Series presentaron disminución del grosor de las vellosidades en intestino delgado por lo que tampoco existen diferencias significativas en este sentido.

En ovarios, por una parte existe un aumento significativo en el número de animales que presentaban descenso de la celularidad de la capa granulosa de las formaciones foliculares, de su número y atrofia del estroma específico a favor de la Serie con administración de litio, y; por otra parte, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de animales que presentaron una disminución mucho más acusada del número de formaciones foliculares y una mayor atrofia del estroma específico. En este caso la Serie con administración de litio presentaba un 9% menos de casos afectos.

D) OTROS.

En cuanto a la médula ósea, existe un predominio estadísticamente significativo a favor de la Serie con administración de litio, en cuanto al número de casos que presentaron una ligera deplección del tejido hematopoyético. Sin embargo existe una disminución estadísticamente significativa en la misma Serie del número de casos en que la afectación del tejido hematopoyético era más importante y en los que solo se observaban focos aislados del mismo.

En todos los animales afectos de ambas Series el tejido hematopoyético se sustituía por tejido adiposo maduro y en ningún caso se observó la existencia de fibrosis reactiva.

Asimismo existe una diferencia estadísticamente significativa, a favor de la Serie con administración de litio, en cuanto al número de animales en los que se observó una reducción generalizada del tejido adiposo que afectaba a la grasa periovárica, peripancreática, del mesoperitoneo y del eje mesentérico.

2) RATAS MUERTAS.

A) CABEZA Y CUELLO.

En ninguno de los animales de las dos series se objetivaron alteraciones valorables a nivel de Encéfalo, Hipófisis, Ojos, Glándulas salivares y Glándulas lacrimales, por lo tanto no existen en estos órganos diferencias estadísticamente significativas entre las dos series.

Existe un aumento estadísticamente significativo, a favor de la Serie con administración de litio, tanto en lo que se refiere al número de animales con alteraciones en tiroides, como en la naturaleza de dichas alteraciones, siendo de mayor importancia las presentadas por los animales de la Serie con administración de litio.

Asimismo, en paratiroides, también existe un aumento estadísticamente significativo de animales que presentaron un infiltrado fibroso intersticial a dicho nivel.

B) TORAX.

En ningún animal de las dos Series se objetivaron altaraciones valorables a nivel de corazón ni de esófago, por lo que no existe diferencia significativa en lo que a estos órganos se refiere.

En timo existe, por una parte un aumento

estadísticamente significativo, a favor de la Serie con administración de litio, en cuanto al número de animales que presentan una disminución discreta del componente linfoide y, por otra parte una disminución estadísticamente significativa, a favor de la misma Serie, en cuanto al número de animales que presentan una atrofia intensa del componente linfoide.

En pulmones existe una disminución estadísticamente significativa, a favor de la Serie con administración de litio, del número de animales que presentaron focos pequeños y aislados de adema agudo, refuerzo de tabiques interalveolares y deplección intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial. Por otra parte existe un aumento estadísticamente significativo, a favor de la misma Serie, en cuanto al número de animales que presentaron abundantes focos de edema agudo que ocupaban gran parte del parénquima, fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares, focos de atelectasia y enfisema, zonas denudadas de la mucosa bronquial y ausencia de tejido linfoide en la submucosa bronquial.

C) ABDOMEN.

No se objetivaron alteraciones en ningún animal de las dos Series en Páncreas, Utero, Vagina y Vejiga, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a estos órganos.

En riñones y suprarrenales existe un aumento estadísticamente significativo, a favor de la Serie con administración de litio, en cuanto al número de animales que presentaron congestión.

En hígado por una parte, existe un aumento no estadísticamente significativo, a favor de la Serie con administración de litio, del número de animales que presentaron congestión vascular de predominio centrolobulillar y, por otra parte un aumento estadísticamente significativo, en favor de la misma serie, en cuanto a la presentación de congestión vascular

asociada con esteatosis de gota pequeña y mediana de predominio centrolobulillar.

En bazo existe una disminución significativa, a favor de la Serie con administración de litio, en cuanto a la presentación de atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja. Otro tanto ocurre con la presentación de atrofia subtotal de la pulpa roja y presencia de abundantes histiocitos siderófagos. En cambio, existe un aumento estadísticamente significativo, a favor de la misma Serie en cuanto a la presentación de casos de atrofia total del componente linfoide y presencia de gran número de histiocitos siderófagos.

En estómago existe un aumento no significativo, en favor de la Serie con administración de litio, en cuanto a la presentación de lesiones hiperqueratósicas, papilomatosas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo que afectan a la zona proximal epidermizada y que se acompañan de desaparición del infiltrado linfoide de la lámina propia de mucosa y submucosa.

Es estadísticamente significativo, en favor de la misma Serie, el aumento de presentación de erosiones gástricas.

En intestino delgado es significativamente menor el porcentaje de presentación de la disminución del grosor de las vellosidades. No existe diferencia significativa, en cambio, en cuanto al porcentaje de aparición de ulceraciones y focos hemorrágicos.

No existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos Series en cuanto a la presentación de ulceraciones y focos hemorrágicos en intestino grueso.

Tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa, a pesar de que es un 13.6% mayor en la Serie con administración de litio, en cuanto al porcentaje de presentación

en Ovarios de un gran descenso en el número de formaciones foliculares y gran atrofia del estroma específico.

Lo mismo ocurre en cuanto al hallazgo de la Médula ósea totalmente ocupada por tejido graso maduro, aunque en este caso la presentación sea un 4.2% mayor en la Serie con administración de litio.

De la misma manera, también es un 4.2% mayor en la Serie con administración de litio, la presentacíon de disminición generalizada del tejido adiposo afectando a grasa periovárica, del mesoperitoneo, peripancreática y del eje mesentérico, pero tampoco en este caso la diferencia entre las dos Series es estadísticamente significativa.

4.- DISCUSION

4.-DISCUSION 259

4.1.-CALCULO DE LA DOSIS LETAL 50/30 261

4.2.-ALTERACIONES SUFRIDAS EN AMBAS SERIES TRAS LA ICT 262

4.2.1.GENERALIDADES 262
4.2.2.CLINICA 263
4.2.3.MORTALIDAD 266
4.2.4.SISTEMA NERVIOSO Y APARATO DE LA VISION 266
4.2.5.APARATO RESPIRATORIO 269
4.2.6.APARATO CIRCULATORIO 274
4.2.7.APARATO DIGESTIVO Y ORGANOS ANEJOS 276
4.2.8.SISTEMA GENITOURINARIO 287
4.2.9.SISTEMA LINFOHEMATOPOYETICO Y HEMATOLOGIA 293
4.2.10.GLANDULAS ENDOCRINAS Y METABOLISMO 302

4.- DISCUSION.

4.1.- CALCULO DE LA DOSIS LETAL 50/30.

La dosis de 900 cGy en ICT que según autores como Travis en 1979 (10), debería corresponder a la DL 50/30, ha resultado, para nuestras condiciones de trabajo, corresponder a la DL 10/30, lo que en principio corrobora los resultados obtenidos por Martín en 1990 (452). Sin embargo en una experiencia realizada por Scheving y cols. en 1988 (517), en la que se sometío a ICT a ratas machos de la rama CD2F1 administrando una dosis de 865 cGy, se definió dicha dosis como la DL 45/30 para sus condiciones de trabajo.

Bacq y Alexander en 1963 (518), después de efectuar una recopilación de distintos trabajos presentan como DL 50/30 para la rata la dosis de 665 cGy (entre 590 y 970 cGy).

La justificación de estas diferencias de resultados entre distintos investigadores hay que buscarla en la metodología del trabajo, la calidad de la radiación, el fraccionamiento de la misma, la diferencia de radiosensibilidad originada por la raza, el peso, la edad y la propia diferencia de sensibilidad entre cada uno de los animales de la misma raza y de la misma estirpe por muy homogéneas que estas sean.

Como voces más autorizadas que las nuestras han

expresado repetidamente desde el inicio de las investigaciones radiobiológicas, pensamos que es como mínimo presuntuoso intentar cuantificar y especificar el valor de la DL 50/30 para una especie debido a que, aunque deban considerarse unos valores promedio de la misma, la gran cantidad de factores que pueden influenciar la sensibilidad a las radiaciones ionizantes nos permite unicamente definir un valor aproximado a dicha DL 50/30 valiéndonos de sofisticados métodos de cálculo y especificando muy claramente que el valor hallado solo es válido para unas condiciones puntuales de experimentación.

Esto es lo que, como paso previo al trabajo investigador "per se" ha requerido la realización de esta Tesis y al valor de la Dosis Letal 50/30 calculada (912 cGy), que se ha demostrado en cuanto a sus efectos no significativamente distinta de la Dosis Letal 50/30 ideal (que sería la que causaría la muerte del 50% de los animales de experimentación al cabo de 30 días de observación), lo consideramos unicamente válido para nuestras condiciones de experimentación.

4.2.- ALTERACIONES SUFRIDAS TRAS LA ICT EN AMBAS SERIES.

4.2.1.- GENERALIDADES.

La dosis de radiación administrada a las dos Series problema de este estudio se encuentra por encima de los límite inferior de dosis fijado en mamíferos por Travis en 1979

(10) para la aparición del Síndrome de la médula ósea, comprendidos entre los 100 y los 1.000 cGy, y está comprendida cerca del límite inferior del intérvalo de dosis en el que, según la misma autora, se presenta el Síndrome gastrointestinal (fundamentalmente a causa del intestino delgado) y que son desde 1.000 hasta 10.000 cGy. En principio, pues, sería lógico suponer que las alteraciones que nos encontraríamos en los animales de experimentación tanto a nivel clínico, como analítico y anatomopatológico se deberían predominantemente a estos dos Síndromes.

4.2.2.- CLINICA.

La etapa prodrómica definida por dicha autora para los primeros días comprende síntomas como náuseas, vómitos y diarreas. En nuestro caso no han podido constatarse los dos primeros síntomas en ninguna de las dos Series sometidas a ICT con 912 cGy. Sin embargo en otros animales como el hurón, según observaron Tuor y cols. en 1988 (519), e inclusive en humanos, como describen varios autores, como por ejemplo Anno y cols. en 1989 (520), se observa vómito para dosis menores que las empleadas en nuestro estudio.

La semiología encontrada, por lo tanto, ha sido escasa aunque presentada por todos los animales de experimentación. Todos ellos presentaron una fase de estupor y letargo entre los días tercero y quinto postirradiación. Este

hallazgo no concuerda con los resultados obtenidos por Martín en 1990 (452) con ratas Wistar sometidas a ICT con 900 cGy. En su experiencia solo presentaban dicha fase estuporosa un 55% de los animales de experimentación. Esto puede ser debido a que, por una parte, en su experiencia se objetivó que dicha dosis de irradiación representaba unicamente la DL 10/30, extremo que se ha confirmado para nuestras condiciones de trabajo, y por otra parte a que en nuestras Series la dosis administrada ha sido lo suficientemente elevada para no ser estadísticamente distinta a la DL 50/30 ideal para nuestras condiciones de trabajo.

En cambio nuestros hallazgos concuerdan con lo expresado por Zeleny en 1956 (521) y Arbit en 1964 (522), en el sentido de que se encuentran alteraciones de la conducta en roedores después de efectuar una irradiación holocraneal con 200 cGy y que estas alteraciones son fundamentalmente de tipo inhibitorio.

También se observó en todos los animales de experimentación la presentación de un cuadro diarréico entre el cuarto y el décimo días postirradiación. Las heces eran pastosas y no tuvieron en ningún momento consistencia líquida. Su aspecto era brillante, esteatorréico, y no fueron observados cambios apreciables en su coloración.

No se observaron alteraciones destacables hasta que, todos los animales supervivientes, presentaron una nueva

fase de estupor y letargo entre el decimotercer y el vigésimo días postirradiación. Esta observación tampoco concuerda con los resultados de la Serie irradiada por Martín en 1990 (452), en que solo se observó en un 55% de los animales, probablemente por las mismas razones expuestas con anterioridad.

No se observó la existencia de catarata clinicamente manifiesta an ningún animal al final del período de observación. Esto no es de extrañar, a pesar que las dosis administradas justificarían su aparición, si se tiene en cuenta que para su aparición se requiere un período de observación considerablemente mayor (aproximadamente a los cuatro meses postirradiación) al de nuestro estudio como han demostrado entre otros Beebe en 1962 (523) y Holsclaw y cols. en 1989 (524).

No hemos observado diferencia alguna en cuanto a la clínica presentada por los animales de experimentación en las dos Series estudiadas y no existe, por lo tanto, diferencia atribuible a la administración de litio.

Como hemos afirmado anteriormente la semiología obtenida en los animales de experimentación, a pesar de su uniformidad, ha sido pobre por lo que consideramos que no se trata de un animal de experimentación idóneo para valorar efectos clínicos del Sindrome de Irradiación corporal total. Dicha afirmación concuerda con los resultados obtenidos por Martín en 1990 (452).

4.2.3.- MORTALIDAD.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cronología de las muertes (a pesar de que en la Serie con administración de litio se inicien posteriormente). Tampoco en lo que a número de animales muertos por Serie se refiere (aunque en la Serie con administración de litio el número sea mayor). En definitiva, la evolución de las curvas de mortalidad de cada una de las dos Series estudiadas no es significativamente distinta,no pudiendose hablar, pués de efecto radioprotector del litio en lo que a supervivencia se refiere.

4.2.4.- SISTEMA NERVIOSO Y APARATO DE LA VISION.

1)ENCEFALO.

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la Serie control en cuanto al peso del órgano tanto en la Serie sometida a ICT como en la Serie con administración intraperitoneal de litio previa a la ICT.

Tampoco se ha encontrado la existencia de lesiones histológicas a dicho nivel en ninguna de las dos Series valoradas.

Nuestros resultados concuerdan con los de diversos autores como Zeman y cols. en 1971 (525) y Van Der Kogel en 1980

(526) que describen la inexistencia de alteraciones en las estructuras nerviosas con rangos de dosis similares a los utilizados en nuestra experiencia debido a su relativamente baja radiosensibilidad.

No podemos por otra parte confirmar la presencia de edema cerebral como afirman Tiller-Borcich y cols. en 1987 (527), Fike y cols. en 1988 (528) y Martín en 1990 (452) por no disponer de observaciones mediante microscopía electrónica, que lo hacen más valorable.

Debe considerarse que las alteraciones neurológicas a este nivel tras la ICT no se manifiestan unicamente por síntomas estructurales objetivables sino que como manifiestan Zeleny en 1956 (521) y Arbit en 1964 (522) pueden deducirse por la existencia de procesos psíquicos de tipo inhibidor. Ello podría justificar las fases de letargo y estupor que de manera generalizada presentaron los animales de experimentación en nuestro estudio.

Calvo y cols. en 1986 (529) comunicaron la aparición de alteraciones en los plexos coroideos debidas a vacuolización o lisis parcial del citoplasma celular tras efectuar irradiación cerebral en ratas mediante Rayos X. Por una parte dicha aparición se observó al cabo de muchas semanas de observación y por otra las dosis administradas fueron

considerablemente mayores (entre 5 y 25 Gy) a las administradas en esta experiencia.

Debido a la inexistencia de alteraciones en las dos Series no podemos evaluar el posible efecto radioprotector del litio a dicho nivel.

2)OJOS.

No se han encontrado alteraciones en ninguna de las dos Series a nivel de dicho órgano tras el período de observación clínica y el estudio histológico.

Este resultado concuerda con la amplia bilbiografía existente sobre el tema en la que se afirma que para dosis como la empleada en nuestra experiencia el tiempo de aparición de cataratas es considerablemente superior al de nuestra observación (aproximadamente cuatro meses) en animales de experimentación, por ejemplo el trabajo de Hoslsclaw y cols en 1989 (524). Hall en 1972 (530) especifica que, en humanos, la dosis mínima requerida para producir una catarata es de 2 Gy en una única exposición

Debido a la inexisistencia de alteraciones en las dos Series no podemos evaluar la eficacia del litio como radioprotector a este nivel.

3)GLANDULAS LACRIMALES.

Existen trabajos como el de Cogan y cols. en 1955

(531) y el de Stephens y cols. en 1988 (532) sobre este particular. En el primero se decribe una reducción en el 50% del tamaño glandular en conejos tras irradiación con una dosis única de 3.800 rads de Rayos X. En el segundo se encuentra una atrofia que se acompaña de pérdida de peso, que es detectable a partir del segundo día postirradiación, en monos rhesus sometidos a irradiación con rangos de dosis variables entre los 2.5 y los 20 Gy.

En nuestro estudio no se han encontrado alteraciones histológicas en ninguna de las dos Series a nivel de dicho órgano tras el período de observación clínica y el estudio histológico. Ello podría ser debido a que los animales fueron sometidos a una dosis considerablemente menor de radiación y, en segundo lugar a que el período de observación de 30 días podría ser suficiente para la reparación de las posibles lesiones producidas que, logicamente, deberían tener una mucho menor magnitud que en las experiencias mencionadas anteriormente. Como único hallazgo destacable se observa, en ambas Series, una dispersión de datos en cuanto al peso del órgano ya que, sin ser significativamente distintas las medias, existe una elevación significativa de las varianzas respecto a la Serie control.

4.2.5.- APARATO RESPIRATORIO.

1)TRAQUEA Y PULMUNONES.

Se conoce que las neumonitis radioinducidas son una de las complicaciones más severas y decisivas en la resolución final del Síndrome de Irradiación Corporal Total como mencionan entre otros Ahmed y cols. en 1986 (533) y Molls y cols. también en 1986 (534). La neumonitis se resuelve produciéndose, tras un período de tiempo aproximado de seis meses, una fibrosis del tejido pulmonar irradiado, como recuerdan Penney y cols. en 1985 (535).

Kwock y cols. en un estudio realizado en 1987 (536), donde se valora el efecto de la radiación ionizante en los vasos pulmonares de ratas destacan que aún en animales en que no se encuentran alteraciones histológicas, se presentan alteraciones funcionales importantes.

Fariña, en 1975 (537), destacó que las lesiones pulmonares se establecen sin que exista predominio alguno de alguna/s zona/s del parénquima sobre las demás, siempre que la irradiación se efectué de manera uniforme. Otra conclusión interesante fué que, a pesar de utilizar un rango de dosis entre los 20 y los 40 Gy, no se observaron lesiones generalizadas en todo el parénquima persistiendo zonas con estructuras habituales, tanto en observación con microscopía óptica como electrónica. Los primeros elementos en lesionarse fueron el neumocito tipo I y la célula endotelial de los capilares sanguíneos. Posteriormente se producen una serie de lesiones

perivasculares que condicionan la aparición de un linfedema pulmonar.

Como concluyen Gregoire y cols. tras un estudio realizado en 1989 (538), en el que se valoró la cinética de reparación del pulmón e intestino de ratones sometidos a irradiación con fotones y neutrones rápidos, la reparación tisular postirradiación es muy lenta en el aparato respiratorio en comparación con la que tiene lugar en el intestino.

Según el estudio realizado en ratas por Ward y cols. en 1988 (539), tras la irradiación pulmonar se produce una disminución de la actividad de la enzima angiotensina convertasa y del factor activador del plasminógeno. Dicha disminución es directamente proporcional a la cantidad de dosis administrada. Además constataron un incremento de la producción de prostaciclina y tromboxano.

En estudios efectuados por Law en 1985 (540) y por Coggle y cols. en 1986 (541), en ratas irradiadas con rangos de dosis similares al empleado en nuestro trabajo, a partir de las tres semanas postirradiación se encuentra una elevación de la permeabilidad vascular pulmonar. Las proteinas del plasma inundan los linfáticos y alteran otros mecanismos de drenaje.

Todo lo anterior va en favor de las alteraciones encontradas en dicho órgano en ambas Series estudiadas.

Los animales supervivientes en la Serie sin administración de litio presentaron en un 38,4% moderada congestión vascular pulmonar y conservación del tejido linfoide de la submucosa bronquial. En un 42,3% presentaron focos pequeños y aislados de edema agudo, refuerzo de los tabiques interalveolares y disminución del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

Los animales supervivientes en la Serie con administración de litio presentaron en un 43,5% ligero grado de fibrosis en tabiques interalveolares, discretos focos de atelectasia y enfisema y conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial. En un 56,5% presentaron focos pequeños y aislados de edema agudo, congestión en vasos de tabiques interalveolares y disminución del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

Efectuado el estudio estadístico comparativo entre las alteraciones histológicas presentadas por los animales supervivientes de las dos series, es significativamente mayor el porcentaje de presentación de focos de edema agudo con las alteraciones acompañantes en la Serie con administración de litio. Por lo tanto a este nivel no se observan diferencias a su favor.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 45,8% focos pequeños y aislados de edema agudo, refuerzo de tabiques interalveolares y

deplección intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial. El 29,1% presentó focos difusos de edema agudo que ocupaban casi todo el parénquima, focos de atelectasia y enfisema, denudación parcial de la mucosa bronquial y ausencia de tejido linfoide en la submucosa bronquial.

Los animales muertos de la Serie con administración de litio presentaron en un 22,2% focos peueños y aislados de edema agudo y deplección intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial. Un 70,3% presentó fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares, focos difusos de edema agudo que ocupaban gran parte del parénquima, focos de atelectasia y enfisema, denudación parcial de la mucosa bronquial y desaparición del tejido linfoide en la submucosa bronquial.

Efectuado el estudio estadístico comparativo entre las alteraciones histológicas presentadas por los animales muertos de las dos series estudiadas, la Serie con administración de litio presenta un desplazamiento hacia la gravedad de la afectación con un porcentaje superior, estadísticamente significativo, de presentación de lesiones más graves. No se observa efecto beneficioso atribuible a la administración de litio.

Creemos que los hallazgos de focos generalizados de edema agudo de pulmón de los animales muertos va en

consonancia con la posible causa última de la muerte que ha podido ser por shock hemodinámico.

La LDH como posible enzima indicadora de alteraciones a este y otros niveles presentó, tanto en la Serie sometida a ICT con 912 Gy como en la Serie con administración de litio previa a la ICT, una elevación significativa de la media y la varianza en comparación con la Serie control, aunque comparativamente la Serie con administración de litio presentó una elevación significativamente menor que la Serie sin administración de litio.

4.2.6.- APARATO CIRCULATORIO.

En lo que al Corazón se refiere, nuestro estudio no ha demostrado alteraciones histológicas en ninguna de las dos Series a dicho nivel tras el período de observación clínica, aunque las dos Series presentaron una disminución estadísticamente significativa respecto a la Serie control en cuanto a la media y la varianza del peso del órgano. Efectuada una comparación entre ellas, no varía la media del peso aunque en la Serie con administración de litio exista una dispersión de los datos que se traduce en un aumento de la varianza con respecto a la Serie sin administración de litio. Todo lo anterior puede ser debido a que para dosis más elevadas que las administradas en nuestra experiencia es necesario un período más dilatado de observación hasta la aparición de alteraciones

histológicas, como apuntan Moss y Brand en 1973 (542). Después de efectuar un estudio retrospectivo en pacientes que recibieron irradiación en la zona cardíaca, dichos autores especificas que para dosis entre 50 y 60 Gy el tiempo de aparición de pericarditis aguda es entre cinco y seis semanas postirradiación y entre seis meses y varios años para la aparición de pericarditis crónica.

A nivel cardíaco la alteración fisiológicamente más importante es la debida a la hipertensión secundaria a las lesiones vasculares como expusieron Karpova y cols. en 1987 (543) tras un estudio en el que se valoraron los cambios hemodinámicos y en el ECG producidos en perros tras someterlos a ICT con fotones gamma.

Según señalaron Ul'ianenko y cols en 1987 (544) las actividades enzimáticas intracelulares del músculo cardíaco, entre otros, están dismiuidas. En nustro estudio existe una disminución estadísticamente siginicativa respecto a la Serie control en cuanto a los valores de la CPK. Efectuado estudio comparativo entre las dos Series, no existe diferencia en cuanto a la media y se produce, en la Serie con administración de litio, una tendencia al agrupamiento de los datos que se traduce en una varianza significativamente menor que en la Serie sin administración de litio.

4.2.7.- APARATO DIGESTIVO Y ORGANOS ANEJOS.

1)GLANDULAS SALIVALES.

En las dos Series estudiadas se observa una disminución estadísticamente significativa de las medias de los pesos con respecto a la Serie control. Además las varianzas no son significativamente diferentes en la Serie sometida a ICT con 912 cGy mientras que es significativamente mayor, traduciendo una dispersión de datos en la Serie con administración de litio previa a la ICT.

Estos resultados concuerdan con los de Rice y cols (545) que en 1982 notificaron el hallazgo de disminuciones en el peso glandular y los parámetros funcionales, a partir de los ocho días postirradiación, en ratas sometidas a irradiación gamma con dosis que oscilaron alrededor de los 18 Gy.

En nuestra experiencia no se encontró alteración histológica alguna en ninguna de las dos Series lo que contradice en parte los resultados anteriores, pero que viene apoyado en primer lugar por la experiencia de Schneyer en 1987 (546) que demostró que la disminución del peso de las glándulas salivares en ratas gammairradiadas no tiene necesariamente como consecuencia la disminución de su capacidad secretora.

En efecto, estudios funcionales como el de Van Den Brenk y cols. en 1972 (547) demuestran que la síntesis proteica en la glándula salival de la rata es relativamente

radioresistente para dosis superiores a los 10 Gy.

Efectuado el estudio comparativo entre las dos Series encontramos que, en la Serie con administración de litio previa a la ICT, la media y la varianza del peso glandular son significativamente menores que en la Serie sin administración de litio. Por lo tanto en la Serie con administración de litio los valores del peso glandular, a pesar de que son significativamente diferentes que los de las Serie control, se acercan más a los valores de esta última que los de la Serie sin administración de litio.

Esto último podría justificarse por el hecho de que el litio una vez administrado se concentra y se distribuye en la saliva (466) y desarrollaría mejor en este órgano su posible efecto radioprotector, aunque la carencia de alteraciones histológicas a este nivel en las dos Series dificulta la plena constatación de esta hipótesis. Creemos necesarios estudios a nivel ultraestructural para confirmarla.

2)ESOFAGO.

No se han encontrado alteraciones histológicas en ninguna de las dos Series. Tampoco se encontraron en los animales que presentaron ulceraciones y hemorragias en otras partes del aparato digestivo. Creemos que podría deberse a que el tiempo transcurrido desde la irradiación ha permitido la reparación de la lesión inflamatoria producida en su mucosa

predominantemente en las primeras horas postirradiación, tal como señalan Buell y cols. en 1989 (548).

3)ESTOMAGO.

En cuanto al peso las dos Series presentaron una disminución estadísticamente significativa de las medias y un aumento igualmente significativo de las varianzas con respecto a la Serie control.

Efectuado el estudio comparativo entre ambas Series no se ha encontrado diferencias significativas entre sus respectivos valores.

Los animales supervivientes en la Serie sin administración de litio presentaron en un 42,3% unas lesiones hiperqueratósicas, papilomatosas del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo que afectaban a la zona glandular proximal epidermizada.

Los animales supervivientes en la Serie con administración de lito presentaron lesiones del mismo tipo en un porcentaje del 52,1%.

Efectuado el estudio estadístico comparativo entre las alteraciones histológicas presentadas por los animales supervivientes de las dos series no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas en cuanto a los porcetajes de presentación, por lo que no encontramos mejoría

atribuible a la dministración de litio.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 58,3% lesiones hiperqueratósicas excrecentes del epitelio plano con pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo situadas en la zona glandular proximal epidermizada, que se acompañaban de desaparición del infiltrado linfocitario de la lámina propia de mucosa y submucosa y en un 12,5% una disminución del grosor de los pliegues gástricos.

Los animales nuertos de la Serie con administración de litio presentaron en un 59,2% las lesiones hiperqueratósicas descritas anteriormente, acompañadas asimismo de ausencia del infiltrado linfocitario de la lámina propia de mucosa y submucosa y en un 37% presentaron erosiones en la mucosa.

Efectuado el estudio estadístico comparativo entre las alteraciones histológicas presentadas por los animales muertos de las dos series estudiadas, no existía diferencia significativa en cuanto a la presentación de lesiones hiperqueratósicas entre las dos Series y , en cambio, existía un porcentaje significativamente superior de presentación de erosiones en la mucosa en la Serie con administración de litio. No podemos constatar pues una menor afectación atribuible a la administración de litio, antes bién lo contrario en cuanto a

patología ulcerosa se refiere.

Breiter y cols. en 1989 (549), tras efectuar un estudio en ratas hembras Wistar/Neuherberg, constatan la existencia de dilatación gástrica y reemplazamiento de la mucosa por epitelio escamoso hiperqueratósico para rangos de dosis entre 14 y 28,5 Gy de irradiación gástrica selectiva. En algunos casos se observaban en las zonas no afectas erosiones en la mucosa. Pensamos que en nuestra experiencia la patogenia es similar. Dichos autores atribuyen a los cambios agudos postirradiación, como son dilatación gástrica, retardo en el vaciamiento gástrico e incluso suspensión del mismo, y a la caquecsia y deshidratación subsiguientes, la causa de las muertes ocurridas entre las 2 y 3 semanas postirradiación.

Por otra parte, no hay que olvidar, como puntualizan Man y cols. en 1986 (550), que desde el punto de vista funcional la irradiación del mediastino produce una elevación de los efectos histamínicos sistémicos, lo que favorece la aparición de úlceras digestivas.

4)INTESTINO.

Montagna y Wilson en 1955 (551) observaron que, consecuentemente a la gran radiosensibilidad del epitelio del intestino delgado, en ratones sometidos a ICT con rangos de dosis entre 5 y 10 Gy, a las 24 horas siguientes a la irradiación las células mitoticamente activas de las criptas

intestinales mostraban una destrucción máxima reepitelizándose completamente a las 96 horas. Las alteraciones tardías consisten en una fibrosis tardía asociada a edema, ulceraciones en la mucosa y obstrucción intestinal.

Las mismas conclusiones extraen Thames y cols. en 1981 (552) quienes encuentran denudación de las vellosidades intestinales lo que favorece la aparición de úlceras. También lo constatan Kamel y cols. en 1988 (553) entre los días primero y noveno postirradiación.

Comparativamente, de todo el intestino es el delgado proximal donde las lesiones son más floridas y en el distal y en el grueso la respuesta es menor, como observan Moss y Brand en 1973 (554).

En nuestra experiencia los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentan en un 100% una disminución del grosor de las vellosidades intestinales. El mismo porcentaje presentan los supervivientes de la Serie con administración de litio. En ningún animal superviviente de las dos Series estudiadas se observaron alteraciones en el intestino grueso.

No existe pués diferencia significativa en cuanto a alteraciones a nivel intestinal entre los animales supervivientes de las dos Series. La persistencia de disminución del grosor de las vellosidades al cabo de treinta

días postirradiación podría indicar el inicio de alteraciones tardías a dicho nivel aunque no podemos constatar la aparición de las mismas al final de nuestro período de observación.

En intestino delgado los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 91,6% disminución en el grosor de las vellosidades y en un 33,3% ulceraciones en mucosa. En intestino grueso un 33,3% presentó ulceraciones en mucosa.

Los animales muertos de la Serie con administración de litio presentaron en intestino delgado un 37% de disminución del grosor de las vellosidades y en un 44,4% se observó la presencia de ulceraciones en la mucosa. En intestino grueso un 37% presentó ulceraciones.

Efectuado el estudio estadístico comparativo entre las alteraciones histológicas presentadas por los animales muertos de las dos series estudiadas, vemos que la única diferencia estadísticamente significativa existente es el menor porcentaje de disminución de grosor de las vellosidades en la Serie con administración de litio.

Si observamos las posibles alteraciones de los iones sanguíneos que traducirían las lesiones producidas en la mucosa y las pérdidas por diarreas veremos que en ninguna de las dos Series se han encontrado disminuciones estadísticamente significativas en las medias de Sodio (NA), Potasio (K) y

Fosfatos (P04) respecto a la Serie control. Extremo que persiste una vez efectuado el estudio comparativo entre las dos Series, mostrando unicamente la Serie con administración de Litio una varianza disminuida con respecto al potasio y a los fosfatos, que traduce un agrupamiento de los valores, y aumentada en el caso del sodio, lo que traduce una dispersión de los mismos.

5)HIGADO.

Existe una disminución significativa del peso en las dos Series, aumentando de igual forma la varianza con respecto a la Serie control, sin que se observen diferencias significativas entre ellas tras el estudio estadístico practicado.

Los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron en un 19,2% congestión vascular de predominio centrolobulillar. En la Serie con administración de litio lo presentaron un 39,1% de los animales supervivientes.

Vemos pues que a este nivel la administración de litio no ha supuesto mejoría alguna ya que el porcentaje de animales que presentan congestión vascular es significativamente mayor que el presentado cuando no se administra.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 54% signos de

congestión con dilatación de las venas centrolobulillares. En la Serie con administración de litio el porcentaje de presentación es muy similar encontrándose en un 55,5% de los animales muertos. Sin embargo en otro 37% del total se observó además que los signos de congestión se acompañaban de esteatosis de gota pequeña y mediana de predominio centrolobulillar, con lo que el porcentaje de alteraciones también es estadísticamente superior en la Serie con administración de litio.

De acuerdo con nuestros resultados no puede hablarse de efecto radioprotector del litio a este nivel.

Este órgano podría afectarse de atrofia y fibrosis debido a que está muy vascularizado, como afirma Hopewell en 1980 (555). Además este órgano se ve sometido a una mayor demanda funcional los primeros días postirradiación por lo que se podría esperar un aumento de peso.

Debido a la mala discriminación de la detección de bilirrubina (TBIL) no se consideró oportuno realizar contraste de hipótesis.

Seifullin y cols. en 1986 (556) tras la irradiación de distintos animales, encontraron para dosis a partir de 6 Gy alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas con signos de degeneración grasa que hemos encontrado en nuestra experiencia.

Asimismo nuestros resultados confirman los publicados por Fajardo y cols. en 1988 (557) en los que afirmam que la primera afectación morfológica detectable del hígado se situa en las células más cercanas a las estructuras venosas dado que están peor irrigadas.

La Serie sin administración de litio presentó una elevación significativa de la GOT con respecto a la Serie control, dato que no se repitió en la Serie con administración de litio, siendo las varianzas más bajas en las dos series. Comparativamente los valores medios y la varianza fueron estadísticamente menores en la Serie con administración de litio.

Respecto a la GPT no existió elevación significativa de los valores medios en las dos Series respecto a la Serie control aunque si lo fué la elevación de la varianza. Comparativamente los valores medios y la varianza fueron significativamente mayores en la Serie con administración de litio.

6)PANCREAS.

Existe un aumento significativo de los valores medios del péso del órgano en las dos Series estudiadas respecto a la Serie control. Lo mismo ocurre con las varianzas. Comparativamente no existe diferencia significativa en cuanto a los valores medios del peso entre ambas Series, aunque en la

Serie con administración de litio existe un agrupamiento de los valores que se traduce en una varianza significativamente menor con respecto a la Serie sin administración de litio.

Esta elevación de peso podría ser debida por una parte al fuerte stress producido por la manipulación e irradiación de los animales y por otra a la traducción de la sobrecarga funcional postirradiación para neutralizar la hiperglucemia producida tras la irradiación que, como afirman Steadman y Grimaldi en 1951 (558), es neutralizada facilmente por la insulina.

El tipo celular más sensible a la radiación son las células acinares, posteriormente las más afectadas son las células de los islotes como mencionan Du Toit y cols. en 1987 (559) y Ahmadu y cols. en 1988 (560). Para estos últimos puede llegar a producirse necrosis mixtas de las células de los islotes y de las células acinares.

En nuestro estudio no encontramos alteración histológica alguna en ninguno de los animales de las dos Series estudiadas.

Los valores de Insulina (INS) son significativamente mayores en las dos Series respecto a la Serie control en la que fué indetectable, tanto en cuanto a los valores medios como a las varianzas, dato que no coincide con el estudio anteriormente citado de Du Toit y cols. en 1987. Por

otro lado la Glucosa (GLU) no presenta valores medios estadísticamente distintos con respecto a la Serie control en ninguna de las dos Series estudiadas aunque existe una dispersión de los valores que se traduce en una varianza significativamente más elevada en la Serie sin administración de litio. Comparativamente, los valores están sigificativamente más agrupados en la Serie con administración de litio.

Deeg y cols. en 1988 (493) encuentran fibrosis pancreática en perros tras ser sometidos a ICT con dosis de 10 Gy.

4.2.8.- SISTEMA GENITOURINARIO.

1)OVARIOS.

Ambas Series presentan una disminución estadísticamente significativa en cuanto al peso de los ovarios, respecto a la Serie control, como ya describieron Lacassagne y Gricouroff en 1956 (561). Asimismo las dos Series presentan una dispersión de datos respecto a la media que se traduce en un aumento significativo de la varianza. Tras el estudio comparativo no esxisten diferencias significativas entre los valores de las dos Series.

El ovario es uno de los órganos más radiosensibles. Los diversos tipos celulares responden de distinta forma a la irradiación. Asimismo la respuesta de un

tipo celular varía según el estado de maduración. El óvulo situado en un folículo joven es más susceptible que el situado en un folículo maduro. En el conejo se observa la destrucción de los folículos primarios después de una dosis única de 12 Gy mediante irradiación selectiva. Los resíduos son fagocitados por las células granulosas que luego se desintegran por si solas. Como señalan Lacassagne y Gricouroff en 1956 (561) el tiempo necesario para la completa desaparición del folículo oscila entre tres y cuatro días. Posteriormente, con las dosis mencionadas más arriba, los folículos supervivientes se recuperan y más tarde se reanuda el proceso de maduración.

Los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron en un 50% un descenso de la celularidad de la capa granulosa de las formaciones foliculares con descenso en el número de estas y atrofia del estroma específico. Además un 30,7% presentaron un gran descenso en el número de dichas formaciones que también se acompañaba de atrofia del estroma específico. En la Serie con administración de litio los porcentajes fueron del 78,3% y 21,7% respectivamente.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 82,6% una gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico. En la Serie con administración de litio el porcentaje fué del 96,2%.

Bacq y Alexander en 1963 (562), tras efectuar ICT a ratones hembras con una dosis de 9 Gy, constatan tras cinco meses postirradiación el hallazgo de ovarios completamente atrésicos y atrofia del tracto genital.

No son de extrañar, pués, los hallazgos de nuestro estudio tras administrar una dosis mayor y tras un menor tiempo de observación.

En vista de los resultados obtenidos no observamos ninguna mejoría atribuible a la administración de litio, antes bién se produce una mayor afectación en los animales de la Serie en la que se administró.

2)*UTERO*.

No se han encontrado alteraciones histológicas en ninguna de las dos Series estudiadas. Ello es debido a que se trata de uno de los órganos más radioresistentes como afirman Moss y cols. en 1973 (563) tras su experienca acumulada en tratamientos de tumores ginecológicos.

3)RIÑONES.

Ambas Series presentan una disminución de peso estadísticamente significativa con una tendencia a la dispersión de datos que se traduce en una elevación de la varianza, todo ello respecto a la Serie control. Efectuado el estudio comparativo, no existen variaciones en cuanto al valor medio del

peso y en la Serie con administración de litio la varianza es estadísticamente menor con un agrupamiento de datos en torno a la media con respecto a la Serie sin administración de litio.

Como señaló Asscher en 1964 (564), la patología renal radioinducida se traduce clínicamente en un cuadro de hipertensión arterial que aparece al cabo de 90 días postirradiación en un grupo de ratas sometidas a irradiación renal selectiva con una dosis única de 1200 cGy. Dicho autor observó la aparición de hipergranulación citoplásmica de las células yuxtaglomerulares secretoras de renina.

Bottcher en 1986 (565) afirma que ya puede observarse alteraciónes en el parénquima renal de ratas irradiadas a partir de 10 Gy. Hoopes y cols (566) afirman en 1985 que después de someter a perros a irradiación selectiva intraoperatoria mediante electrones, se observa una disminución del parénquima a partir de los 15 Gy.

En humanos, Madrazo y cols. describen en 1975 (567) la aparición de vasculitis con isquemia renal difusa tras largos períodos de latencia postirradiación.

Para autores como Caldwell en 1975 (568), desde el punto de vista fisiológico se produce un cuadro clínico de nefritis postirradiación. En nustra experiencia, si observamos las posibles alteraciones de los iones sanguíneos relacionados con la actividad renal, veremos que en ninguna de las dos Series

se han encontrado disminuciones estadísticamente significativas en las medias de Sodio (NA), Potasio (K) y Fosfatos (P04) respecto a la Serie control. Extremo que persiste una vez efectuado el estudio comparativo entre las dos Series, mostrando unicamente la Serie con administración de Litio una varianza disminuida con respecto al potasio y a los fosfatos, que traduce un agrupamiento de los valores, y aumentada en el caso del sodio, lo que traduce una dispersión de los mismos.

Para Huang y cols. en 1954 (569), estudiando los efectos en el funcionalismo renal en ratas tras someterlas a ICT, la irradiación de un gran volumen hístico da lugar a un aumento del ácido úrico sérico, y los riñones pueden presentar hiperemia, edema y lesión tubular temporal. En estas circunstancias las pruebas de funcionalismo renal muestran un descenso transitorio en la función tubular. La vuelta a la normalidad suele ser rápida y sin secuelas. No obstante, si la función renal ya estaba alterada, esta lesión puede ser grave. En realidad, la destrucción masiva hística bajo estas circunstancias puede ser fatal.

En nuestra experiencia, los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron signos de congestión renal en un 19,2%. En la Serie con administración de litio presentaron estos signos un 30,4 % de los animales supervivientes.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron signos de congestión en un 33,3%, mientras que en la Serie con administración de litio los presentaron un 81,4% de los animales muertos.

Tampoco en este caso se observa mejoría en cuanto a los resultados en la Serie con administración de litio.

Para Jongejan y cols. en 1987 (570), una dosis de 9.8 Gy administrada en ratas produce un 25% de reducción de la filtración glomerular y Robbins y cols. describen en 1989 (571) una disminución del flujo efectivo renal. Lo anterior implicaría una teórica elevación de la Creatinina (CREA) y de la Urea (BUN) que no encontramos en nustra experiencia en ninguna de las dos Series estudiadas. La única alteración observada ha sido una elevación estadísticamente significativa de los valores medios de la Urea en la Serie con administración de litio, con respecto a la Serie control. Efectuado el estudio comparativo entre las dos Series no se observó diferencia significativa entre las dos series.

Tampoco existe diferencia significativa en los valores de Acido úrico (UA) en las dos Series entre sí, ni con respecto a la Serie control.

Los valores medios de las proteinas en sangre (PRO), no están efectados en ninguna de las dos Series con respecto a la Serie control, ni entre sí. Unicamente se observa

una varianza significativamente mayor en las dos Series estudiadas con respecto a la Serie control.

4)VEJIGA URINARIA.

No ha presentado alteraciones en cuanto al peso ni lesiones histológicas objetivables en ninguna de las dos Series. Debemos tener en cuenta que para dosis del rango de 30 Gy administrados en 4 semanas en humanos causarán unicamente reacciones mucosas de poca importancia como constató Wallace en 1959 (572), lo que ya se había observado en animales de experimentación, como por ejemplo en perros, por Hueper y cols. en 1942 (573).

No es extraño pués que para las dosis administradas en nuestra experiencia no se presenten alteraciones histológicas objetivables ya que de producirse serían poco importantes y al cabo del período de observación se habrían reparado completamente.

4.2.9.- SISTEMA LINFOHEMATOPOYETICO Y HEMATOLOGIA.

1)BAZO.

En las dos Series se ha presentado una disminución estadísticamente significativa del peso del órgano con respecto a la Serie control. Efectuado el estudio comparativo no se han encontrado diferencias en los valores medios de las dos Series, si bién la Serie con administración de litio presentaba una

varianza significativamente menor que la Serie sin administración de litio traduciendo un apuntamiento de los datos en torno a los valores medios.

Murray en 1948 (574) notifica un descenso de peso del órgano en conejos a las 24 horas siguientes a la irradiación con 8 Gy en dosis única.

Mackova y cols. en 1987 (575) informaron que al cabo de un período de tiempo de observación postirradiación oscilante entre 15 y 19 días, en ratones sometidos a irradiación en dosis única con 7 Gy, se producía un incremento del peso del bazo como consecuencia de la activación de la eritropoyesis extramedular. Nuestros resultados contradicen a estos últimos autores y pensamos que los datos distintos se deben por una parte a la inclusión en nuestras Series de pesos de todos los animales irradiados sin diferenciar a los supervivientes de los que murieron durante el período de observación.

Los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron en un 50% una atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja y en un 42,3% atrofia moderada del componente linfoide y presencia de abundantes hemosiderófagos. En la Serie con administración de litio los porcentajes de presentación fueron el 69,5% y el 8,6% respectivamente.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 25% atrofia ligera del componente linfoide y congestión de la pulpa roja, en un 29,1% atrofia subtotal del componente linfoide y abundantes hemosiderófagos y en un 41,6% una atrofia total del componente linfoide y presencia de abundantes hemosiderófagos.

Los animales muertos de la Serie con administración de litio presentaron en un 18,5% una atrofia subtotal del componente linfoide y abundantes histiocitos siderófagos y en un 74% atrofia total del componente linfoide y presencia de abundantes histiocitos siderófagos.

A la vista de los resultados anteriores observamos que en los animales supervivientes, la serie con administración de litio presentó unas alteraciones en menor grado. En cambio ocurrió todo lo contrario en los animales muertos ya que fué la Serie con administración de litio la que presentó mayores alteraciones.

2)TIMO.

Se trata de un órgano de tipo linfoide y consecuentemente, según apuntan los trabajos de Murray en 1948 (574), y de Kirillova y cols. en 1986 (576), deberíamos encontrarlo disminuido de tamaño, premisa que se cumple en nuestra experiencia. Encontramos unos valores medios de peso del órgano dismiuidos de forma estadísticamente significativa en

las dos Series estudiadas.

En el trabajo de Kirillova y cols., encontraron involuciones de este órgano a partir de dosis de 3 Gy.

Los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron en un 92% disminución discreta del componente linfoide. En la Serie con administración de litio dicho porcentaje fué el 100%.

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 21,7% disminución discreta del componente linfoide y en un 69,5% disminución intensa del componente linfoide. En la Serie con administración de litio los porcentajes de presentación fueron de 61,5% y de 26,9% respectivamente.

En los animales vivos el porcentaje de afectación fué mayor en la Serie con administración de litio, mientras que fué menor en los animales muertos.

3)MEDULA OSEA.

Para autores como Hayashi y cols. en 1986 (577), en los primeros días postirradicación se empieza a producir una aplasia medular debida a una degeneración necrótica de células endoteliales y reticulares y una hemorrágia debida a una separación de la membrana basal de las células endoteliales en los días primero y segundo postirradiación.

Nuestros resultados concuerdan con los de Sedlakova y cols. en 1986 (578) cuando afirman que los espacios dejados por las células madre muertas se ocupan por tejido adiposo.

Esta alteración según afirman autores como Hayashi y cols en 1986 (577) y Du Toit y cols en 1987 (559) se produce en los primeros días postirradiación.

Bloom en 1948 (579), tras un estudio de las alteraciones producidas en la médula ósea del conejo una vez sometidos a ICT con 3,5% Gy, especifica que a la media hora postirradiación se observa una supresión de las mitosis en la médula ósea. En este momento los elementos nucleados de la serie roja han empezado ya a disminuir y predominan las formas maduras. De manera progresiva, el número de células muertas en la médula aumenta principalmente a expensas de la serie roja. El recuento de granulocitos disminuye pero en menor grado. Durante estas primeras horas, los megacariocitos permanecen normales en número y aspecto, pero a los dos días postirradiación han desaparecido. Bloom observó que rellenando los espacios dejados por las células destruidas se formaba una médula "gelatinosa". El recuento de las células nucleadas de la serie roja desciende a su valor mínimo en las primeras 24 horas postirradiación, mientras que el recuento de mielocitos continua descendiendo durante nueve días. La repoblación de la médula se inicia entre los 10 y 14 días postirradiación y es completa, con

células normales, a los 41 días postirradiación.

En nuestra experiencia el 95,8% de los animales muertos en la Serie sin administración de litio y el 100% de los animales muertos en la Serie con administración de litio, presentaban una aplasia medular completa y sustitución del tejido hematopoyético por tejido graso maduro independientemente de la fecha de su muerte, lo que indica que estos animales no presentaron recuperación a este nivel.

Los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron en un 23% una ligera deplección del tejido hematopoyético medular sustituido por tejido graso maduro y en un 7,6% se observaban unicamente focos aislados de tejido hematopoyético estando asimismo el resto ocupado por tejido graso.

Los animales supervivientes de la Serie con administración de litio presentaron en un 56,5% ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituía por tejido graso maduro.

En ningún animal de las dos Series estudiadas se observó la presencia de fibrosis reactiva.

Pensamos que en el caso de los animales vivos al final del período de observación estaría produciendose un fenómeno de regeneración y recuperación postirradiación de las

células madre hematopoyéticas supervivientes a la irradiación y que las diferencias encontradas en la Serie sin administración de litio serían debidas a distintos estadíos evolutivos de dicha recuperación. Dicha recuperación no la atribuimos a la administración de litio, aunque la gravedad de afectación fué menor en la Serie que se administró ya que, en un trabajo aparecido recientemente y efectuado por Kehrberg en 1991 (580), se demuestra que, en humanos sometidos a tratamientos radioterápicos, el lito actua sobre la médula ósea no irradiada estimulando la granulocitopoyesis pero su actuación sobre la médula ósea irradiada es nula.

4)HEMATOLOGIA.

Según los trabajos de Behrens y cols en 1972 (581), para dosis similares a las empleadas en nuestra experiencia y tras un período de observación de un mes, los hematíes tienden a disminuir. Previamente se produce una disminución de reticulocitos.

En nuestra experiencia no se ha podido efectuar determinaciones de reticulocitos, pero encontramos en concordancia con lo anterior una disminución en los valores medios de hematíes (RBC) en las dos Series con respecto a la Serie control sin que presenten valores significativamnete distintos efectuado el estudio comparativo entre ellas.

No existe sin embargo variación estadísticamente

significativa en los valores medios de hemoglobina (HB) y de hematocrito (HCT) en ninguna de las dos Series estudiadas con respecto a la Serie control ni entre si una vez efectuado el estudio comparativo. Unicamente presentan una elevación de las varianzas con respecto a la Serie control.

En cuanto a la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC), la hemoglobina corpuscular media (MCH) y el volumen corpuscular medio (MCV), solo pudieron determinarse en la Serie sin administración de litio y sus valores no diferían con los de la Serie control si exceptuamos a los de el volumen corpuscular medio que estaba elevado de forma estadísticamente significativa.

En todos los parámetros anteriores existe una mayor dispersión de datos con respecto a la Serie control que se traduce en una elevación de sus varianzas significativa.

En lo que respecta al hierro (IRON), las dos Series estudiadas han presentado una disminución de sus valores medios y una elevación de sus varianzas respecto a la Serie control, contrariamente a lo señalado por Balcells en 1979 (582) quien notifica la producción de hipersideremia por hemolisis. Todo ello a pesar que en un alto porcentaje de animales se ha encontrado en bazo un aumento de la presencia de hemosiderófagos. Efectuado el estudio comparativo, la Serie con administración de litio presentaba unos valores medios significativamente superiores con una disminución de varianza

con respecto a la Serie sin administración de litio.

Los valores medios de leucocitos (WBC) no muestran variación en ninguna de las dos Series estudiadas con respecto a la Serie control ni entre sí. La Serie sin administración de litio presenta un aumento significativo en los segmentados (SEG) y una disminución significativa de los lifocitos (LYMPH). Estos resultados concuerdan solo en parte con los publicados por Kahn y cols en 1952 (583), Perez Modrego y cols. en 1965 (584), Behrens y cols. en 1972 (581) y Guiot y cols. en 1988 (585), debido a que en todos ellos se objetiva una disminución de los valores medios de leucocitos que no encontramos en nuestra experiencia.

En el caso de la Serie con administración de litio podría ser debido a una mayor recuperación ya que, además no presentan variación con respecto a la Serie control los valores de segmentados (SEG) y linfocitos (LYMPH).

En las dos Series estudiadas no muestran variación respecto a la Serie control ni entre sí los valores de monocitos (MONO), en banda (BAND) y eosinófilos (EOSIN).

No hemos encontrado la presencia de micronúcleos en los linfocitos de sangre periférica, como señalaron Countrymon y cols. en 1976 (586), aunque no se ha realizado estudio pormenorizado a este respecto.

4.2.10.- GLANDULAS ENDOCRINAS Y METABOLISMO.

1)ORGANOS GLANDULARES ENDOCRINOS.

1a)HIPOFISIS.

No se han encontrado alteraciones histológicas ni en cuanto al peso a nivel hipofisario en ninguna de las dos Series estudiadas.

1b)TIROIDES.

La Serie sin administración de litio no presentó alteración alguna en cuanto al peso del órgano con respecto a la Serie control, lo que concuerda con resultados como los de Holten en 1983 (587) que destaca la radioresitencia de la glándula tiroidea a dosis medias de radiación. En cambio la Serie con administración de litio presentó una disminución estadísticamente significativa de su peso tanto con respecto a la Serie control como con respecto a la Serie sin administración de litio.

Estas alteraciones de peso se correspondieron con alteraciones analíticas. Mientras que en la Serie sin administración de litio no presentaron variaciones significativas los valores medios de T3, T4, T4 libre y TSH con respecto a la Serie control, la Serie con administración de litio presentó una disminución estadísticamente significativa de los valores de T3, T4 y T4 libre y un aumento estadísticamente

significativo del valor de TSH tanto con respecto a la Serie control como con respecto a la Serie sin administración de litio.

Asimismo las alteraciones anteriores tuvieron correspondencia a nivel histológico como se verá a continuación.

Los animales supervivientes de la Serie sin administración de litio presentaron en un 26,9% una disminución del contenido de coloide, descenso de la celularidad y tendencia del epitelio folicular a desprenderse hacia las luces foliculares. En la Serie con administración de litio la alteración fué mayor y todos los animales presentaron bastantes folículos vacíos y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observaron además imágenes de franca atrofia folicular (arrugamiento circunferencial de la disposición folicular central).

Los animales muertos de la Serie sin administración de litio presentaron en un 26% disminución del contenido de coloide y celularidad de menor tamaño de lo habitual.

Los animales muertos de la Serie con administración de litio presentaron alteraciones en su totalidad y estas fueron en un 34,6% la presencia de bastantes folículos vacios, los tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo y cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular

central. Además el 65,4% restante presentaba áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando gran parte de las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide.

Creemos que las grandes diferencias de afectación entre las dos Series son debidas a que se produce un sinergismo a nivel tiroideo entre los efectos del litio y los de la radiación ya que ninguno de los dos, a las dosis administradas, justificaría por si solo la aparición de las alteraciones anteriormente citadas. Como afirman Goodman y cols. en 1985 (588), se conoce que, en ratas, el litio ejerce un efecto antitiroideo. El ión inhibe la actuación de la tirotrofina de la adenilciclasa tiroidea, pero esta alteración se observa en animales a los que se ha administrado litio de forma crónica.

Por lo tanto hemos de constatar que según nuestros resultados el litio no ejerce efecto radioprotector a nivel tiroideo, antes bién parece actuar como radiosensibilizante.

No hemos encontrado en la literatura revisada ninguna comunicación a este respecto por lo que creemos que se trata de un hallazgo que justificaría la realización de estudios posteriores en este sentido, y que en caso de confirmarse obligaría a replantear la indicación del tratamiento con litio para la recuperación de las leucopenias producidas en pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos que vayan a ser o estén siendo sometidos a tratamientos radioterápicos.

De confirmarse, tendría importantes repercusiones especialmente en cuanto al tratamiento de los pacientes que requieren tratamiento simultáneo o consecutivo quimio-radiotrápico con irradiación de la localización anatómica tiroidea como son algunos de los afectos de tumores de cabeza y cuello en los cuales debería recurrirse a otros medios estimuladores de la linfopoyesis debido a la posible toxicidad iatrogénica.

1c)SUPRARRENALES.

No se observa variación estadísticamente significativa en cuanto a la media de los pesos orgánicos entre los animales de las dos Series estudiadas.

No se encontraron alteraciones histológicas valorables en las dos Series exceptuando signos de congestión en el 22,2% de los animales muertos en la Serie con administración de litio.

Mizina y cols. en 1986 (589) describen que los glucocorticoides aumentan en sangre las primeras horas postirradiación normalizándose después. Concordantemente, en nuestra experiencia al cabo de 30 días postirradiación no encontramos variaciones en los niveles de cortisona (CORT) en ninguna de las dos Series estudiadas con respecto a la Serie control ni entre sí.

La aldosterona (ALD) tampoco presenta variación significativa entre las dos Series estudiadas aunque los valores medios de la Serie con administración de litio son menores que los de la Serie control.

2)METABOLISMO.

La glucemia (GLU) no está alterada significativamente en ninguna de las dos Series estudiadas con respecto a la Serie control ni entre sí.

Lo mismo ocurre con los valores de colesterol (CHOL) y triglicéridos (TRIG) lo que concuerda con lo descrito por varios autores como Kolomiitseva en 1986 (590) y Stepanov y cols. en 1989 (591) en el sentido que se produce una activación de la colesterogénesis, en ratas irradiadas con diferentes niveles de dosis, y normalización lipídica a las pocas horas. La traducción sanguínea de estas alteraciones sería una elevación de fosfolípidos y triglicéridos que remite posteriormente.

Para rangos de dosis similares a los empleados en nuestro estudio, Konnova y cols. en 1989 (592) describen una gran proteolisis en los primeros días postirradiación. En nuestro estudio y probablemente debido al tiempo de observación postirradiación prolongado no encontramos alteraciones significativas en los valores medios de las proteinas totales (PRO) en ninguna de las dos Series estudiadas con respecto a la

Serie control ni entre sí. Lo mismo ocurre con los valores de albúmina (ALB) que no han mostrado alteraciones significativas.

Asimismo los valores de ácido úrico (UA) tampoco han mostrado alteraciones significativas en las dos Series estudiadas.

En cuanto a la LDH, las dos Series han mostrado una elevación estadísticamente significativa de sus valores medios y de sus varianzas con respecto a la Serie control. Efectuado el estudio comparativo, la Serie con administración de litio presentó una elevación significativamente menor de estos valores con respecto a la Serie sin administración de litio.

3)SISTEMA MUSCULOESQUELETICO.

La fosfatasa alcalina (PA) muestra una elevación significativa de sus valores medios y varianzas, respecto a la Serie control, en la dos Series estudiadas, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Elkina y cols. en 1986 (593).

Efectuado el estudio comparativo, la Serie con administración de litio presenta una elevación de los valores anteriores significativamente menor que la Serie sin administración de litio.

El calcio (CA) no muestra alteraciones significativas entre las dos Series estudiadas entre sí, aunque con respecto a la Serie control sus varianzas sean significativamente mayores.

5.- CONCLUSIONES

5.- CONCLUSIONES.

1.*

El resultado en términos de supervivencia obtenido con la Dosis Letal 50/30 calculada para nuestras condiciones experimentales (912 cGy), no ha sido significativamente distinto al que se obtendría con la Dosis Letal 50/30 ideal. Pensamos, por tanto, que el método Cubic Spline es aplicable para estos cálculos aunque no se haya empleado con anterioridad.

2.*

Los signos clínicos presentados por los animales de experimentación han sido uniformes aunque pobres, lo que desaconseja a nuestro juicio el empleo de la rata wistar para estudios que precisen evaluación de signos clínicos tras la Irradiación Corporal Total.

3.*

El citrato de litio administrado a razón de 162 mg/Kg en dosis única, previamente a la Irradiación Corporal Total, no ha tenido influencia en cuanto a la supervivencia y, por tanto no ha tenido efecto radioprotector a este nivel.

4.*

Los resultados obtenidos indican que los animales supervivientes de la Serie con administración de litio presentaban una recuperación más acelerada a nivel de médula ósea hematopoyética, aunque el porcentaje de afectación sea mayor. Ello se tradujo en la ausencia de diferencias en las cifras de segmentados y linfocitos respecto a la Serie control. En lo que a los animales muertos de la Serie con administración de litio se refiere, la afectación de la médula ósea era completa y en todos ellos. Pensamos que todo lo anterior confirma los resultados obtenidos por Kehrberg en 1991, en el sentido de que el litio actua únicamente sobre la médula ósea no afectada por la irradiación.

5.*

Asimismo, en bazo, los animales supervivientes de la Serie con administración de litio presentaron unas alteraciones menos marcadas. Los animales muertos de la misma Serie, en cambio, fueron los que presentaron mayores alteraciones. Pensamos que el mecanismo de actuación del litio a este nivel sería similar al de la médula ósea en el sentido que solo favorece la recuperación si las lesiones postirradiación no son irreversibles.

6.*

No se constató efecto alguno de la administración de litio a nivel de encéfalo, ojos, glándulas lagrimales, corazón, glándulas salivares, esófago, páncreas, vejiga urinaria, timo y glándulas suprarrenales.

7.*

La Serie con administración de litio presentó alteraciones ligeramente superiores a nivel pulmonar, gástrico, intestinal, hepático y renal cuya patogenia no esdtá clara a nuestro entender ya que no se han descrito efectos secundarios del fármaco a dichos niveles.

8.*

A nivel tiroideo, en cambio, nuestros resultados indican que se produce un sinergismo claro e importante de los efectos secundarios antitiroideos del litio y la radiación. Por una parte existe a nivel histológico una diferencia claramente significativa en cuanto a la cantidad de animales afectos y a la gravedad de las lesiones y, por otra, existe una correspondencia con los datos analíticos. Todo lo anterior se traduce en la instauración de un cuadro analítico de hipotiroidismo. Ni las dosis de litio administradas ni las de radiación justificarían por separado la aparición de dichas lesiones, por lo tanto,

según nuestros resultados, el litio actuaría a nivel tiroideo como radiosensibilizante.

9.*

Los resultados obtenidos justificarían plenamente a nuestro juicio la realización de estudios posteriores debido por una parte a la ausencia de comunicaciones a este respecto, por otra a que, de confirmarse estos resultados, debería suprimirse el uso de litio como estimulador de la linfopoyesis, en pacientes sometidos a tratamientos radioterápicos que precisaran irradiación de la zona anatómica tiroidea debido a la posible toxicidad yatrogénica a este nivel y, por último, debido a su posible utilidad como tratamiento adyuvante al ^{131}I en la ablación de los restos tiroideos y de las metástasis yodocaptantes del Carcinoma folicular, papilar y mixto (folículo-papilar) de tiroides.

6.- RESUMEN

6.- RESUMEN.

La investigación sobre compuestos potencialmente radioprotectores presenta un doble interés. En primer lugar respecto a la protección de los trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes, tanto para profilaxis de los efectos biológicos secundarios a dicha exposición como para su empleo en operaciones especiales de manipulación y transporte de sustancias radiactivas y en situaciones de especial riesgo de incidente/accidente radiactivo. En segundo lugar por su potencial aplicación en pacientes diagnosticados de cancer que requieran tratamiento radioterápico ya que las dosis a administrar se encuentran limitadas en muchas ocasiones por la tolerancia de los tejidos sanos.

Hemos realizado una experiencia para valorar el efecto radioprotector del litio en la rata wistar. Para ello ha sido necesario en primer lugar calcular la Dosis Letal 50/30 para nuestras condiciones de trabajo que ha quedado fijada en 912 cGy. Posteriormente se ha sometido a Irradiación Corporal Total con dicha Dosis, mediante una unidad de Co^{60}, a dos Series de cincuenta animales cada una. A una de las dos Series se le administró previamente a la irradiación una dosis única de 162 mg/Kg de peso de citrato de litio mediante inyección intraperitoneal.

Se ha constatado que la dosis de litio administrada no ha tenido efecto radioprotector en cuanto a la supervivencia de los animales de experimentación. Por otra parte los datos obtenidos sugieren que la administración de litio favorece una más rápida recuperación de la médula ósea hematopoyética que no ha sido dañada irreversiblemente por las radiaciones ionizantes.

A nivel tiroideo, los resultados obtenidos indican un sinergismo claro entre los efectos secundarios antitiroideos del litio y la radiación, por lo tanto a nivel tiroideo el litio actuaría como radiosensibilizante provocando la aparición de un cuadro de hipotiroidismo.

Creemos necesario estudios posteriores en este sentido ya que la repercusión en los pacientes sometidos a tratamientos radioterápicos, que requieren irradiación de la localización anatómica tiroidea, sería importante en el sentido de que debería suprimirse el empleo de compuestos de litio como estimuladores de la linfopoyesis por la posible toxicidad yatrogénica y, por otra parte, debería investigarse su posible utilidad como adyuvante del ^{131}I en el tratamiento ablativo de los restos tiroideos y de las metástasis yodocaptantes del Carcinoma folicular, papilar y mixto (folículo-papilar de tiroides).

7.- BIBLIOGRAFIA

7.-BIBLIOGRAFIA.

1*
HALL,E.J.: Radiobiology for the Radiologist. J.B. Lippincott Company,Philadelphia.1988.pp.202.

2*
BARRON,E.S.G.: Thiol groups of biological importance. Adv. Enzymol..1946.11:201-266.

3*
PATT,H.,TYREE,E.B.,STRAUBE,R.: Cysteine protection against X-irradiation. Science. 1949.110:213-215.

4*
BACQ,Z.M.,HERVE,A.,LECOMPTE,J.,FISHER,P.,BLAVIER,J.,DECHAMPS,G., LeBIHAN,H.,RAYET,P.: Protection contre le rayonnement X par la B-mercato-éthylamine. Arch. Inter. Physiol..1951.59:442-447.

5*
WEISS,J.F.,SIMIC,M.G.: Perspectives in radiotherapy.Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:1.

6*
SWEENEY,T.R.: A survey of Compounds from the Antiradiation Drug Development Program of the U.S. Army Medical Research and Development Command. Walter Reed Army Institute of Research. Washington,D.C..1979.

7*
DAVIDSON,D.E.,GRENAN,M.M.,SWEENEY,T.R.: Biological characteristics of some improved radioprotectors. En: BRADY,L.W. (ed.): Radiation Sensitizers, their use in the clinical management of cancer. Masson Publishing,New York. 1980.pp.309-320.

8*
PIPER,J.R., STRINGFELLOW,C.R., ELLIOT,R.T., JOHNSTON,T.P.: S-2-(3-aminoalkylamino)ethyldihydrogen phosphorothioates and related compounds as potential antiradiation agents. J. Med. Chem..1969.12:236-243.

9*
GLOVER,D.,FOX,K.R.,WEILER,C.,KLIGERMAN,M.M.,TURRISI,A.,GLICK,J.H.: Clinical trials of WR2721 prior to alkylating agent chemotherapy and radiotherapy. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:3-7.

10*
TRAVIS,E.L.: Radiobiología Médica. Ed. A.C., Madrid.1979. pp.92-147.

11*
FLETCHER,G.H.: Teextbook of Radiotherapy. Lea and Fabiger (eds.), Philadelphia. 1980.

12*
WALKER,R.I.: Requirements of radioprotectors for military and emergency needs. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:13-20.

13*
GIAMBARRESI,L.,JACOBS,A.J.: Radioprotectants. En. CONKLIN,J.J., WALKER,R.I. (eds.): Military Radiobiology. Academic Press, Orlando.1987.pp.265-301.

14*
PARDO,J.,MARTIN,M.J.,FUENTES,M.,MORATINOS,P.,MENENDEZ,J.A.: Compuestos radioprotectores: estado actual del problema. Oncología.1990.13(8):376-384.

15*
GYS,R.: Manuel de Radiobiologie et de Radioprotection. Maloine S.A.,Paris.1971.pp.61.

16*
HALL,E.J.: Radiobiology for the Radiologist. J.B. Lippincott Company,Philadelphia.1988.pp.10-16.

17*
TRAVIS,E.L.: Radiobiología Médica. Ed. AC,Madrid.1979. pp.25-51.

18*
BACQ,Z.M.,ALEXANDER,P.: Fundamentos de Radiobiología. Ed. Acribia,Zaragoza.1964.pp.160.

19*
SINGH,A.,SING,H.: Time-scale and nature of Radiation-Biological damage: Approaches to radiation protection and post-irradiation therapy. Prog. Biophys. Molec. Biol..1982.39:69-106.

20*
PHILLIPS,T.L.: Radiosensibilizadores y protectores. En: DeVITA, V.T.,HELLMAN,S.,ROSEMBERG,S.A.. Cancer. Principios y práctica de Oncología. Ed. Salvat,Barcelona.1984.pp.1670-1684.

21*
COLEMAN,C.N.: Chemical modification of Radiation and Chemotherapy. En: DeVITA,V.T.,HELLMAN,S.,ROSEMBERG,S.A.. Cancer. Principles & Practice of Oncology. J.B. Lippnicott Company,Philadelphia.1989.pp.2436-2449.

22*
BACQ,Z.M.,ALEXANDER,P.: Fundamentos de radiobiología. Ed. Acribia,Zaragoza.1964.pp.XIX.

23*
CASCIATO,D.A.,LOWITZB.B.: Manual of Besdide Oncology. Little, Brown & Company,Boston.1983.pp.9-10.

24*
BACQ,Z.M.,ALEXANDER,P.: Fundamentos de radiobiología. Ed. Acribia,Zaragoza.1964.pp.311-325.

25*
PETKAU,A.: Radiation Protection by superoxide dismutase. Photochem. Photobiol..1978.28:765-774.

26*
GEE,C.A.,KITTRIDGE,K.J.,WILSON,R.L.: Peroxy free radicals, enzymes and radiation damage: Sensitization by oxygen and protection by superoxide dismutase and antioxidants. Br. J. Radiol..1985.58:251-256.

27*
GREENSTOCK,C.L.: Radiation chemical considerations for the radioprotection of cellular targets. Pharmac. Ther..1988. 39:139-145.

28*
PHILLIPS,T.L.: Radiosensibilizadores y protectores. En: DeVITA, V.T.,HELLMAN,S.,ROSEMBERG,S.A.. Cancer. Principios y práctica de Oncología. Ed. Salvat,Barcelona.1984.pp.1671.

29*
CHAPMAN,J.D.,REUVERS,A.P.,BORSA,J.,GREENSTOCK,C.L.: Chemical radioprotection and radiosensitization of mammalian cells growing in vitro. Radiat. Resc..1973.56:291-306.

30*
HELD,K.D.,HARROP,H.A.,MICHAEL,B.D.: Effects of oxygen and sulphydryl containing compounds on irradiated transforming DNA. II. Glutathione, cysteine and cysteamine. Int. J. Radiat. Biol.. 1984.45:615-626.

31*
COLEMAN,C.N.,BRUMP,E.A.,KRAMER,R.A.: Chemical modifiers of cancer therapy. J. Clin. Oncol..1988.6:709-733.

32*
TRAVIS,E.L.: Radiobiología Médica. Edit.AC , Madrid. 1979. pp.122-123.

33*
WALTER,J.,MILLER,H.,BOMFORD,C.K. : A short textbook of Radiotherapy. Churchill Livingstone, Edimburgh. 1979;p. 173-174.

34*
BELLOCH,V.,CABALLE,E.,ZARAGOZA,R.: Manual de Terapéutica Física. Ed. Saber, Valencia.1972; p.650.

35*
CRONKITE,E.P.,BOND,V.P.: Diagnosis of radiation injury and analysis of the human lethal dose of radiation. U.S. Armed Forces M.J..1960.11:249-260.

36*
BOND,V.P.,et al: Mammalian Radiation Lethality:A disturbance of cellular kinetics.Academic Press.New York.1965.

37*
COMITE DE PUBLICACION HIROSHIMA-NAGASAKI: Hiroshima-Nagasaki.Tokio.1979.

38*
CONARD,R.A.,HICKING,A.: Medical findings in Marshallese people exposed to fallout radiation:Results from a ten-year study.Jama.1965;192:457.

39*
JAMET y col.: Estudio de las curvas hematológicas procedentes del protocolo de las 6 personas irradiadas el 15-10-58 en Vinca (Yugoslavia) con neutrones y rayos gamma procedentes de una reacción nuclear. En: PEREZ,S.,PLATA R. : Radiaciones ionizantes. Artes Gráficas Langa y Co.,Madrid.1965.p.395-396.

40*
SUTOW,W.W.,CONARD,R.A.: Effects of Fallout Radiation on Marshallese Cildren. Procceedings of the Ninth Hannford Biology Symposium. Atomic Energy Commission Symposium Series.1969.19:661-674.

41*
SMITH,J.S.,FISHER,J.H.: Three Mile Island:The Sileny Disaster. Jama.1981;April:1656-1569.

42*
MAXWELL,C.: Hospital Organizational Response to the Nuclear Accident at Three Mile Island: Implication for future-oriented disaster planning. Am. J. Pub. Healt.1982;March:275-278.

43*
YOUNG,R.W.: Chernobyl in Retrospect.En:WEISS,J.F.,SIMIC,H.G. Ed.: Perspectives in Radioprotection. Pergamon Press,Oxford.1988;p.27-32.

44*
MOLE,R.H.: Radiation effects in man:Current views and prospects.Healt.Phys..1971;20:485.

45*
VILLALONGA,L.M. :Efectos de las armas nucleares.Asistencia a bajas masivas nucleares.Ed. Romagraf S.A..Madrid.1986.

46*
HERNANDEZ,J.: Las dosis de tolerancia de la radiación nuclear. Ibérica.1980.Octubre:339-344.

47*
UNITED NATIONS: Ionizing Radiation:Levels and effects.New York.1972.

48*
HEALT POLICY COMMITTEE:AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS:The medical consecuences of radiation accidents and nuclear war. Ann.Inter.Med..1982.97:447-450.

49*
KURTISIN,I.T.: Effects of ionizin radiation on the digestive system. Elsevier Publishing Co..New York.1963.

50*
Mc.DONALD,R.E., JENSEN,R.E., URRY,H.C., BOLIN,V.S., PRICE,P.B.: A study of the radiation syndrome.I.Water,electrolite and nitrogen balances. Am.J.Roentgen.1955.74:701-710.

51*
Mc.DONALD,R.E., JENSEN,R.E., URRY,H.C., BOLIN,V.S., PRICE,P.B.: A study of the radiation syndrome.II.Tissue water and tissue electrolytes.Am.J.Roentgen.1955.74:889-897.

52*
GERACI,J.P.,JACKSON,K.L.,MARIANO,M.S.: Protection against the physiological derrangements associated with acute intestinal radiation injury. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford. 1988.39:45-47.

53*
WALKER,R.I.: Acute radiation injuries. Pharmac. Ther..Pergamon Pres,Oxford.1988.39:9-12.

54*
DUBOIS,A.: Aspects of radiation-induced gastrointestinal injury and radioprotection. Pharmac. Ther..Pergamon Pres,Oxford. 1988.39:67-72.

55*
BACQ,Z.M.: Chemical Protection Against Ionizing Radiation. THOMAS,CH. C. (ed.), Springfield, Illinois. 1965.

56*
COPELAND,E.S.: Mechanisms of radioprotection - A review. Photochem. Photobiol.. 1978. 28:839-844.

57*
KLAYMAN,D.L.,COPELAND,E.S.: Radioprotective agents. En: Encyclopedia of Chemical Technology (3ª edición).GRAYSON,M. (ed.). John Wiley & Sons, New York. 1982. 19:801-832.

58*
KLAYMAN,D.L.,COPELAND,E.D.: The design of antiradiation agents. En: Drugs Design. ARIENS,E.Y. (ed.). Academic Press, New York. 1975.6:82:141.

59*
BIAGLOW,J.E., VARNES,M.E., ASTOR,M., MITCHELL,J., RUSSO,R.: Intracellular thiols: Involvement in drug metabolism and radiation response. En: Radioprotectors and Anticarcinogens. NYGAARD,O.F.,SIMIC,M.G. (eds.). Academic Press,New York. 1983. pp.203-236.

60*
MALAISE,E.P.: Reduced oxygen enhancement of radiosensivity of glutathione-deficient fibroblasts. Radiat. Resc..1983. 95:486-494.

61*
REVESZ,L.: The role of endogenous thiols in intrinsec radioprotection. Int. J. Radiat. Biol..1985.47:361-368.

62*
CLARK,E.P.: Thiol-induced biochemical modification of chemo-and radioresponses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1986. 12:1121-1126.

63*
GRIFFITH,O.W.,MEISTER,A.: Potent and specific inhibition of glutathione syntesis by buthionine sulfoximine (S-n-butylhomocysteine sulfoximine). J. Biol. Chem..1979. 254:7558-7560.

64*
DENEKAMP,J.,ROJAS,A.,STEVENS,G.: Redox competition and radiosensivity: Implications for testing radioprotective compounds. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford. 1988. 39:59-66.

65*
VOS.O.,ROOS-VERHEY,W.S.D.: *Endogenous versus exogenous* thiols.Comunicación presentada en el Symposium Perspectives in Radioprotection. Bethesda,Maryland. 1.987.

66*
RILIS,E.: DNA repair as a probe of radiosensivity and radioprotection. En: SIMIC,M.G.,NYAGAARD,O.F.(eds.). Radioprotectors and Anticarcinogens. Academic Press,New York.1.983. pp.363-380

67*
DOHERTY,D.G.,BURNETT,W.T.,SHAPIRO,R.: Chemical protection against ionizing radiation. II. Mercaptoalkylamines and related compounds with protective activity. Radiat. Res. 1957. 7:13-21.

68*
HUTCHINSON,F.: Chemical changes induced in DNA by ionizing radiation. Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.. 1985. 32:115-154.

69*
ALEXANDER,P.,CHARLESBY,A.: Physico-chemical methods of protection against ionizing radiations. En: BACQ,Z.M.,ALEXANDER,P. (eds.). Radiobiology Symposium 1954. Academic Press,New York. 1955.pp.49-59.

70*
ALPER,T.,HOWARD-FLANDERS,P.: Role of oxygen in modifying the radiosensivity of E. coli B. Nature. 1956. 178:978-979.

71*
WILSON,R.L.: *Free radical repair mechanisms and the interactions* of glutathione and vitamins C and E. En: SIMIC,M.G.,NYGAARD,O.F. (eds.). Radioprotectors and Anticarcinogens. Academic Press,New York. 1983. pp.1-22.

72*
DURAND,R.E.: Radioprotection by WR-2721 in vitro at low oxygen tensions: Implications for its mechanisms of action. Br. J. Cancer. 1983. 47:387-392.

73*
PURDIE,J.W.,INHABER,E.R.,SCHNEIDER,H.,LaBELLE,J.L.: Interaction of cultured mammalian cells with WR-2721 and its thiol WR-1065: Implications for mechanisms of radioprotection. Int. J. Radiat. Biol.. 1983. 43:517-527.

74*
DENEKAMP,J., MICHAEL,B.D., ROJAS,A., STEWARD,F.A.: Thiol radioprotection in vivo: The critical role of tissue oxygen concentration. Br. J. Radiol..1981. 54:1112-1114.

75*
DEWEY,D.L.: The X-ray sensivity of Serratia marcesens. Radiat. res.. 1963.19:64-87.

76*
LUNEC,J.,CULLEN,B.M.,WALKER,H.C.,HORNSEY,S.: A cautionary note on the use of thiol compounds to protect normal tissues in radiotherapy. Br. J. radiol.. 1981. 54:428-429.

77*
CULLEN,B.M.,WALKER,H.C.: Variation of the radiobiological oxygen constant K, with the proliferative activity of the cells. Int. J. Radiat. Biol.. 1980. 38:513-524.

78*
CULLEN,B.M.,MICHALOWSKI,A.,WALKER,H.C.,REVESEZ,L.: Correlation between the radiobiological oxygen constant K, and the non-protein sulphydryl content of mammalian cells. Int. J. Radiat. Biol..1980. 38:525-535.

79*
DENEKAMP,J., MICHAEL,B.D., HARRIS,S.R.: Hypoxic cell radiosensitizers: Comparative tests of some electron affinic compounds using epidermal cell survival in vivo. Rdaiat. Res.. 1974.60:119-132.

80*
PARKINS,C.S.,FOWLER,J.F.,DENEKAMP,J.: Low radioprotection by thiol in lung: The role of local tissue oxygenation. Eur. J. Cancer Clin. Oncol..1983.19:1169-1172.

81*
BLOK,J.,LUTHJENS,L.H.,ROOS,A.L.M.: The radiosensivity of bacteriophage DNA in aqueous solution. Radiat. Res.. 1967. 30:468-482.

82*
ACHEY,P.,DURYEA,H.: Production of DNA strand breaks by the hydroxyl radical. Int. J. Radiat. Biol.. 1974. 25:595-601.

83*
HELD,K.D.,SYNEK,R.W.,POWERS,E.L.: Radiation sensivity of transforming DNA. Int. J. Radiat. Biol.. 1978. 33:317-324.

84*
SPINKS,J.W.T.,WOODS,R.J.: An Introduction to Radiation Chemistry. WILEY,J. (ed.). New York. 2ª ed.. 1976.

85*
DEJONG,J.,LOMAN,H.,BLOK,J.: Inactivation of biologically active DNA by radiation-induced phenylalanine radicals. Int. J. Radiat. Biol..1972. 22:11-21.

86*
HELD,K.D.,HARROP,H.A.,MICHAEL,B.D.: Effects of oxygen and sulphydryl-containing compounds on irradiated transforming DNA. I. Actions of dithiothreitol. Int. J. Radiat. Biol.. 1981. 40:613-622.

87*
HELD,K.D.: Models for thiol protection of DNA in cells. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford. 1988. 39:123-131.

88*
VAN HEMMEN,J.J., MEULING,W.J.A., DEJONG,J., LUTHEJENS,L.H.: Radioprotection of biologically-active DNA by cysteamine: A radpid mix study. Int. J. Radiat. Biol.. 1974. 25:455-464.

89*
LAFLEUR,M.V.M.,WOLDHUIS,J.,LOMAN,H.: Effects of sulphydryl compounds on the radiation damage in biologically active DNA. Int. J. Radiat. Biol.. 1980. 27:493-498.

90*
ROOTS,R.,OKADA,S.: Protection of DNA molecules of cultured mammalian cells fron radiation-induced single strand scissions by various alcohols and SH compounds. Inst. J. Radiat. Biol.. 1972. 21:329-342.

91*
SASAKI,M.S.,MATSUBARA,S.: Free radiacal scavening in protection of human lympfocytes against chromosome aberration formation by gamma-ray irradiation. Int. J. Radiat. Biol.. 1977. 39:439-445.

92*
ROTI ROTI,J.L.,CERUTTI,P.,: Gamma ray-induced thymine damage in mammalian cells. Int. J. Radiat. Biol..1974. 25:413-417.

93*
REMSON,J.F.,ROTI ROTI,J.L.: Formation of 5,6-dihydroxydihydrothymine-type products in DNA by hydroxyl radicals. Int. J. Radiat. Biol.. 1977.32:191-194.

94*
HELD,K.D.: Role of free radical scavengers in radiation protection of DNA. En: Free Radicals. Aging and Degenerative Diseases. JOHNSON,J.E.,WALFORD,R.,HARMAN,D.,MIQUEL,J. (eds.). Alan R. Liss,New York. pp.527-568.

95*
OKADA,S.,NAKAMURA,N.,SAKAI,K.: Radioprotection of intracellular genetic material. En: Radioprotectors and Anticarcinogens. SIMIC,M.G.,NYGAARD,O.F. (eds.). Academic Press,New York. 1983. pp.339-356.

96*
SKOV,K.A.: The contribution of hydroxyl radical to radiosensitization: A study of DNA damage. Radiat. Res.. 1984. 99:502-510.

97*
FAHEY,R.C.: Protection of DNA by thiols. Comunicación presentada en el Symposium Perspectives in Radioprotection.Bethesda,Maryland.1.987.

98*
LANDAUER,M.R.,DAVIS,H.D.,DOMINITZ.J.A.,WEISS,J.: Comparison of the behavioral effects of several sulfhydryl radioprotectors in mice. En:Weiss,J.F.,Simic,M.G. ed. Pharmacology and Therapeutics. Pergamon Press,Oxford. 1.988.39:97-100.

99*
VOS,O.,BUDKE,L.,VERGROESEN,A.J.: Protection of tissue culture cells against ionizing radiation. I. The effect of biological amines, disulphide compounds and thiols. Int. J. Radiat. Biol. 1962. 50:155-165.

100*
EIDUS,L.K.,KORISTOV,Y.N.,KUBLIK,L.N.,VEXLER,A.M.: Dependence of radioprotective effect of chemical modifying agents on their intracellular concentrations. Int. J. Radiat. Biol.. 1982. 41:625-632.

101*
ZWENK,H.,VERGROESEN,A.J.,VOS,O.: Protection against X-irradiation by sulphydryl compounds. I. Studies on the cellular uptake under various conditions of incubation. Int. J. Rdaiat. Biol.. 1967. 13:69-76.

102*
KOC,C.J.,STORBE,C.C.,BAER,K.A.: Combined radiation-protective and radiation-sensitizing agents. III. Radiosensitization by misonidazole as a function of concentration of endogenous glutathione or exogenous thiols. Int. J. Radiat. Biol. Phys.. 1986. 12:1151-1155.

103*
DESCHAVANNE,P.J.,MIDANDER,H.,DEBIEU,D.,MALAISE,E.P., REVESZ,L.: Radioprotective effect of cysteamine in glutathione synthetase-deficient cells. Int. J. Radiat. Biol.. 1986. 49:85-101.

104*
ALPER,T.: Cellular Radiobiology. Cambridge University Press, Cambridge.1979.

105*
MEISTER,A.,ANDERSON,M.E.: Glutathione. Annu. Rev. Biochem.. 1983. 52:711-760.

106*
BIAGLOW,J.E.,VARNES,M.E.,EPP,E.R.,CLARK,E.P.,ASTOR,M.B.: Redox enzymes and thiol radicals. En: Oxygen and Sulfur Radicals in Chemistry and Medicine. ROGERS,M.,BRECCIA,A. (eds.). Academic Press,New York. 1986.pp.1321-1356.

107*
BIAGLOW,J.E., VARNES,M.E., ROIZEN-TOWLE,L., CLARK,E.P.,EPP,E.R., ASTOR,M.B.,HALL,E.J.: Boichemistry of reduction of nitroheterocycles. Biochem. Pharm.. 1986. 35:77-90.

108*
MITCHELL,J.B.,PHILLIPS,T.L.,DEGRAFF,W.,CARMICHAEL,J.,RAJPAL,R.K. ,RUSO,A.: The relationship of SR-2508 sensitizer enhancement ratio to cellular glutathione levels in human tumor cell lines. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1986. 12:1143-1146.

109*
PHILLIPS,T.L.,MITCHELL,J.B., DEGRAFF,W., RUSSO,A., GLATSTEIN,E.: Variation in sensitizing efficiency for SR-2508 in human cells dependent on glutathione content. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1986.12:1627-1635.

110*
POST,G.B.,KELLER,D.A.,CONNER,K.A.,MENZEL,D.B.: Effects of culture conditions on glutathione content in A549 cells. Biochem. Biophys. Res. Commun..1983.114:737-742.

111*
MITCHELL,J.B.,RUSSO,A.: Thiols, thiol depletion and thermosensivity. Radiat. Res..1983.95:471-485.

112*
OHARA,H.,TERASIMA,T.: Variations of cellular sulfhydryl content during cell cycle of HeLa cells and its correlation to cycle change of X-ray sensivity. Exp. Cell. Res..1969.58:182-185.

113*
SINCLAIR,W.K.: Protection by cysteamine against lethal X-ray damage during the cell cycle of Chinese hamster cells. Radiat. Res..1969.39:135-154.

114*
YOUNES,H.,SEIGERS,C.P.: Mechanistic aspects of enhanced lipid peroxidation following glutathione depletion in vivo. Chem. Biol. Interact.. 1981.34:257-266.

115*
BIAGLOW,J.E.: Cellular electron transfer and radical mechanisms for drug metabolism. Radiat. Res..1981.86:212-242.

116*
MITCHELL,J.B.,RUSSO,A.,BIAGLOW,J.E.: Cellular gutathione depletion by diethylmaleate or buthionine sulfomixine and its effects on the oxygen enhancement ratio. Radiat. Resc..1983. 94:612-620.

117*
JAKOBY,W.B.,HABIG,W.H.: Glutathione transferases. En: Enzymatic Bases of Detoxificacion. JACOBY,W.B.(ed.). Academic Press,New York. 1980.II:63-94.

118*
JENSEN,G.L.,MEISTER,A.: Radioprotection of human lymphoid cells by exogenously supplied glutathione is mediated by gammaglutamil transpeptidase. Proc. Natn. Acad, Sci. U.S.A..1983. 80:4714-4717.

119*
PURI,R.N.,MEISTER,A.: Transport of glutathione, as gammaglutamylcysteinylglycyl ester, into liver and kidney. Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A..1983.80:5258-5260.

120*
WELLNER,V.P., ANDERSON,M.E., PURI,R.N., JENSEN,G.L., MEISTER,A.: Radioprotection by glutathione ester:Transport of glutathione ester into human lymphoid cells and fibroblasts. Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.. 1984.81:4732-4735.

121*
MEISTER,A.: Current status of the glutamyl cycle. En: Functions of Glutathione in Liver and Kidney. SIE,H.,WENDEL,A (eds.). Springer,New York. 1978. pp.43-59.

122*
MORSE,M.L.,DAHL,R.H.: Cellular glutathione is a key to the oxygen effect in radiation damage. Nature. 1978. 271:660-662.

123*
EDGREN,M.,LARSON,A.,NILSSON,K.,REVESZ,L.,SCOTT,O.C.A.: Lack of oxygen effect in a glutathione-defficient human cells in culture. Int. J. Radiat. Biol..1980.37:299-306.

124*
CLARK,E.P., EPP,E.R., BIAGLOW,J.E., MORSE-GAUDIO,M., ZACHGO,E.: Glutathione depletion radiosensitization and misonidazole potentiation in hypoxyc Chinese hamster ovary cells by buthionine sulfoximine. Radiat. Res..1984.98:370-380.

125*
VOS,O.,VAN DER SHANS,G.P.,ROOS-VERHEY,W.S.D.: Reduction of intracellular glutathione content and radiosensivity. Int. J. Radiat. Biol..1986.50:155-165.

126*
DETHMERS,J.K.,MEISTER,A.: Glutathione export by human lymphoid cells: Depletion of glutathione by inhibition of its synthesis decreases export and increases sensivity to irradiation. Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A..1981.78:7492-7496.

127*
BIAGLOW,J.E.,VARNES,M.E.,EPP,E.R.,CLARKS,E.P.: Antioxidant and Redox enzymes in radioprotection. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford. 1988. 39:275-286.

128*
BIAGLOW,J.E., CLARK,E.P., EPP,E.R., MORSE-GAUDIO,M.,VARNES,M.E., MITCHELL,J.B.: Nonprotein thiols and the radiation response of A549 human lung carcinoma cells. Int. J. Radiat. Biol.. 1983. 44:489-495.

129*
BIAGLOW,J.E.,VARNES,M.E.,CLARK,E.P.,EPP,E.R.: The role of thiols in cellular response to radiation and drugs. Radiat. Res.. 1983. 95:437-445.

130*
JACOBY,W.B. (ed.): Enzymatic Basis of Detoxification. Academic Pres,New York. 1980.

131*
BOREK,C.,ONG,A.,MASON,H.,DONAHUE,L.,BIAGLOW,J.E.: Selenium and vitamin E inhibit radiation and chemically induced transformation in vitro via different mechanisms. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A..1986.83:1490-1494.

132*
MEYERS,C.E.,KATKI,A.,TRAVIS,E.: Effect of tocopherol and selenium on defenses against reactive oxygen species and their effect on radiation sensivity. N.Y. Acad.Sci.. 1982. 393:419-426.

133*
VAN DER SCHANS,G.P.,VOS,O.,ROOS-VERHEI,W.S.D.,LOHMAN,P.H.M.: The influence of oxygen on the induction of radiation damage in DNA in mammalian cells after sensitization by intracellular glutathion depletion. Int. J. Radiat. Biol.. 1986. 50:453-465.

134*
VAN DER SCHANS,G.P.,GROENENDIJK,R.H.,LOHMAN,P.H.M.: Sensitive detection of single-strand breaks in DNA after in vivo exposure to ionizing radiation to evalue the effects of protecting agents. Comunicación presentada en el Symposium Perspectives in Radioprotection. Bethesda,Maryland.1987.

135*
REVESZ,L.,MODIG,H.: Cysteamine-induced increase of cellular glutathione level: A new hypothesis of the radioprotective mechanism. Nature. 1965.207:430-431.

136*
MODIG,H.: Cellular mixed disulphides between thiols, their possible implication for radiation protection. Biochem. Pharmac.. 1968.17:177-186.

137*
MODIG,H.,EDGREN,M.,REVESZ,L.: Release of thiols fron cellular mixed disulphides and its possible role in radiation protection. Int. J. Radiat. Biol..1972.22:257-268.

138*
ANDERSON,M.E.,POWRIE,F.,PURI,R.N.,MEISTER,A.: Glutathione monoethyl ester: Preparation, uptake by tissues and conversion to gluthatione. Arch. Biochem. Biophys..1985.239:538-548.

139*
WILLIAMSON,J.M.,BOTTCHER,B.,MEISTER,A.: Intracellular delivery system that protects against toxicity by promoting glutathione synthesis. Proc. Natl. Acad, Sci. U.S.A..1982.79:6246-6249.

140*
RUSSO,A.,MITCHELL,J.B.: Radiation response of Chinese hamster cells after elevation of intracellular glutathione levels. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1984.10:1243-1247.

141*
RUSSO,A., MITCHELL,J.B., FINKLESTEIN,E.,DEGRAFF,W.G.,SPIRO,I.J., GAMSON,J.: The effects of cellular glutathione elevation on the oxygen enhancement ratio. Radiat. Res..1985.103:232-239.

142*
ASTOR,M.B.,MEISTER,A.,ANDERSON,M.E.: Intracellular thiol levels and radioresistance: Studies with glutathione and glutathione mono ethyl ester. Comunicación presentada en el 35 Congreso Anual de la Radiation Research Society. Bethesda,Maryland.. 1987.

143*
SJÖBERG,L.,ERIKSEN,T.E.,REVESZ,L.: The reaction of the hydroxyl radical with glutathione in neutral and alkaline aqueous solution. Radiat. Res. 1982.89:255-263.

144*
MITCHELL,J.B.,RUSSO,A.: The role of glutathione in irradiation and drug induced cytotoxicity. Br. J. Cancer. 1987.55:96-104.

145*
MOSS,W.T.,COX,J.D.,: Radiation Oncology. The C.V. Mosby Company. St. Louis,Missouri. 1989. pp.35-37.

146*
LOHMAN,P.H.M.,VOS,O.,VAN SLUIS,C.A.,COHEN,J.A.: Chemical protection against breaks induced in DNA of human and bacterial cells by X-irradiation. Biochim. Biophys. Acta. 1970. 224:339-352.

147*
SAWADA,S.,OKADA,S.: Cysteamine, cystamine and single-strand breaks of DNA in cultured mammalian cells. Radiat. Res.. 1970.44:116-132.

148*
MURRAY,D.,VAN ANKEREN,S.C.,MILAS,L.,MEYN,R.E.: Radioprotective action of aminothiols in vitro and in vivo: Comparison between effects on DNA damage and cell survival. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford. 1988.39:151-153.

149*
RADFORD,I.R.: Effect of radiomodifying agents on the ratio of X-ray-induced lesions in cellular DNA: use in lethal lesion determination. Int. J. Radiat. Biol.. 1986:49:621-637.

150*
GREEN,M.,PRAGER,A.,RIKLIS,E.: Radioprotection of DNA:II. Effects of WR-2721 and cysteamine on formation and repair of DNA strand breaks. Radiat. Resc.. 1988.96:326-335.

151*
UMA DEVI,P.,THOMAS,B.: Bone marrow cell protection and modification of drug toxicity by combination of protectors. Pharmac. Ther..Pergamon Press,Oxford.1988.39:213-214.

152*
FAHEY,R.C.,NEWTON,G.L.: The measurement of WR 2721, WR 1065 and WR 33278 in plasma. Int. J. Oncol. Biol. Phys.. 1985. 11:1193.

153*
McGOVERN,E.P.,SWYNNERTON,N.F.,STEELE,P.D.: HPLC assay for WR 2721 in plasma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1984. 10:1517.

154*
SHAW,L.M.,BONNER,H.,TURRISI,A.: A liquid chromatrographic electrochemical assay for WR 2721 in human plasma. J. Chromat.. 1984. 7:2447.

155*
SWYNERTON,N.F.,McGOVERN,E.P.,MANGOLD,D.J.: HPLC assay for WR2721 in plasma. J. Liq. Chromat..1983.6:1523.

156*
SWYNERTON,N.F.,McGOVERN,E.P.,NINO,J.A.: An improved HPLC assay for wr 2721 in plasma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1984.10:1521.

157*
SHAW,L.M.,TURRISI,A.,GLOVER,D.: Human pharmacokinetics of WR 2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1986.12:1501.

158*
UTLEY,J.F.,MARLOWE,C.,WADDELL,W.J.: Distribution of 35 S-labeled WR 2721 in normal and malignant tissues of the mouse. Radiat. Res..1976.68:284.

159*
YUHAS,J.M.: Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by WR 2721. Cancer Res.. 1980.40:1519-1524.

160*
AFZAL,V.,AFZAL,S.M.J.,PARDINI,C.,YUHAS,J.M.: The feasibility of developing central nervous system radioprotectors for use in radiotherapy. Radiat. Res.. 1982.59:475-483.

161*
YUHAS,J.M.,PARDINI,M.C.: Chemical inhibition of host toxicity as a means of overcoming tumor radioresistance. En: Biological Bases and Clinical Implications of Tumor Radioresistance. FLETCHER,G.H.,NERVI,C.,WITHERS,H.R.(eds.). Masson,New York. 1983.pp.317-329.

162*
AKERFELDT,S.: Enzymic hydrolysis of cysteamine S-phosfhate by human erythrocytes. Acta Chem. Scand..1960.14:1019-1024.

163*
HARRIS,J.W.,PHILLIPS,T.L.: Radiobiologicaland biochemical studies of thiophosphate radioprotective compounds related to cysteamine. Radiat. Res..1971.46:362-379.

164*
HERRINGTON,K.A.,SMALL,C.J.,MEISTER,A.,FRIEDMAN,O.M.: Studies on latent derivatives of aminoethanethiols as potentially selective cytoprotectans.IV. Enzymatic hydrolysis of cysteamine-S-phosphatase. Cancer Res. 1967.27:148-151.

165*
NEUMANN,H.: Substrate selectivity in the action of alkaline and acid phosphatases. J. Biol. Chem..1967.243:4671-4676.

166*
NEUMANN,H.,BOROSS,L.,KATCHALSKI,E.: Hydrolysis of S-substituted monoesters of phosphorothioic acid by alkaline phosphatase from Escherichia coli. J. Biol. Chem..1967.242:3142-3147.

167*
McCOMB,R.B.,BOWERS,G.N.,POSEN,S.: Alkaline Phosphatase. Plenum Press,New York.1979.

168*
CALABRO-JONES,P.M.,FAHEY,R.C.,SMOLUK,G.D.,WARD,J.F.: Alkaline phosphatase promotes radioprotection and accumulation of WR 2721 in V79.171 cells incubated in medium containing WR 2721. Int. J. Radiat. Biol..1985.47:23-27.

169*
SMOLUK,G.D.,FAHEY,R.C.,WARD,J.F.: Equilibrium dialysis studies of the bindingof radioprotector compounds to DNA. Radiat. Resc.. 1986.107:194-2024.

170*
PHIL,A.,ELDJARN,L.: Pharmacological aspects of ionizing radiation and of chemical protection in mammals. Pharmac. Rev.. 1958.10:437-474.

171*
LIVESEY,J.C.,REED,D.J.: Chemical protection against ionizing radiation. Adv. Radiat. Biol..1987.13:285-353.

172*
KOCH,C.J.,STOBBE,C.C.,BUMP,E.A.: The effect on the Km for radiosensitization at 0ºC of thiol depletion by dietylmaleate pretreatment:Quantitative differences found using the radiation sensitizing agent misonidazole or oxygen. Radiat. Resc..1984. 98:141-153.

173*
MILAS,L.,HUNTER,N.,REID,B.O.,THAMES,H.D.: Protective effects of WR 2721 against radiation damage of normal tissues and a fibrosarcoma in mice. Cancer Res..1982.42:1888-1897.

174*
STEWART,F.A.,ROJAS,A.,DENEKAMP,J.: Radioprotection of two mouse tomors by WR 2721 in single and fractionated treatments. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1983.9:507-513.

175*
YUHAS,J.M.,STORER,J.B.: Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse. Int. J. Radiat. Biol..1969. 15:233-237.

176*
YUHAS,J.M.,STORER,J.B.: Differential chemoprotection of normal and malignant tissues. J. Natl. Canc. Inst..1969.42:331-335.

177*
PHILLIPS,T.L.,KANE,L.,UTLEY,J.F.: Radioprotection of tumor and normal tissues by thiophosphate compounds. Cancer. 1973. 32:528-535.

178*
MILAS,L.,HUNTER,N.,REID,B.: Protective effects of WR2721 against radiation-induced injury of murine gut, testis, lung and lung tumor nodules. Int. J. Radiat. Oncol. Phys..1982.8:535-538.

179*
UTLEY,J.F.,PHILLIPS,T.L.,KANE,L.J.: Protection of normal tissues by WR2721 during fractionated irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Phys..1976.1:699-703.

180*
STEWART,F.A.,ROJAS,A.: Radioprotection of mouse skin by WR2721 in single and fractionated treatments. Br. J. Radiol..1982. 55:42-47.

181*
TRAVIS,E.L.,DE LUCA,A.M.,FOWLER,J.F.,PADIKAL,T.N.: The time course of rsdioprotection by WR2721 in mouse skin. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1982.8:843-850.

182*
MEISTRICH,M.L.,FINCH,M.V.,HUNTER,N.,MILAS,L.: Protection of spermatogonial survival and testicular function by WR2721 against high and low doses of radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1984.10:2099-2107.

183*
UTLEY,J.F.: Radioprotection of oral cavity structures by WR2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1978.4:643-647.

184*
SODICOF,M.,CONGER,A.D.,PRATT,N.E.,TREPPER,P.: Radioprotection by WR2721 against long-term chronic damage to the rat parotid gland. Radiat. Res..1978.76:172-179.

185*
SODICOF,M.,CONGER,A.D.,TREPPER,P.,PRATT,N.E.: Short-term radioprotective effects of WR2721 on the rat parotid glands. Radiat. Res..1978.75:317-326.

186*
TRAVIS,E.L.: The oxygen dependence of protection by aminothiols: Implications for normal tissues and solid tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1984.10:1495-1501.

187*
WILLIAMS,M.V.,DENEKAMP,J.: Modification of the radiation response of the mouse kidney by misonidazole and WR2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1983.9:1731-1736.

188*
DENEKAMP,J.,ROJAS,A.,STEWART,F.A.: Is radioprotection by WR2721 restricted to normal tissues?. En:Radioprotectors and Anticarcinogens. NYGAARD,O.F.,SIMIC,M.G. (eds.). Academic Press,New York.1983.pp.655-679.

189*
JIRTLE,R.L.,PIERCE,L.J.,CROCKER,I.R.,STROM,S.C.: Radiation protection of rat parenchymal hepatocytes with WR2721.Radiother. Oncol..1985.4:231-237.

190*
UTLEY, J.F., QUINN, C.A., WHITE, F.C., SEAVER, N.A., BLOOR,C.M.: Protection of normal tissue against late radiation injury by WR2721. Radiat. Res..1981.85:408-415.

191*
YUHAS,J.M.: Efficacy testing of WR2721 in Great Britain or everithing is black and withe at the Gray Lab.. Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys..1983.9:595-598.

192*
WASHBURN,L.C.,RAFTER,J.J.,HAYES,R.L.: Radiation of the effective radioprotective dose of WR2721 in humans through interspecies tissue distribution study.Radiat. Resc..1976.66:100-105.

193*
YUHAS,J.M.,CULO,F.: Selective inhibition of the nephrotoxicity of cis-platinum without altering its antitumor effectiveness. Cancer Treat. Rep..1980.64:57-64.

194*
YUHAS,J.M.,SPELLMAN,J.M.,CULO,F.: The role of WR2721 in radiotherapy and/or chemotherapy. En:Radiation Sensitizers. BRADI,L.(ed.).Masson Press,New York.1980.pp.303-308.

195*
WASSERMAN,T.H.,PHILLIPS,T.L.,ROSS,G.KANE,L.J.: Protection against cytotoxic chemotherapeutic effects on bone marrow colony-forming units by the radioprotector WR2721. Cancer Clin. Trials.1982.4:3-6-.

196*
YUHAS,J.M., DAVIS,M.E., GLOVER,D., BROWN,D., RITTER,M.: Circunvention of the tumor membrane barrier to WR2721 absorption by reduction of drug hydrophilicity. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1982.8:519-522.

197*
RASEY,J.S., NELSON,N.J., MAHLER,P., ANDERSON.K., KROHN,K.A., MENARD,T.: Radioprotection of normal tissues against gamma rays and cyclotron neutrons with WR2721: LD50 studies and 35-S-WR2721 biodistribution. Radiat. Resc..1984.97:598-607.

198*
WASHBURN,L.C.,CARLTON,J.E.,HAYES,R.L.,YUHAS,J.M.: Distribution of Wr2721 in normal and malignant tissues of mice and rats: Dependence on tumor type,drug dose and species. Radiat. Res.. 1974.59:475-483.

199*
UTLEY,J.F.,KANE,L.J.: Differential absorption of 35-S-WR2721 in normal and malignant tissues of animals. En:Radiation Sensitizers. BRADY,L.W.(ed.).Masson,New York.1980.pp.516-518.

200*
RASEY,J.S.,KROHN,K.A.,MENARD,T.W.,SPENCE,A.M.: Coparative biodistribution and radioprotection studies with three radioprotective drugs in mouse tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1986.12:1487-1490.

201*
TRAVIS,E.L., PARKINS,C.S., HOLMES,S.J., DOWN,J.D., FOWLER,J.F.: WR2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of X-rays. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1984.10:243-251.

202*
BOURNE,G.: The distribution of alkaline phosphatase in various tissues. Q. J. Exp. Physiol..1943.32:1-19.

203*
NAKAMURA,J.,SHAW,L.M.,BROWN,D.Q.: Hydrolysis if WR2721 by mouse liver cell fractions. Radiat. Res..1987.109:143-152.

204*
RITER,M.A.,BROWN,D.Q.,GLOVER,D.J.,YUHAS,J.M.: *In vitro* studies on the absorption od wr2721 by tumors and normal tissue. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1982.8:523-526.

205*
PURDIE,J.W.: A comparative study of the radioprotective effects of cysteamine,WR2721 and WR1065 in cultured human cells.1979. 77:303-331.

206*
PHILLIPS,T.L.: Rationale for initial clinical trials and future development of radioprotectors. Cancer Clin Trials. 1980. 3:165-173.

207*
MILAS,L.,HUNTER,N.,ITO,H.,PETERS,L.J.: Effect of tumor type,size and endpoint on tumor radioprotection by WR2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys..1984.10:41-48.

208*
DORR,F.A.,COLTMAN,C.A.: Second cancers following antineoplasis theraphy. Curr. Probl. Cancer.1985.9:1-43.

209*
BARTOLUCCI,A.A.,LIU,C.,DURANT,J.R.,GAMS,R.A.: Acute myelogenous leukemia as a second malignant neoplasm following the succesful treatment of advanced Hodgkin's disease. Cancer.1983. 52:2209-2213.

210*
JACQUILLAT,C., KHAYAT,D., DESPREZ-CURELY,J.P., WEIL,M., BROCHERIOU,C., AUCLERC,G., CHAMSEDDINE,N., BERNARD,J.: Non-Hodgkin's lymphoma occurring after Hodgkin's disease. Cancer. 1984.53:459-462.

211*
ROWLEY,J.D.,GOLOMB,H.M.,VARDIMAN,J.W.: Nonrandom chromosomal abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease.Blood.1981. 58:759-767.

212*
PENN,I.: *Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy* for cancer. Am. J. Clin. Oncol..1982.5:83-96.

213*
CHAK,L.Y.,SIKIC,B.I.,TUCKER,H.M.,HORNS,R.C.,COX,R.S.: Increased incidence of acute nonlymphocytic leukemia following theraphy in patients with small cell carcinoma of the lung. J. Clin. Oncol.. 1984.2:385-390.

214*
JACOBS,A.D.,GALE,R.P.: Acute myelogenous leukemia following radiation and chemotherapy forosteogenos sarcoma. Cancer Treatment Rep.. 1984,68:901-911.

215*
MILAS,L.,HUNTER,N.,STEPHENS,C.L.,PETERS,L.J.: Inhibition of radiation carcinogenesis by WR2721. Cancer Res..1984. 44:5567-5569.

216*
GRDINA,D.J.,NAGY,B.,HILL,C.K.,WELLS,R.L.,PERAINO,C.: The radioprotector WR1065 reduces radiation-induced mutations at the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells. Carcinogenesis.1985.6:929-931.

217*
GRDINA,D.J.,PERAINO,C.,CARNES,B.A.,HILL,C.K.: Protective effect of WR2721 against induction of altered hepatocyte foci in rats treated once with gamma-radiation within one day after birth. Cancer Res..1985.45:5379-5381.

218*
NAGY,B.,DALE,P.J.,GRDINA,D.J.: Protection against cis-disminedichloroplatimun cytotoxicity and mutagenicity in V79 cells by 2-aminopropilaminoethanethiol.1986.Cancer Res..1986. 46:1132-1135.

219*
NAGY,B.,GRDINA,D.J.: Protective effects of 2-aminopropylaminoethanethiol against bleomycin and nitrogen mustard-induced mutagenicity in V79 cells. Int. J. radiat. Oncol. Biol. Phys..1986.12:1475-1478.

220*
HILL,C.K.,NAGY,B.,PERAINO,C.,GRDINA,D.J.: WR1065 is antineoplastic and anti-mutagenic when given during 60Co gamma-ray irradiation. Carcinogenesis. 1986.7:665-668.

221*
TRAVIS,E.L., MEISTRICH,M.L., FINCH-NEIMEYER,M.V., WATKINS,T.L., KISS,I.: Late functional and biochemical changes in mouse lung after radiation:Differential effects of WR2721.Radiat. Res.. 1985.103:219-231.

222*
TRAVIS,E.L., THAMES,H.D., TUCKER,S.L., WATKINS,T.L., KISS,I.: Protection of mouse jejunal crypt cells by WR2721 after small doses of radiation. Int. J. radiat. Oncol. Biol. Phys..1986. 12:807-814.

223*
WEISMAN,R.A.,GLOVER,D.,SCHWARTZ,D.M.,WEILER,C.: Limitation of cis-platinum ototoxicity by a protector agent WR 2721. Abstr. Am. Acad. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1985.

224*
MOLLMAN,J.E.,GLOVER,D.J.,HOGAN,W.M.,FURMAN,R.E.: Cis-platinum neuropathy:Risk factors and a possible protective agent. Neurology.1985.35:80.

225*
GLICK,J., GLOVER,D., WEILER,C., NORFLEET,L., YUHAS,J., KLIGERMAN,M.M.: Phase I controled trials of WR2721 and cyclophosphamide. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1984. 10:1777-1780.

226*
GLOVER,D., RILEY,L.J., CARMICHAEL,K., SPAR,B., GLICK,J.H., SLATOPOLSKY,E., ATTIE,M., GOLDFARB,S.: Hypocalcemia and inhibition of parathyroid hormone secretion following administration of WR2721: A radio and chemoprotective agent. New Engl. J. Med..1983.309:1137-1141.

227*
MAISIN,J.R.,BACQ,Z.M.: Toxicity.En:International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics: Sulfur-containing Radioprotective Agents.BACQ,Z.M.(ed.).Pergamon Press,New York. pp.15-39.

228*
CAIRNIE,A.B.,: Adverse effects of the radioprotector WR2721. Radiat. Res.. 1983. 94:221-226.

229*
BACQ,Z.M.: Importance of pharmacological effects for radioprotective action. En: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics: Sulfur-containig Radioprotective Agents. Pergamon Press,New York.1975.pp.319-323.

230*
HUGON,J.S.,: Cellular effects as seen with the electron microscope. En:International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics: Sulfur-containing Radioprotective Agents. BACQ,Z.M.(ed.). Pergamon Press,New York. 1975.

231*
MAISIN,J.R.,LAMBIET-COLLIER,M.: Influence of a mixture of chemical radioprotectors on the celular renewal in the duodenum of mice. Nature.1967.214:412-413.

232*
WANG,R.I.H.,KEREIAKES,J.: Increased radioprotection by combinations of radioprotective compounds.Radiation Research.1.959;11:476.

233*
BROWN,D.Q.,SHAW,L.M.,HARDIMAN,J.,PITTOCK.J.W.: Can WR-2721 be improved upon?. En:Weiss,J.F.,Simic,M.G.,eds.Pharmacology and Therapeutics.Pergamon Press,Oxford.1988.39:157-168.

234*
UTLEY,J.F.,SEAVER,N.,NEWTON,G.L.,FAHEY,R.C.: Pharmacokinetics of WR-1065 in mouse tissue following treatment with WR-2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1.984.10:1525-1528.

235*
BOGO,V.,JACOBS,A.J.,WEISS,J.F.: Behavioral toxicity and efficacy of WR-2721 as a radioprotectant.Radiation Research.1.985.104:182-190.

236*
CAIRNIE.A.B.: Adverse effects of the radioprotector WR-2721.Radiation Research.1.983.94:221-226.

237*
TURRISI,A.T., GLOVER,D.J., HURWITZ,S., GLICK,J. NORFLEET,A.L., WEILER,C.,YUHAS,J.M.,KLIGERMAN,M.M.: The final report of the Phase I trial of single dose WR2721, intravenous infusion. Cancer Treat. Rep..1986.70:1389-1393.

238*
GRDINA,D.J.,GUILFORD,W.H.,SIGESTAD,C.P.,GIOMETTI,C.S.: Effects of radioprotectors on DNA damage and repair proteins, and cell-cycle progession. Pharmac Ther..Pergamon Press,Oxford. 1988.39:133-137.

239*
VOS,O.,BUDKE,L.,GRANT,G.A.: Modification of the radiation response of the mouse kidney by misonidazole and WR2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Pys..1976.9:1731-1736.

240*
MORI,T.,NIKADIO,O.,SUGHARA,T.: Dephosphorylation of WR2721 with mouth tissue homogenates. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1984.10:1529-1531.

241*
GRDINA,D.J.,NAGY,B.,SIGDESTAD,C.P.: Radioprotectors in treatment therapy to reduce risk in secondary tumor induction.En:Weiss,J.F.,Simic,M.G. ed.Pharmacology and Therapeutics.Oxford:Pergamon Press,1.988.vol. 39:21-25.

242*
GRDINA,D.J.,NAGY,B.: The effect of WR1065 on radiation-induced DNA damage and repair and cell progression in V79 cells. Br. J. Cancer.1986.54:933-941.

243*
SIGESTAD,C.P.,TREACY,S.H.,HNAPP.L.A.,GRDINA,D.J.: The effects of WR1065 on radiation-induced DNA double strand damage and repair in V79 cells. Br. J. Cancer.1987.55:477-482.

244*
TAMBA,M.,SIMONE,G.,QUINTILIANI,M.,DEL SOLDATO,P.: Model experiments to evaluate the protective role of thiols and other reductants against oxidative damage. Comunicación presentada en el Symposium Perspectives in Radioprotection. Bethesda,Maryland,1.987.

245*
PETKAU,A.,CHUAQUI,C.A.: Superoxide dismutase as a radioprotector. Radiat.Phys.Chem.. 1984. 24: 307-319.

246*
KUMAR,K.S.,VAISHNAV,Y.N.,WEISS,J.F.: Radioprotection by antioxidant enzymes and enzyme mimetics. Pharmac. Ther..Pergamon Press,Oxford.1988.39:301-309.

247*
WEISS,J.F.,KUMAR,K.S.: Antioxidant mechanisms in radioation injury and radioprotection. En: Cellular Antioxidant Defense Mechanisms, Vol. II. CHOW,C.K. (ed.) CRC Press,Boca Ratón,Florida.1988.

248*
GREENSTOCK,C.L.: Oxygen radicals and ions and their control in biology.En: Advances in Oxygen Rdicals and Radioprotectors. BRECCIA,A.,GREENSTOCK,C.L.,TAMBA,M. (eds.). Lo Scarabeo, Bologna. pp. 29-45.

249*
HABIG,W.H.,JAKOBY,W.B.: Assays for differentiation of glutathione S-transferases. Meth. Enzymol.1981.77:398-405.

250*
LAWRENCE,R.A.,BURK,R.F.: Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1980.71:952-960.

251*
KATKI,A.G.,MYERS,C.E.: Membrane-bound glutathione peroxidase-like activity in mitochondria. Biochem. Biophis. Res. Commun..1980.96:85-91.

252*
FRIDOVICH,J.: Superoxide dismutase. Adv. enzymol. 1974. 41:35-97.

253*
HASSAN,H.M.,FRIDOVICH.I.: Superoxide radical and the oxygen enhancement of the toxicity of paraquat in Escherichia coli. J. Biol. Chem..1976.253:8143-8148.

254*
KRIZALA,J.,STOKLASOVA,A.,KOVAROVA,W.,LEDVINA,M.: The effect of gamma-irradiation and cystamine on superoxide dismutase activity in the bone marrow and erythrocytes of rats. Radiat. Res..1982. 91:507-515.

255*
SCHWEITZER,K.,BENKO,G.,BOHOS,P.: Investigations into the superoxide dismutase (SOD) activity of human erythrocytes at work places exposed to radiation hazard. Radiobiol. Radiother.. 1985.26:629-632.

256*
PETKAU,A.: Role of superoxide dismutase in modification of radiation injury. Br. J. Cancer.1987. 55(Suppl. VIII):87-95.

257*
SAVITSKII,I.V.,MUSIIKO,V.A.,ERIGOVA,S.G.: Changes in fructose diphosphate aldolase and glucose 6-phosphate dehydrogenase activity after irradiation of animals with an absolutely lethal dose of gamma rays. Radiobiologia.1985.25:245-249.

258*
SZEINFELD,D.,BLEKKENHORST,G.: Effect of X-irradiation on adenosine triphosphate and glucose 6-phosphate dehydrogenase in the CaNT mouse tumor. Radiat. Res..1987.110:305-309.

259*
MICHELSON,A.M.,BUCKINGHAM,M.E.: Effects of superoxide radiacals on myoblast growth and differentiation. Biochem. Biophys. Res. Commun..1974.58:1079-1086.

260*
PETKAU,A.,CHELACK,W.S.: Radioprotective effect of superoxide dismutase on model phospholipid membranes. Biochim. Biophys. Acta.1976.433:445-451.

261*
PETKAU,A.,CHELACK,W.S.: Radioprotection by superoxide dismutase of macrophage progenitor cells from mouse bone marrow. Biochem. Biophys. Res. Commun..1984.119:1089-1094.

262*
BOREK,C.: The role of nutritional factors in cellular protection against DNA damage, altered gene expression and malignant transformation. En:Mechanisms of DNA Damage and Repair: Implications for Carcinogenesis and Risk Assessment. SIMIC,M.G.,GROSSMAN,L.,UPTON,A.C. (eds.). Plenum Press,New York.1986.pp.557-562.

263*
KENNEDY,A.R.,TROLL,W.,LITTLE,J.B.: Role of free radicals in the initiation and promotion of radiation transformation in vitro. Carcinogenesis.1984.5:1213-1218.

264*
KUMAR,K.S.,WEISS,J.F.: Inhibition of glutathione peroxidase and glutathione transferase in mouse liver by misonidazole. Biochem. Pharmacol..1986.35:3143-3146.

265*
JACOBS,A.J.,RANKIN,W.A.,SIRINIVASAN,V.,WEISS,J.F.: Effects of vitamin E and selenium on glutathione peroxidase activity and survival of irradiated mice. En: Proccedings of 7th International Congress on Radiation Research. BROERSE,J.J., BARENDSEN,G.W.,KAL,H.B.,VAN DER KOGEL,A.J.(eds.).Martinus Nijhof, Amsterdam.1983.pp.D5-15.

266*
GRAY,B.H.,STULL,R.W.:Radiprotection by polyethylenglycol-protein complexes in mice. Radiat. Res..1983.93:581-587.

267*
BOREK,C.,TROLL,W.: Modifiers of free radicals inhibit in vitro the oncogenic actions of X-rays,bleomicin and tumor promoter 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A..1983.80:1304-1307.

268*
OBERLEY,L.W.,SIERRA,E.: Radiation sensivity testing of cultured eukaryotic cells. En:Handbook of Methods for Oxygen Radical Research. GREENWALD,R.A. (ed.). CRC Press,Boca Ratón,Florida. 1985.pp.417-422.

269*
SORENSON,J.R.J.: Bis(3,5 diisopropyl salicylato)copper, a potent radiprotectant with superoxide dismutase mimetic activity. J. Med. Chem..1984.27:1747-1749.

270*
STEEL,L.K.,SENEVIRATNE,S.,JACKSON,W.E.III: Ttoxicity and radioprotective efficacy of bis (3,5-diisopropylsalicylato) copper II and CuCl2. En:Anticarcinogens and Radiation Protection. CERUTI,P.A.,NYGAARD,O.F.,SIMIC,M.G.(eds.).Plenum Press,New York.1989.

271*
WIECZOREK,Z., GIELDANOWSKI,J., ZIMECKI,M., MIODUSZEWSKI,J.Z., SZYMANIEC,S., DACZYNSKA,R.: Radioprotective activity of the complex of bivalent copper with 3-mercapto-2-hydroxypropyl ether of dextran(C79). Arch. Immunol. Ther. Exp..1983.31:715-729.

272*
OBERLEY,L.W., LEUTHAUSER,S.W.C., PASTERNACK,R.F., OBERLEY,T.D., SHUTT,L., SORENSON,J.R.J.: Anticancer activity of metal compounds with superoxide dismutase activity. Agents Actions. 1984.15:535-538.

273*
EVANS,R.G.: Tumor radiosensitization with concomitant bone marrow radioprotection: A study in mice using diethyldithiocarbamate (DDC) under oxygenated and hypoxic conditions. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.. 1985. 11:1163-1169.

274*
KUMAR,K.S.,SANCHO,A.M.,WEISS,J.F.: A novel interaction of diethyldithiocarbamate with the glutatione/gluthatione peroxidase system. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1986. 12:1463-1467.

275*
HEIKKILA,R.E.,CABBAT,F.S.,COHEN,G.: In vivo inhibition of superoxide dismutase in mice by diethyldithiocarbamate. J. Biol. Chem..1976.251:2182-2185.

276*
OBERLEY,L.W., LEUTHAUSER,W.H.C., BUETTNER,G.R., SORENSON,J.R.J., OBERLEY,T.D., BIZE,I.B.: The use of superoxide dismutase in the treatment of cancer. En:Pathobiology of Oxygen. AUTOR,A.P.(ed.). Academic Press,New York.1982. pp.207-221.

277*
GLICK,J.H., GLOVER,D.J., TURRISI,A., WEILER,C., YUHAS,J.M., KLIGERMAN,M.: Clinical trials of WR-2721 with chemotherapy. En:Radioprotectors and Anticarcinogens. NYGAARD,O.F.,SIMIC,M.G. (eds.). Academic Press,New York.1983. pp.719-734.

278*
WEISS,J.F.,HOOVER,R.L.,FUMAR,K.S.: Selenium pretreatment enhances the radioprotective effect and reduces the lethal toxicity of WR-2721. Free Rad. Res. Commun..1987.3:33-38.

279*
GARCIA-ALEJO,R., URBINA,R., FUENTES,M., MARTIN,M.J., PARDO,J., CHAMORRO, G.: El ácido ascórbico como radioprotector en pacientes con cancer de cabeza y cuello.Comunicación presentada en la IV Reunión de Investigación del Hospital Militar Central "GOMEZ ULLA".Madrid.1.987.

280*
RALEIGH,J.A.: Radioprotection of membranes. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:109-113.

281*
BURTON,G.W.,INGOLD,K.U.: Vitamin E:Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. Accts. Chem. Res..1986.19:194-201.

282*
NANNI,E.J.Jr.,STALLINGS,M.D.,SAWYER,D.T.: Does superoxide ion oxidize catechol,alfa-tocoferol,and ascorbic acid by direct electron transfer?. J. Am. Chem. Soc..1980.102:4481-4485.

283*
FUKUZAWA,K.,GEBICKI,J.M.: Oxidation of alfa-tocoferol in micelles and liposomes by the hydroxyl,perhydroxyl and superoxide free radicals. Arch. Biochem. Biophys.. 1983.226:242-251.

284*
RALEIGH,J.A.,SHUM,F.Y.: Radiprotection in model lipid membranes by hydroxyl radical scavengers:Supplementary role of alfa-tocopherol in scavening secondary peroxy radicals. En: Radioprotectors and Anticarcinogens. NYGAARD,O.F.,SIMIC,M.G. (eds.).Academic Press,New York.1983.pp. 87-102.

285*
MILLER,G.G.,RALEIGH,J.A.: Action of some hydroxyl radical scavengers on radiation-induced haemolysis. Int. J. Radiat. Biol..1983.43:411-419.

286*
BROWN,M.A.: Resistance of human erythrocytes containing elevated levels of vitamin E to radiation-induced hemolysis.Radiat. Res..1983.95:303-315.

287*
PRINCE,E.W.,LITTLE,J.B.: The effect of dietary fatty acids and tocopherol on the radiosensivity of mammalian erythrocytes. Radiat. Resc..1973.53:49-64.

288*
HUIJBERS,W.A.R.,OOSTERBAAN,J.A.,MESKENDORP-HAARSMA,T.J.,HARDONK, M.J.,MOLENAAR,I.: An ultrastructural and cytochemical study of membrane alterations in X-irradiated liver tissue fron normal and vitamin E deficient ducklings. Radiat. Res..1979. 78:502-513.

289*
KONINGS,A.W.T.,OOSTERLOO,S.K.: Radiation effects in membranes. II.A compartison of the effects of X-irradiation exposure with respect to the relation of antioxidant concentration and the capacity for lipid peroxidation. Radiat. Res..1980. 81:200-207.

290*
FARRELL,P.M.: Deficiency states,pharmacological effects and nutrient requirements. En:Vitamin E. A Comprehensive Treatise. MACHLIN,L.J.(ed.). Marcel Decker,New York.1980.pp.520-560.

291*
MALICK,M.A.,ROY,R.M.,STERNBERG,J.: Effect of vitamin E on post-irradiation death in mice. Experientia.1978.34:1216-1217.

292*
ROY,R.M.,MALICK,A.M.,CLARK,G.M.: Incresed haematopoietic stem cell curvival in mice injected with tocopherol after X-irradiation. Strahlentherapie.1982.158:312-318.

293*
STRATFORD,F.,SEIFTER,E.,RETTURA,G.,LEVENSON,S.M.: Impaired wound healing due to cyclophosphamide:Alleviation by supplemental vitamin A. Surg. Forum.1980.31:224-225.

294*
WEINZWEIG,J.,WEINZWEIG,N.,LEVENSON,S.M.,MENDECKI,J.,GOODWIN,P., SEIFTER,E.: Prevention of the tumor-induced wound healing defect by supplemental vitamin A. Fed. Proc.1987.46(4):5087.

295*
SEIFTER,E., RETTURA,G., PADAWER,J., STRATFORD,F., GOODWIN,P., LEVENSON,S.M.: regression of C3HBA mouse tumor due to X-ray therapy combinedwith supplemental beta-carotene or vitamin A. J. Natl. Cancer Inst..1983.71:409-417.

296*
SEIFTER,E., RETTURA,G., PADAWER,J., STRATFORD,F., WEINZWEIG,J., DEMETRIOU,A.A.,LEVENSON,S.M.: Morbidity and mortality reduction by supplemental vitamin A or beta-carotene in CBA mice given total-body gamma-radiation. J. Natl. Cancer Inst..1984. 73:1167-1177.

297*
LEVENSON,S.M., GRUBER,C.A.,RETTURA,G.,GRUBER,D.K.,DEMETRIOU,A.A, SEIFTER,E.: Supplemental vitamin A prevents the acute radiation-induced defect in wound healing. Ann. Surg. 1984. 200:494-512.

298*
SELYE,H.,SZABO,S.: Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. Nature. 1973.244:458-460.

299*
MAHMOOD,T., TENENBAUM,S., NIU,X.T., LEVENSON,S.M., SEIFTER,E., DEMETRIOU,A.A.: Prevention of duodenal ulcer formation in the rat by dietary vitamin A supplementation. J. Parenter. Enteral. Nutr..1986.10:74-77.

300*
SEIFTER,E.,MENDECKI,J.,HOLTZMAN,S.,KANOFSKI,J.D.,FRIEDENTHAL,E., DAVIS,L.,WEINZWEIG,J.: Role of vitamin A and beta-carotene in radiation protection:Relation to antioxidant properties. Pharmac. Ther..Pergamon Press,Oxford.1988.39:357-365.

301*
TESTER,W.J., KINSELLA,T.J., WALLER,B., MAKUCH,R.W., KELLEY,P.A., DE VITA,V.T.: Second malignant neoplasms complicating Hodgkin's disease:The National Cancer Institute Experience. J. Clin. Oncol..1984.2:762-769.

302*
SEIFTER,E.,RETTURA,G.,LEVENSON,S.M.: Carotenoids and ceel-mediated immune responses. En:The Quality if Food and Beverages.CHARALAMBOUS,G.,INGLETT,G.(eds.). Academic Press,New York.1981.pp.335-347.

303*
TANNOCK,I.F.,SUIT,H.D.,MARSHALL,N.: Vitamin A and the radiation response of experimental tumors: An immune-mediated effect. J. Natl. Cancer Inst..1972.48:731-741.

304*
AINSWORTH,E.J.: Fron endotoxins to newer immunomodulators :Survival promoting effects of mocroial polysaccharide complexes in irradiated animals. Pharmac. Ther. Pergamon Press,Oxford. 1988;vol. 39:223-241.

305*
MEFFERD,R.B.,HERKEL,D.T.,LOEFER,J.B.: Effect of piromen on survival in irradiated mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med..1953. 83:54-56.

306*
TORRENCE,P.: Biological response modifiers. Academic Press,New York.1985.

307*
SCOTT,M.: Corynebacterium parvum as a therapeutic antitumor agent in mice. I. Systemic effects of intravenous injection. J. Natn. Cancer Inst..1974.53:855-860.

308*
RIBI,E.: Beneficial modification of the endotoxin molecule. J. Biol. Response Mod..1984.3:1-9.

309*
MANSELL,P.,KLEMENTZ,E.: Reaction to BCG. JAMA.1973. 226:1570-1571.

310*
THOMAS,L.: The physiological disturbances produced by endotoxins. An.Rev.Physiol..1954.16:467-490.

311*
NOWOTNY,A.: In search of the active sites in edotoxins. En: Beneficial Effects of Endotoxins.Plenum Press,New York.1983.pp.1-55.

312*
AINSWORTH,E.J.,MITCHELL,F.A.: Decreased radiation mortality in dogs treated with typhoid-paratyphoid vaccine. Nature.1966. 210:321-323.

313*
HAMMOND,C.W.,TOMPKINS,M.,MILLER,C.P.: Studies on susceptibility to infection following ionizing radiation. J. Exp. Med..1954. 99:405-410.

314*
TALAMGE,D.W.: Effect of ionizing radiation on resistance and infection. Ann. Rev. Microbiol. 1955. 9:335-346.

315*
LAURELL,G.,PHILIPSON,L.: Treatment of post-irradiation infections in mice:the effect of streptomycin and myelopoietic-stimulating substances. Acta. Phatol. Microbiol. Immunol. 1956. 38:58-68.

316*
PILLEMER,L.,SCHOENBERG,M.D.,BLUM,L.,WURZ,L.: Properdin system and immunity-II. Interaction of the properdin system with polysaccharides. Science.1955.122:545-549.

317*
ROWLEY,D.: Rapidly induced changes in level of non-specific immunity in laboratory animals. Br. J. Exp. Phatol. 1956. 37:223-234.

318*
PARANT,M.: Effect of LPS on nonspecific resistance to bacterial infections. En: Beneficial Effects of Endotoxins. Plenum Press, New York.1983.pp. 179-196.

319*
ROSS,O.A.: The properdin system in relation to fatal bacteriemia following total-body irradiation of laboratory animals. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1956.66:274-279.

320*
SMITH,W.W.,ALDERMAN,I.M.,GILLESPIE,R.E.: Inecreased survival in irradiated animals treated with bacterial endotoxins. Am. J. Physiol. 1957.191:124-130.

321*
AINSWORTH,E.J.: Decreased radiation mortelity in mice treated with microbial antigens. Ph. D. Thesis, Brown University.1959.

322*
AINSWORTH,E.J.,HATCH,M.H.: Decreased x-ray mortality in endotoxin-treated mice. Radiat. Res. 1958.9:96.

323*
ZWEIFACH,B.W.,KIVI-ROSENBERG,E.,NEGLER,A.L.: Resistance to whole-body X-irradiation in rats made tolerant to bacterial endotoxins. Am. J. Physiol. 1959.197:1364-1370.

324*
AINSWORTH,E.J.,HATCH,M.H.: The effect of Proteus morgani endotoxin on radiation mortality in mice. Radiat. Res. 1960. 13:632-638.

325
AINSWORTH,E.J.,CHASE,H.B.: Effect of microbial antigens on irradiation mortality in mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959. 102:483-485.

326*
AINSWORTH,E.J.,FORBES,D.P.: The effect of Pseudomonas pyrogen on survival of irradiated mice. Radiat. Res. 1961.14:767-774.

327*
SMITH,W.W,ALDERMAN,I.M.,GILLESPIE,R.E.: Increased survival in irradiated animals treated with bacterial andotoxins. Am. J. Physiol. 1957.191:124-130.

328*
SMITH,W.W.,ALDERMAN,I.M.,GILLESPIE,R.E.: Hemaptopoietic recovery induced by bacterial endotoxin in irradiated mice. Am. J. Physiol. 1958.192:549-556.

329*
SMITH,W.W.,ALDERMAN,I.M.,GILLESPIE,R.E.: Resistance to experimental infection and mobilization of granulocytes in irradiated mice treated with bacterial endotoxin. Am. J. Physiol. 1958.192:263-267.

330*
SMITH,W.W.,ALDERMAN,I.M.,CORNFIELD,J.: Granulocyte release by endotoxin in normal and irradiated mice. Am. J. Physiol. 1961. 201:396-402.

331*
FORSSBERG,A.,ERNSTER,L.L.,LINDBERG,O.: Modification of the X-irradiation syndrome by licopene. Exp. Cell. Res. 1959. 16:7-14.

332*
LANDY,M.: Increase in resistance following administration of bacterial lipopolysaccharides. Am. N. Y. Acad. Sci. 1956. 66:292-303.

333*
BLONDAL,H.: Protective and therapeutic effects of bacterial polysaccharides in irradiation injury in mice. Radiat. Res. 1959.11:582-586.

334*
HANKS,G.E.,AINSWORTH,E.J.: Endotoxin protection and colony-forming units. Radiat. Res. 1967. 32:367-382.

335*
AINSWORTH,E.J.,LARSEN,R.M.: Colony-forming units and survival of irradiated mice treated with AET or endotoxin. Radiat. Resc. 1969. 40:149-176.

336*
LANGENDORFF,H.,LANGENDORFF,M.,WECKESSER,J.,STEINBACH,K.H.: Bakterielle Lipopolysaccharide und Ihre Strukturkomponenten als Strahlenresistenzerhoehende Substanzen. Acta. Radiol. 1971. 310:173-180.

337*
LANGENDORFF,H.,LANGENDORFF,M.,WECKESSER,J.,STEINBACH,K.H.: Die Wirkung einzelne Strukturkomponenten von bakteriellen Lipopolysacchariden auf die Strahlenempfindlichkeit der Maus. Strahlentherapie. 1971.141:457-463.

338*
AINSWORTH,E.J.,LARSEN,R.M.,MITCHELL,F.A.,TAYLOR,J.F.: Survival-promoting effects of endotoxin in mice,dogs,and sheep. In:Rdaiation Protection and Sensitizacion. Proceedings of the Second International Symposium on Radiosensitizing and Radio-Protective Drugs. MOROSON,H.L., QUINTILIANI,M. (eds.). Taylor & Francis,London.1970.pp.381-388.

339*
DUPLISCEVA,A.P.,SINILOVA,N.G.,IVANOV,K.K.: Die Strahlenreistenz von Tieren bei Injektion von Polysacchariden O-somatischer Antigene von Bakterien der Darmgruppe. Radiobiol. Radiother. 1972.1:113-122.

340*
PERKINS,E.H.,MARCUS,S.,GYI,K.K.,MIYA,F.: Effect of pyrogen on phagocytic digestion and survival of X-irradiated mice. Radiat. Res. 1958.8:502-508.

341*
WOOLES,W.R.,ELKO,E.E.,DiLUZIO,N.R.: Influence of pre and post X-irradaition zymosan adminiatration on reticuloendothelial function. Radiat. Res.1962.16:546-554.

342*
DiLUZIO,N.R.,PISANO,J.C.,SABA,T.M.: Evaluation of the mechanism of glucan-induced stimulation of the reticuloendothelial system. J. Reticuloendothel. Soc. 1970.7:731.

343*
PATCHEN,M.L.,MACVITTIE,T.J.: Comparative effects of soluble and particulate glucans on survival in irradiated mice. J. Biol. Response Mod. 1986.5:45-60.

344*
PATCHEN,M.L.,D'ALESANDRO,M.M.,BROOK,I., BLAKELY, W.F., MACVITTIE, T.J.: Glucan:mechanisme involved in its "radioprotective" effect. J. Leukocyte Biol. 1987.42:95-105.

345*
CROKITE,E.P.,BRECHER,G.: The protective effect of granulocytes in radiation injury. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1955.59:815-833.

346*
SMITH,F.,SMITH,W.W.,ALDRMAN,I.M.: The effect of parenteral injection of particulate matter on survival in X-irradiated animals. Am. J. Physiol.1955.182:396-401.

347*
DILUZIO, N.R., WILLIAMS, D.L., McNAMEE, R.B., EDWARDS, B.F., KILAHAMA,A.: Comparative tumor anhibitory and antibacterial activity of soluble and particulate glucan. Int. J. Cancer. 1979.24:773-779.

348*
COOK,J.A.,TAYLOR,D.,COHEN,C.,RODRIGUE,J.,MELSHET,V.,DiLUZIO,N.R.: Comparative evaluation of the role of macrophages and lymphocytes in mediating the antitumor action of glucan.En: Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy. CHIRIGOS,M.A. (ed.). Raven Press,New York.1978.pp.183-194.

349*
WOOLS,W.R.,DI LUZZIO,M.R.: Reticuloendothelial functions and the inmune response. Science.1.963;142:178-180.

350*
GALLIN,E.K.,GREEN,S.W.: Exposure to gamma-irradiation increases phorbol myristate acetate-induced H2O2 production in human macrophages.Blood.1987.70:694-701.

351*
GRIFFIN,F.M.: Mononuclear cell phagocyte mechanisms and host defense. Adv. Host. Def. Mech. 1982.1:31-55.

352*
REICHARD,S.M.,FILKENS,J.P.: the Reticuloendothelial System: *Physiology. Plenum Press,New York.1984.*

353*
PATCHEN, M.L., D'ALESANDRO, M.H., CHIRIGAS, M.A., WEISS, J.F.: Radioprotection by biological response modifiers. Pharmac. Ther. Pergamon Press. Oxford. 1988.39:247-254.

354*
WOOLES,W.R.,DiLUZIO,N.R.: Reticuloendothelial function and the immune response. Science. 1963.14:1078-1080.

355*
WOOLES,W.R.,DiLUZIO,N.R.: The phagocytic and proliferative response of the RES following glucan administration. J. Reticuloendothel. Soc. 1964.1:160-169.

356*
GILBERT,K.,CHU,F.,JONES,E.,DiLUZIO,N.R.: Fate of 14C-glucan in normal and acute myelogenous leukemic rats. J. Reticuloendothel. Soc. 1977.22:319-327.

357*
CZOP,J.K.,AUSTIN,K.F.: A beta-glucan inhibitable receptor on human monocytes:Its identity with the phagocytic receptor for particulate activators of the alternate complement pathway. J. Immunol. 1985.134:2588-2593.

358*
ABEL,G., DORA,C., NAGY,S., SZOLLOSI,J., PATCHEN,M., CHIHARA,G., FACHET,J.: Stimulation of endocytotic activity of murine macrophages via specific receptors by different types of glucans. Proc. Eighth european Immunology Meeting. 1988.

359*
DiLUZIO,R.: Evaluation by the graft-vs-host reaction of the immune competence of lymphoid cells of mice with altered reticuloendothelial function. J. Reticuloendothel. Soc. 1967. 4:459-475.

360*
PATCHEN,M.L.,LOTZOVA,E.: Modulation of murine hemopoiesis by glucan. Exp. Hematol. 1980.8:409-422.

361*
PATCHEN,M.L.,MACVITTIE,T.J.: Dose-dependent responses of murine pluripotent stem cells and myeloid and erytroid progenitor cells following administration of the immunomodulating agent. Immunopharmacology. 1983.5:303-313.

362*
POSPISIL,M.,JARY,J.,NETIKOVA,J.,MAREK,M.: Glucan-induced enhancement of hemopoietic recovery in gamma-irradiated mice. Experientia. 1982.38:1232-1234.

363*
PATCHEN,M.L.,MACVITTIE,T.J.: Stimulated hemopoiesis and enhanced survival following glucan treatment in sublethally and lethally irradiated mice. Int. J. Immunopharmac. 1985.7:923-932.

364*
BURGALETA,C.,GOLDE,D.W.: Effect of glucan on granulopoiesis and macrophage genesis in mice. Cancer Res. 1977.37:1739-1742.

365*
BURGALETA,C.,GOLDE,D.W.: Increased granulopoiesis and macrophage production in glucan-treated mice. En: Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy. CHIRIGOS,M.A. (ed). Raven Press,New York. 1978.pp.195-200.

366*
NISKANEN,E.O.,BUEGALETA,C.,CLINE,M.,GOLDE,D.W.: Effect of glucan, a macrophage activator, on murine hemopoietic cell proliferation in diffusion chambers in mice. Cancer Res. 1978. 38:1406-1409.

367*
PATCHEN,M.L.,DiLUZIO,N.R.,JACQUES,P.,MACVITTIE,T.J.: Soluble polyglucans enhance recovery fron cobalt-60-induced hemopoietic injury. J. Biol. Response Mod. 1984.3:627-633.

368*
LIU,P.I.,PEON,K.C.,LIU,S.S.: In vitro effect of glucan on mouse hemopoietic commited progenitor cells. Life Sci. 1981. 29:1027-1032.

369*
DiLUZIO,N.R.: Immunopharmacology of glucan: A broad spectrum enhancer of host defense mechanisms. Trends. Pharmac. Sci. 1983. 4:344-347.

370*
SNYDER,S.L., WALDEN,T.L., PATCHEN,M.L., MACVITTIE,T.J., FUCHS,P.: Radioprotective properties of detoxified lipid A fron Salmonella minnesota R595. Radiat. Res. 1986.107:107-114.

371*
MAISIN,J.R.,KONDI-TAMBA,A.,MATTELIN,G.: Polysaccharides induce radioprotection of murine hemopoietic stem cells and increase the LD 50/30 days. Radiat. Res. 1986.105:276-281.

372*
MAISIN,J.R., TOPALOVA,S., KONDI-TAMBA,A., MATTELIN,G.: Radioprotection by polysaccharides. Pharmac. Ther. Pergamon Press,Oxford.1988. 39:255-259.

373*
CHIRIGOS,M.A.,PATCHEN,M.A.: Survey of newer biological response modifiers for possible use in radioprotection. Pharmac. Ther. Pergamon Press,Oxford.1988.39:243-246.

374*
CHIRIGOS,M.A.,SAITO,E.,SCHILICK,E.,RUFFMAN,R.: Cellular regulation by immunomodifiers MVE2 and Poly ICLC and their therapeutic application. Cancer Treatment Symp. 1985.1:11-18.

375*
CHIRIGOS,M.A.,MASTRANGELO,M.J.,MITCHELL,M.,KRIM,M. (eds.) : Progress in Cancer Research and Therapy. Mediation of Cellular Immunity in Cancer by Immune Modifiers. Raven Press,New York. 1982. vol. 19.

376*
HERSH,E.M.,CHIRIGOS,M.A.,MASTARNGELO,M.J. (eds.) : Progress in Cancer Research and Therapy. Augmenting Agents in Cancer Therapy. Raven Pres,New York.1981. vol.16.

377*
FENICHEL,R.L.,CHIRIGOS,M.A. (eds.) : Immune Modulating Agents and Their Mechanisms. Marcel Dekker,New York.1984. vol. 25.

378*
BLACKETT,N.M.,MARSH,J.C.,GORDAN,M.Y.,OKELL,S.F.,AQUADO,M. : Simultaneous assay by six methods of the effect of haemopoietic precursor cells of adriamycin, methyl-CCNU, 60Co-gamma-rays, vinblastine and cytosine araboniside. Exp. Hematol. 1978. 6:2-8.

379*
LOHRMAN,H.P.,SCHREMYL,W.: Cytotoxic drugs and the granulopoietic system.Recent results. Cancer Res. 1982.81:1-22.

380*
PATCHEN,M.L.,CHIRIGOS,M.A.,BROOK,I.: Use of glucan and sixteen oyher immunopharmaceutical agents in prevention of acute radiation injury. Comments Toxicol. 1.988.

381*
CAMPBELL-SMITH,S. (ed.): Linfokinas ¿qué son?. Cancer Care. Ergon Ediciones. vol. 3 .3:11.

382*
OPPENHEIM,J.J.,COHEN,S. (eds.): Interleukins, Linphokines and Citokines. Proceedings of the Third Inaternational Lymphokine Workshop. Academic Press,New York.1983.

383*
NETA,R., VOGEL,S.N., SIPE,J.D., OPPENHEIM,J.J., GICLAS,P.C., DOUCHES,S.D.: Comparison of the in vivo effects o rIL-1 and rTNF in radioprotection,induction of CSF and of acute phase reactants. Fed. Proc. 1.978;46:1200 (abs).

384*
NETA,R.: Role of citokines in radioprotection. En:Weiss,J.F.,Simic,M.G.,ed.Pharmacology and Therapeutics. Oxford:Pergamon Press.1.988.vol.39:261-266.

385*
GOLDBLATT,M.V.: Pproperties of human seminal plasma. J. Physiol (Lond.).1935.84:208-225.

386*
VON EULER,U.S.: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances fron accessory glands in man and certain animals (prostaglandins and vesiglandin). J. Physiol (Lond.). 1936.88:213.

387*
BERGSTROM,S.,SJOVALL,J.: The isolation of prostaglandin. Acta Chem. Scand..1957.11:1086.

388*
SAMUELSSON,B.: Biosynthesis of prostaglandins. Fed. Proc. 1972. 31:1442-1451.

389*
LANDS,W.E.M.: The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. Annu. Rev. Physiol. 1979.41:633-652.

390*
SAMUELSSON,B.: Prostaglandins,thromboxanes and leukotrienes: biochemical pathways. In: Prostaglandins and Related Lipids. POWLES,T.J.,BOCKMAN,R.S.,HONN,K.V.,RAMWELL,P. (eds.) Alan R. Liss,New York.1982.Vol. 1:1-19.

391*
HANSON,W.R.,HOUSEMAN,K.A.,COLLINS,P.W.: Radiation protection in vivo by prostaglandins and related compounds of the arachidonic acid cascade. Pharmac. Ther. Pregamon Press,Oxford. 39:476-356.

392*
COLLIER,H.O.J.,: Prostaglandin synthetase function,pain and drug action. In:Prostaglandin and Related Lipids. RAMWELL,P. (ed.) Alan R. Liss,New York. 1980.1:87-115.

393*
PRASAD,K.N.: Radioprotective effect of prostaglandin and an inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase on mammalian cells in culture. Int. J. Radiat. Biol.1.972;22:187-189.

394*
LEHNERT,S.: Modification of postirradiation survival of mammalian cells by intracellular cyclic AMP. Radiat. Resc. 1975.62:107-116.

395*
HOLAHAN,E.V.,BLAKELY,W.F.,WALDEN,T.L.: Effect of PGE2 on radiation response of chinese hamster cells in vitro. In: Prostaglandin and >Lipid Metabolism in Radiation Injury. WALDEN,T.I.Jr.,HUGHES,H.N.(eds.). Plenum Publishing Corp.,New York.1987.pp:253-262.

396*
MILLAR,B.C.,JINKS,S.: Do prostaglandins affect cellular radiaosensivity in vitro?. Int. J. Radiat. Biol. 1984. 46:367-373.

397*
HANSON,W.R.,THOMAS,C.: 16-16-Dimethyl prostaglandin E2 increases survival of murine intestinal stem cells when given before photon radiation. Radiat. Res. 1983.96:393-398.

398*
HANSON,W.R.: Radiation protection by exogenous arachidonic acid and several metabolites. En: Prostaglandin and Lipid Metabolism in Radiation Injury. WALDEN,T.L.Jr.,HUGHES,H.N. (eds.) Planum Publishing Corp.,New York.1987.pp:233-243.

399*
HANSON,W.R.,DELAURENTIS,K.: Comparison of in vivo murine intestinal radiation protection by E-prostaglandins. Prostaglandins.1987.33(Suppl.):93-104.

400*
HANSON,W.R.:Radioprotection of murine intestine by WR-2721, 16,16-dimethyl prostaglandin E2 and the combination of both agents. Radiat. Res.1987.111:361-373.

401*
WALDEN,T.L.Jr.,PATCHEN,M.,SNYDER,S.L.: 16,16-Dimethyl prostaglandin E2 increases survival in mice following irradiation. Radiat. Resc. 1987.109:540-549.

402*
NETA,R., OPPENHEIM,J.J., DOUCHES,S.D., GICLAS,P.C., IMBRA,R.J., KARIN,M.: Radioprotection with IL-1. Comparison with other cytokines. Prog. Immunol. 1987.6:900-908.

403*
KUEHL,F.A.Jr,HUNES,J.L.: Direct evidence for a prostaglandin receptor and its application to prostaglandin measurements. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1.972; 69:480-491.

404*
GORMAN,R.R.,MILLER,O.V.: Specific prostaglandin E1 and A1 binding sites in rat adipocyte plasma membranes.Biochim.Biophys. Acta 1.973;132:560-571.

405*
WARD,J.F.: Chemical aspects of DNA radioprotection. In:Radioprotectors and anticarcinogens. NYGAARD,O.F.,SIMIC,M.G. (eds.). Academic Press,New York. 1983.pp:73-85.

406*
ALPER,T.: Chemical protection. En: Cellular Radiobiology. Cambridge University Press.Cambridge.1979.pp:87-100.

407*
MILAS,L.,HUNTER,N.,ITO,H.,TRAVIS,E.L.,PETERS,L.J.: Factors influencing radioprotection of tumors by WR-2721.En:Nyagard,O.F.,Simic.M.G. ed.Radioprotectors and Anticarcinogens. Academic Press,New York.1.983;vol 39:695-718.

408*
YOUNG,R.W.: Mechanisms and treatement of radiation- induced nausea and vomting. En: DAVIS, C.J., LAKE-BAKAAR, G.V., GRAHAME-SMITH,G.V. (eds.): Nausea and Vomiting: Mechanisms and Treatment. Springer, New York.1986. pp. 94-109

409*
YOUNG, R.W.: Acute radiation syndrome. En: CONKLIN,J.J., WALKER,R.I. (eds.). Military Radiobiology, Academic Press, Orlando, Florida. 1987. pp.165-190.

410*
COURT-BROWN,W.M.,MAHLER, R.F.: Discussion on the radiation syndrome. Pro. R. Soc. Lond..1953. 46:245-250.

411*
LUSHBAUGH,C.C.,COMAS,F.,HOFSTRA,R.: Cilnical studies of radiation effects on man: A preliminary report of a retrospective search for dose-relationships in the prodromal syndrome. Radiat. Res.. 1967. 7:398-412.

412*
GRANT,G.A.,CAIRNIE,A.B.,HARDING,R.K.,GRIDGEMAN,N.T., RIDER,W.D.: A Predictive Study of the Incidence of Vomiting in Irradiated Military Personnel, DREO Report Nº 817. Defence Research Establishment Ottawa, Department of National Defence, Ottawa, Canada.1979

413*
BARNES,J.H.: The physiology and pharmacology of emesis. Mol. Aspects Med..1984. 7:397-508.

414*
GRALLA,R.J.,SABO,J.P.,HAYDEN,D.W.,YOCHMOWITZ,M.G.,MATTSSON,J.L.: The effect of selected drugs in first-stage radioemesis in beagle dogs. Radiat. Res.. 1979. 78:286-295.

415*
McNABB,D.: Radiation sickness-A new approach to management. Radiography. 1978. 44:239-240.

416*
WHITMAN,J.G.,MORGAN,M.,OWENS,J.R.,GOOLDEN,A.W.G., SPIERS,A.S.D., GOLDMAN,J.M., y GORDON-SMITH,E.C.: General anaesthesia for high-dose total-body irradiation. Lancet 19781:128-129.

417*
BARRETT,A.: Total body irradiation (TBI) before bone marrow transplantation in leukaemia: A co-operartive study fron the European group for bone marrow transplantation. Br. J. Radiol.1982. 55:562-567.

418*
MORROW,G.R.: Prevalence and correlates of anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy patients. J. Natn. Cancer Inst.. 1982.68:585-588.

419*
CARRELL,L.E.,CANNON,D.S.,BEST,M.R.,STONE,M.J.: Nausea and radiation-induced taste aversions in cancer patients. Appetite. 1986.7:203-208.

420*
PATER,J.L., WILLAN,A.R.: Methodologic issue in trials of antiemetics. J.Clin. Oncol.. 1984. 2:484-487.

421*
HARDING,R.K.: Prodromal effects of radiation: Pathways, models, and protection by antiemetics. Pharmac. Ther.. Pergamon Press.Oxford. 1988. 39:335-345.

422*
COOPER,J.R.,MATTSSON,J.L.: Control of radiation-induced emesis with promethazine, cimetidine, thiethylperazine, or naloxone. Am. J. Vet. Res.. 1979.40:1057-1061.

423*
MATTSSON,J.L.,CORDTS,R.E.,YOCHMOWITZ,M.J.,HARDY,K.A.: Prevention of radiation emesis in dogs by combinations of drugs. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1984. 10:1067-1072.

424*
BRIGDEN,M.L.,WILSON,K.S.,BARNETT,J.B.: Rational choice of antiemetic agents during cancer chemotherapy. J. Can. Fam. Physic.. 1983. 29:1682-1686.

425*
SALAZAR,O.M.,RUBIN,P.,KELLER,B.,SCARANTINO,C.: Systemic (half-body) radiation therapy:Response and toxicity. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1978. 4:937-950.

426*
DANJOUX,C.E.,RIDER,W.D.,FITZPATRICK,P.J.: The acute radiation syndrome-A memorial to William Michael Court-Brown. Clin. Radiol.. 1979. 30:581-584.

427*
GRALLA,R.J.,ITRI,L.M.,PISKO,S.E.,SQUILLANTE,A.E.,KELSEN,D.P., BRAUN,D.W.,BORDIN,L.A.,BRAUN,T.J.,YOUNG,C.W.: Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide:Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. N. Engl. J. Med.. 1981. 305:905-909 .

428*
FIORE,J.J.,GRALLA,R.J.: Pharmacologic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer Invest.. 1984.2:351-361.

429*
LAUDRON,P.M.,LEYSEN,J.E.: Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonists, devoid of in vivo central dopaminergic activity. Biochem. Pharmac..1979. 28:2161-2165.

430*
BERNIER,J.,HUYS,J.: Domperidone in the symptomatic treatment of radiotherapy-induced nausea and vomiting. Postgrad. Med. J.. 1979.55:50-54.

431*
ENDOH,M.: Clinical evaluation of domperidone in nausea and epigastric disconfort following radiation. Igaku to Yakugaka. 1983.9:984-990.

432*
DUBOIS,A.,MUELLER,G,O'CONNELL,J.,DURAKOVIC,A.: Abnormal gastric emptyng and prevention of radiation-induced vomiting in primates. Gastroenterology. 1985.88:1370A.

433*
CARPENTER,D.O.,BRIGGS,D.B.KNOX,A.P.,STROMINGER,N.L.: Radiation-induced emesis in the dog:effects of lesions and drugs. Radiat. Res.. 1986. 108:307-316.

434*
DORVAL,E.D.,MUELLER,G.P.,ENG,R.R.,DURAKOVIC,A.,CONKLIN,J.J., DUBOIS,A.: Effect of ionizing radiation on gastric secretion and gastric motility in monkeys. Gastroenterology. 1985.89:374-380.

435*
REYNTJENS,A.: Domperidone as an antiemetic:summary of research reports. Postgrad. Med. J.. 1979. 55 (Suppl.1):50-54.

436*
ORR,L.E.,McKERNAN,J.F.: Antiemetic effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to placebo and compazine. J. Clin. Pharmac.. 1981. 21:765-805.

437*
GRALLA,R.J.,TYSON,L.B.,BORDIN,L.A.,CLARK,R.A.,KELSEN,D.P., KRIS,M.G.,KALMAN,L.B., GROSHEN,S.: Antiemetic therapy: A review of recient studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. Cancer Treat. Rep.. 1984. 68:163-172.

438*
PRIESTMAN,T.J.,PRIESTMAN,S.G.: An initial evaluation of nabilone in the control of radiotherapy-induced nausea and vomiting. Clin. Radiol.. 1984. 35:265-266.

439*
UNGERLEIDER,J.T.,ANDRYSIAK,T.A.,FAIRBANKS,L.A.,TESLER,A.S., PARKER,R.G.: Tethrahydrocannabinol vs. Prochlorperazine. The effects of two antiemetics on patients undergoing radiotherapy. Radiology. 1984. 150:598-599.

440*
MENNIE,A.T.,DALLEY,V.M.,DINEEN,L.C.,COLIER,H.O.J.: Treatement of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate. Lancet. 1975.2:942-944.

441*
ANDREWS,P.L.R.,DAVIS,C.J.,HAWTHORNE,J.: The effect of abdominal visceral nerve lesoins and a novel 5HT-M receptor antagonist on cytotoxic and radiation-induced emesis in the ferret. J. Physiol.(Lond.). 1986. 382:47P.

442*
DUNBAR,A.W.,McCLELLAND,C.M.,SANGER,G.J.: BRL 24924 : A stimulant of gut motility which is also a potent antagonist of the Bezold-Jarisch Reflex in anaesthetised rats. Br. J. Pharmac.. 1986. 88:319P.

443*
MINER,W.D.,SANGER,G.J.,TURNER,D.H.: Comparison of the effect of BRL 24924, metoclopramide and domperidona on csplatin-induced emesis in the ferret. Br. J. Pharmac.. 1986. 88:497-499.

444*
COSTALL,B.,DOMENEY,A.M.,NAYLOR,R.J.,TATTERALL,F.D.: 5-Hydroxytryptamine M-receptor antagonism to prevent cisplatin-induced emesis. Neuropharmacology. 1986.25:959-961.

445*
FOZARD,J.R.: 5-HT-3 receptors and cytotoxic drug-induced vomiting. Trends Pharmac. Sci.. 1987. 8:44-45.

446*
RASEY,J.S.,SPENCE,A.M.,KROHN,K.A.,BADGER,C.,VERA,D. : Specific protection of different normal tissues. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988. 39:33-43.

447*
TRAVIS,E.L.: Complicating factors in tissue protection. Comunicación presentada en el Symposium Perspectives in Radioprotection. Bethesda,Maryland. 1987.

448*
PARDO,J.,MARTIN,M.J.,FUENTES,M.,MORATINOS,P.,MENENDEZ,J.A.: Compuestos radioprotectores. Una aproximación al problema de la radioprotección metabólica. Comunicación presentada en la V Reunión de Investigación del H.M.C. Gomez Ulla. Madrid.1989.

449*
SHAW,L.M.,GLOVER,D.,TURRISI,A.,BROWN,D.Q.,BONNER,H.S., NORFLEET, A.L.,WEILER,C.,GLICK,J.H.,KLIGERMAN,M.M.: Pharmacokinetics of WR2721. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford. 1988.39:195-201.

450*
FLOERSHEIM,G.L.,FLOERSHEIM,P.: Protection against ionizing radiation and synergism with thiols by zinc aspartate. Br. J. Radiol..1986.59:597-602.

451*
MAISIN,J.R.: Protection against ionizing radiation by combinations of radioprotectors. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:189-193.

452*
MARTIN,M.J.: Alteraciones estructurales y funcionales tras la radiación corporal total y tras la administración de litio a dosis únicas:Estudio experimental en ratas. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1990.pp. 114-122.

453*
PARRANT,M.: Effect of LPS on nonspecific resistance to bacterial infections.En:Benefivial Effects of Endotoxins. Plenum Press,New York.1983.pp.179-196.

454*
GALELLI,A.,CHEDID,L.: Modulation of myelopoiesis in vivo by synthetic adjuvant-active muramyl peptides induction of colony-stimulating activity and stimulation of stem cell proliferation. Infect. Immun. 1983.42:1081-1085.

455*
WUEST,B.,WACHSMUTH,E.D.: Stimulatory effect of N-acetyl muramyl dipeptide in vivo:proliferation of bone marrow progenitors cells in mice. Infect. Immun. 1982.37:452-462.

456*
BEHLING,U.H.: The radioprotective effect of bacterial endotoxin.En:Beneficial Effects of Endotoxins. Plenium Press,New York.1983.pp.127-148.

457*
ADDISON.P.D.,BERRY,L.J.: Passive protection against X-irradiation with serum from Zymosan-primed and endotoxin-injeted mice. J. Retic. Endo. Soc. 1981.30:301-311.

458*
MANORI,I.,KUSHILEVSHY,A.,WEINSTEIN,Y.: Analysis of interleukin 1 mediated radioprotection. Clin. Exp. Immunol.1986. 63:526-532.

459*
ORTALDO.J.R.,McCOY,J.L.: Protective effects of interferon in mice previously exposed to lethal irradiation. Radiat. Res. 1980.81:262-266.

460*
HANSON,W.R.,AINSWORTH,E.J.: 16-16 Dimethyl prostaglandin E2 induces radioprotection in murine intestinal and hematopoietic stem cells. Radiat. Res.1984.100:290-297.

461*
BEUTLER,B.,CERAMI,A.: Cachectin:more than a tumor necrosis factor.New Engl. J. Med. 1987.316:379-385.

462*
Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. SALVAT eds., Barcelona.1974.pp.584.

463*
Drug Information 88. Mc EVOY (ed.). American Hospital Formulary Service. 1988.pp.1273-1281.

464*
Drug Facts and Comparisons. J.B. LIPPINCOT Company (eds.),Philadelphia. 1983.pp.978-981.

465*
Martindale: The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press,London.1982.pp.1535-1542.

466*
MERCK: An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. BUDAVARI,S.,O'NEIL,M.J.(eds.). Merck & Co. Inc. Publ.,Rahway. 1989.

467*
STEPHEN,M.S.: Lithium in the treatment of leucopenia. Hosp. Formul..1985.123:613-628.

468*
BRADY,K.T.: Weight gain associated with psychotropic drugs. South. Med. J..1989.5:611-617.

469*
KONDAKOVA,N.V.,LEVITMAN,M.Kh.: DNA radiation protection with the chlorides of alkaline metals. Radiobiologiia.1977.17:350-354.

470*
GRIVTSEV,B.A.,TSIBULSKII,V.V.,GOTSULAJK,L.E.: Changes in the lithium content in rabbit organs and tissues under the influence of X-ray irradiation. Radiobiologiia.1978.18:748-750.

471*
GALLICCHIO,V.S.,CHEN,M.G.,WATTS,T.D.,GAMBA-VITALO,C.: Lithium stimulates the recovery of granulopoiesis following acute radiation injury. Exp. Hematol..1983.11:553-563.

472*
ROSE,H.,KEHRBERG,G.,SAUL,G.,PRADEL,I.: Effects of lithiumcarbonate on leucicyte number after influence of ionizing rays. 2nd. information: Influence of lithium carbonate on leucocyte portions in peripheral blood. Radiobiol. Radiother.. 1985.26:103-107.

473*
ROSE,H.,SAUL,G.,KEHRBERG,G.: Effect of lithiumcarbonate on the leucocyte count after exposure to ionizing radiation.3.Influence of lithiumcarbonate on the leucocyte count in peripheral blood following fractionated caudal half-body irradiation. Radiobiol. Radiother..1985.26:109-111.

474*
MOROZ,B.B.,DESHEVOY,Yu.B.,TSYBANEV,O.A.,KNAYZEVA,G.V.,PROTSEROVA ,T.K.: Effect of lithium carbonate on the experimental post-irradiation recovery of the blood system. Gematol. Transfuziol..1986.31:25-29.

475*
MARCZYNKA,A.,KULPA,J.,SKOLYSZEWSKY,J.,SOBON,M.,MIGDAL,K.: The evaluation of the lithium carbonate effect on concentration of main electrolytes in the plasma of patients with leukopenia during therapeutical irradiation. Przeglad Lekarski. 1987.12:805-809.

476*
MOROZ,B.B.,DESHEVOY,Yu.B.,TSYBANEV,O.A.,ADYUSHKIN,A.I.: The effect of lithium carbonate on hematopoietic stem cells (CFUs) in acute radiation injury. Patol. Fiziol. Eksp. Ter.. 1988.1:41-43.

477*
VACEK,A.,SILUKOVA,J.,BARTONICKOVA,A.: Radiation resistance in mice increased following chronic application of Li2CO3. Acta Radiol.(Oncol.). 1982.21:325-330.

478*
MARTIN,M.J.,PARDO,J.,MORATINOS,P.,MENENDEZ,J.L.,GUTIERREZ,C.: Respuesta orgánica a la irradiación corporal total: Estudio experimental en ratas. Medicina Militar.1990.46:26-44.

479*
SCHEVING,L.E.,TSAI,T.H.,SOTHERN,R.B.,HRUSHESKY,J.M.: Circadian susceptibility-resistance cycles to radiation and their manipulability by methylene blue. Parmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:397-402.

480*
MARTIN,M.J.,PARDO,J.,MORATINOS,P.,MENENDEZ,J.A.,PEREZ,J.L., ROSALES,F.: Efectos morfológicos y funcionales sobre tiroides de la irradiación aguda a dosis medias y de la administración de litio a dosis unica. Abs.77. Comunicación presentada a la V Reunión de Investigación del H.M.C. Gomez Ulla. Madrid. 1989.pp.75.

481*
MENENDEZ,J.A.,MARTIN,M.J.,PARDO,J.,MORATINOS,P.: Alteraciones en analítica sanguínea tras radiación y tras administración de litio.Abs.75. Comunicación presentada a la V Reunión de Investigación del H.M.C. Gomez Ulla. Madrid. 1989.pp.73.

482*
MORATINOS,P.,MARTIN,M.J.,MEMENDEZ,J.A.,PARDO,J.,ROSALES,F.: Alteraciones analítico-ponderales tras radiación corporal total en ratas wistar. Abs.169. Comunicación presentada al XXVIII Congreso Internacional de Medicina y Farmacia Militares. Madrid. 1990.pp.381.

483*
MILAS,L.,MURRAY,D.,BROCK,W.A.,MEYN,R.E.: Radioprotectors in tumor radiotherapy: Factors and settings determining therapeutic ratio. Pharmac. Ther.. Pergamon Press,Oxford.1988.39:179-197.

484*
KRALJEVICK,P.: Effecys of the radiation released by the Chernobyl nuclear accident. Arh. Hig. Rada. Toksikol.. 1987.38:261-272.

485*
QUAST,U.: Problems of dose modification in total body irradiation. Strahlenter. Onkol..1986.162:271-275.

486*
BOJTOR,I.,HIESCHE,K.,SCHNELL,P.O.: Dose from scattered roentgen radiation to a protected part of a mouse phantom. Acta Radiol.. 1974.13:32-36.

487*
FARIÑA GONZALEZ,J.: Neumonitis experimental postirradiación en la rata wistar. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1975.

488*
HOROWITZ,Y.S.,MOSCOVITCH,M.,DUBI,A.: Modified general cavity theory applied to the calculation of gamma dose in 60Co thermoluminiscence dosimetry. Phys. Med. Biol.. 1983. 28:829-840.

489*
ZAVORONKOV,L.P.,SKLOBOVSKAIA,I.E.,STRELKOV,R.R.,CHIZHOV,A.I.: Modification of the radiation injury of hematopoiesis in rats using the gaseous mixture GHM-10. Radiobiologia. 1986. 26:241-243.

490*
STRANDQUIST,M.: Sturdirn uber die kumulative wirkung derrontgentrahlen bei fraktionierung. Acta Radiol.. 1944. 55:1-300.

491*
VON ESSEN,C.F.: Roentgen Therapy of skin and lip carcinoma. Factors influencing success and failure. Am. J. Roentgenol.. 1060. 83:556-564.

492*
ELLIS,F.: Dose, time and fractionation: A clinical hypotesis. Clin. Radiol.. 1969. 20:1-8.

493*
DEEG,H.J.,STORB,R., LONGTON,G., GRAHAM,T.,SHULMAN,H.M.,APELBAUM, F.,THOMAS,E.D.: Single dose or fractionated total body irradiation and autologous bone marrow transplantation in dogs: Effects of exposure rate, fraction size, and fractionation interval on acute and delayed toxicity. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1988.15:647-653.

494*
DALE,R.G.: The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractioned and protracted radiotherapy. British Journal of Radiology. 1985.58:515-528.

495*
KELLERER,A.M.,ROSSI,H.H.: The theory of dual radiation action. Curr. Topics Radiat. Resc.. 1972. 8:85-92.

496*
KELLERER,A.M.,ROSSI,H.H.: A generalized formation of the theory of dual radiation action. Radiat. Res.. 1978. 75:471-479.

497*
ALPER,T.,GILLIES,N.E.,ELKIND,M.M.: The sigmoid survival curve in radiobiology. Nature. 1960. 186:1062-1063.

498*
HULTQUIST,P.F.: Numerical Methods for Engineers and Computer Scientists. THE BENJAMIN CUMMINGS PUBLISHING CO.,INC.. Nenlo Park,California. 1988.pp.128-188.

499*
BAKER,H.J.,RUSELL,J.,STEVEN,H.: The laboratory rat. Academic Press Inc.,Orlando. 1984.

500*
MAISIN,J.R.,MATTELIN,G.,FRIDMAN-MANDUZIO,A.,VAN DER PARREN,J.: Reduction of short and long term radiation lethality by mixtures of chemical radioprotectors. Radiat. Resc..1968.35:26-48.

501*
HUGON,J.,MAISIN,J.R.,BORGERS,M.: Modifications ultrastructurales après radioprotecteurs. Int. J. Radiat. Biol..1966. 11:105-116.

502*
HUGON,J.,MAISIN,J.R.,BORGERS,M.: Ultrastructural aspects of duodenal crypts in X-irradiated mice after chemical protection. Nature.1966.11:105-106.

503*
MAISIN,J.R.,GERBER,G,B,LAMBIET-COLLIER,M.,MATTELIN,G.: Chemical protection against the long term effects of whole body exposure of mice to ionizing radiation. III. The effects of fractionated exposure to C57BL mice. Radiat. Resc..1978. 82:487-497.

504*
MAISIN,J.R.,GERBER,G,B,LAMBIET-COLLIER,M.,MATTELIN,G.: Chemical protection against the long term effects of whole body exposure of mice to ionizing radiation. II. Causes of death. Radiat. Resc.. 1978. 74:515-535.

505*
MAISIN,J.R.: Influence of radioprotectors on regeneration of the mucosa of the small intestine in the mouse after X-irradiation. En: Proceedings of Symposium of Effects of Radiation on Cellular Proliferation and Differentiation. International Atomic Energy Agency. Viena. 1968.pp.541-557.

506*
MAISIN,J.R.: Influence of mixture of chemical protectors on the lymphopoietic and hematopoietic systems of mice irradiated with a dose of 2000 R of X-rays. Experientia. 1968.24:230-231.

507*
DUPLAN,J.F.,MATTELIN,G.,MAISIN,J.R.: Comparative protecion of haematopoietic colony-forming cells and lethally X-irradiated mice by mixtures of radioprotectors. Int. J. Radiat. Biol.. 1976.30:91-94.

508*
SASSEN,A.,HASHMI,Q.,MATTELIN,G.,MAISIN,J.R.: Humoral antibody response of irradiated mice treated with chemical radioprotectors. Strahlentherapie. 1971. 142:252-257.

509*
MAISIN,J.R.,LEONARD,A.,MATTELIN,G.: Effect of a mixture of radioprotectors on the temporary sterile period induced in male mice by exposure to X-irradiation. Int. J. Radiat. Res..1971.19:297-299.

510*
MAISIN,J.R.,VAN GORP,V.,DE SAINT-GEORGES,L.: The ultrastructure of the lung after exposure to ionizing radiation as seen by transmission and scanning electron microscopy. Scanning Electron Microsc.. 1982.1:403-412.

511*
MAISIN,J.R.,LAMBIET-COLLIER,M.,MATTELIN,G.: Radioprotectors and radiotherapy of cancer. En: Modification of Radiosensivity of Biological Systems. International Atomic Energy Agency. Viena. 1976.

512*
SYMPHONY.: Lotus Development Corporation.Versión 2.0.1985,1988 .

513*
HARVARD GRAPHICS: Software Publishing Corporation. Versión 2.10N.1988.

514*
KAPLAN,E.L.,MEYER,P.: Non parametric estimation from incomplete observations. J. Am. Statist. Ass..1958.53:457-481.

515*
LEE,E.T.: Statistical methods for survival data analysis. LIFETIME LEARNING PUBLICATIONS. Beltmon,California.1980.

516*
SAS: SAS Technical Report P-179. Additional SAS/STAT Procedures. Release 6.03,Cary,NC: SAS Institute Inc..1988.

517*
SCHEVING,L.E.,TSAI,T.H.,SOTHERN,R.B.,HRUSHESKY.J.M.: Circadian susceptibility-resistance cycles to radiation and their manipulability by methylene blue. Pharmacol. Ther..1988. 39:397-402.

518*
BACQ,Z.M.,ALEXANDER,P.: Fundamentos de radiobilogía. Ed.Acribia. Zaragoza.1963.pp.332-333.

519*
TUOR,U.I.,KONDYSAR,M.H.,HARDING,R.K.: Emesis, radiation exposure and local cerebral blood flow in the ferret. Radiat. Resc.1988.114:537-549.

520*
ANNO,G.H.,BAUM,S.J.,WITHERS,H.R.,YOUNG,R.W.: Sympomatolgy of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5-30 Gy. Health Physics.1989.6:821-838.

521*
ZELENY,V.: The influence of local x-ray irradiation on functional processes in the central nervous system. En: Progress in radiobiology.MITCHELL,J.S.,HOLMES,B.E.,SMITH,C.L. eds.Edimburgh.1956.

522*
ARBIT,J.: The autonomic nervous sytem and avoidance conditioning to ionizing radiation. En:Response of the nervous system to ionizing ratiation.HALEY,T.J.,SNIDER,R.S. eds.Boston.1964.

523*
BEEBE,G.W.: Studies of the mortality of a bomb survivors. Radiat. Resc.1962.16:253.

524*
HOLSCLAW,D.S., MERRIAM,G.R., MEDVEDOVSKY,C., ROTHSTEIN,H., WORGUL, B.V.: Stationar radiation cataracts:an animal model. Exp. Eye Resc.1989.48:385-398.

525*
ZEMAN,W.,SAMORAJKI,T.: Effects of irradiation on the nervous system. En:Pathology of irradiation. BERDJIS,C.C. ed. Baltimore. 1971.pp.171-185.

526*
VAN DER KOGEL,A.J.: Mechanisms of late radiation injury in the spinal cord. En:Radiation biology in cancer research. MEYN,R.E.,WITHERS,H.R. eds. New York.1980.pp.461-470.

527*
TILLER-BORICH,J.K.,FIKE,J.R.,PHILLIPS,T.L.,DAVIS,R.L.: Pathology of delayed radiation brain damage:an experimental canine model. Radiat. Resc.1987.110:161-172.

528*
FIKE,J.R.,CANN,C.E.,TUROWSKI,K.,HIGGINS,R.J.,CHAN,A.S.,PHILLIPS, T.L.,DAVIS,R.L.: Radiation dose response of normal brain. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988.14:63-70.

529*
CALVO,W.,HOPEWELL,J.W.,REINHOLD,H.S.,YEUNG,T.K.: Radiation induced damage in the choroid plexus of the rat brain: a histological evaluation. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1986. 12:47-61.

530*
HALL,E.J.: Radiobiology for the radiologist. J.B. LIPPINCOT Co. Philadelphia.1988.pp:378-384.

531*
COGAN,D.G.,FINK,R.,DONALDSON,D.D.: X-ray irradiation of orbital glands of the rabbit. Radiology.1955.64:731-737.

532*
STEPHENS,L.C.,SCHULTHEISS,T.E.,PETERS,L.J.,ANG,K.K.,GRAY,K.N.: Acuteradiation injury of ocular anexa. Arch. Ophtalmol. 1988. 106:389-391.

533*
AHMED,I.M.,EL-KHATIB,E.,LOGUS,J.W.,MAN,G.C.,JACQUES,J.,MAN,S.F.: Alterde pulmonary epithelial permeability in canine radiation lung injury. J. Appl. Physiol.1986.61:971-981.

534*
MOLLS,M.,BUDACH,V.,BAMBERG,G.M.: Total body irradiation:The lung as a critical organ. Strahlenther Onkol.1986.162:226-232.

535*
PENNEY,D.,VAN HOUTTE,P.,RUBIN,P.,ROSENKRANS,W.,SIEMAN,D.,COOPER, R.: Interplay of pulmonary fibrosis versus pneumonitis: Radiation and Bleomycin effects in mouse lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1985.Sept:114.

536*
KWOCK,L.,DAVENPORT,C.,CLARK,R.L.,ZAREMBRA,J.,LINGLE,B.,CHANEY, E.L.,FRIEDMAN,M.: The effects of ionizing radiation on the pulmonary vasculature of intact rats and isolated pulmonary endothelium.Radiat.Research.1987.11:276-291.

537*
FARIÑA,J.: Neumonitis intersticial postirradiación en la rata wistar. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.Madird.1975.

538*
GREGOIRE,V., GUEULETTE, J., DE COSTER, B.M., OCTAVE-PRINGOT, M., WAMBERSIE,A.: Early repair kinetics of intestine and lung in mice, after fast neutron and foton irradiation. Strahlenther Onkol.1989.165:272-275.

539*
WARD,W.F.,KIM,Y.T.,MOLTENI,A.,SOLLIDAY,N.H.: Radiation induced pulmonary endothelial dysfunction in rats: modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1988.15:135-140.

540*
LAW, M.P.: Vascular permeability and late radiation fibrosis in mouse lung. Radiat. Resc.1985.103:60-76.

541*
COGGLE,J.E.,LAMBERT,B.E.,MOORES,S.R.: Radiation effects in the lung. Environ Health Perspect.1986.70:261-291.

542*
MOSS,W.T.,BRAND,W.N.: Radioterapia clínica. Salvat ed. Barcelona. 1973. pp.221-222.

543*
KARPOVA,V.N.,KALMYNOVA,Z.I.: Changes in hemodynamics and ECG in dogs following whole-body external gamma-irradiation. Med. Radiol.1986.31:33-37.

544*
UL'IANENKO,L.N.,ROTT,G.M.,ROZHINSKAIA,I.V.,IPATOVA,A.G.,BURTSEU, A.I.: Release of myoglobin in the blood of irradiated swinw showing decreased activity of various enzymes markers of muscle tissue injury. Radiobiologiia.1987.27:625-629.

545*
RICE,J.C.,IZUTSU,K.T.,TRUELOVE,E.L.,MENARD,T.W.,ANDERSON,M.W., MORTON,T.H.,SIEGEL,I.A.: Rat parotid pathophysiology following Cs-137 irradiation. Radiat Resc. 1982.90:330-338.

546*
SCHNEYER,C.A.: Secretori mehanismsof salivary glands. Academic Press. New York.1967.pp.207.

547*
VAN DEN BRENK,H.A.S.,STONE,M.G.: Effects of X-irradiation on salivary gland growth in the rat. Int. J. Radiat. Biol. 1972. 21:247-256.

548*
BUELL,M.G.,HARDING,R.K.:Proinflamatory effects of local abdominal irradiation on rat gastrointestinal tract. Dig. Dis. Sci.1989.34:390-399.

549*
BREITER,N.,TROTT,K.R.,SASSY,T.: Effect of X-irradiation on the stomac of the rat. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. 17:779-784.

550*
MAN, W.K., MICHALOWSKI, A., LI, S.K., BARR, J., BURGIN,J.,BARON, J.H., SPENCER,J.: Gastrointestinal histamine after thoracic irradiation in the mouse. Br. J. Exp. Phatol. 1986.67:219-227.

551*
MONTAGNA,W.,WILSON,J.W.: Cytologic study of intestinal epithelium of mouse after total body X-irradiation. J. Nat. Cancer Inst. 1955:15:1703-1736.

552*
THAMES,H.D.,WITHERS,H.R.,MASON,K.A.,REID,B.O.: Dose-survival characteristics of mouse jejunal crypt cells. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.1981.7:1591-1597.

553*
KAMEL,H.M.,HUME,S.P.,CARR,K.E.,MARIGOLD,J.C.,MICHALOWSKI,A.: Development of villous damage in mouse small intestine after local hytertermia or irradiation. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1988.20:185-193.

554*
MOSS,W.T.,BRAND,W.N.: Radioterapia clínica. Salvat ed. Barcelona. 1973. pp.297.

555*
HOPEWELL,J.W.: The importance of vascular damage in the development of late radiation effects in normal tissues. En:Radiation biology in cancer research.MEYN,R.E.,WITHERS,H.R., eds.New York.1980.pp.449-459.

556*
SEIFULLIN,F.K.H.,ATABEKOV,T.A.,ISKHANBEKOV,B.I.,SALIKHODZHAEV,Z., RAKHIMOV,T.T.: Effect of coamide on the morpho-functional state of the pancreatic islands in irradiated animals. Radiobiologiia.1986.26:238-241.

557*
FAJARDO,L.F.,BERTHRONG,M.: Vascular lesions following radiation. Pathol.Annu.1988.23:297-330.

558*
STEADMAN,L.T.,GRIMALDI,A.J.: Univ. Rochester Atomic Energy Project.UR-205.1952.

559*
DU TOIT,D.F.,HEYDENRYCH,J.J.,SMITH,B.,ZUURMOND,T.,LOWN,G.,LAKER, L.,ELS,D.,ET AL.: The effect of ionizing radiation on the primate pancreas; an endocrine and morphologic study. J. Surg. Oncol.1987.34:43-52.

560*
AHMADU,F.,GILLETTE,E.L.,WITHROW,S.J.,HUSTED,P.W.,NELSON,A.W., WHITEMAN,C.E.: Pathologic response of the pancreas and duodenum to experimental antraoperative irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1988.14:1197-1204.

561*
LACASSAGNE,A.,GRICOUROFF,G.: Action des radiations ionisantes sur l'organisme.Maison et cie. ed.Paris.1956.

562*
BACQ,Z.M.,ALEXANDER,P.: Fundamentos de radiobilogía. Ed.Acribia. Zaragoza.1963.pp.476.

563*
MOSS,W.T.,BRAND,W.N.: Radioterapia clínica. Salvat ed. Barcelona. 1973. pp.409.

564*
ASSHER,A.W.: The delayed effects of renal irradiation. Clin. Radiol.1964.15:320-325.

565*
BOTTCHER,H.D.: Changes in renal parenchyma induced by ionizing radiation and chemotherapy in animal experiments. Strahlenter Onkol.1986.162:503-513.

566*
HOOPES,P.J.,GILLETTE,E.L.,BENJAMIN,S.A.: The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog. Radiat. Resc. 1985. 104:406-419.

567*
MADRAZO,A.,SCHWARZ,G.,CHURG,J.: Radiation nefritis:A rewiew. J. Urol.1975.114:822-827.

568*
CALDWELL,W.L.: Time-dose factors in fatal post-irradiation nephritis.En: Cell survival after low doses of radiation. ALPER,T.ed.Bristol.1975.pp.328-332.

569*
HUANG,K.,ALMAND,J.R.,HARGAN,L.A.: The effect of total body x-irradiation on hepatic and renal function in albino rats. Radiation Resc.1954.1:426-436.

570*
JONGEJAN,H.T.,VAN DER KOGEL,A.J.,PROVOOST,A.P.,MOLENAAR,J.C.: Hipertension after bilateral kidney irradiation in young and adult rats. Radiat. Resc.1987.111:474-487.

571*
ROBBINS,M.E.,CAMPLING,D.,RELVANS,M.,GOLDDING,S.J.,HOPEWELL,J.V.: Nephopathy in the nature pig after the irradiation of a simple kidney:a comparison with the inmature pig. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989.16:1519-1528.

572*
WALLACE,D.M.: Clinical assessment of bladder tumour.En:Tumours of the bladder.WALLACE,D.M.ed.London.1959.

573*
HUEPER,W.C.,FISHER,V.C.,CARVAJAL-FORERO,J.,THOMPSON,M.R.: The pathology of experimental roentgen-cystitis in dogs. J. Urol. 1942.47:156-157.

574*
MURRAY,R.G.: The spleen. Histopatology of irradiation. Mc Graw-Hill Book Company.ed.New York.1948.

575*
MACKOVA,N.,MISOROVA,E.: Evaluation of leukocite number by using an automated blood cell counter and a traditional hematological method in animals irradiated with gamma rays. Folia Haematol. 1987.114:810-816.

576*
KIRILLOVA,E.N.,PETROV,R.V.: Functional activity of cellular systems of inmunity a long time after sublethal irradiation. Radiobiologiia.1986.26:488-491.

577*
HAYASHI,K.,KAGAWA,K.,AWAI,M.,IRINO,S.: The role of marrow archtecture and stromal cells in the recovery process of aplastic marrow of lethally irradiated rats parabiosed with healty litter mates. Scan. Electron. Microsc.1986.4:1489-1499.

578*
SEDLAKOVA,A.,TIMBO,J.: Contribution to the role of lipids in the bone marrow of irradiated rats. Radiobiol. Radiother. 1986.27:777-782.

579*
BLOOM,W.: Some hematologic effects of irradiation. Blood. 1948. 3:586-592.

580*
KEHRBERG,G.: Study of the prophylactic effect of lithium in radiogenic leucocytopenia. En: Lithium in Biology and Medicine: New applications and developments. SCHRAUZER,G.N.,KLIPPEL,K. eds.VCH.Weinheim.1991.pp.47-63.

581*
BEHRENS,C.F.,KING,E.R.,CARPENTER,J.W.: Medicina nuclear. Salvat ed. Barcelona.1972.

582*
BALCELLS,A.: La clínica y el laboratorio. Marín S.A. ed. Barcelona.1979.

583*
KAHN,J.B.,FURTH,J.: Pathogenesis of post-irradiation anemia. Blood.1952.7:404-417.

584*
PEREZ MODREGO,S.,PLATA BEDMAR,A.: Radiaciones ionizantes. Artes Gráficas Langa y Cia. eds.Madrid.1965.pp:393-394.

585*
GUIOT,H.F.,TORDOIR,E.F.,HELMING,A.V.: Prolonged granulocytopenia due to selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of irradiated rats:the impact on recovery fron infection. Infection.1988.16:189-193.

586*
COUNTRYMON,P.I.,HEDDLE,J.: The production of micronuclei fron chromosome aberrations in irradiated culturs of human lymphocites. Mutation Resc.1976.41:321-332.

587*
MOLTEN,I.: Acute response of the thyroid to external radiation.Acta Path. Microbiol. Scand. 1983.283:1-111.

588*
GOODMAN,A.,GOODMAN,L.S.,GILMAN,A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana ed.Madrid.1985.pp.141-436.

589*
MIZINA,T.I.,DOKSHINA,G.A.,KARLOVA,L.N.: Functional status of the rat insular apparatus and adrenal cortex at early periods after irradiation. Radiobiologiia.1986.26:708-710.

590*
KOLOMIITSEVA,I.K.,NOVOSELOVA,E.G.,KULAGINA,T.P.,POTEKHINA,N.I., KAZNACHEEN,I.S.: Lipid metabolism in rat tissues after irradiation. Radiobiologiia.1986.26:313-317.

591*
STEPANOV,S.A.,IUSUPOVA,I.U.,GROZDOV,S.P.: Changes in lipid metabolism in rats with radiation sickness and a pronounced intestinal syndrome following local irradiation of the abdominal region. Fatty accid composition of the blood and tissue phospholipids. Radiobiologiia.1989.29:60-64.

592*
KONNOVA,L.A.,TESLENKO,V.M.,KOMAR,V.E.: Metabolic indices of proteolysis of the blood serum in dogs in the early period following uniform whole-body gamma irradiation. Radiobiologiia. 1989.29:221-225.

593*
ELKINA,N.I.,MAKSUTOVA,A.I.: Biochemical changes in rat tissues as affected by the combined action of external gamma-irradiation and 239Pu in different doses.Radiobiologiia.1986.26:677-682.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

AÑO 1.992

TESIS DOCTORAL

VALORACION DEL LITIO COMO RADIOPROTECTOR METABOLICO. CAMBIOS MORFOFUNCIONALES. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS

TOMO I I

AUTOR

JOSE PARDO MASFERRER

DIRECTORES

PATROCINIO MORATINOS PALOMERO

JULIANA FARIÑA GONZALEZ

INDICE

I N D I C E.

TOMO I

CERTIFICACIONES II

DEDICATORIA IV

AGRADECIMIENTOS VII

INDICE XIII

1.-INTRODUCCION 1

1.1.-ANTECEDENTES HISTORICOS 4

1.2.-RADIOPROTECTORES. CONCEPTO Y GENERALIDADES 7

1.2.1.Concepto 7
1.2.2.Factor de Reducción de Dosis 7
1.2.3.Mecanismos de actuación 8
1.2.4.Clasificación de los Radioprotectores 10

1.3.-ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LA ICT Y DE LOS RADIOPROTECTORES 17

1.3.1.Efectos de la radiación a nivel celular 17
1.3.2.Efectos de la radiación a nivel orgánico. El Síndrome de Irradiación Corporal Total 27

1.3.2.1.Introducción 27
1.3.2.2.Parámetro de referencia para su estudio en las distintas especies 28
1.3.2.3.Cronología del SICT en animales y en el hombre 29

1.3.3.Compuestos Radioprotectores 36

1.3.3.1.Tioles (Eliminadores de radicales libres) 36

1.3.3.1.1.Introducción 36
1.3.3.1.2.Tioles Endógenos 45
1.3.3.1.2.1.Glutation 45
1.3.3.1.2.2.Cisteina 53

1.3.3.1.3.Tioles Exógenos 54
1.3.3.1.3.1.Cisteamina 54
1.3.3.1.3.2.WR-2721 55
1.3.3.1.3.3.WR-1065 69

1.3.3.2.Antioxidantes 71

1.3.3.2.1.Introducción 71
1.3.3.2.2.Enzimas antioxidantes 73
1.3.3.2.3.Metales antioxidantes (Miméticos de las enzimas antioxidantes) 80
1.3.3.2.4.Vitaminas antioxidantes ..83

1.3.3.3.Modificadores de la respuesta biológica 88

1.3.3.3.1.Introducción 88
1.3.3.3.2.Polisacáridos 89
1.3.3.3.3.Citokinas 100
1.3.3.3.4.Prostaglandinas 105

1.3.3.4.Antieméticos 109

1.3.3.4.1.Introducción 109
1.3.3.4.2.Neurolépticos 111
1.3.3.4.3.Anticolinérgicos, Antihistamínicos H1 y H2, y Terapias de combinación ..113
1.3.3.4.4.Otros antieméticos 114

1.4.-PERSPECTIVAS DE FUTURO 118

1.4.1.Introducción 118
1.4.2.Tioles 120
1.4.3.Antioxidantes 122
1.4.4.Modificadores de la respuesta biológica 123
1.4.5.Antieméticos 126

1.5.-EL LITIO COMO POSIBLE RADIOPROTECTOR 128

1.5.1.Farmacología 128
1.5.2.Usos clínicos 131
1.5.3.Efectos secundarios 134
1.5.4.El litio como posible radioprotector 136

1.6.-OBJETO DEL TRABAJO 141

1.7.-JUSTIFICACION DEL TRABAJO 144

2.-MATERIAL Y METODOS 149

2.1.-ANIMAL DE EXPERIMENTACION
E IDENTIFICACION 151

2.2.-NUMERO DE ANIMALES Y SERIES 152

2.3.-METODOLOGIA RADIOTERAPICA 153

2.4.-METODOLOGIA PARA EL CALCULO DE LA DL50/30 161

2.5.-METODOLOGIA FARMACOLOGICA 167

2.6.-METODOLOGIA DEL SACRIFICIO DE LOS ANIMALES
Y DE LA RECOGIDA DE SANGRE 170

2.7.-METODOLOGIA DE LAS DETERMINACIONES
ANALITICAS Y BIOQUIMICAS 171

2.8.-METODOLOGIA DE LA DISECCION
Y DEL PESAJE DE LOS ORGANOS 178

2.9.-METODOLOGIA HISTOLOGICA 187

2.10.-TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS
DATOS OBTENIDOS 194

2.11.-METODOLOGIA PARA EVALUAR EL EFECTO
RADIOPROTECTOR DEL LITIO 196

2.12.-TRATAMIENTO INFORMATICO UTILIZADO 198

3.-RESULTADOS 200

3.1.-SUPERVIVENCIA DE LAS
SERIES USADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30 ...202

3.1.1.SERIE SOMETIDA A ICT CON 800 cGy 202
3.1.2.SERIE SOMETIDA A ICT CON 900 cGy 202
3.1.3.SERIE SOMETIDA A ICT CON 908 cGy 203
3.1.4.SERIE SOMETIDA A ICT CON 928 cGy 203
3.1.5.SERIE SOMETIDA A ICT CON 940 cGy 204
3.1.6.SERIE SOMETIDA A ICT CON 1000 cGy 204
3.1.7.SERIE SOMETIDA A ICT CON 1200 cGy 205

3.2.-CALCULO DE LA DL 50/30 206

3.3.-RESULTADOS DE LA SERIE CONTROL 207

3.3.1.PARAMETROS SANGUINEOS 207
3.3.2.PESAJE DE LOS ORGANOS 207
3.3.3.HISTOLOGIA 207

3.4.-RESULTADOS DE LA SERIE SOMETIDA A ICT CON LA DL 50/30 CALCULADA 207

3.4.1.OBSERVACIONES CLINICAS 215
3.4.2.MORTALIDAD 215
3.4.3.PARAMETROS SANGUINEOS 216
3.4.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 217
3.4.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 218

3.5.-RESULTADOS DE LA SERIE CON ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE LITIO PREVIA A LA ICT 231

3.5.1.OBSERVACIONES CLINICAS 231
3.5.2.MORTALIDAD 231
3.5.3.PARAMETROS SANGUINEOS 232
3.5.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 233
3.5.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 233

3.6.-RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE AMBAS SERIES 250

3.6.1.OBSERVACIONES CLINICAS 250
3.6.2.MORTALIDAD 250
3.6.3.PARAMETROS SANGUINEOS 251
3.6.4.PESAJE DE LOS ORGANOS 252
3.6.5.ALTERACIONES HISTOLOGICAS 252

4.-DISCUSION 259

4.1.-CALCULO DE LA DOSIS LETAL 50/30 261

4.2.-ALTERACIONES SUFRIDAS EN AMBAS SERIES TRAS LA ICT 262

4.2.1.GENERALIDADES 262
4.2.2.CLINICA 263
4.2.3.MORTALIDAD 266
4.2.4.SISTEMA NERVIOSO Y APARATO DE LA VISION 266
4.2.5.APARATO RESPIRATORIO 269
4.2.6.APARATO CIRCULATORIO 274
4.2.7.APARATO DIGESTIVO Y ORGANOS ANEJOS 276

4.2.8.SISTEMA GENITOURINARIO 287
4.2.9.SISTEMA LINFOHEMATOPOYETICO
Y HEMATOLOGIA 293
4.2.10.GLANDULAS ENDOCRINAS
Y METABOLISMO 302

5.-CONCLUSIONES 309

6.-RESUMEN 314

7.-BIBLIOGRAFIA 317

TOMO II

INDICE I

8.-CONCEPTOS, DEFINICIONES Y ABREVIATURAS 379

8.1.-CONCEPTOS Y DEFINICIONES 381

8.2.-ABREVIATURAS MAS USADAS 387

9.-FICHAS INDIVIDUALES DE LOS ANIMALES
DE EXPERIMENTACION 392

9.1.-SERIES DE RATAS UTILIZADAS PARA EL CALCULO
DE LA DL 50/30 394

9.1.1.SERIE DE ICT CON 800 cGy 404
9.1.2.SERIE DE ICT CON 900 cGy 401
9.1.3.SERIE DE ICT CON 908 cGy 408
9.1.4.SERIE DE ICT CON 928 cGy 415
9.1.5.SERIE DE ICT CON 940 cGy 422
9.1.6.SERIE DE ICT CON 1.000 cGy 430
9.1.7.SERIE DE ICT CON 1.200 cGY 437

9.2.-SERIE CONTROL 445

9.3.-SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT CON 912 cGy 505

9.4.-SERIE DE RATAS TRATADAS CON ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE LITIO, PREVIA A LA ICT CON UNA DOSIS DE 912 cGy 655

10.-GRAFICOS 814

10.1.-SERIES UTILIZADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30 816

10.2.-SERIES PROBLEMA 837

11.-TABLAS 846

11.1.-TABLAS DE ANALITICAS PRACTICADAS 848
11.2.-TABLAS DE PESOS DE LOS ORGANOS 867

12.-APENDICE I 880

12.1.-HOJAS DE CALCULO DOSIMETRICO DE LAS SERIES SOMETIDAS A ICT 882
12.2.-ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LAS DOS SERIES PROBLEMA 891

13.- FE DE ERRATAS 900

8.- CONCEPTOS, DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

8.-CONCEPTOS, DEFINICIONES Y ABREVIATURAS 379

8.1.-CONCEPTOS Y DEFINICIONES 381

8.2.-ABREVIATURAS MAS USADAS 387

8.1.-CONCEPTOS Y DEFINICIONES.

ACCIDENTE RADIACTIVO: Es aquel suceso imprevisto que provoca daños a una instalación radiactiva u ocasiona una perturbación en la buena marcha de dicha instalación y que es susceptible de acarrear, para una o varias personas, una dosis superior a los límites reglamentarios de dosis.

ACCION DIRECTA DE LA RADIACION: Consiste en la alteración que ocasiona sobre una célula la lesión grave de una molécula fundamental.

ACCION INDIRECTA DE LA RADIACION: Es la acción que la radiación ocasiona sobre el agua componente de la célula. Esta reacciona formando hidrógeno libre, grupos hidroxilos y peróxidos, es decir, radicales libres.

ACTIVIDAD: Es el número de transformaciones nucleares espontáneas que tienen lugar en una cantidad de radionucleido, por unidad de tiempo.

CENTIGRAY (cGy): Es una unidad de Dosis Absorbida y equivale a la centésima parte de un Gray.

DOSIS ABSORBIDA: Mide la energía depositada por la radiación ionizante por unidad de masa del medio, considerado en un punto determinado del mismo.

DOSIS LETAL 50/30: Es la dosis que produce la muerte del cincuenta por ciento de los indivíduos de una población determinada al cabo de un período de treinta días.

DOSIS TOLERANCIA: Es el concepto que expresa los daños mínimos y máximos aceptables para distintos órganos y las dosis con que se producen.

DOSIS UMBRAL: Es aquella dosis a partir de la cual se sabe con certeza que se produce un determinado efecto biológico.

EFECTOS BIOLOGICOS ESTOCASTICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES: Son aquellas consecuencias biológicas de la radiación que se caracterizan porque su manifestación obedece a una relación dosis-efecto de naturaleza probabilística. Carecen de dosis umbral para su producción.

EFECTOS BIOLOGICOS NO ESTOCASTICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES: Son aquellas consecuencias biológicas de la radiación que se caracterizan por una relación de causalidad determinista entre dosis y efecto; se producen solamente a partir de una "dosis umbral" y su gravedad es proporcional a la dosis recibida por los órganos o tejidos expuestos. El período de latencia suele ser corto.

EFECTO OXIGENO: Se denomina así a la propiedad del oxígeno y otras sustancias oxidantes por la que fijan las alteraciones radioquímicas producidas en el DNA celular y prolongan la vida activa de los radicales libres.

EFICACIA BIOLOGICA RELATIVA: Es el cociente de obtener la dosis necesaria por un medio para producir un efecto biológico dado, por una radiación X de 250 Kv, y la dosis necesaria por ese mismo medio para sufrir el mismo efecto, bajo la acción de la radiación problema.

FACTOR CAMPO: Es el factor que relaciona la tasa de dosis de un campo de irradiación determinado con la tasa de dosis de referencia medida en un campo de 10 x 10 cms.

GRAY (Gy): Unidad de Dosis Absorbida. Se define como 1 Gy = 1J/Kg. Una dosis de 1 Gy representa 1 Joule de energía depositada por Kilogramo.

INCIDENTE RADIACTIVO: Es aquel acontecimiento radiactivo del que puede resultar una dosis de radiación para el personal, superior a la de los límites normales de una operación radiactiva programada.

INDICE TERAPEUTICO SUPUESTO (para un radioprotector): Es la relación existente entre la dosis administrada de un fármaco, con una toxicidad tal que produce la muerte en el 50% de los indivíduos a los que se administra (DL50); y la dosis que supuestamente consideramos radioprotectora.

IONIZACION: Es la pérdida momentánea de un electrón de un átomo, que da lugar a un par iónico, con tendencia a la evolución rápida hacia el primer estado.

IONIZACION ESPECIFICA (O DENSIDAD IONICA): Es la cantidad de pares de iones que se producen en un medio, por unidad de recorrido, expresado en micrometros.

LIMITES DE DOSIS: Son los límites fijados en el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, para las dosis resultantes de la exposición de las personas profesionalmente expuestas y de los miembros del público, no teniendo en cuenta las dosis resultantes del fondo radiactivo natural y de la exposición sufrida como consecuencia de exámenes y tratamientos médicos.

MARGEN TERAPEUTICO DE UN FARMACO: O zona de manejabilidad de un fármaco. Es el espacio comprendido entre la dosis de un fármaco que produce la acción deseada y la dosis de ese mismo fármaco que ocasiona signos de intoxicación.

ORGANO CRITICO: Es el primer órgano que sufre lesión radiológica, estableciendo unos límites al empleo de tratamientos con radiaciones ionizantes.

PERIODO DE SEMIDESINTEGRACION: Es el tiempo en el que la actividad de un radioelemento disminuye a la mitad de la que en principio tenía.

IRRADIACION CORPORAL TOTAL: Es aquella forma de aplicación de radiación por la que se somete a un cuerpo a la acción de las radiaciones ionizantes, procurando una distribución homogénea de dosis. Se entiende que la exposición es aguda y que la fuente de radiación se situa externa al organismo. Se aplica, asimismo, al síndrome clínico que se produce tras la administración de una dosis de radiación de forma intencional o bien de forma accidental.

RADIACION GAMMA: Es aquella radiación electromagnética emitida por los núcleos atómicos.

RADIACIONES IONIZANTES: Es aquel tipo de energía o de partículas materiales que, propagándose por el espacio, tienen como característica su capacidad de ionizar la materia al incidir sobre ella. Pueden ser de dos tipos electromagnéticas y corpusculares.

RADIACTIVIDAD: Es la propiedad de ciertos radionucleidos de emitir radiación por la transformación espontánea de sus núcleos.

RADIOBIOLOGIA: Es el estudio de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre los seres vivos.

RADIONUCLEIDO: Forma inestable de un elemento del sistema periódico, en el que permanece constante el número de protones pero se altera el número de neutrones.

RADIOPROTECTORES: Son todas aquellas sustancias que, introducidas en un organismo vivo, son capaces de aminorar las lesiones biológicas que se producen como consecuencia de la acción de la radiación.

RADIORRESISTENCIA: Es la característica inversa a la radiosensibilidad.

RADIOSENSIBILIDAD: Es la característica de distintos tipos de células de afectarse de forma más acusada bajo la acción de las radiaciones ionizantes, que otras células que sirven como control.

REPARACION POR REGENERACION: Es la forma de recuperación de las lesiones radiológicas, en la que hay restitución por células del mismo tipo que las que constituían el órgano o tejido.

REPARACION POR CICATRIZACION: Es la forma de recuperación de las lesiones radiológicas, en la que existe una sustitución de los conponentes del órgano o tejido por cicatriz fibrosa y células fibroblásticas.

TASA DE DOSIS DE REFERENCIA ACTUALIZADA: Es el rendimiento de una fuente radiactiva en el momento presente. Se obtiene del producto del valor de la tasa de dosis en el día de la última calibración de la unidad por el factor de disminución de dosis que, a su vez, es función del tiempo

transcurrido desde la última calibración y depende del periodo de semidesintegración del elemento radiactivo constituyente de la fuente.

TIEMPO DE IRRADIACION EFECTIVO: Es el tiempo de irradiación real. Para obtenerlo hay que tener en cuenta el tiempo que tarda el mecanismo en sacar a la fuente desde su lugar de almacenamiento hasta la posición de irradiación y el tiempo que tarda en retirarla.

TRANSFERENCIA LINEAL DE ENERGIA: Es la cantidad de energía liberada por un haz de radiación por unidad de distancia recorrida.

8.2.-ABREVIATURAS.

AA = Acido Araquidónico.
AET = Aminoetilisotiurea.
ALB = Albúmina, en gramos/decilitro (por 10).
ALD = Aldosterona, en nanogramos/mililitro.
AP = Fosfatasa Alcalina, en U/litro.
BASO = Basófilos, en tanto por ciento.
BAZ = Peso total del bazo, en milígramos.
BCG = Bacillus Calmette Guerin.
BRMs = Modificadores de la respuesta biológica.
BSO = Butionina sulfoximina.
BUN = Urea, en milígramos/decilitro.
CA = Calcio, en milígramos/decilitro (por 10).
CAS1 = Peso de la glándula suprarrenal (la aislada en primer lugar).
CAS2 = Peso de la glándula suprarrenal (la aislada en segundo lugar).
cGy = Centigray.
CHOL = Colesterol, en milígramos/decilitro.
cols. = Colaboradores.
COR = Peso total del corazón en milígramos.
CORT = Cortisona, en nanogramos/mililitro.
CO_3Li_2 = Carbonato de litio.
CPK = Creatin Fosfo-Kinasa, en U/litro.
CREA = Creatinina, en milígramos/decilitro (por 10).
CSF = Factor estimulante de colonias.
CUASTD = Cuasidesviación típica.
CuDIPS = 2(3,5-diisopropilsalicilato) de cobre.
CuZnSOD = Superóxido dismutasa citoplasmática.
d = Día.
DDC = Dietilditiocarbamato.

DL50/30 = Dosis letal 50/30.
DNA = Acido Desoxirribonucléico.
E.B.R. = Eficacia biológica relativa.
ED 50 = Emesis Dosis 50.
ENC = Peso total del encéfalo en milígramos.
EOSIN = Eosinófilos, en tanto por ciento.
EST = Peso total del estómago en milígramos.
FEM = Peso total del femur, en milígramos.
F.R.D. = Factor de reducción de dosis.
FeIIITMpyP = tetrakis-(4-N-metilpiridil)porfino de hierro(III).
FeIIITPPS = Tetrafenilporfinosulfonato de hierro(III).
G-CSF = Factor colonia-estimulante de granulocitos.
gg = Ganglios.
GGT = Gamma Glutamil Transpeptidasa.
GLL1 = Peso total de la glándula lacrimal disecada en primer lugar en milígramos.
GLL2 = Peso total de la glándula lacrimal disecada en segundo lugar en milígramos.
GLS = Peso total de las glándulas salivares, en milígramos (en conjunto; ambos lados).
GLU = Glucosa, en milígramos/decilitro.
GM-CSF = Factor colonia-estimulante de granulocitos-macrófagos.
GR = Glutatión Reductasa.
GSH = Glutatión.
GSHPx = Glutatión Peroxidasa.
GSHTx = Glutatión Transferasa.
G6PD = Glucosa 6-fosfato dehidrogenasa.
Gy = Gray.
HB = Hemoglobina, en gramos/100 centímetros cúbicos (por 10).
HCT = Hematocrito, en tanto por ciento (por 10).
HIG = Peso total del hígado, en milígramos.
HIP = Peso total de la hipófisis, en milígramos.

ICT = Irradiación Corporal Total.
IL = Interleukinas.
IL-1 = Interleukina 1.
IL-2 = Interleukina 2.
INS = Insulina, en mU/mililitro.
IRON = Hierro, en mcg/decilitro.
K = Potasio, en mEq/litro (por 10).
LAK = Lymphokine-activated killer.
LDH = Lactato Deshidrogenasa, en U/litro.
L.E.T. = Transferencia Lineal de Energía.
Li = Litio.
LTs = Leucotrienos.
LYMPH = Linfocitos, en tanto por ciento.
MAX = Máximo.
MDA = Malondialdehido.
MCH = Hemoglobina Corpuscular Media, en picogramos (por 10).
MCHC = Concentración de hemoglobina corpuscular media, en porcentaje (por 10).
MCV = Volumen Corpuscular Medio, en micras cúbicas (por 10).
MED = Media muestral.
MIN = Mínimo.
MnSOD = Superóxido dismutasa mitocondrial.
MONO = Monocitos, en tanto por ciento.
N = Número de elementos de la muestra.
NA = Sodio, en mEq/litro.
NK = Natural Killer (células).
OTZ = Oxotiazolidina-4-carboxilato.
PAN = Peso total del páncreas en milígramos.
PES = Peso total del animal, en gramos, en el momento del sacrificio o de su muerte.
PG = Prostaglandina.
PGE = Prostaglandina E.
PGF = Factor activador del Plasminógeno.

PGs = Prostaglandinas.

PO4 = Fosfatos, en milígramos/decilitro (por 10).

PRO = Proteinas totales, en gramos/litro.

RANG = Rango.

RBC = Hematíes, en millones/milímetro cúbico (por 100).

R.C.T. = Radiación Corporal Total.

R.I. = Radiaciones Ionizantes.

RIN1 = Peso total del riñón en milígramos. El primero que se diseca.

RIN2 = Peso total del riñón en milígramos. El segundo que se diseca.

ROS = Reactive oxygen species.

$RS^{\cdot}$ = Radical tiilo.

$RSOO^{\cdot}$ = Radical peróxido.

RTOG = Radiation Therapy Oncology Group.

SEG = Segmentados, en porcentaje.

SGOT = Glutámico oxalacético transaminasa del suero, en U/litro.

SGPT = Glutámico pirúvico transaminasa del suero, en U/litro.

SICT = Síndrome de Irradiación Corporal Total.

SIRS = Factor supresor soluble de la respuesta inmunitaria.

SNC = Sistema Nervioso Central.

SOD = Superóxido Dismutasa.

SRE = Sistema retículo endotelial.

SSBs = Roturas simples (del DNA).

STD = Desviación típica muestral.

T = Complejo radical libre-biomolécula diana.

TBIL = Bilirrubina total, en milígramos/decilitro (por 10).

TBIS = Total Body Irradiation Syndrom.

TH = Biomoléculas diana.

TIM = Peso total del timo en mlígramos.

TIR1 = Peso total en milígramos del primer lóbulo tiroideo disecado.

TIR2 = Peso total en milígramos del segundo lóbulo tiroideo disecado.

TNF = Factor de necrosis tumoral.

TRIG = Triglicéridos, en milígramos/decilitro.

TRP = Peso real total de la tráquea y los pulmones, en milígramos.

TSI = Inmunoglobulina estimuladora del tiroides, en U/mililitro.

T3 = Triiodotironina, en nanogramos/mililitro (por 100).

T4 = Tetraiodotironina o tiroxina, en nanogramos/mililitro (por 100).

T4,H/E = Factor potenciador de la población de células T.

T4L = Tetraiodotironina libre o tiroxina libre, en nanogramos/mililitro (por 100).

T8,S/C = Factor supresor de las células T.

UA = Acido Urico, en milígramos/decilitro (por 10).

UTV = Peso real total de la vejiga y el útero, conjuntamente, en milígramos.

VAR = Varianza muestral.

WBC = Leucocitos, en miles/milímetro cúbico (por 10).

WR1065 = 2-(3-aminopropilamino)-etanetiol.

WR2721 = Acido S-2(3-aminipropilamino)etilfosforotioico.

9.- FICHAS INDIVIDUALES DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACION

9.-FICHAS INDIVIDUALES DE LOS ANIMALES
DE EXPERIMENTACION 392

9.1.-SERIES DE RATAS UTILIZADAS PARA EL CALCULO
DE LA DL 50/30 394

9.1.1.SERIE DE ICT CON 800 cGy 404
9.1.2.SERIE DE ICT CON 900 cGy 401
9.1.3.SERIE DE ICT CON 908 cGy 408
9.1.4.SERIE DE ICT CON 928 cGy 415
9.1.5.SERIE DE ICT CON 940 cGy 422
9.1.6.SERIE DE ICT CON 1.000 cGy 430
9.1.7.SERIE DE ICT CON 1.200 cGY 437

9.2.-SERIE CONTROL 445

9.3.-SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT CON 912 cGy 505

9.4.-SERIE DE RATAS TRATADAS CON ADMINISTRACION
INTRAPERITONEAL DE LITIO, PREVIA A LA ICT
CON UNA DOSIS DE 912 cGy 655

9.- FICHAS INDIVIDUALES DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACION.

9.1.-FICHAS INDIVIDUALES DE LAS SERIES DE RATAS EMPLEADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30.

9.1.1.-SERIE ICT con 800 cGy.

FICHA NUMERO 1. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 1.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:
Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 2. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 2.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:
Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 3. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 3.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:
Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 4. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 4.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:
Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 5. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 5.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:
Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 6. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 6.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 7. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 7.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 8. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 8.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 9. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 9.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 10. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 10.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 11. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 11.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 12. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 12.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 13. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 13.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 14. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 14.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 15. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 15.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 16. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 16.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 17. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 17.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 18. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 18.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 19. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 19.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 20. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 20.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 21. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 21.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 22. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 22.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 23. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 23.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 24. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 24.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 25. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 25.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 26. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 26.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 27. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 27.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 28. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 28.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 29. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 29.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 30. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 30.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 31. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 31.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 32. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 32.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 33. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 33.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 34. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 34.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 35. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 35.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 36. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 36.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 37. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 37.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 38. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 38.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 39. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 39.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 40. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 40.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 41. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 41.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 42. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 42.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 43. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 43.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 44. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 44.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 45. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 45.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 46. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 46.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 47. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 47.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 48. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 48.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 49. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 49.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 50. SERIE: ICT con 800 cGy. RATA NUMERO 50.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

9.1.2.-SERIE ICT con 900 cGy.

FICHA NUMERO 51. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 51.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 52. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 52.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 53. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 53.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 54. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 54.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 55. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 55.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 56. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 56.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 57. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 57.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 58. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 58.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 59. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 59.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 60. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 60.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 61. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 61.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 62. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 62.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 63. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 63.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 64. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 64.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 65. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 65.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 66. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 66.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 67. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 67.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 68. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 68.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 69. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 69.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 70. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 70.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 71. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 71.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 72. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 72.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosegundo día postirradiación.

FICHA NUMERO 73. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 73.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 74. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 74.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 75. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 75.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 76. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 76.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 77. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 77.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 78. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 78.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 79. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 79.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 80. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 80.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 81. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 81.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 82. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 82.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 83. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 83.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 84. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 84.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 85. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 85.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 86. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 86.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 87. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 87.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 88. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 88.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 89. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 89.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 90. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 90.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 91. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 91.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 92. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 92.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 93. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 93.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 94. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 94.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 95. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 95.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 96. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 96.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 97. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 97.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 98. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 98.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 99. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 99.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 100. SERIE: ICT con 900 cGy. RATA NUMERO 100.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

9.1.3.-SERIE ICT con 908 cGy.

FICHA NUMERO 101. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 101.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 102. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 102.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 103. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 103.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 104. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 104.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 105. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 105.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 106. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 106.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 107. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 107.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 108. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 108.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 109. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 109.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 110. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 110.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 111. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 111.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 112. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 112.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 113. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 113.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 114. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 114.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 115. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 115.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 116. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 116.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 117. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 117.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 118. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 118.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 119. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 119.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 120. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 120.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 121. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 121.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 122. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 122.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 123. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 123.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 124. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 124.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 125. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 125.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 126. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 126.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 127. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 127.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación

FICHA NUMERO 128. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 128.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 129. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 129.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 130. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 130.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 131. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 131.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 132. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 132.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 133. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 133.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 134. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 134.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 135. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 135.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 136. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 136.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 137. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 137.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 138. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 138.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 139. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 139.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 140. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 140.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 141. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 141.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 142. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 142.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 143. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 143.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 144. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 144.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 145. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 145.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 146. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 146.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 147. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 147.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 148. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 148.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 149. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 149.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 150. SERIE: ICT con 908 cGy. RATA NUMERO 150.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

9.1.4.-SERIE ICT con 928 cGy.

FICHA NUMERO 151. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 151.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 152. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 152.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 153. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 153.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 154. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 154.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 155. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 155.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 156. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 156.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 157. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 157.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 158. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 158.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 159. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 159.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 160. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 160.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 161. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 161.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 162. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 162.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 163. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 163.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 164. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 164.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 165. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 165.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 166. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 166.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 167. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 167.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 168. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 168.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 169. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 169.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observacion.

FICHA NUMERO 170. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 170.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 171. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 171.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 172. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 172.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 173. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 173.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 174. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 174.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 175. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 175.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 176. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 176.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 177. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 177.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 178. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 178.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 179. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 179.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 180. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 180.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 181. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 181.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 182. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 182.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 183. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 183.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 184. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 184.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 185. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 185.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 186. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 186.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 187. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 187.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 188. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 188.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 189. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 189.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 190. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 190.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 191. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 191.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 192. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 192.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 193. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 193.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 194. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 194.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 195. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 195.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 196. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 196.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 197. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 197.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 198. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 198.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 199. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 199.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 200. SERIE: ICT con 928 cGy. RATA NUMERO 200.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

9.1.5.-SERIE ICT con 940 cGy.

FICHA NUMERO 201. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 201.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 202.SERIE: ICT con 940 cGy.RATA NUMERO 202.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 203. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 203.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 204. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 204.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 205. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 205.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 206. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 206.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 207. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 207.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 208. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 208.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 209. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 209.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 210. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 210.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 211. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 211.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 212. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 212.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 213. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 213.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 214. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 214.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 215. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 215.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 216. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 216.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 217. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 217.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 218. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 218.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 219. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 219.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 220. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 220.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 221. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 221.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 222. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 222.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 223. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 223.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 224. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 224.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoséptimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 225. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 225.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 226. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 226.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 227. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 227.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 228. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 228.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 229. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 229.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 230. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 230.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 231. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 231.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 232. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 232.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 233. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 233.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 234. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 234.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 235. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 235.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 236. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 236.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 237. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 237.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 238. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 238.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 239. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 239.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 240. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 240.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 241. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 241.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 242. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 242.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 243. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 243.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el undécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 244. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 244.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 245. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 245.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 246. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 246.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 247. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 247.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 248. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 248.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 249. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 249.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 250. SERIE: ICT con 940 cGy. RATA NUMERO 250.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

9.1.6.-**SERIE ICT con 1.000 cGy.**

FICHA NUMERO 251. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 251.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 252. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 252.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 253. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 253.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el décimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 254. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 254.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 255. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 255.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 256. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 256.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 257. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 257.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoséptimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 258. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 258.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 259. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 259.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 260. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 260.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimosexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 261. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 261.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 262. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 262.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 263. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 263.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 264. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 264.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 265. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 265.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 266. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 266.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 267. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 267.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 268. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 268.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 269. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 269.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 270. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 270.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 271. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 271.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 272. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 272.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 273. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 273.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 274. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 274.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 275. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 275.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 276. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 276.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 277. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 277.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 278. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 278.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 279. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 279.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 280. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 280.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 281. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 281.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 282. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 282.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 283. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 283.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el duodécimo día postirradiación.

FICHA NUMERO 284. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 284.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 285. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 285.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 286. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 286.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 287. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 287.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Viva al final del período de observación.

FICHA NUMERO 288. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 288.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 289. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 289.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 290. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 290.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 291. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 291.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 292. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 292.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimocuarto día postirradiación.

FICHA NUMERO 293. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 293.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 294. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 294.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 295. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 295.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 296. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 296.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 297. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 297.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 298. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 298.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimotercer día postirradiación.

FICHA NUMERO 299. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 299.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el decimoquinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 300. SERIE: ICT con 1.000 cGy. RATA NUMERO 300.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

9.1.7.-**SERIE ICT con 1.200 cGy.**

FICHA NUMERO 301. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 301.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 302. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 302.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 303. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 303.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 304. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 304.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 305. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 305.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 306. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 306.
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 307. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 307.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 308. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 308.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 309. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 309.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el quinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 310. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 310.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 311. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 311.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 312. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 312.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 313. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 313.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 314. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 314.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 315. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 315.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 316. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 316.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 317. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 317.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 318. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 318.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el quinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 319. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 319.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 320. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 320.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 321. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 321.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 322. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 322.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 323. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 323.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 324. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 324.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 325. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 325.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 326. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 326.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 327. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 327.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 328. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 328.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el quinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 329. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 329.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 330. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 330.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 331. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 331.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el quinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 332. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 332.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 333. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 333.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 334. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 334.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 335. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 335.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 336. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 336.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 337. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 337.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 338. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 338.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 339. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 339.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

FICHA NUMERO 340. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 340.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 341. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 341.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 342. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 342.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 343. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 343.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 344. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 344.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el quinto día postirradiación.

FICHA NUMERO 345. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 345.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 346. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 346.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el octavo día postirradiación.

FICHA NUMERO 347. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 347.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 348. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 348.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 349. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 349.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el sexto día postirradiación.

FICHA NUMERO 350. SERIE: ICT con 1.200 cGy. RATA NUMERO 350.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA TRAS LA IRRADIACION:

Muerta en el noveno día postirradiación.

9.2.- FICHAS INDIVIDUALES DE LOS ANIMALES DE LA SERIE CONTROL.

FICHA NUMERO 1. RATA NUMERO 1.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 260 gramos.

ANALITICA.

ALB: 38; TBIL: 1; CA: 104; CHOL: 100, CPK: 1680, CREA: 5, GLU: 161; GGT: 5; SGOT: 167; SGPT: 52; IRON: 263; LDH: 820; AP: 117; PO4: 37; K: 50; NA: 140; PRO: 70; TRIG: 91; BUN: 20; UA: 18; LIT: 4; RBC: 745; HB: 134; HCT: 396; MCV: 531; MCH: 180; MCHC: 338; WBC: 23; SEG: 36; BAND: 2; LYMPH: 54; MONO: 4; EOSIN: 4; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 73; T3: 75; T4: 27; T4L: 122; TSI: 3; ALD: 480; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1955; HIP: 13; GLL1: 153; GLL2: 239; GLS: 919; TIR1: 20; TIR2: 23; TIM: 111; TRP: 3174; COR: 1044; EST: 1530; BAZ: 378; HIG: 9053; PAN: 336; CAS1: 32; CAS2: 49; RIN1:

938; RIN2: 798; UTV: 698; OVA1: 40; OVA2: 56; FEM: 764.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 2. RATA NUMERO 2.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 275 gramos.

ANALITICA.

ALB:...; TBIL:...; CA:...; CHOL:..., CPK:..., CREA:..., GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT: ...; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 75; T3: 67; T4: 25; T4L: 162; TSI: 3; ALD: 460; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-*PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:*

ENC: 2098; HIP: 14; GLL1: 212; GLL2: 173; GLS: 1243; TIR1: 13; TIR2: 12; TIM: 231; TRP: 2712; COR: 1271; EST: 1637; BAZ: 452; HIG: 9293; PAN: 362; CAS1: 37; CAS2: 39; RIN1: 1000; RIN2: 920; UTV: 700; OVA1: 42; OVA2: 63; FEM: 784.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 3. RATA NUMERO 3.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 290 gramos.

ANALITICA.

ALB: 44; TBIL: 1; CA: 107; CHOL: 127; CPK: 450; CREA: 4; GLU: 172; GGT: 5; SGOT: 115; SGPT: 45; IRON: 403; LDH: 820; AP: 110; PO4: 31; K: 36; NA: 141; PRO: 78; TRIG: 120; BUN: 19; UA: 11; LIT: 4; RBC: 699; HB: 125; HCT: 366; MCV: 523; MCH: 179; MCHC: 342; WBC: 31; SEG: 28; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 81; T3: 82; T4: 19; T4L: 158; TSI: 2; ALD: 231; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1952; HIP: 19; GLL1: 171; GLL2: 169; GLS: 976; TIR1: 14; TIR2: 10; TIM:...; TRP: 3893; COR: 1274; EST:...; BAZ: 408; HIG: 10294; PAN: 464; CAS1: 49; CAS2: 43; RIN1: 926; RIN2: 935; UTV: 1373; OVA1: 53; OVA2: 65; FEM:... .

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 4. RATA NUMERO 4.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 285 gramos.

ANALITICA.

ALB: 35; TBIL: 0; CA: 100; CHOL: 84; CPK: 278; CREA: 5; GLU: 198; GGT: 7; SGOT: 86; SGPT: 36; IRON: 301; LDH: 481; AP: 123; PO4: 31; K: 40; NA: 139; PRO: 66; TRIG: 40; BUN:

17; UA: 10; LIT: 4; RBC: 766; HB: 138; HCT: 406; MCV: 530; MCH: 180; MCHC: 340; WBC: 35; SEG: 28; BAND: 0; LYMPH: 70; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 63; T3: 42; T4: 12; T4L: 127; TSI: 0; ALD: 169; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1886; HIP: 15; GLL1: 191; GLL2: 187; GLS: 999; TIR1: 18; TIR2: 12; TIM: 131; TRP: 3126; COR: 1088; EST: 1663; BAZ: 361; HIG: 8001; PAN: 434; CAS1: 30; CAS2: 30; RIN1: 940; RIN2: 836; UTV: 477; OVA1: 83; OVA2: 89; FEM: 861.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 5. RATA NUMERO 5.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 360 gramos.

ANALITICA.

ALB:...; TBIL:...; CA:...; CHOL:...; CPK:...; CREA:...; GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT: ...; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:... . No se obtiene sangre por muerte del animal en el momento de la punción intracardíaca.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1836; HIP: 17; GLL1: 197; GLL2: 206; GLS:...; TIR1: 15; TIR2: 22; TIM: 233; TRP: 4812; COR: 1279; EST:...; BAZ: 374; HIG: 10807; PAN: 487; CAS1: 34; CAS2: 38; RIN1: 902; RIN2: 985; UTV: 896; OVA1: 54; OVA2: 51; FEM:....

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 6. RATA NUMERO 6.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB: 37; TBIL: 0; CA: 102; CHOL: 68; CPK: 110; CREA: 5; GLU: 168; GGT: 5; SGOT: 68; SGPT: 33; IRON: 210; LDH: 242; AP: 75; PO4: 30; K: 38; NA: 139; PRO: 70; TRIG: 87; BUN: 18; UA: 9; LIT: 4; RBC: 782; HB: 142; HCT: 404; MCV: 517; MCH: 182; MCHC: 351; WBC: 32; SEG: 28; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 57; T3: 56; T4: 19; T4L: 119; TSI: 0; ALD: 254; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2226; HIP: 17; GLL1: 213; GLL2: 209; GLS: 765; TIR1:...; TIR2:...; TIM: 177; TRP: 4456; COR: 1099; EST: 1659; BAZ: 363; HIG: 8026; PAN: 368; CAS1: 26; CAS2:...; RIN1: 848; RIN2:854; UTV: 1056; OVA1: 57; OVA2: 59; FEM: 818.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 7. RATA NUMERO 7.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 1; CA: 105; CHOL: 102; CPK: 147; CREA: 5; GLU: 179; GGT: 3; SGOT: 76; SGPT: 64; IRON: 338; LDH: 200; AP: 166; PO4: 21; K: 39; NA: 139; PRO: 68; TRIG: 121; BUN: 21; UA: 17; LIT: 4; RBC: 730; HB: 135; HCT: 375; MCV: 514; MCH: 185; MCHC: 360; WBC: 47; SEG: 21; BAND: 0; LYMPH: 78; MONO: 1; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 77; T3: 66; T4: 11; T4L: 126; TSI: 3; ALD: 359; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2349; HIP: 20; GLL1:...; GLL2:...; GLS: 953; TIR1: 17; TIR2: 16; TIM: 440; TRP: 3155; COR: 1177; EST: 2062; BAZ: 396; HIG: 9375; PAN:...; CAS1: 34; CAS2: 32; RIN1: 797; RIN2: 787; UTV: 909; OVA1: 52; OVA2: 46; FEM: 1039.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 8. RATA NUMERO 8.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB:...; TBIL:...; CA:...; CHOL:..., CPK:..., CREA:..., GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT: 3; RBC: 792; HB: 145; HCT: 413; MCV: 521; MCH: 183; MCHC: 551; WBC: 45; SEG: 22; BAND: 0; LYMPH: 78; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 42; T3: 57; T4: 19; T4L: 124; TSI: 2; ALD: 81; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2302; HIP:...; GLL1:...; GLL2:...; GLS:...; TIR1: 24; TIR2: 17; TIM: 297; TRP: 3299; COR: 1051; EST: 1652; BAZ: 464; HIG: 9032; PAN: 373; CAS1: 39; CAS2:...; RIN1: 977; RIN2: 927; UTV: 965; OVA1: 53; OVA2: 52; FEM:...

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 9. RATA NUMERO 9.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 285 gramos.

ANALITICA.

ALB:...; TBIL:...; CA:...; CHOL:...; CPK:...; CREA:...; GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...;

BUN:...; UA:...; LIT: 3; RBC: 702; HB: 137; HCT: 376; MCV: 535; MCH: 195; MCHC: 364; WBC: 36; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 70; MONO: 4; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 73; T3: 74; T4: 25; T4L: 209; TSI: 1; ALD: 148; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1919; HIP: 27; GLL1: 183; GLL2: 188; GLS: 1335; TIR1: 19; TIR2: 19; TIM: 388; TRP: 4416; COR: 1459; EST: 1992; BAZ: 456; HIG: 10417; PAN: 347; CAS1: 47; CAS2: 44; RIN1: 1114; RIN2: 1079; UTV: 765; OVA1: 57; OVA2: 63; FEM: 843.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 10. RATA NUMERO 10.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 260 gramos.

ANALITICA.

ALB: 40; TBIL: 0; CA: 106; CHOL: 82; CPK: 222; CREA: 6; GLU: 180; GGT: 5; SGOT: 77; SGPT: 45; IRON: 314; LDH: 425; AP: 156; PO4: 32; K: 38; NA: 142; PRO: 73; TRIG: 60; BUN: 23; UA: 13; LIT: 3; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 75; T3: 58; T4: 14; T4L: 100; TSI: 2; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1871; HIP: 11; GLL1: 167; GLL2: 212; GLS: 1084; TIR1: 11; TIR2: 11; TIM: 216; TRP: 3463; COR: 891; EST: 1656; BAZ: 317; HIG: 7645; PAN: 389; CAS1: 39; CAS2: 35; RIN1: 723; RIN2: 724; UTV: 790; OVA1: 59; OVA2: 35; FEM: 781.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 11. RATA NUMERO 11.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 280 gramos.

ANALITICA.

ALB: 44; TBIL: 1; CA: 112; CHOL: 100; CPK: 103 CREA: 6; GLU: 160; GGT: 3; SGOT: 290; SGPT: 10; IRON: 371; LDH: 155; AP: 131; PO4: 61; K: 42; NA: 145; PRO: 76; TRIG: 39; BUN: 15; UA: 24; LIT: 3; RBC: 782; HB: 142; HCT: 416; MCV: 532; MCH: 182; MCHC: 341; WBC: 18; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 75; T3: 60; T4: 14; T4L: 172; TSI: 0; ALD: 234; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2099; HIP:...; GLL1:...; GLL2:...; GLS:...; TIR1: 11; TIR2: 21; TIM:...; TRP: 2747; COR: 1171; EST: 1568; BAZ: 333; HIG: 8819; PAN: 353; CAS1: 54; CAS2:...; RIN1: 764; RIN2: 858; UTV: 857; OVA1: 79; OVA2: 72; FEM: 1027.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 12. RATA NUMERO 12.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 300 gramos.

ANALITICA.

ALB: 37; TBIL: 0; CA: 106; CHOL: 90; CPK: 886; CREA: 5; GLU: 202; GGT: 14; SGOT: 144; SGPT: 46; IRON: 363; LDH: 1010; AP: 156; PO4: 48; K: 40; NA: 143; PRO: 71; TRIG: 61; BUN: 18; UA: 19; LIT:...; RBC: 732; HB: 130; HCT: 383; MCV: 523; MCH: 178; MCHC: 339; WBC: 35; SEG: 20; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 57; T3: 60; T4: 19; T4L: 127; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2143; HIP: 28; GLL1: 185; GLL2: 186; GLS: 1352; TIR1: 12; TIR2: 16; TIM: 279; TRP: 4290; COR: 986; EST: 1435; BAZ: 425; HIG: 8403; PAN:...; CAS1: 29; CAS2: 23; RIN1: 891; RIN2: 777; UTV: 719; OVA1: 67; OVA2: 68; FEM: 791.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 13. RATA NUMERO 13.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 255 gramos.

ANALITICA.

ALB: 41; TBIL: 0; CA: 109; CHOL: 94; CPK: 305; CREA: 4 GLU: 151; GGT: 4; SGOT: 91; SGPT: 49; IRON: 334; LDH: 467; AP: 189; PO4: 45; K: 40; NA: 138; PRO: 73; TRIG: 105; BUN: 16; UA: 8; LIT: 3; RBC: 674; HB: 121; HCT: 350; MCV: 520; MCH: 180; MCHC: 346; WBC: 33; SEG: 30; BAND: 0; LYMPH: 65; MONO: 3; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; 3; CORT: 62; T3: 57; T4: 15; T4L: 157; TSI: 0; ALD: 82; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC:...; HIP:...; GLL1: 206; GLL2: 178; GLS: 959; TIR1:...; TIR2:...; TIM:...; TRP: 2393; COR: 712; EST:...; BAZ: 326; HIG: 7710; PAN: 318; CAS1: 43; CAS2:...; RIN1: 779; RIN2:...; UTV:...; OVA1:...; OVA2:...; FEM: 721.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 14. RATA NUMERO 14.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 295 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 1; CA:...; CHOL: 69; CPK:...; CREA: 5; GLU: 141; GGT: 10; SGOT: 150; SGPT: 59; IRON:...; LDH: 730; AP:...; PO4: 65; K:...; NA: 137; PRO: 73; TRIG: 64; BUN:

19; UA: 12; LIT: 4; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 64; T3: 53; T4: 21; T4L: 163; TSI: 0; ALD: 450; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1720; HIP: 13; GLL1: 250; GLL2: 207; GLS: 940; TIR1: 14; TIR2: 13; TIM: 273; TRP: 2428; COR: 958; EST: 1571; BAZ: 336; HIG: 8946; PAN: 345; CAS1: 26; CAS2:...; RIN1: 812; RIN2: 736; UTV: 628; OVA1: 66; OVA2: 65; FEM: 805.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 15. RATA NUMERO 15.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 210 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 1; CA:...; CHOL: 69 CPK:...; CREA: 5; GLU: 141; GGT: 10; SGOT: 150; SGPT: 59; IRON:...; LDH: 730; AP:...; PO4: 65; K:...; NA: 137; PRO: 73; TRIG: 64; BUN: 19; UA: 12; LIT: 4; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 71; T3: 64; T4: 24; T4L: 143; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1737; HIP:...; GLL1: 142; GLL2: 138; GLS: 929; TIR1: 9; TIR2: 11; TIM: 155; TRP: 2027; COR: 790; EST: 1329; BAZ: 270; HIG: 5872; PAN:...; CAS1: 30; CAS2: 28; RIN1: 498; RIN2: 492; UTV: 698; OVA1: 27; OVA2: 40; FEM: 605.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 16. RATA NUMERO 16.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 245 gramos.

ANALITICA.

ALB: 34; TBIL: 0; CA: 104; CHOL: 66; CPK: 519; CREA: 5; GLU: 152; GGT: 8; SGOT: 141; SGPT: 65; IRON: 247; LDH: 1000; AP: 279; PO4: 39; K: 47; NA: 141; PRO: 63; TRIG: 60; BUN: 20; UA: 11; LIT: 3; RBC: 758; HB: 132; HCT:383; MCV: 505; MCH: 174; MCHC: 345; WBC: 38; SEG: 10; BAND: 0; LYMPH: 86; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 63; T3: 48; T4: 23; T4L: 146; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1927; HIP: 23; GLL1: 136; GLL2: 157; GLS: 759; TIR1: 9; TIR2: 7; TIM: 269; TRP: 2093; COR: 769; EST: 1310; BAZ: 277; HIG: 6470; PAN:...; CAS1: 19; CAS2: 24; RIN1: 676; RIN2: 665; UTV: 668; OVA1: 53; OVA2: 50; FEM: 680.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 17. RATA NUMERO 17.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 310 gramos.

ANALITICA.

ALB: 37; TBIL: 0; CA: 103; CHOL: 105 CPK: 103 CREA: 4 GLU: 136; GGT: 5; SGOT: 60; SGPT: 46; IRON: 331; LDH: 224; AP: 103; PO4: 34; K: 41; NA: 141; PRO: 71; TRIG: 137; BUN: 19; UA: 7; LIT: 3; RBC: 702; HB: 130; HCT: 369; MCV: 525; MCH: 185; MCHC: 352; WBC: 43; SEG: 38; BAND: 0; LYMPH: 56; MONO: 2; EOSIN: 4; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 33; T3: 57; T4: 10; T4L: 86; TSI: 0; ALD: 190; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1795; HIP: 20; GLL1: 218; GLL2: 165; GLS: 2444; TIR1: 10; TIR2: 13; TIM: 300; TRP: 4828; COR: 1625; EST: 2232; BAZ: 373; HIG: 10003; PAN: 542; CAS1: 50; CAS2: 45; RIN1: 913; RIN2: 1012; UTV: 1039; OVA1: 56; OVA2: 51; FEM: 1040.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 18. RATA NUMERO 18.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB:...; TBIL:...; CA:...; CHOL:...; CPK:...; CREA:...; GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT:...; RBC: 776; HB: 137; HCT: 401; MCV: 517; MCH: 177; MCHC: 349; WBC: 28; SEG: 32; BAND: 0; LYMPH: 66; MONO: 0; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 68; T3: 56; T4: 17; T4L: 123; TSI: 0; ALD: 230; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1778; HIP:...; GLL1: 178; GLL2: 153; GLS: 1080; TIR1: 10; TIR2: 8; TIM: 154; TRP: 3772; COR: 1197; EST: 2028; BAZ: 369; HIG: 9871; PAN: 370; CAS1: 37; CAS2: 33; RIN1: 851; RIN2: 804; UTV: 995; OVA1: 47; OVA2: 53; FEM: 984.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 19. RATA NUMERO 19.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 0; CA: 105; CHOL: 111; CPK: 158; CREA: 4; GLU: 155; GGT: 5; SGOT: 84; SGPT: 52; IRON: 403; LDH: 202; AP: 131; PO4: 37; K: 39; NA: 141; PRO: 71; TRIG: 143; BUN: 18; UA: 8; LIT: 3; RBC: 717; HB: 136; HCT: 397; MCV: 554; MCH: 190; MCHC: 343; WBC: 35; SEG: 20; BAND: 0; LYMPH: 76;

MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 71; T3: 54; T4: 11; T4L: 137; TSI: 6; ALD: 255; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1906; HIP: 22; GLL1: 218; GLL2:...; GLS: 945; TIR1: 12; TIR2: 21; TIM: 167; TRP: 4268; COR: 1371; EST: 1719; BAZ: 479; HIG: 8653; PAN:...; CAS1: 30; CAS2:...; RIN1: 785; RIN2: 738; UTV: 1060; OVA1: 61; OVA2: 24; FEM: 923.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 20. RATA NUMERO 20.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 275 gramos.

ANALITICA.

ALB: 43; TBIL: 0; CA: 109; CHOL: 121 CPK: 296 CREA: 5 GLU: 160; GGT: 6; SGOT: 98; SGPT: 55; IRON: 330; LDH: 233; AP: 139; PO4: 39; K: 44; NA: 142; PRO: 74; TRIG: 197; BUN: 17; UA: 9; LIT: 3; RBC: 735; HB: 117; HCT: 373; MCV: 508; MCH: 159; MCHC: 314; WBC: 49; SEG: 14; BAND: 0; LYMPH: 84; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:... .

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1984; HIP:...; GLL1: 288; GLL2: 241; GLS: 1090; TIR1: 13; TIR2: 17; TIM: 279; TRP: 4256; COR: 1178; EST: 1597; BAZ: 163; HIG: 9870; PAN: 520; CAS1: 40; CAS2: 35; RIN1: 878; RIN2: 861; UTV: 610; OVA1: 60; OVA2: 50; FEM: 833.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 21. RATA NUMERO 21.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 315 gramos.

ANALITICA.

ALB: 38; TBIL: 1; CA:...; CHOL: 99; CPK: 750; CREA: 5; GLU: 164; GGT: 22; SGOT: 108; SGPT: 36; IRON:...; LDH: 376; AP:...; PO4: 50; K:...; NA: 130; PRO: 72; TRIG: 190; BUN: 19; UA: 14; LIT: 4; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 42; T3: 55; T4: 17; T4L: 123; TSI: 6; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2184; HIP:...; GLL1: 180; GLL2:...; GLS: 1145; TIR1: 14; TIR2:...; TIM:...; TRP: 5708; COR: 1125; EST: 2606; BAZ: 419; HIG: 11703; PAN: 456; CAS1: 34; CAS2:...; RIN1: 763; RIN2: 832; UTV: 913; OVA1: 63; OVA2: 89; FEM: 989.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 22. RATA NUMERO 22.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 305 gramos.

ANALITICA.

ALB: 38; TBIL: 1; CA:...; CHOL: 99; CPK: 750; CREA: 5; GLU: 164; GGT: 22; SGOT: 108; SGPT: 36; IRON:...; LDH: 376; AP:...; PO4: 50; K:...; NA: 130; PRO: 72; TRIG: 190; BUN: 19; UA: 14; LIT: 4; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 80; T3: 59; T4: 28; T4L: 129; TSI: 6; ALD: 529; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC:...; HIP:...; GLL1:...; GLL2:...; GLS:...; TIR1:...; TIR2:...; TIM:...; TRP:...; COR:...; EST: 2386; BAZ:...; HIG: 9610; PAN:...; CAS1:...; CAS2:...; RIN1: 883; RIN2: 884; UTV:...; OVA1:...; OVA2:...; FEM:....

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 23. RATA NUMERO 23.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB: 36; TBIL: 0; CA: 105; CHOL: 79, CPK: 403, CREA: 6, GLU: 143; GGT: 4; SGOT: 102; SGPT: 47; IRON: 367; LDH: 645; AP: 132; PO4: 22; K: 41; NA: 138; PRO:80; TRIG:...; BUN: 20; UA: 16; LIT: 3; RBC: 755; HB: 139; HCT: 399; MCV: 529; MCH: 181; MCHC: 339; WBC: 34; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 1; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:....

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1946; HIP: 15; GLL1: 164; GLL2: 233; GLS: 925; TIR1: 19; TIR2: 13; TIM: 234; TRP: 3191; COR: 1034; EST: 1598; BAZ: 369; HIG: 9029; PAN: 342; CAS1: 36; CAS2: 38; RIN1: 953; RIN2: 813; UTV: 703; OVA1: 38; OVA2: 55; FEM: 761.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 24. RATA NUMERO 24.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 34; TBIL: 0; CA: 105; CHOL:97; CPK:222 CREA:5; GLU: 152; GGT: 6; SGOT: 86; SGPT: 56; IRON: 345; LDH: 254; AP: 176; PO4: 43; K: 37; NA:...; PRO: 69; TRIG:...; BUN: 18;

UA: 12; LIT: 4; RBC: 792; HB: 141; HCT: 402; MCV: 529; MCH: 183; MCHC:399; WBC: 31; SEG: 18; BAND: 0; LYMPH: 80; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 72; T3: 74; T4: 26; T4L: 123; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1999; HIP:...; GLL1:...; GLL2: 157; GLS: 1249; TIR1: 12; TIR2: 11; TIM: 135; TRP: 2729; COR: 1265; EST: 1645; BAZ: 443; HIG: 9849; PAN: 370; CAS1: 41; CAS2: 35; RIN1: 1015; RIN2: 935; UTV: 715; OVA1: 40; OVA2: 62; FEM: 787.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 25. RATA NUMERO 25.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 285 gramos.

ANALITICA.

ALB: 50; TBIL: 0; CA: 101; CHOL: 102; CPK: 576; CREA: 5; GLU: 190; GGT: 7; SGOT: 61; SGPT: 32; IRON: 286; LDH: 342; AP: 112; PO4: 61; K: 31; NA: 140; PRO: 72; TRIG: 90; BUN: 16; UA: 11; LIT: 3; RBC: 728; HB: 136; HCT: 402; MCV: 513; MCH: 174; MCHC: 401; WBC: 48; SEG: 16; BAND: 0; LYMPH: 80; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 74; T3: 66; T4: 24; T4L: 162; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1972; HIP: 16; GLL1:...; GLL2: 231; GLS: 985; TIR1: 13; TIR2: 13; TIM: 237; TRP: 39103 COR: 1076; EST: 1655; BAZ: 399; HIG: 10450; PAN: 472; CAS1: 48; CAS2: 46; RIN1: 941; RIN2: 950; UTV: 911; OVA1: 51; OVA2: 66; FEM:... .

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 26. RATA NUMERO 26.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 290 gramos.

ANALITICA.

ALB: 46; TBIL: 1; CA: 99; CHOL: 66; CPK: 415; CREA: 6; GLU: 163; GGT: 10; SGOT: 77; SGPT: 59; IRON: 324; LDH: 720; AP: 167; PO4: 33; K: 32; NA: 136; PRO: 73; TRIG: 119; BUN: 19; UA: 8; LIT: 4; RBC: 790; HB: 144; HCT: 377; MCV: 522; MCH: 183; MCHC: 369; WBC: 44; SEG: 28; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 62; T3: 55; T4: 18; T4L: 159; TSI: 3; ALD: 473; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1906; HIP: 21; GLL1: 185; GLL2: 163; GLS: 1005; TIR1: 17; TIR2: 21; TIM: 181; TRP: 3133; COR: 1258; EST: 1659; BAZ: 352; HIG: 8157; PAN: 442; CAS1: 34; CAS2: 27; RIN1: 955; RIN2: 851; UTV: 1071; OVA1: 52; OVA2: 50; FEM: 858.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 27. RATA NUMERO 27.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 275 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 0; CA: 105; CHOL: 99; CPK: 109; CREA: 6; GLU: 179; GGT: 8; SGOT: 82; SGPT: 59; IRON: 405; LDH: 489; AP: 223; PO4: 31; K: 45; NA: 138; PRO: 78; TRIG: 39; BUN: 22; UA: 15; LIT: 4; RBC: 709; HB: 138; HCT: 411; MCV: 534; MCH: 191; MCHC:341; WBC: 35; SEG: 18; BAND: 0; LYMPH: 78; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 56; T3: 65; T4: 11; T4L: 128; TSI: 0; ALD: 458; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1866; HIP: 17; GLL1: 181; GLL2: 181; GLS: 771; TIR1: 14; TIR2: 17; TIM: 3013 TRP: 4829; COR: 1186; EST: 2003; BAZ: 365; HIG: 10963; PAN:...; CAS1: 38; CAS2: 31; RIN1: 917; RIN2: 1000; UTV: 924; OVA1: 55; OVA2: 60; FEM: 821.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 28. RATA NUMERO 28.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 260 gramos.

ANALITICA.

ALB: 38; TBIL: 1; CA: 110; CHOL: 99; CPK: 687; CREA: 4; GLU: 142; GGT: 4; SGOT: 65; SGPT: 36; IRON: 389; LDH: 232; AP: 136; PO4: 46; K: 36; NA: 139; PRO: 80; TRIG: 88; BUN: 22; UA: 14; LIT: 3; RBC: 782; HB: 141; HCT: 378; MCV: 531; MCH: 182; MCHC: 338; WBC: 19; SEG: 29; BAND: 0; LYMPH: 67; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 76; T3: 56; T4: 18; T4L: 120; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-*PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:*

ENC: 2246; HIP:...; GLL1: 194; GLL2: 199; GLS: 859; TIR1: 16; TIR2: 18; TIM: 392; TRP: 4473; COR: 1177; EST: 1678; BAZ: 354; HIG: 8282; PAN: 495; CAS1: 30; CAS2:...; RIN1: 853; RIN2: 879; UTV: 970; OVA1: 50; OVA2: 45; FEM: 1015.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 29. RATA NUMERO 29.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 275 gramos.

ANALITICA.

ALB: 41; TBIL: 1; CA: 109; CHOL: 69; CPK: 872; CREA: 6; GLU: 183; GGT: 5; SGOT: 89; SGPT: 47; IRON: 290; LDH: 231; AP: 189; PO4: 57; K: 49; NA: 139; PRO: 77; TRIG: 123; BUN: 15; UA: 19; LIT: 4; RBC: 730; HB: 129; HCT: 412; MCV: 524;

MCH: 176; MCHC: 347; WBC: 34; SEG: 12; BAND: 0; LYMPH: 86; MONO: 1; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:... .

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2322; HIP: 19; GLL1: 208; GLL2: 203; GLS: 1341; TIR1: 20; TIR2: 20; TIM:...; TRP: 3172; COR: 1121; EST: 1988; BAZ: 387; HIG: 9531; PAN:...; CAS1: 38; CAS2: 25; RIN1: 802; RIN2: 802; UTV: 780; OVA1: 51; OVA2: 51; FEM: 840.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 30. RATA NUMERO 30.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 40; TBIL: 1; CA: 104; CHOL: 122; CPK:452; CREA:5; GLU: 189; GGT: 3; SGOT: 106; SGPT: 36; IRON: 301; LDH: 654; AP: 202; PO4: 21; K: 41; NA: 138; PRO: 80; TRIG: 59; BUN: 19; UA: 16; LIT: 3; RBC: 688; HB: 122; HCT: 384; MCV: 521; MCH: 180; MCHC: 343; WBC: 32; SEG: 37; BAND: 0; LYMPH: 58; MONO: 3; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 41; T3: 73; T4: 13; T4L: 127; TSI: 6; ALD: 243; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1989; HIP: 19; GLL1: 186; GLL2:182; GLS: 1100; TIR1: 18; TIR2: 12; TIM: 220; TRP: 3313; COR: 1452; EST: 1647; BAZ: 455; HIG: 9188; PAN: 376; CAS1: 43; CAS2: 33; RIN1: 982; RIN2: 942; UTV: 805; OVA1: 55; OVA2: 64; FEM:....

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 31. RATA NUMERO 31.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 280 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 0; CA: 101; CHOL: 72; CPK: 106; CREA: 4; GLU: 201; GGT: 6; SGOT: 122; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP: 213; PO4: 48; K: 47; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT:...; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 72; T3: 53; T4: 13; T4L: 174; TSI: 2; ALD: 259; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1763; HIP:...; GLL1: 173; GLL2: 196; GLS: 1358; TIR1: 10; TIR2:...; TIM:...; TRP: 4433; COR: 978; EST:...; BAZ: 447; HIG: 10573; PAN: 355; CAS1: 50; CAS2: 35; RIN1: 738; RIN2: 739; UTV: 872; OVA1: 57; OVA2: 69; FEM: 784.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 32. RATA NUMERO 32.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 0; CA: 103; CHOL: 85; CPK: 1021; CREA: 5; GLU: 165; GGT: 9; SGOT: 59; SGPT: 60; IRON: 392; LDH: 434; AP: 232; PO4: 54; K: 39; NA: 142; PRO: 75; TRIG: 40; BUN: 18; UA: 7; LIT: 3; RBC: 747; HB: 131; HCT: 382; MCV: 508; MCH: 186; MCHC: 352; WBC: 37; SEG: 30; BAND: 0; LYMPH: 68; MONO: 1; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 74; T3: 60; T4: 24; T4L: 132; TSI: 2; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1976; HIP: 22; GLL1:...; GLL2: 204; GLS: 965; TIR1: 10; TIR2: 17; TIM: 283; TRP: 3480; COR: 1176; EST: 1672;

BAZ: 308; HIG: 7801; PAN: 397; CAS1: 33; CAS2: 43; RIN1: 779; RIN2: 873; UTV: 734; OVA1: 77; OVA2: 67; FEM:....

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 33. RATA NUMERO 33.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 42; TBIL: 1; CA: 111; CHOL: 80; CPK: 326; CREA: 6; GLU: 167; GGT: 12; SGOT: 87; SGPT: 59; IRON: 299; LDH: 873; AP: 195; PO4: 65; K: 50; NA: 139; PRO: 78; TRIG: 63; BUN: 20; UA: 11; LIT: 3; RBC: 711; HB: 129; HCT: 368; MCV: 524; MCH: 175; MCHC: 345; WBC: 45; SEG: 20; BAND: 0; LYMPH: 78; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 71; T3: 53; T4: 13; T4L: 174; TSI: 2; ALD: 259; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1825; HIP: 27; GLL1: 152; GLL2: 190; GLS: 946; TIR1: 11; TIR2: 14; TIM: 277; TRP: 2764; COR: 1004; EST: 1418; BAZ: 324; HIG: 8975; PAN: 361; CAS1: 47; CAS2: 37; RIN1: 905; RIN2: 792; UTV: 643; OVA1: 65; OVA2: 64; FEM: 788.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 34. RATA NUMERO 34.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 290 gramos.

ANALITICA.

ALB: 51; TBIL: 0; CA: 106; CHOL: 95; CPK: 175; CREA: 5; GLU: 178; GGT: 13; SGOT: 63; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP: 167; PO4: 23; K: 46; NA:...; PRO: 73; TRIG: 61; BUN: 17; UA: 10; LIT: 3; RBC: 766; HB: 136; HCT: 369; MCV: 519; MCH: 184; MCHC: 346; WBC: 29; SEG: 12; BAND: 0; LYMPH: 84; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 56; T3: 74; T4: 17; T4L: 129; TSI: 0; ALD: 354; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1995; HIP: 18; GLL1: 185; GLL2: 172; GLS: 935; TIR1: 13; TIR2: 12; TIM: 158; TRP: 4307; COR: 977; EST: 1584; BAZ: 298; HIG: 8559; PAN: 353; CAS1: 30; CAS2:...; RIN1: 794; RIN2: 751; UTV: 712; OVA1: 64; OVA2: 39; FEM: 724.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 35. RATA NUMERO 35.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 235 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 0; CA: 101; CHOL: 110; CPK: 333; CREA: 5; GLU: 182; GGT: 5; SGOT: 79; SGPT: 62; IRON: 402; LDH: 469; AP: 267; PO4: 57; K: 40; NA: 140; PRO: 69; TRIG: 98; BUN:

96h

16; UA: 9; LIT: 4; RBC: 717; HB: 120; HCT: 401; MCV: 550; MCH: 177; MCHC: 318; WBC: 34; SEG: 35; BAND: 0; LYMPH: 60; MONO: 2; EOSIN: 3; BASO: 0; OTROS: 0; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:....

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1796; HIP:...; GLL1: 248; GLL2: 201; GLS: 853; TIR1: 9; TIR2: 10; TIM: 273; TRP: 2410; COR: 1224; EST: 1336; BAZ: 312; HIG: 7866; PAN: 378; CAS1: 34; CAS2: 46; RIN1: 827; RIN2: 680; UTV: 679; OVA1: 51; OVA2: 51; FEM: 812.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 36. RATA NUMERO 36.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB: 33; TBIL: 0; CA: 103; CHOL: 74; CPK: 389; CREA: 4; GLU: 137; GGT: 19; SGOT: 79; SGPT: 36; IRON: 297; LDH: 211; AP: 134; PO4: 51; K: 38; NA: 142; PRO: 72; TRIG: 59; BUN: 17; UA: 7; LIT: 3; RBC: 735; HB: 124; HCT: 398; MCV: 512; MCH: 191; MCHC: 338; WBC: 41; SEG: 30; BAND: 0; LYMPH: 68; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 61; T3: 54; T4: 18; T4L: 158; TSI: 0; ALD: 134; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1921; HIP: 15; GLL1:...; GLL2: 209; GLS: 1086; TIR1: 11; TIR2: 9; TIM: 304; TRP: 2448; COR: 1371; EST: 2248; BAZ: 364; HIG: 9102; PAN:...; CAS1:...; CAS2: 29; RIN1: 691; RIN2: 1010; UTV: 1010; OVA1: 54; OVA2: 54; FEM: 697.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 37. RATA NUMERO 37.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 295 gramos.

ANALITICA.

ALB: 41; TBIL: 0; CA: 108; CHOL: 102; CPK: 373; CREA: 6; GLU: 189; GGT: 6; SGOT: 98; SGPT: 57; IRON: 386; LDH: 915; AP: 129; PO4: 29; K: 39; NA: 139; PRO: 77; TRIG: 60; BUN: 19; UA: 7; LIT: 4; RBC: 732; HB: 135; HCT: 372; MCV: 534; MCH: 160; MCHC: 339; WBC: 26; SEG: 28; BAND: 0; LYMPH: 70; MONO: 0; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 64; T3: 63; T4: 14; T4L: 164; TSI: 6; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1985; HIP: 25; GLL1: 211; GLL2: 143; GLS: 955; TIR1: 12; TIR2: 22; TIM: 158; TRP: 2234; COR: 1167; EST: 1999; BAZ: 360; HIG: 6028; PAN:...; CAS1: 50; CAS2: 45; RIN1: 928; RIN2: 819; UTV: 1043; OVA1: 45; OVA2: 35; FEM: 976.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 38. RATA NUMERO 38.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 240 gramos.

ANALITICA.

ALB: 36; TBIL: 1; CA: 101; CHOL: 99; CPK: 519; CREA: 6; GLU: 170; GGT: 4; SGOT: 107; SGPT: 55; IRON: 321; LDH: 367; AP: 168; PO4: 23; K: 44; NA: 137; PRO: 80; TRIG: 63; BUN: 19; UA: 8; LIT: 4; RBC: 723; HB: 138; HCT: 402; MCV: 522; MCH: 187; MCHC: 345; WBC: 29; SEG: 20; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 69; T3: 47; T4: 20; T4L: 145; TSI: 1; ALD: 255; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2189; HIP:...; GLL1: 155; GLL2: 152; GLS: 1084; TIR1:...; TIR2: 18; TIM: 173; TRP: 4855; COR: 1222; EST: 1721; BAZ: 410; HIG: 10159; PAN: 528; CAS1: 41; CAS2: 31; RIN1: 866; RIN2: 753; UTV: 625; OVA1: 59; OVA2: 49; FEM: 929.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 39. RATA NUMERO 39.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 250 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 1; CA: 104; CHOL: 87; CPK: 176; CREA: 5; GLU: 167; GGT: 5; SGOT: 59; SGPT: 21; IRON: 352; LDH: 571; AP: 153; PO4: 65; K: 50; NA: 137; PRO: 74; TRIG: 112; BUN: 20; UA: 12; LIT: 4; RBC: 766; HB: 133; HCT: 372; MCV: 530; MCH: 175; MCHC: 356; WBC: 37; SEG: 24; BAND: 0; LYMPH: 74; MONO: 1; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 62; T3: 56; T4: 23; T4L: 148; TSI: 2; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1963; HIP: 22; GLL1: 139; GLL2: 159; GLS: 1151; TIR1: 14; TIR2: 11; TIM: 284; TRP: 3789; COR: 1053; EST: 1589; BAZ: 370; HIG: 10027; PAN: 464; CAS1: 34; CAS2:...; RIN1: 800; RIN2: 876; UTV: 928; OVA1: 58; OVA2: 78; FEM: 825.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 40. RATA NUMERO 40.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 300 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 0; CA: 107; CHOL: 87; CPK:...; CREA:...; GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...;

AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT:...; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 59; T3: 55; T4: 22; T4L: 125; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2058; HIP:...; GLL1: 202; GLL2: 157; GLS: 926; TIR1: 15; TIR2: 9; TIM:...; TRP: 4285; COR: 1264; EST: 2254; BAZ: 444; HIG: 8809; PAN: 354; CAS1: 44; CAS2: 49; RIN1: 893; RIN2: 847; UTV: 672; OVA1: 61; OVA2: 53; FEM:....

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 41. RATA NUMERO 41.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 40; TBIL: 1; CA: 99; CHOL: 96; CPK: 232; CREA: 5; GLU: 170; GGT: 12; SGOT: 102; SGPT: 62; IRON: 358; LDH: 473; AP: 122; PO4: 68; K: 33; NA: 140; PRO: 70; TRIG: 99; BUN: 20; UA: 13; LIT: 3; RBC: 790; HB: 135; HCT: 398; MCV: 515; MCH: 179; MCHC: 366; WBC: 43; SEG: 27; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 0; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:....

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1944; HIP: 24; GLL1: 183; GLL2: 221; GLS: 1250; TIR1: 19; TIR2: 11; TIM: 199; TRP: 4288; COR: 1279; EST: 1583; BAZ: 400; HIG: 10026; PAN: 456; CAS1: 38; CAS2: 33; RIN1: 778; RIN2: 939; UTV: 690; OVA1: 42; OVA2: 61; FEM: 876.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 42. RATA NUMERO 42.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB: 44; TBIL: 1; CA: 106; CHOL: 96; CPK:...; CREA:...; GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...; AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT:...; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 67; T3: 53; T4: 16; T4L: 137; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1822; HIP:...; GLL1: 209; GLL2: 218; GLS: 983; TIR1: 16; TIR2: 15; TIM: 226; TRP: 4672; COR: 1073; EST: 1642; BAZ: 353; HIG: 9766; PAN: 442; CAS1: 29; CAS2: 29; RIN1: 898; RIN2: 778; UTV: 881; OVA1: 44; OVA2: 67; FEM: 889.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 43. RATA NUMERO 43.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 280 gramos.

ANALITICA.

ALB: 43; TBIL: 1; CA: 106; CHOL: 100; CPK: 167; CREA: 5; GLU: 183; GGT: 8; SGOT: 178; SGPT: 38; IRON: 333; LDH: 997; AP: 199; PO4: 37; K: 30; NA: 143; PRO: 78; TRIG: 142; BUN: 18; UA: 9; LIT: 4; RBC: 732; HB: 127; HCT: 386; MCV: 519; MCH: 179; MCHC: 364; WBC: 47; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 74; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 70; T3: 54; T4: 11; T4L: 123; TSI: 2; ALD: 468; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1897; HIP: 13; GLL1: 188; GLL2: 182; GLS: 879; TIR1: 18; TIR2: 16; TIM: 126; TRP: 3160; COR: 1286; EST: 1668;

BAZ: 366; HIG: 8897; PAN: 495; CAS1: 34; CAS2: 37; RIN1: 918; RIN2: 900; UTV: 904; OVA1: 55; OVA2: 53; FEM: 759.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 44. RATA NUMERO 44.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 305 gramos.

ANALITICA.

ALB: 36; TBIL: 0; CA: 113; CHOL: 101; CPK: 232; CREA: 4; GLU: 170; GGT: 9; SGOT: 59; SGPT: 49; IRON: 364; LDH: 1003; AP: 176; PO4: 32; K: 44; NA: 136; PRO: 65; TRIG: 167; BUN: 22; UA: 13; LIT: 3; RBC: 711; HB: 132; HCT: 401; MCV: 533; MCH: 185; MCHC: 342; WBC: 38; SEG: 28; BAND: 0; LYMPH: 70; MONO: 1; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 41; T3: 58; T4: 16; T4L: 129; TSI: 2; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1729; HIP: 15; GLL1: 148; GLL2: 178; GLS: 773; TIR1: 12; TIR2: 18; TIM: 228; TRP: 2698; COR: 1121; EST: 1631; BAZ:355; HIG: 9147; PAN: 448; CAS1: 46; CAS2: 33; RIN1: 906; RIN2: 915; UTV: 760; OVA1: 56; OVA2: 54; FEM: 785.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 45. RATA NUMERO 45.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 255 gramos.

ANALITICA.

ALB: 48; TBIL: 1; CA: 97; CHOL: 81; CPK: 1111; CREA: 4; GLU: 199; GGT: 6; SGOT: 76; SGPT: 65; IRON: 321; LDH: 365; AP: 201; PO4: 33; K: 49; NA: 139; PRO: 68; TRIG: 186; BUN: 21; UA: 12; LIT: 3; RBC: 783; HB: 140; HCT:372; MCV: 529; MCH: 182; MCHC: 340; WBC: 21; SEG: 16; BAND: 0; LYMPH: 80; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 79; T3: 76; T4: 22; T4L: 167; TSI: 0; ALD: 352; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2345; HIP: 21; GLL1: 178; GLL2: 195; GLS: 960; TIR1: 12; TIR2: 10; TIM: 172; TRP: 3882; COR: 1178; EST: 1645; BAZ: 388; HIG: 10138; PAN: 397; CAS1: 29; CAS2:...; RIN1: 920; RIN2: 816; UTV: 785; OVA1: 60; OVA2: 49; FEM: 863.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 46. RATA NUMERO 46.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 280 gramos.

ANALITICA.

ALB: 33; TBIL: 1; CA: 106; CHOL: 103 CPK:...; CREA:...; GLU:...; GGT:...; SGOT:...; SGPT:...; IRON:...; LDH:...;

AP:...; PO4:...; K:...; NA:...; PRO:...; TRIG:...; BUN:...; UA:...; LIT:...; RBC:...; HB:...; HCT:...; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; WBC:...; SEG:...; BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT: 64; T3: 69; T4: 19; T4L: 126; TSI: 0; ALD: 245; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 2306; HIP: 18; GLL1: 237; GLL2: 215; GLS: 1342; TIR1: 13; TIR2: 19; TIM: 292; TRP: 3112; COR: 1433; EST: 2034; BAZ: 456; HIG: 7845; PAN: 387; CAS1: 30; CAS2: 36; RIN1: 882; RIN2: 965; UTV: 852; OVA1: 53; OVA2: 55; FEM: 807.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 47. RATA NUMERO 47.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 295 gramos.

ANALITICA.

ALB: 33; TBIL: 0; CA: 100; CHOL: 69; CPK: 106; CREA: 6; GLU: 165; GGT: 10; SGOT: 87; SGPT: 61; IRON: 327; LDH: 215; AP: 137; PO4: 50; K: 51; NA: 133; PRO: 69; TRIG: 103; BUN: 15; UA: 19; LIT: 4; RBC: 731; HB: 131; HCT: 365; MCV: 517; MCH: 189; MCHC: 345; WBC: 37; SEG: 22; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT:...; T3:...; T4:...; T4L:...; TSI:...; ALD:...; INS:....

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1922; HIP: 21; GLL1: 195; GLL2: 187; GLS: 967; TIR1: 15; TIR2: 15; TIM: 383; TRP: 4763; COR: 996; EST:...; BAZ: 448; HIG: 10651; PAN: 345; CAS1: 27; CAS2:...; RIN1: 827; RIN2: 844; UTV: 714; OVA1: 57; OVA2: 60; FEM: 1016.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 48. RATA NUMERO 48.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 280 gramos.

ANALITICA.

ALB: 41; TBIL: 1; CA: 105; CHOL: 73; CPK: 856; CREA: 5; GLU: 153; GGT: 10; SGOT: 87; SGPT: 44; IRON: 337; LDH: 265; AP: 165; PO4: 50; K: 39; NA: 140; PRO: 73; TRIG: 99; BUN: 17; UA: 21; LIT: 3; RBC: 747; HB: 140; HCT: 403; MCV: 509; MCH: 179; MCHC: 353; WBC: 38; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 58; T3: 59; T4: 11; T4L: 136; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1886; HIP:...; GLL1: 197; GLL2: 216; GLS: 947; TIR1: 10; TIR2: 20; TIM: 211; TRP: 3141; COR: 1163; EST: 1879; BAZ: 376; HIG: 7870; PAN:...; CAS1: 31; CAS2: 38; RIN1: 781; RIN2: 767; UTV: 621; OVA1: 52; OVA2: 70; FEM: 839.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 49. RATA NUMERO 49.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 270 gramos.

ANALITICA.

ALB: 39; TBIL: 1; CA: 107; CHOL: 78; CPK: 278; CREA: 6; GLU: 172; GGT: 5; SGOT: 73; SGPT: 54; IRON: 319; LDH: 344; AP: 132; PO4: 39; K: 45; NA: 139; PRO: 78; TRIG: 75; BUN: 16; UA: 9; LIT: 4; RBC: 776; HB: 137; HCT: 370; MCV: 535; MCH: 177; MCHC: 349; WBC: 46; SEG: 21; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 1; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 79; T3: 63; T4: 19; T4L: 133; TSI: 3; ALD: 476; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1799; HIP: 21; GLL1: 177; GLL2: 168; GLS: 937; TIR1: 11; TIR2: 12; TIM: 274; TRP: 4376; COR: 799; EST: 1532;

BAZ: 318; HIG: 8219; PAN: 356; CAS1: 35; CAS2: 45; RIN1: 963; RIN2: 719; UTV: 6590; OVA1: 55; OVA2: 61; FEM: 783.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

FICHA NUMERO 50. RATA NUMERO 50.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 265 gramos.

ANALITICA.

ALB: 36; TBIL: 1; CA: 109; CHOL: 89; CPK: 562; CREA: 6; GLU: 173; GGT: 4; SGOT: 91; SGPT: 60; IRON: 327; LDH: 263; AP: 111; PO4: 50; K: 45; NA: 136; PRO: 80; TRIG: 75; BUN: 20; UA: 9; LIT: 4; RBC: 717; HB: 137; HCT: 356; MCV: 517; MCH: 191; MCHC: 319; WBC: 30; SEG: 24; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 56; T3: 55; T4: 25; T4L: 125; TSI: 0; ALD:...; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO.

-ASPECTO GENERAL:

Organos en situación, número y características dentro de la normalidad.

-PESOS DE ORGANOS EN MILIGRAMOS:

ENC: 1852; HIP: 27; GLL1: 171; GLL2: 165; GLS: 1154; TIR1: 11; TIR2: 10; TIM: 269; TRP: 3461; COR: 1162; EST: 1437; BAZ: 327; HIG: 8876; PAN: 463; CAS1: 43; CAS2: 31; RIN1: 707; RIN2: 907; UTV: 692; OVA1: 56; OVA2: 40; FEM: 791.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Todos los órganos estudiados mostraron un aspecto histológico normal.

9.3 SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT CON 912 cGy.

FICHA NUMERO 1.- RATA NUMERO 1.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 14 días postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 140 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Bazo de menor tamaño y de coloración herrumbrosa. Timo de menor tamaño de lo habitual. Pulmones de aspecto congestivo "atigrado". Estómago con menor grosor de pliegues. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Intestino delgado de grosor parietal disminuido. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2100; HIP:9; GLL1:151; GLL2:146; GLS:116; TIR1:8; TIR2:5; TIM:141; TRP:2034; COR:816; EST:1226; BAZ:127; HIG:6500; PAN:356; CAS1:43; CAS2:60; RIN1:568; RIN2:532; UTV:658; OVA1:27; OVA2:25; FEM:601.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: De características histológicas normales. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales valorables.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Se aprecia atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Focos de edema agudo que ocupan gran parte del parénquima. Desaparición del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con disminución del grosor de los pliegues. Sin alteraciones histológicas valorables.

-HIGADO: Congestivo, con dilataciones de las venas centrolobulillares (de éstasis venoso) y con esteatosis de gota pequeña y mediana de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Con deplección total del componente linfoide y presencia

de abundantes macrófagos cargados de hemosiderina (hemosiderófagos).

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestión vascular.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia del estroma específico y disminución muy notoria de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea hematopoyética se muestra totalmente sustituida por grasa, sin que se observe hematopoyesis de ninguna de las tres series (megacariocítica, eritrocítica y

granulocítica). No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa perioválica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 2.- RATA NUMERO 2.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 14 días postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 165 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño de lo habitual. El estómago presenta una lesión de aspecto papilomatoso, verrucoso, excrecente hacia la luz, localizada en zona epidermizada del estómago y pseudoulcerada en su centro, que mide 0.7 cm. de diámetro máximo. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Intestino delgado de grosor disminuido. En la válvula ileocecal existe una lesión excrecente de la mucosa, de coloración oscura, de 0.5 cm. de diámetro máximo. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2178; HIP:14; GLL1:183; GLL2:192; GLS:779; TIR1:6; TIR2:8; TIM:250; TRP:2627; COR:1202; EST:1238; BAZ:178; HIG:5613;

PAN:222; CAS1:32; CAS2:79; RIN1:601; RIN2:600; UTV:600; OVA1:54; OVA2:35; FEM:784.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: De características histológicas normales. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Se aprecia atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Con focos de edema agudo de distribución difusa en parénquima pulmonar. Desaparición del componente linfoide peribronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: En zona epidermizada de estómago proximal se observa una lesión hiperqueratósica y papilomatosa que afecta al revestimiento epitelial y a la lámina conectiva subepitelial, respetando la muscularis mucosae.

-HIGADO: Congestión vascular, con dilataciones de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Con deplección subtotal del componente linfoide .

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De características histológicas normales.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: En válvula ileocecal se observa erosión de la mucosa con hemorragias. La úlcera, de 0.5 cm., alcanza solo a la submucosa. Sobre la úlcera se deposita un coágulo sanguíneo. Aparece un ganglio linfático de la serosa peritoneal que muestra fibrosis y disminución de elementos linfoides, no observándose folículos activos.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia del estroma específico y disminución muy

notoria de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea hematopoyética se mostraba totalmente sustituida por grasa, sin que se observara hematopoyesis de ninguna de las tres series (megacariocítica, eritrocítica y granulocítica). No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 3.- RATA NUMERO 3.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación. Con cuadro de estupor y poca movilidad de 2 días de evolución.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 235 gramos.

ANALITICA:

ALB:32; TBIL:1; CA:101; CHOL:84; CPK:421; CREA:5; GLU:185; GGT:21; SGOT:100; SGPT:20; IRON:196; LDH:1070; AP:256; PO4:61;

K:43; NA:145; PRO:63; TRIG:118; BUN:22; UA:21; LIT:4; RBC:426; HB:72; HCT:307; PLT:501; WBC:35; SEG:50; BAND:0; LYMPH:48; MONO:0; EOSIN:2; BASO:0; OTROS:0; CORT:62; T3:58; T4:29; T4L:174; TSI:6; ALD:319; INS:10.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo disminuido de tamaño. En estómago se observaron unas lesiónes verrucosas en número de tres que medían 0.3, 0.2 y 0.5 cms. respectivamente, algo sobreelevadas, grisáceas que asientan en la zona epidermizada o proximal del estómago, y un área con coágulos. Bazo de menor tamaño, con retracción capsular y de color herrumbroso. Suprarrenales aumentadas de tamaño. Médula ósea de color amarillento rojizo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2085; HIP:12; GLL1:191; GLL2:173; GLS:556; TIR1:7; TIR2:6; TIM:186; TRP:2369; COR:1188; EST:2811; BAZ:241; HIG:7654; PAN:211; CAS1:83; CAS2:78; RIN1:635; RIN2:682; UTV:609; OVA1:73; OVA2:56; FEM:967.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Con focos aislados de necrosis de coagulación.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Con disminución del componente linfoide, aunque se observan corpúsculos de *Hassal* conservados.

-PULMON Y TRAQUEA: Con moderada congestión vascular pulmonar.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Se observan formaciones papilomatosas excrecentes del epitelio plano, conteniendo pseudoquistes con contenido queratinoso o exudativo, sin que se vean alteraciones displásicas valorables. Las lesiones comprenden unicamente a la mucosa en el epitelio superficial y a la lámina propia pero no a la *muscularis mucosa*. Están situadas en zona de revestimiento epidermoide y se interrumpen al llegar a la zona distal del estómago revestida de mucosa secretora. Además se observa una zona de 0.3 cm. de hemorragia superficial.

-HIGADO: Congestivo, presenta éstasis sinusoidal.

-BAZO: Con atrofia pronunciada del componente linfoide. Abundantes hemosiderófagos distribuidos difusamente.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas. Atrofia de los ganglios linfáticos de la serosa peritoneal.

-INTESTINO GRUESO: Aparece una ulceración de 0.3 cms. de diámetro que afecta a una zona de 0.5 cms de la mucosa.

-OVARIOS: Con descenso de celularidad de la capa granulosa de las formaciones foliculares y disminución del número de estas. Además se observa disminución del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con solo focos aislados de tejido hematopoyético. Resto ocupado por grasa. No existe fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 4.- RATA NUMERO 4.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 225 gramos.

ANALITICA:

ALB:31; TBIL:1; CA:98; CHOL:81; CPK:627; CREA:12; GLU:183; GGT:14; SGOT:159; SGPT:80; IRON:208; LDH:2500; AP:210; PO4:67; K:52; NA:143; PRO:63; TRIG:141; BUN:20; UA:15; LIT:4; RBC:484; HB:116; HCT:351; PLT:1263 WBC:39; SEG:51; BAND:0; LYMPH:48; MONO:0; EOSIN:1; BASO:0; OTROS:0; CORT:68; T3:49; T4:15; T4L:110; TSI:0; ALD:179; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándula lacrimal congestiva. Timo disminuido de tamaño. Estómago con formaciones verrucosas. Bazo de menor tamaño de lo habitual. Riñón con mala diferenciación corticomedular. Intestino delgado congestivo. Médula ósea de color rojizo amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1877; HIP:14; GLL1:170; GLL2:154; GLS:755; TIR1:14; TIR2:21; TIM:127; TRP:2297; COR:905; EST:1677; BAZ:232; HIG:6046; PAN:298; CAS1:53; CAS2:51; RIN1:666; RIN2:707; UTV:571; OVA1:45; OVA2:55; FEM:684.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: De características histológicas normales. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con disminución del componente linfoide, aunque se observan corpúsculos de Hassal conservados.

-PULMON Y TRAQUEA: Con dos focos pequeños y aislados de edema

agudo con refuerzo de tabiques interalveolares. Disminución discreta del tejido linfoide peribronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: En zona epidermizada de estómago existen formaciones verrucosas formadas por papilomas en coliflor con hiperqueratosis y centrados por un eje conectivo muy fino.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: En bazo se observa congestión de la pulpa roja y atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: Páncreas con necrosis de coagulación post mortem.

-RIÑON: Congestivos.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Ovarios con gran disminución de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea hematopoyética presentó una ligera deplección del tejido hematopoyético, que se sustituye por tejido adiposo maduro.

FICHA NUMERO 5.- RATA NUMERO 5.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 215 gramos.

ANALITICA:

ALB:30; TBIL:1; CA:96; CHOL:67; CPK:309; CREA:4; GLU:207; GGT:8; SGOT:115; SGPT:56; IRON:152; LDH:1120; AP:365; PO4:60; K:47; NA:143; PRO:59; TRIG:122; BUN:19; UA:20; LIT:3; RBC:588; HB:121; HCT:380; PLT:980; WBC:37; SEG:40; BAND:0; LYMPH:48; MONO:2; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:76; T3:53; T4:16; T4L:190; TSI:1; ALD:293; INS:12.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Solo se aisla una glándula lacrimal y un solo lóbulo tiroideo que estaba hipertrofiado. Timo de menor tamaño de lo habitual. Intestino delgado congestivo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2217; HIP:17; GLL1:206; GLL2:...; GLS:507; TIR1:44;

TIR2:...; TIM:279; TRP:2148; COR:1096; EST:2056; BAZ:423; HIG:9690; PAN:429; CAS1:47; CAS2:30; RIN1:732; RIN2:536; UTV:729; OVA1:54; OVA2:37; FEM:928.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: De características histológicas normales. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con una muy ligera disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Con discreta congestión vascular y algún área aislada de atelectasia. Atrofia moderada del componente linfoide submucoso bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Sin alteraciones histológicas.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: En bazo se observa congestión vascular de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas .

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Ovarios conservan las formaciones foliculares, algunas mostrando vesícula germinativa.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 6.- RATA NUMERO 6.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 190 gramos.

ANALITICA:

ALB:32; TBIL:1; CA:95; CHOL:91; CPK:470; CREA:4; GLU:179; GGT:13; SGOT:138; SGPT:48; IRON:79; LDH:2180; AP:242; PO4:62; K:54; NA:144; PRO:61; TRIG:36; BUN:21; UA:16; LIT:3; RBC:520; HB:114; HCT:356; PLT:1171; WBC:18; SEG:60; BAND:0; LYMPH:40; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:59; T3:40; T4:12; T4L:110; TSI:0; ALD:263; INS:4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo disminuido de tamaño. En la disección los pulmones aparecen con aspecto atigrado. El bazo aparece muy agrandado de tamaño y solo se consigue aislar una suprarrenal. Estómago con disminución del grosor de sus pliegues.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1762; HIP:38; GLL1:196; GLL2:201; GLS:1082; TIR1:13; TIR2:8; TIM:160; TRP:2748; COR:942; EST:1106; BAZ:2540; HIG:7104; PAN:582; CAS1:32; CAS2:...; RIN1:537; RIN2:536; UTV:749; OVA1:42; OVA2:55; FEM:639.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: De características histológicas normales. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con escaso material coloide. Tendencia del epitelio folicular a desprenderse hacia las luces foliculares. Paratiroides de estructura normal.

TORAX:

-TIMO: Timo con una muy ligera disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Con focos aislados de edema agudo, con refuerzo de tabiques interalveolares y con desaparición del tejido linfoide peribronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Sin alteraciones histológicas.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Conserva algunos nódulos linfoides periarteriolares. Presencia de abundantes siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas .

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Conservan formaciones foliculares, algunas mostrando vesícula germinativa.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 7.- RATA NUMERO 7.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 235 gramos.

ANALITICA:

ALB:31; TBIL:1; CA:99; CHOL:83; CPK:297; CREA:6; GLU:187; GGT:17; SGOT:80; SGPT:34; IRON:189; LDH:1120; AP:218; PO4:62; K:46; NA:144; PRO:66; TRIG:27; BUN:21; UA:10; LIT:4; RBC:476; HB:105; HCT:323; PLT:759; WBC:17; SEG:60; BAND:0; LYMPH:40; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:60; T3:52; T4:21; T4L:175; TSI:1; ALD:243; INS:4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño de lo habitual. Pulmones con dos nódulos oscuros que se incluyen, resto normal. Bazo de menor tamaño. Las suprarrenales aparecían aumentadas de tamaño. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2366; HIP:13; GLL1:275; GLL2:223; GLS:449; TIR1:5; TIR2:5; TIM:239; TRP:2868; COR:947; EST:1270; BAZ:178; HIG:7161; PAN:804; CAS1:51; CAS2:47; RIN1:607; RIN2:673; UTV:604; OVA1:60; OVA2:53; FEM:721.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Con mala delimitación celular..

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con una ligera disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Los dos nódulos descritos en el estudio macroscópico corresponden a edema agudo y a un refuerzo de tabiques interalveolares. Desaparición del tejido linfoide peribronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: La zona de revestimiento epidermoide muestra áreas de hiperqueratosis; la zona glandular es normal.

-HIGADO: Notoriamente congestivo. Presenta éstasis sinusoidal y de venas centrolobulillares. La imagen es similar a un hígado de éstasis cardíaco.

-BAZO: Con congestión de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas .

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución de la celularidad de la capa granulosa de las formaciones foliculares y del número de estas, así como atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 8.- RATA NUMERO 8.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 10 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 210 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Bazo de menor tamaño y de coloración herrumbrosa. Timo de menor tamaño de lo habitual. Estómago con menor grosor de los pliegues. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Intestino delgado de grosor disminuido. Pequeña ulceración en el colon de 0.3 cm. de diámetro.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2061; HIP:8; GLL1:189; GLL2:180; GLS:852; TIR1:6; TIR2:9; TIM:93; TRP:3698; COR:1202; EST:1180; BAZ:165; HIG:6249; PAN:278; CAS1:40; CAS2:44; RIN1:585; RIN2:583; UTV:685; OVA1:46; OVA2:45; FEM:648.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio,

fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas. Con descenso acusado del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Sin alteraciones histológicas.

-HIGADO: Congestivo, con dilatación de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Con deplección subtotal del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Con ulceraciones. Existe fibrosis de la serosa y afecta también a capas musculares. En submucosa existen zonas de necrosis y acúmulo de la mucosecreción. Se

trataría de una ulceración atribuible a la irradiación. Existe penetración del contenido mucinoso en muscular y serosa y además aparecen colonias de gérmenes microbianos a estos niveles.

-OVARIOS: Con gran atrofia y disminución muy notoria de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 9.- RATA NUMERO 9.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 15 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 125 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño del habitual. En zona epidermizada de estómago aparece una lesion de aspecto papilomatoso que mide entre 0.5 y 1 cm. y situada en la curvatura menor. Bazo

pequeño, de color ocre. Páncreas con áreas congestivas. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino delgado de grosor disminuido. Médula ósea de color amarillo grisáceo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2234; HIP:11; GLL1:199; GLL2:213; GLS:824; TIR1:8; TIR2:10; TIM:106; TRP:3111; COR:1032; EST:1598; BAZ:197; HIG:6572; PAN:331; CAS1:39; CAS2:49; RIN1:658; RIN2:631; UTV:562; OVA1:65; OVA2:59; FEM:762.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo y deplección muy intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Se observa una formación papilomatosa excrecente de epitelio plano conteniendo pseudoquistes con contenido queratinoso o exudativo sin que se vean alteraciones displásicas valorables. La lesión comprende unicamente a la mucosa en epitelio superficial y a la lámina propia, pero no a la muscularis mucosa.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con deplección total del componente linfoide y presencia de abundantes macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y disminución

muy notoria de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-*UTERO: Mucosa y miometrio normales.*

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No hay fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 10.- RATA NUMERO 10.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación. En el día 30 presentaba un cuadro de alertargamiento y disminución de la actividad motriz de 4 días de evolución. La impresión clínica general puso de manifiesto las malas condiciones del animal.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 145 gramos.

ANALITICA:

ALB:32; TBIL:1; CA:101; CHOL:93; CPK:588; CREA:4; GLU:155; GGT:22; SGOT:130; SGPT:33; IRON:257; LDH:920; AP:215; PO4:64;

K:50; NA:144; PRO:63; TRIG:151; BUN:20; UA:18; LIT:4; RBC:466; HB:102; HCT:308; PLT:552; WBC:41; SEG:48; BAND:0; LYMPH:50; MONO:0; EOSIN:2; BASO:0; OTROS:0; CORT:30; T3:57; T4:23; T4L:122; TSI:0; ALD:251; INS:7.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Solo se aisla una glándula salivar. Timo disminuido de tamaño. En zona epidermoide gástrica aparecen lesiones de aspecto papilomatoso umbilicadas. Bazo de menor tamaño, retracción capsular y color herrumbroso. Ambas suprarrenales aparecen aumentadas de tamaño. Riñón con aspecto mantenido. Ovarios de menor tamaño. Médula ósea de coloración amarillento rojiza.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1957; HIP:11; GLL1:130; GLL2:11; GLS:...; TIR1:7; TIR2:7; TIM:143; TRP:3467; COR:902; EST:1504; BAZ:200; HIG:7212; PAN:242; CAS1:47; CAS2:64; RIN1:643; RIN2:645; UTV:752; OVA1:33; OVA2:31; FEM:705.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada nódulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con disminución ligera del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con varios focos de edema agudo y refuerzo de tabiques interalveolares.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con lesiones papilomatosas excrecentes del epitelio plano conteniendo pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo que afectan a la mucosa y a la lámina propia, pero no a la muscularis mucosa y que se interrumpen al llegar a la zona revestida de mucosa secretora. Algunas están umbilicadas en su centro.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con atrofia del componente linfoide y sustitución del mismo por gran número de macrófagos hemosiderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: De aspecto mantenido; los túbulos ostentan un menor número de núcleos y los citoplasmas tienen un aspecto homogéneo

muy eosinófilo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: Congestivas mostrando vacuolización citoplasmática.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con descenso de la celularidad por atrofia del estroma específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con solo focos aislados de elementos hematopoyéticos, resto sustituido por grasa. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo, del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 11.- RATA NUMERO 11.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 195 gramos.

ANALITICA:

ALB:32; TBIL:1; CA:101; CHOL:109; CPK:523; CREA:4; GLU:235; GGT:12; SGOT:137; SGPT:38; IRON:155; LDH:920; AP:162; PO4:60; K:48; NA:145; PRO:61; TRIG:79; BUN:20; UA:17; LIT:3; RBC:...; HB:...; HCT:...; PLT:...; WBC:...; SEG:..., BAND:...; LYMPH:...; MONO:...; EOSIN:...; BASO:...; OTROS:...; CORT:40; T3:43; T4:21; T4L:198; TSI:1; ALD:194; INS:2.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo disminuido de tamaño. Bazo de menor tamaño que lo habitual y con retracción capsular. En la disección se observa un riñón de aspecto mantenido con un quiste subcapsular urinífero simple. No se aisla el páncreas. Médula ósea de color rojizo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1981; HIP:4; GLL1:199; GLL2:170; GLS:775; TIR1:3; TIR2:6; TIM:156; TRP:2760; COR:1047; EST:1178; BAZ:142; HIG:4872; PAN:...; CAS1:29; CAS2:34; RIN1:475; RIN2:583; UTV:594; OVA1:68; OVA2:75; FEM:593.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Sin alteraciones histológicas.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con congestión de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución de las formaciones foliculares y del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 12.- RATA NUMERO 12.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 200 gramos.

ANALITICA:

ALB:31; TBIL:1; CA:95; CHOL:76; CPK:431; CREA:5; GLU:185; GGT:11; SGOT:133; SGPT:50; IRON:139; LDH:1300; AP:154; PO4:57; K:45; NA:142; PRO:60; TRIG:141; BUN:21; UA:11; LIT:4; RBC:579; HB:129; HCT:411; PLT:919; WBC:46; SEG:49; BAND:0; LYMPH:51;

MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:39; T3:50; T4:17; T4L:160; TSI:0; ALD:286; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándula salivar congestiva. No se aisla el timo. Bazo de tamaño menor de lo habitual. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2001; HIP:1; GLL1:186; GLL2:182; GLS:966; TIR1:7; TIR2:6; TIM:...; TRP:3301; COR:800; EST:1272; BAZ:177; HIG:5163; PAN:362; CAS1:50; CAS2:42; RIN1:509; RIN2:600; UTV:564; OVA1:53; OVA2:51; FEM:735.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con escaso material coloide

folicular. Epitelio folicular con tendencia a desprenderse hacia el centro folicular.

TORAX:

-TIMO: No se aisla.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con discreta congestión vascular.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Sin alteraciones histológicas.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con congestión de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado

inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido adiposo. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 13.- RATA NUMERO 13.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 220 gramos.

ANALITICA:

ALB:29; TBIL:1; CA:98; CHOL:76; CPK:362; CREA:4; GLU:195; GGT:13; SGOT:133; SGPT:54; IRON:184; LDH:810; AP:309; PO4:71; K:50; NA:146; PRO:62; TRIG:122; BUN:18; UA:21; LIT:3; RBC:505; HB:125; HCT:398; PLT:1134; WBC:36; SEG:44; BAND:0; LYMPH:56; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:72; T3:53; T4:15; T4L:95; TSI:0; ALD:209; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo disminuido de tamaño. En estómago existen dos lesiones queratósicas en la zona escamosa que están hundidas en el centro simulando ulceraciones. Bazo con retracción capsular y tamaño disminuido. Hígado más friable. En riñón de observan dos

quistes subcapsulares de 0.1 centímetros de diámetro de tipo urinífero simple.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2030; HIP:13; GLL1:198; GLL2:203; GLS:970; TIR1:7; TIR2:7; TIM:155; TRP:2993; COR:1200; EST:1192; BAZ:153; HIG:5179; PAN:257; CAS1:42; CAS2:39; RIN1:533; RIN2:568; UTV:770; OVA1:33; OVA2:56; FEM:810.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Timo con disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo.

No se aprecia el tejido linfoide peribronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con dos lesiones papilomatosaa, hiperqueratósicas en zona proximal gástrica, de revestimiento epidermoide, que no están ulceradas y que miden 0.3 y 0.5 cm. de diámetros máximos respectivos.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con congestión de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide .

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades y de la mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado

inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con deplección discreta del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso. No existe fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 14.- RATA NUMERO 14.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 215 gramos.

ANALITICA:

ALB:33; TBIL:1; CA:63; CHOL:83; CPK:424; CREA:4; GLU:177; GGT:10; SGOT:106; SGPT:31; IRON:...; LDH:1780; AP:272; PO4:48; K:97; NA:143; PRO:62; TRIG:78; BUN:22; UA:17; LIT:4; RBC:562; HB:135; HCT:428; PLT:1224; WBC:75; SEG:60; BAND:0; LYMPH:40; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:69; T3:48; T4:19; T4L:246; TSI:1; ALD:394; INS:5.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo disminuido de tamaño. Estómago con adelgazamiento de los pliegues gástricos. Bazo de menor tamaño de lo habitual y coloración ligeramente ocre.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2072; HIP:12; GLL1:197; GLL2:151; GLS:536; TIR1:10; TIR2:18; TIM:163; TRP:2657; COR:816; EST:1110; BAZ:158; HIG:5226; PAN:230; CAS1:34; CAS2:46; RIN1:633; RIN2:546; UTV:519; OVA1:31; OVA2:39; FEM:827.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: De características histológicas normales. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: De características histológicas normales. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Se aprecia atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con disminución del grosor de los pliegues.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con atrofia pronunciada del componente linfoide y presencia de hemosiderófagos ocupando áreas de la pulpa roja.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Ligera disminución del número de formaciones foliculares y discreta atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: La médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 15.- RATA NUMERO 15.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 195 gramos.

ANALITICA:

ALB:35; TBIL:1; CA:103; CHOL:127; CPK:474; CREA:4; GLU:165; GGT:9; SGOT:138; SGPT:39; IRON:136; LDH:2190; AP:217; PO4:55; K:49; NA:144; PRO:67; TRIG:145; BUN:18; UA:16; LIT:4; RBC:641; HB:137; HCT:426; PLT:1227; WBC:45; SEG:38; BAND:0; LYMPH:60; MONO:0; EOSIN:2; BASO:0; OTROS:0; CORT:42; T3:43; T4:20; T4L:182; TSI:0; ALD:238; INS:2.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides aparentemente de menor tamaño. Riñones con mala delimitación corticomedular al corte. Solo se aisla una suprarrenal.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1805; HIP:14; GLL1:193; GLL2:189; GLS:639; TIR1:14; TIR2:11; TIM:199; TRP:2582; COR:799; EST:1336; BAZ:295;

HIG:6804; PAN:415; CAS1:25; CAS2:...; RIN1:583; RIN2:530; UTV:534; OVA1:56; OVA2:47; FEM:661.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: En tiroides disminuye el contenido de coloide y existe una tendencia del epitelio folicular a desprenderse hacia las luces foliculares.

TORAX:

-TIMO: Timo con ligera disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas. .

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Sin alteraciones histológicas.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Con congestión de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide .

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: De aspecto mantenido.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y del estroma específico del órgano.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejído óseo hematopoyético y tejido graso mantenida.

FICHA NUMERO 16.- RATA NUMERO 16.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 8 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 185 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño de lo habitual. Estómago con lesiónes de aspecto papilomatoso en zona epidermizada. Intestino delgado de grosor disminuido. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2122; HIP:12; GLL1:122; GLL2:110; GLS:564; TIR1:1; TIR2:4; TIM:182; TRP:3027; COR:762; EST:1211; BAZ:168; HIG:5678; PAN:361; CAS1:49; CAS2:42; RIN1:635; RIN2:575; UTV:628; OVA1:29; OVA2:28; FEM:709.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: En tiroides disminuye el contenido de coloide y celularidad aparentemente de menor tamaño de lo habitual.

TORAX:

-TIMO: Timo con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos de edema agudo que no ocupan todo el parénquima. deplección de nódulos linfoides en submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: En zona epidermizada se observa una lesión hiperqueratósica y papilomatosa.

-HIGADO: Con degeneración de gota pequeña, mediana y grande y con necrosis hepatocitaria.

-BAZO: Con congestión de la pulpa roja y atrofia mediana del componente linfoide. Presencia de numerosos histiocitos macrófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: De aspecto mantenido.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución de la altura de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia y disminución muy notoria del número de formaciones foliculares. Además atrofia del estroma específico

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 17.- RATA NUMERO 17.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 185 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Encéfalo, hipófisis, ojos, glándulas lacrimales, glándulas salivares, tiroides y timo total o parcialmente devorados por sus congéneres por lo que no se incluyen. En la disección se observa la existencia de adherencias pleurales, pulmones de aspecto "atigrado" y la presencia de zonas hemorrágicas en intestino delgado y grueso. Todos los órganos son más friables. En estómago se observa una disminución del grosor de los pliegues gástricos. La localización anatómica esplénica está

ocupada por una masa de consistencia semilíquida, muy friable que se hace imposible de disecar. Asimismo, la vejiga, el útero y los ovarios han sido parcialmente devorados por sus congéneres por lo que no se disecan. La médula ósea tiene una coloración amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:...; HIP:...; GLL1:...; GLL2:...; GLS:...; TIR1:...; TIR2:...; TIM:...; TRP:3284; COR:1003; EST:1175; BAZ:...; HIG:5581; PAN:...; CAS1:60; CAS2:59; RIN1:585; RIN2:584; UTV:...; OVA1:...; OVA2:...; FEM:842.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: No se incluye.

-HIPOFISIS: No se incluye.

-OJO: No se incluyen.

-GLANDULAS LACRIMALES: No se incluyen.

-GLANDULAS SALIVARES: No se incluyen.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: No se incluyen.

TORAX:

-TIMO: No se incluye.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con abundantes focos de edema agudo que se distribuyen por todo el parénquima. Existe una atrofia notoria del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con disminución del grosor de la mucosa.

-HIGADO: Con degeneración grasa de gota pequeña, mediana y grande.

-BAZO: No se incluye.

-PANCREAS: Con necrosis de coagulación, probablemente post *mortem*.

-RIÑON: Con necrosis de coagulación, probablemente post mortem.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: Con necrosis de coagulación, probablemente post mortem.

-INTESTINO DELGADO: Con múltiples zonas hemorrágicas.

-INTESTINO GRUESO: Con múltiples zonas hemorrágicas.

-OVARIOS: No se incluyen.

-VAGINA: No se incluye.

-UTERO: No se incluye.

-VEJIGA URINARIA: No se incluye.

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 18.- RATA NUMERO 18.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 11 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 170 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Solo se aisla un lóbulo tiroideo. Timo de menor tamaño. Bazo de menor tamaño y de coloración herrumbrosa. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Intestino delgado y grueso con sangre y heces sanguinolentas en algunas porciones. Médula ósea de coloración amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2239; HIP:11; GLL1:145; GLL2:134; GLS:805; TIR1:3; TIR2:...; TIM:158; TRP:3867; COR:1127; EST:1280; BAZ:152; HIG:5984; PAN:212; CAS1:36; CAS2:29; RIN1:536; RIN2:618; UTV:613; OVA1:24; OVA2:45; FEM:757.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: En tiroides disminuye el contenido de coloide y celularidad aparentemente de menor tamaño de lo

habitual.

TORAX:

-TIMO: Discretamente atrófico, especialmente el componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con pequeños focos de edema agudo. Disminución notoria del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con disminución del grosor de los pliegues.

-HIGADO: Muestra congestión vascular especielmente sinusoidal y de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Con deplección total del componente linfoide y presencia de abundantes macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: De aspecto mantenido.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales. Presencia de ulceraciones hemorrágicas.

-INTESTINO GRUESO: Presencia de ulceraciones hemorrágicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia y diminución muy notoria del número de formaciones foliculares así como del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un

aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 19.- RATA NUMERO 19.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 200 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

En la disección se aprecia la existencia de lesiones erosivas gástricas. Solo se identifica un lóbulo tiroideo. En estómago se observan dos lesiones papilomatosas, excrecentes, queratósicas y umbilicadas centralmente. No se puede disecar el páncreas por estar convertido en una masa muy friable al tacto. Médula ósea de coloración amarillo grisácea.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1715; HIP:15; GLL1:139; GLL2:118; GLS:673; TIR1:6;

TIR2:...; TIM:179; TRP:2881; COR:1366; EST:1616; BAZ:317; HIG:6045; PAN:...; CAS1:65; CAS2:53; RIN1:741; RIN2:628; UTV:722; OVA1:37; OVA2:36; FEM:820.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrófico, especialmente el componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas salvo la atrofia total de la túnica linfoide bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Existen dos lesiones papilomatosas hiperqueratósicas formadas por proyecciones de la lámina propia, revestidas de

epitelio plano.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Atrofia intensa del componente linfoide con presencia de numerosos siderófagos.

-RIÑON: De aspecto mantenido.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia y diminución muy notoria del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico ovárico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 20.- RATA NUMERO 20.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 195 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

En la disección destaca el aspecto hipertrófico de ambas suprarrenales. Timo y bazo disminuidos de tamaño. El segundo de una coloración ocre. En el estómago se aprecia la existencia de amplias lesiones papilomatosas confluentes. Médula ósea de color amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1922; HIP:18; GLL1:147; GLL2:187; GLS:588; TIR1:5; TIR2:13; TIM:182; TRP:2595; COR:1112; EST:1602; BAZ:170; HIG:6195; PAN:261; CAS1:70; CAS2:57; RIN1:689; RIN2:609; UTV:758; OVA1:32; OVA2:25; FEM:855.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales salvo cambios degenerativos postmortem.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado

inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas, salvo atrofia del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con amplias lesiones hiperqueratósicas que son proyecciones de la lámina propia, confluentes, que se interrumpen al llegar a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: Sin alteraciones histológicas.

-BAZO: Desaparición de los folículos linfoides y presencia de muchos macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones histológicas.

-RIÑON: De aspecto mantenido.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema,

hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia y disminución muy notoria del número de formaciones foliculares y del estroma específico ovárico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 21.- RATA NUMERO 21.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 245 gramos.

ANALITICA:

ALB:36; TBIL:1; CA:104; CHOL:88; CPK:191; CREA:6; GLU:177; GGT:13; SGOT:140; SGPT:32; IRON:194; LDH:568; AP:221; PO4:23;

K:41; NA:144; PRO:70; TRIG:121; BUN:21; UA:15; LIT:4; RBC:595; HB:117; HCT:357; MCV:600; MCH:197; MCHC:328; RTW:...; PLT:...; WBC:20; SEG:34; BAND:0; LYMPH:66; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:34; T3:78; T4:17; T4L:153; TSI:1; ALD:...; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides mas pequeño de lo habitual. Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Bazo de menor tamaño. Intestino delgado de menor grosor parietal.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:...; HIP:...; GLL1:...; GLL2:....; GLS:...; TIR1:2; TIR2:3; TIM:...; TRP:3918; COR:1459; EST:1522; BAZ:189; HIG:7664; PAN:...; CAS1:...; CAS2:...; RIN1:763; RIN2:700; UTV:...; OVA1:...; OVA2:...; FEM:...

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: No se incluye.

-HIPOFISIS: No se incluye.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: No se incluye.

-GLANDULAS SALIVARES: Nos se incluye.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: No se incluye.

-PULMON Y TRAQUEA: Moderada congestión vascular a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Discreta disminución de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Congestión de la pulpa roja y atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: No se incluye.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: No se incluye.

-INTESTINO DELGADO: Sin alteraciones histológicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: No se incluyen.

-VAGINA: No se incluye.

-UTERO: No se incluyen.

-VEJIGA URINARIA: No se incluye.

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con hematopoyesis mantenida. Relación entre tejido graso y óseo hematopoyético mantenida.

FICHA NUMERO 22.- RATA NUMERO 22.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 255 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides más pequeño de lo habitual. Timo disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto atigrado. Lesiones papilomatosas en zona epidermizada gástrica. Disminución del grosor de los pliegues gástricos. Bazo de menor tamaño y retracción capsular. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino delgado con disminución del grosor de la pared y focos hemorrágicos. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1989; HIP:14; GLL1:206; GLL2:193; GLS:958; TIR1:12; TIR2:10; TIM:404; TRP:1967; COR:959; EST:1883; BAZ:390; HIG:9932; PAN:971; CAS1:33; CAS2:27; RIN1:793; RIN2:696; UTV:...; OVA1:44; OVA2:60; FEM:837.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrofia muy intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Focos difusos de edema agudo. Atrofia de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas excrecentes del epitelio plano, con pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo. Las lesiones afectan la zona de revestimiento epidermoide y no a la zona distal revestida de mucosa secretora. Están formadas

por proyecciones de la mucosa y de la lámina propia pero no de la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide. presencia de gran número de siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Presencia de focos hemorrágicos y ulceraciones en la mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: No se incluye.

-UTERO: No se incluye.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por

tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 23.- RATA NUMERO 23.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 240 gramos.

ANALITICA:

ALB:45; TBIL:1; CA:108; CHOL:108; CPK:505; CREA:6; GLU:141; GGT:17; SGOT:130; SGPT:28; IRON:282; LDH:1570; AP:99; PO4:34; K:49; NA:142; PRO:80; TRIG:271; BUN:19; UA:12; LIT:4; RBC:651; HB:121; HCT:361; MCV:554; MCH:186; MCHC:335; RTW:...; PLT:...; WBC:17; SEG:32; BAND:0; LYMPH:68; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:52; T3:60; T4:20; T4L:93; TSI:3; ALD:...; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con menor grosor de pliegues y con dos lesiones verrucosas en zona epidermizada. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Disminución del espesor de pared en intestino delgado.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2074; HIP:16; GLL1:191; GLL2:187; GLS:812; TIR1:7; TIR2:28; TIM:259; TRP:2295; COR:1014; EST:1421; BAZ:290; HIG:7106; PAN:684; CAS1:24; CAS2:21; RIN1:680; RIN2:628; UTV:763; OVA1:31;

OVA2:27; FEM:751.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide. Se observan corpúsculos de Hassal conservados.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón moderadamente congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Discreta atrofia de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas excrecentes del epitelio plano, con pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo. Las lesiones afectan la zona de revestimiento epidermoide y no a la zona distal revestida de mucosa secretora. Están formadas por proyecciones de la mucosa y de la lámina propia pero no de la muscularis mucosa.

-HIGADO: Muestra congestión vascular especialmente sinusoidal.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con relación entre tejido óseo hematopoyético y tejido graso conservada.

FICHA NUMERO 24.- RATA NUMERO 24.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 250 gramos.

ANALITICA:

ALB:39; TBIL:1; CA:107; CHOL:113; CPK:146; CREA:5; GLU:164; GGT:14; SGOT:163; SGPT:36; IRON:360; LDH:306; AP:198; PO4:28; K:38; NA:144; PRO:75; TRIG:101; BUN:19; UA:17; LIT:3; RBC:672; HB:127; HCT:381; MCV:567; MCH:189; MCHC:333; RTW:...; PLT:...; WBC:13; SEG:40; BAND:0; LYMPH:56; MONO:4; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:64; T3:76; T4:14; T4L:231; TSI:0; ALD:338; INS:9.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Intestino delgado de menor grosor de pared. Médula ósea de coloración

rojiza y ligeramente amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2127; HIP:19; GLL1:216; GLL2:185; GLS:1053; TIR1:16; TIR2:19; TIM:207; TRP:2555; COR:970; EST:1706; BAZ:337; HIG:8845; PAN:503; CAS1:24; CAS2:37; RIN1:752; RIN2:732; UTV:1102; OVA1:44; OVA2:54; FEM:770.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Ligera disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas. Ligera disminución de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del espesor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 25.- RATA NUMERO 25.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 14 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 215 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño. Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Bazo de menor tamaño y retracción capsular. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino delgado con menor grosor de pared. Intestino grueso con focos hemorrágicos. Solo se aisla un ovario. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1718; HIP:15; GLL1:185; GLL2:206; GLS:770; TIR1:12; TIR2:13; TIM:303; TRP:3168; COR:930; EST:1210; BAZ:243; HIG:7198; PAN:430; CAS1:32; CAS2:27; RIN1:575; RIN2:588; UTV:...; OVA1:34; OVA2:...; FEM:707.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Focos aislados de edema agudo y refuerzo de los tabiques interalveolares. Atrofia de los nódulos linfoides

en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, reverstida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Se observa congestión vascular.

-BAZO: Atrofia muy importante del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Presencia de ulceraciones y hemorragias.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado *inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).*

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 26.- RATA NUMERO 26.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 11 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 290 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y timo de menor tamaño de lo habitual. Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Bazo de menor tamaño y coloración herrumbrosa. Intestino delgado con disminución del grosor de la pared y lesiones hemorrágicas. Médula de color amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2185; HIP:16; GLL1:216; GLL2:204; GLS:1406; TIR1:18; TIR2:9;

TIM:401; TRP:2686; COR:1043; EST:1683; BAZ:391; HIG:10516; PAN:983; CAS1:32; CAS2:31; RIN1:810; RIN2:861; UTV:889; OVA1:51; OVA2:50; FEM:905.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminuye el contenido de coloide y celularidad de menor tamaño de lo normal.

TORAX:

-TIMO: Atrófico, especialmente el componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Con pequeños y aislados focos de edema agudo. Notoria disminución del componente linfoide en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, reverstida de epitelio plano

pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Se observa congestión vascular, especialmente sinusoidal y de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Deplección subtotal del componente linfoide y presencia de abundantes macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Presencia de ulceraciones hemorrágicas en mucosa. Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia y disminución nuy notoria del número de formaciones foliculares así como del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 27.- RATA NUMERO 27.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 11 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 280 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño. Estómago con disminución del grosor de sus pliegues y formaciones papilomatosas en zona epidermizada. Bazo de menor tamaño. Intestino delgado con grosor de pared disminuido. Focos hemorrágicos en intestino grueso. Solo se aisla un ovario. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2080; HIP:22; GLL1:228; GLL2:198; GLS:1085; TIR1:12; TIR2:12; TIM:333; TRP:2686; COR:798; EST:1567; BAZ:309; HIG:8657; PAN:758; CAS1:28; CAS2:32; RIN1:801; RIN2:666; UTV:838; OVA1:48; OVA2:...; FEM:994.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables.

TORAX:

-TIMO: Atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Presencia de focos aislados de edema agudo. Atrofia intensa del componente linfoide en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas excrecentes del epitelio plano, con pseudoquistes de contenido queratinoso o exudativo.

Las lesiones afectan la zona de revestimiento epidermoide y no a la zona distal revestida de mucosa secretora. Están formadas por proyecciones de la mucosa y de la lámina propia pero no de la muscularis mucosa.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia muy intensa del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Presencia de ulceraciones y hemorragias.

-OVARIOS: Con gran atrofia y disminución del número de formaciones foliculares así como del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 28.- RATA NUMERO 28.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 10 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 280 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño de lo habitual. Estómago con disminución del grosor de los pliegues y con tres lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Bazo de menor tamaño y de coloración herrumbrosa. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino delgado con grosor de pared disminuido. Médula ósea de color amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2036; HIP:19; GLL1:283; GLL2:278; GLS:1075; TIR1:17; TIR2:16; TIM:202; TRP:2153; COR:1074; EST:1491; BAZ:248; HIG:9008; PAN:448; CAS1:24; CAS2:35; RIN1:747; RIN2:713;

UTV:1127; OVA1:37; OVA2:21; FEM:912.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada nódulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrofia muy intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas excepto la atrofia total del componente linfoide en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de tres lesiones papilomatosas excrecentes,

confluentes, del epitelio plano, con pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Las lesiones afectan la zona de revestimiento epidermoide y no a la zona distal revestida de mucosa secretora. Están formadas por proyecciones de la mucosa y de la lámina propia pero no de la muscularis mucosa.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables.

-BAZO: Desaparición de los folículos linfoides y presencia de numerosos macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables..

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia y disminución muy notoria del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 29.- RATA NUMERO 29.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 250 gramos.

ANALITICA:

ALB:39; TBIL:1; CA:105; CHOL:104; CPK:115; CREA:7; GLU:153; GGT:6; SGOT:160; SGPT:34; IRON:388; LDH:223; AP:175; PO4:30; K:36; NA:145; PRO:81; TRIG:104; BUN:19; UA:5; LIT:4; RBC:678; HB:122; HCT:367; MCV:544; MCH:180; MCHC:332; RTW:...; PLT:...; WBC:18; SEG:36; BAND:0; LYMPH:64; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:53; T3:58; T4:17; T4L:140; TSI:6; ALD:228; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Bazo de menor tamaño. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. No se aislan suprarrenales. Intestino delgado con disminución del grosor de la pared. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2234; HIP:16; GLL1:237; GLL2:325; GLS:1144; TIR1:8; TIR2:8;

TIM:369; TRP:3046; COR:925; EST:1840; BAZ:339; HIG:10031; PAN:605; CAS1:...; CAS2:...; RIN1:791; RIN2:708; UTV:777; OVA1:42; OVA2:38; FEM:842.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada nódulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Ligera disminución del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Con moderada congestión vascular pulmonar. Ligera disminución del componente linfoide en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revertida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Estasis sinusoidal.

-BAZO: Atrofia moderada del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: No se incluyen.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido adiposo maduro. No existe fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 30.- RATA NUMERO 30.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 290 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño de lo habitual. Estómago con disminución del grosor de los pliegues y con amplias lesiones papilomatosas confluentes en zona epidermizada. Bazo con menor tamaño. Intestino delgado con menor grosor de pared. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2150; HIP:25; GLL1:197; GLL2:189; GLS:1106; TIR1:9; TIR2:17; TIM:96; TRP:2621; COR:975; EST:1865; BAZ:280; HIG:10388; PAN:787; CAS1:37; CAS2:33; RIN1:850; RIN2:830; UTV:1068; OVA1:56; OVA2:51; FEM:992.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas salvo la atrofia del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Amplias lesiones hiperqueratósicas, papilomatosas excrecentes, confluentes, del epitelio plano, con pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Las lesiones afectan la zona de revestimiento epidermoide y no a la zona distal revestida de mucosa secretora. Están formadas por proyecciones de la mucosa y de su lámina propia pero no de la muscularis mucosa.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables.

-BAZO: Atrofia moderada del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas

mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia y disminución muy notoria del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 31.- RATA NUMERO 31.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 15 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 180 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con disminución del grosor de los pliegues y dos lesiones papilomatosas de unos diámetros máximos de 0.3 y 0.6 cms. respectivamente en zona epidermizada. Bazo de menor tamaño, retracción capsular y coloración herrumbrosa. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino delgado de espesor disminuido. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1518; HIP:9; GLL1:211; GLL2:376; GLS:642; TIR1:6; TIR2:9; TIM:238; TRP:9650; COR:1042; EST:1242; BAZ:263; HIG:5780; PAN:546; CAS1:21; CAS2:23; RIN1:590; RIN2:589; UTV:722; OVA1:18; OVA2:18; FEM:779.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado

inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Focos aislados de edema agudo y desparición del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de dos lesiones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Deplección total del componente linfoide y presencia de bastantes macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia del estroma específico y disminución muy notoria de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 32.- RATA NUMERO 32.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 285 gramos.

ANALITICA:

ALB:38; TBIL:1; CA:103; CHOL:96; CPK:517; CREA:7; GLU:142; GGT:14; SGOT:97; SGPT:34; IRON:343; LDH:429; AP:75; PO4:32; K:43; NA:143; PRO:80; TRIG:124; BUN:20; UA:9; LIT:4; RBC:586; HB:117; HCT:352; MCV:601; MCH:200; MCHC:332; RTW:...; PLT:...; WBC:26; SEG:24; BAND:0; LYMPH:76; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:72; T3:53; T4:19; T4L:119; TSI:0; ALD:405; INS:4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides de menor tamaño de lo habitual. Estómago con disminución del grosor de los pliegues y presencia de cuatro lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino delgado con grosor de pared disminuido.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2263; HIP:11; GLL1:267; GLL2:262; GLS:1164; TIR1:12; TIR2:6;

TIM:138; TRP:3303; COR:1063; EST:1660; BAZ:386; HIG:9949; PAN:884; CAS1:33; CAS2:38; RIN1:844; RIN2:870; UTV:902; OVA1:60; OVA2:47; FEM:876.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón moderadamente congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Discreta disminución de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de lesiones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: Estasis sinusoidal.

-BAZO: Congestión de la pulpa roja y atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Sin alteraciones histológicas. Los cuerpos lúteos y formaciones foliculares múltiples presentaron aspecto normal.

No se observaron interferencias en la formación de folículos.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-*UTERO: Mucosa y miometrio normales.*

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 33.- RATA NUMERO 33.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 320 gramos.

ANALITICA:

ALB:39; TBIL:1; CA:108; CHOL:97; CPK:179; CREA:6; GLU:168; GGT:14; SGOT:128; SGPT:42; IRON:336; LDH:462; AP:234; PO4:24; K:39; NA:141; PRO:77; TRIG:90; BUN:18; UA:9; LIT:4; RBC:476; HB:99; HCT:314; MCV:659; MCH:208; MCHC:315; RTW:...; PLT:...; WBC:9; SEG:16; BAND:0; LYMPH:80; MONO:0; EOSIN:4; BASO:0; OTROS:0; CORT:49; T3:49; T4:15; T4L:218; TSI:3; ALD:167; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con disminución del grosor de los pliegues y con formaciones pseudopapilomatosas en zona epidermizada. Intestino delgado con menor grosor de pared que lo habitual. No se aisla páncreas ni suprarrenales.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2136; HIP:26; GLL1:254; GLL2:195; GLS:958; TIR1:16; TIR2:14; TIM:314; TRP:8969; COR:1317; EST:1498; BAZ:486; HIG:1165; PAN:...; CAS1:...; CAS2:...; RIN1:842; RIN2:945; UTV:1601; OVA1:32; OVA2:55; FEM:970.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni

alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada nódulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con un pequeño foco de edema agudo y refuerzo de los tabiques interalveolares. Disminución discreta de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de lesiones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran disminución de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Relación entre tejido óseo hematopoyético y tejido graso conservada.

FICHA NUMERO 34.- RATA NUMERO 34.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 10 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 270 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Solo se aisla un lóbulo tiroideo. Timo disminuido de tamaño. Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Intestino delgado con menor grosor de pared. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2281; HIP:9; GLL1:318; GLL2:129; GLS:1099; TIR1:9; TIR2:...; TIM:151; TRP:3197; COR:965; EST:1778; BAZ:323; HIG:9352; PAN:607; CAS1:27; CAS2:29; RIN1:775; RIN2:810; UTV:615; OVA1:49; OVA2:53; FEM:846.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-*HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No* se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones histológicas excepto por el descenso acusado del componente linfoide de la submucosa

bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revertida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Muestra congestión vascular. Especialmente sinusoidal y de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Con ulceraciones en las que existe fibrosis de la serosa y de las capas musculares. En submucosa se observan zonas de necrosis y acúmulo de la mucosecreción.

-OVARIOS: Con gran atrofia y disminución muy notoria de las

formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 35.- RATA NUMERO 35.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 290 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño. Pulmones de aspecto atigrado. Estómago con disminución del grosor de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Bazo de menor tamaño de lo habitual, retracción capsular y coloración herrumbrosa. Intestino delgado con zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2137; HIP:34; GLL1:293; GLL2:202; GLS:995; TIR1:12; TIR2:10; TIM:190; TRP:3871; COR:930; EST:2186; BAZ:583; HIG:10428; PAN:795; CAS1:40; CAS2:46; RIN1:975; RIN2:878; UTV:969; OVA1:37; OVA2:46; FEM:898.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada nódulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos difusos de edema agudo. Atrofia intensa de los nódulos linfoides en la submucosa

bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de lesiones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide. Presencia de gran cantidad de macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Con ulceraciones hemorrágicas en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia y disminución muy notable del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 36.- RATA NUMERO 36.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 250 gramos.

ANALITICA:

ALB:42; TBIL:1; CA:99; CHOL:83; CPK:145; CREA:6; GLU:217; GGT:12; SGOT:144; SGPT:56; IRON:107; LDH:197; AP:259; PO4:59; K:46; NA:147; PRO:72; TRIG:32; BUN:19; UA:26; LIT:4; RBC:560; HB:107; HCT:307; MCV:548; MCH:191; MCHC:349; RTW:...; PLT:...; WBC:13; SEG:36; BAND:0; LYMPH:64; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:45; T3:55; T4:17; T4L:210; TSI:0; ALD:227; INS:4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo y bazo de menor tamaño de lo habitual. Solo se aisla un lóbulo tiroideo. Intestino delgado con menor grosor de pared.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2210; HIP:17; GLL1:230; GLL2:247; GLS:1108; TIR1:14; TIR2:...; TIM:167; TRP:2641; COR:853; EST:1389; BAZ:320; HIG:8841; PAN:709; CAS1:38; CAS2:29; RIN1:754; RIN2:783; UTV:919; OVA1:33; OVA2:37; FEM:796.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Se observó una disminución del contenido de coloide y un descenso de la celularidad, así como la presencia de una glándula paratiroidea exclusiva para cada

lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Discreto descenso del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con tres focos pequeños y aislados de edema agudo y refuerzo de los tabiques interalveolares. Disminución moderada de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, reverstida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Congestión de la pulpa roja y atrofia moderada del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado *inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).*

OTROS:

-HUESO: Relación entre tejido óseo hematopoyético y tejido graso conservada.

FICHA NUMERO 37.- RATA NUMERO 37.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 290 gramos.

ANALITICA:

ALB:28; TBIL:1; CA:106; CHOL:80; CPK:257; CREA:5; GLU:145; GGT:13; SGOT:151; SGPT:32; IRON:361; LDH:381; AP:284; PO4:47; K:39; NA:148; PRO:89; TRIG:131; BUN:20; UA:6; LIT:4; RBC:490; HB:102; HCT:311; MCV:635; MCH:208; MCHC:328; RTW:...; PLT:...; WBC:16; SEG:46; BAND:0; LYMPH:52; MONO:0; EOSIN:2; BASO:0; OTROS:0; CORT:55; T3:57; T4:17; T4L:165; TSI:0; ALD:279; INS:2.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y bazo de menor tamaño de lo habitual. Estómago con menor grosor de pliegues. Intestino delgado con menor grosor de la pared.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2235; HIP:22; GLL1:224; GLL2:297; GLS:1190; TIR1:23; TIR2:...; TIM:158; TRP:5591; COR:985; EST:1405; BAZ:335; HIG:8919; PAN:747; CAS1:41; CAS2:32; RIN1:780; RIN2:806; UTV:834; OVA1:52; OVA2:48; FEM:956.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad. Se observó una glándula paratiroidea exclusiva para cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Discreto descenso del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con dos focos aislados de edema agudo y refuerzo de los tabiques interalveolares. Disminución moderada de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, reverstida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Congestión de la pulpa roja y atrofia moderada del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas

presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-*INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.*

-OVARIOS: Descenso del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea sin alteraciones valorables.

FICHA NUMERO 38.- RATA NUMERO 38.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 350 gramos.

ANALITICA:

ALB:36; TBIL:1; CA:107; CHOL:126; CPK:469; CREA:6; GLU:143; GGT:9; SGOT:168; SGPT:32; IRON:292; LDH:575; AP:144; PO4:35; K:48; NA:141; PRO:92; TRIG:163; BUN:21; UA:12; LIT:3; RBC:756; HB:379; HCT:633; MCV:633; MCH:202; MCHC:319; RTW:...; PLT:765; WBC:33; SEG:60; BAND:0; LYMPH:36; MONO:2; EOSIN:2; BASO:0; OTROS:0; CORT:60; T3:70; T4:13; T4L:232; TSI:9; ALD:257; INS:4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con disminución del grosor de los pliegues y con lesiones verrucosas en zona epidermizada. Intestino delgado con disminución del grosor de la pared. Médula ósea de coloración rojiza con tintes amarillentos.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:...; HIP:...; GLL1:...; GLL2:...; GLS:1722; TIR1:14; TIR2:...; TIM:...; TRP:3627; COR:1003; EST:2473; BAZ:368; HIG:14160; PAN:1073; CAS1:33; CAS2:...; RIN1:1051; RIN2:857; UTV:...; OVA1:38; OVA2:...; FEM:952.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones valorables. Ligera deplección de linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Formaciones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células

de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del espesor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Descenso del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observó la existencia

de fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 39.- RATA NUMERO 39.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 320 gramos.

ANALITICA:

ALB:36; TBIL:1; CA:106; CHOL:118; CPK:240; CREA:7; GLU:142; GGT:8; SGOT:121; SGPT:18; IRON:295; LDH:383; AP:250; PO4:33; K:42; NA:142; PRO:79; TRIG:162; BUN:22; UA:8; LIT:3; RBC:555; HB:123; HCT:380; MCV:685; MCH:222; MCHC:324; RTW:231; PLT:605; WBC:15; SEG:20; BAND:0; LYMPH:76; MONO:4; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:42; T3:45; T4:18; T4L:68; TSI:1; ALD:239; INS:0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con disminución del grosor de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Bazo de menor tamaño de lo habitual. Intestino delgado con grosor de pared disminuido.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2136; HIP:16; GLL1:275; GLL2:286; GLS:977; TIR1:12; TIR2:11; TIM:503; TRP:5428; COR:987; EST:1343; BAZ:422; HIG:9987; PAN:590; CAS1:31; CAS2:29; RIN1:986; RIN2:765; UTV:694; OVA1:31; OVA2:57; FEM:897.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas. Se observó la existencia de una glándula paratiroidea exclusiva por cada lóbulo tiroideo.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con un foco de edema agudo y refuerzo de los tabiques interalveolares. Atrofia moderada de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Formaciones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia moderada del componente linfoide y congestión del la pulpa roja.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones valorables.

FICHA NUMERO 40.- RATA NUMERO 40.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los diez días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 340 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño. Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Intestino grueso con zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2327; HIP:12; GLL1:295; GLL2:211; GLS:958; TIR1:17; TIR2:12;

TIM:376; TRP:8645; COR:1128; EST:1894; BAZ:507; HIG:12213; PAN:...; CAS1:48; CAS2:48; RIN1:1031; RIN2:1090; UTV:860; OVA1:55; OVA2:43; FEM:982.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos aislados de edema agudo. Descenso acusado del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Presntaba congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Presencia de ulceraciones.

-OVARIOS: Con atrofia y disminución muy notoria de la formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observó fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 41.- RATA NUMERO 41.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

Una vez muerta 179 gramos.

ANALITICA:

ALB:39; TBIL:1; CA:98; CHOL:119; CPK:107; CREA:6; GLU:134; GGT:10; SGOT:86; SGPT:43; IRON:309; LDH:252; AP:188; PO4:46; K:35; NA:144; PRO:87; TRIG:91; BUN:25; UA:34; LIT:3; RBC:463; HB:94; HCT:297; MCV:641; MCH:203; MCHC:316; RTW:...; PLT:...; WBC:19; SEG:40; BAND:O; LYMPH:60; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:54; T3:44; T4:18; T4L:133; TSI:0; ALD:459; INS:12.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con adelgazamiento de los pliegues y presencia de tres lesiones pseudopapilomatosas en zona epidermizada con unos diámetros mayores de 0.3, 0.5 y 0.6 cm. respectivamente. Bazo

de menor tamaño. Intestino delgado con menor grosor de pared.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1967; HIP:14; GLL1:204; GLL2:156; GLS:867; TIR1:12; TIR2:9; TIM:206; TRP:3006; COR:968; EST:1246; BAZ:226; HIG:7230; PAN:398; CAS1:29; CAS2:62; RIN1:457; RIN2:503; UTV:687; OVA1:21; OVA2:36; FEM:687.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Disminución de los nódulos linfoides

en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Formaciones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Moderada deplección linfocitaria. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas

glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Descenso acusado del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones valorables.

FICHA NUMERO 42.- RATA NUMERO 42.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los nueve días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 187 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con adelgazamiento de los pliegues y presencia de dos lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Intestino delgado

con adelgazamiento de pared. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1974; HIP:16; GLL1:192; GLL2:182; GLS:622; TIR1:7; TIR2:8; TIM:298; TRP:1986; COR:1002; EST:2137; BAZ:302; HIG:5642; PAN:409; CAS1:; CAS2:32; RIN1:45; RIN2:588; UTV:722; OVA1:18; OVA2:27; FEM:628.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis, ni infiltrado inflamatorio. El patrón de distribución linfocitario estaba conservado.

-PULMON Y TRAQUEA: Focos aislados de edema agudo y congestión a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Atrofia de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas, hiperqueratósicas, que engloban pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Están formadas por la mucosa del epitelio superficial y por la lámina propia, pero no por proyecciones de la muscularis mucosa. Están situadas en la zona de revestimiento epidermoide y no afectan a la zona distal gástrica revestida de mucosa secretora.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose *infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células* de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Ligera deplección linfocitaria. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas

glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Sin alteraciones histológicas. Los cuerpos lúteos y formaciones foliculares múltiples presentaron aspecto normal. No se observaron interferencias en la formación de folículos.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observó la existencia de fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 43.- RATA NUMERO 43.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 14 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 199 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y timo más pequeños de lo habitual. Pulmones de aspecto atigrado. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y dos lesiones de aspecto papilomatoso, en zona epidermizada, pseudoulceradas en su centro con unos diámetros mayores de 0.4 y 0.7 cm. respectivamente. Bazo de menor tamaño, coloración herrumbrosa y retracción capsular. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Lesiones hemorrágicas en intestino delgado. Médula ósea de color amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2106; HIP:9; GLL1:214; GLL2:171; GLS:980; TIR1:16; TIR2:14; TIM:206; TRP:2286; COR:986; EST:1420; BAZ:279; HIG:4999; PAN:724; CAS1:35; CAS2:51; RIN1:476; RIN2:615; UTV:635; OVA1:31; OVA2:39; FEM:763.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo

mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminución del contenido de coloide y descenso de la celularidad.

TORAX:

-TIMO: Atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos de edema agudo que ocupan gran parte del parénquima. Desaparición del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Existen dos lesiones hiperqueratósicas y papilomatosas, situadas en la zona epidermizada de estómago proximal. Están formadas por proyecciones del revestimuento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial (no por la muscularis mucosae).

-HIGADO: Con congestión vascular. Especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Depiección total del componente linfoide y presencia de abundantes macrófagos cargados de hemosiderina.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Presencia de ulceraciones hemorrágicas.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran atrofia del estroma específico y disminución muy notoria del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 44.- RATA NUMERO 44.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 230 gramos.

ANALITICA:

ALB:40; TBIL:1; CA:101; CHOL:87; CPK:90; CREA:6; GLU:159; GGT:16; SGOT:115; SGPT:10; IRON:333; LDH:167; AP:263; PO4:34; K:39; NA:141; PRO:80; TRIG:113; BUN:21; UA:8; LIT:3; RBC:484; HB:100; HCT:309; MCV:638; MCH:207; MCHC:324; RTW:...; PLT:...; WBC:17; SEG:44; BAND:0; LYMPH:54; MONO:2; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:46; T3:49; T4:17; T4L:137; TSI:0; ALD:203; INS:6.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de pliegues en el primero y de la pared en el segundo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1728; HIP:15; GLL1:187; GLL2:165; GLS:1006; TIR1:11; TIR2:10; TIM:197; TRP:2544; COR:1136; EST:1268; BAZ:265; HIG:6360; PAN:862; CAS1:47; CAS2:66; RIN1:503; RIN2:562; UTV:688; OVA1:24; OVA2:37; FEM:862.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Discreto descenso del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con un foco pequeño y aislado de edema agudo y congestión a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Ligera disminución de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: No se presentó deplección linfocitaria valorable.

Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Descenso del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones valorables.

FICHA NUMERO 45.- RATA NUMERO 45.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 240 gramos.

ANALITICA:

ALB:42; TBIL:1; CA:106; CHOL:120; CPK:181; CREA:6; GLU:128; GGT:7; SGOT:172; SGPT:55; IRON:270; LDH:435; AP:325; PO4:53; K:46; NA:141; PRO:69; TRIG:321; BUN:21; UA:6; LIT:3; RBC:530; HB:104; HCT:319; MCV:602; MCH:196; MCHC:326; RTW:...; PLT:...; WBC:21; SEG:58; BAND:0; LYMPH:38; MONO:2; EOSIN:2; BASO:0; OTROS:0; CORT:42; T3:55; T4:14; T4L:160; TSI:5; ALD:309; INS:15.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Bazo de menor tamaño de lo habitual. Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de pliegues en el primer caso y de la pared en el segundo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2015; HIP:19; GLL1:206; GLL2:192; GLS:1068; TIR1:16; TIR2:14; TIM:248; TRP:3059; COR:1202; EST:1190; BAZ:435; HIG:7956; PAN:746; CAS1:36; CAS2:41; RIN1:529; RIN2:622; UTV:827; OVA1:30; OVA2:19; FEM:912.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Se conservaban los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano

pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Sin alteraciones histológicas. Los cuerpos lúteos y formaciones foliculares múltiples presentaron aspecto normal. No se observaron interferencias en la formación de folículos.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones.

FICHA NUMERO 46.- RATA NUMERO 46.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 195 gramos.

ANALITICA:

ALB:38; TBIL:1; CA:107; CHOL:112; CPK:74; CREA:5; GLU:154; GGT:8; SGOT:133; SGPT:44; IRON:210; LDH:272; AP:168; PO4:37; K:39; NA:141; PRO:71; TRIG:307; BUN:21; UA:8; LIT:4; RBC:569; HB:118; HCT:306; MCV:585; MCH:187; MCHC:329; RTW:...; PLT:...; WBC:18; SEG:36; BAND:0; LYMPH:64; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:51; T3:42; T4:17; T4L:150; TSI:0; ALD:303; INS:8.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de pliegues en el primer caso y de la pared en el segundo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2079; HIP:21; GLL1:218; GLL2:258; GLS:954; TIR1:14; TIR2:9; TIM:236; TRP:2468; COR:960; EST:1296; BAZ:512; HIG:9327; PAN:781; CAS1:41; CAS2:57; RIN1:514; RIN2:506; UTV:763; OVA1:19; OVA2:24; FEM:615.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos pequeños y aislados de edema agudo y refuerzo de los tabiques interalveolares. Discreta disminución de los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución de la altura de las intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Sin alteraciones histológicas. Los cuerpos lúteos y formaciones foliculares múltiples presentaron aspecto normal. No se observaron interferencias en la formación de folículos.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones.

FICHA NUMERO 47.- RATA NUMERO 47.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta a los 9 días postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 230 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Disminución del espesor de los pliegues gástricos. Bazo de menor tamaño. Intestino delgado de pared adelgazada. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1993; HIP:10; GLL1:263; GLL2:179; GLS:1099; TIR1:18;

TIR2:13; TIM:199; TRP:8686; COR:802; EST:1725; BAZ:191; HIG:8762; PAN:672; CAS1:50; CAS2:35; RIN1:612; RIN2:525; UTV:862; OVA1:22; OVA2:29; FEM:713.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis, ni infiltrado inflamatorio. El patrón de distribución linfocitario estaba conservado.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos aislados de edema agudo. Atrofia ligera del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Sin alteraciones histológicas. Los cuerpos lúteos y formaciones foliculares múltiples presentaron aspecto normal.

No se observaron interferencias en la formación de folículos.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 48.- RATA NUMERO 48.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL:

En el momento del sacrificio 210 gramos.

ANALITICA:

ALB:36; TBIL:1; CA:106; CHOL:76; CPK:482; CREA:5; GLU:161; GGT:15; SGOT:146; SGPT:35; IRON:270; LDH:233; AP:176; PO4:33; K:40; NA:143; PRO:67; TRIG:262; BUN:26; UA:12; LIT:4; RBC:482; HB:124; HCT:323; MCV:618; MCH:209; MCHC:318; RTW:...; PLT:...; WBC:20; SEG:34; BAND:0; LYMPH:66; MONO:0; EOSIN:0; BASO:0; OTROS:0; CORT:78; T3:51; T4:13; T4L:206; TSI:2; ALD:186; INS:8.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de los pliegues en el primer caso y de la pared en el segundo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:2167; HIP:17; GLL1:227; GLL2:240; GLS:1000; TIR1:8; TIR2:9; TIM:163; TRP:3091; COR:859; EST:2906; BAZ:286; HIG:10026; PAN:672; CAS1:47; CAS2:43; RIN1:575; RIN2:615; UTV:618; OVA1:31; OVA2:27; FEM:765.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis, ni infiltrado inflamatorio. El patrón de distribución linfocitario estaba conservado.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Se conservaban los nódulos linfoides en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución de la altura de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Descenso del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones.

FICHA NUMERO 49.- RATA NUMERO 49.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta el día 10 postirradiación.

PESO TOTAL:

Post mortem 197 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo de menor tamaño de lo habitual. Pulmones de aspecto

atigrado. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y presencia de lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Bazo de menor tamaño, retracción capsular y coloración herrumbrosa. Intestino delgado con zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC:1669; HIP:19; GLL1:187; GLL2:195; GLS:856; TIR1:9; TIR2:12; TIM:243; TRP:3812; COR:978; EST:2315; BAZ:361; HIG:9812; PAN:738; CAS1:35; CAS2:50; RIN1:486; RIN2:498; UTV:937; OVA1:18; OVA2:50; FEM:646.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Sin alteraciones histológicas valorables. No se apreció infiltrado inflamatorio, fibrosis, ni

alteraciones displásicas o anaplásicas.

TORAX:

-TIMO: Atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos de edema agudo que ocupan gran parte del parénquima. Atrofia muy intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas e hiperqueratósicas, situadas en la zona epidermizada de estómago proximal. Están formadas por proyecciones del revestimuento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial (no por la muscularis mucosae).

-HIGADO: Con congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide. Presencia de muchos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas

glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Existencia de ulceraciones y hemorragias puntiformes en la mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y disminución del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 50.- RATA NUMERO 50.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 8 postirradiación.

PESO TOTAL:

Una vez muerta 206 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y timo de menor tamaño de la habitual. Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de los pliegues en el primer caso y de la pared en al segundo. Intestino grueso con zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-*PESOS DE ORGANOS EN MGR.*:

ENC:2206; HIP:16; GLL1:201; GLL2:130; GLS:750; TIR1:11; TIR2:13; TIM:190; TRP:8422; COR:1002; EST:1237; BAZ:278; HIG:9633; PAN:812; CAS1:35; CAS2:37; RIN1:512; RIN2:577; UTV:618; OVA1:19; OVA2:41; FEM:789.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Disminución del contenido de coloide y celularidad aparentemente de menor tamaño de lo habitual.

TORAX:

-TIMO: Atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos aislados de edema agudo. Atrofia intensa del componente linfoide en la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Con congestión vascular.

-BAZO: Se presentó deplección ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. Las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas

glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Se observan varias zonas hemorrágicas.

-OVARIOS: Sin alteraciones histológicas. Los cuerpos lúteos y formaciones foliculares múltiples presentaron aspecto normal. No se observaron interferencias en la formación de folículos.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido adiposo maduro. No se observa fibrosis reactiva.

9.4.-FICHAS DE LA SERIE DE RATAS SOMETIDAS A ICT CON 912 cGy PREVIA ADMINISTRACION DE LITIO INTRAPERITONEAL.

FICHA NUMERO 1. RATA NUMERO 1.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 120 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides más pequeño de lo habitual. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con lesiones pseudoulceradas de aspecto hiperqueratósico. Bazo atrófico con cápsula arrugada. Hígado de aspecto congestivo. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con pared adelgazada.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1883; HIP: 8; GLL1: 143; GLL2: 131; GLS: 646; TIR1: 2; TIR2: 3; TIM: ...; TRP: 3626; COR: 1000; EST: 2232; BAZ: 456; HIG: 5319; PAN: 398; CAS1: 54; CAS2: 41; RIN1: 696; RIN2: 597; UTV: 666; OVA1: ...; OVA2: ...; FEM: 811.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal

con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide. En otras áreas el epitelio tiene forma cubiforme baja. Algunas áreas muestran folículos con coloide. Epitelio más bajo de lo habitual.

TORAX:

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparecía con áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y de enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Estómago con lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están centradas por lámina propia y

revestidas por epitelio plano queratósico. En la lámina propia de mucosa y en la submucosa gástricas, donde es habitual encontrar infiltrado linfoide, no se aprecia en absoluto.

-HIGADO: Hígado con congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y mediana difusa y de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades. Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Endometrio y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No hay reacción fibrosa.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 2. RATA NUMERO 2.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al finalizar el período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 215 gramos.

ANALITICA:

ALB: 35; TBIL: 1; CA: 109; CHOL: 74; CPK: 441; CREA: 7; GLU: 168; GGT: 11; SGOT: 87; SGPT: 63; IRON: 320; LDH: 1221; AP: 198; PO4: 50; K: 39; NA: 142; PRO: 67; TRIG: 75; BUN: 28; UA: 11; LIT: 3; RBC: 521; HB: 123; HCT: 363; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 34; SEG: 48; BAND: 0; LYMPH: 52; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS:0; 0; CORT: 60; T3: 38; T4: 7; T4L: 115; TSI: 3; ALD: 254; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándula lacrimal congestiva. Pulmones "atigrados" y de aspecto congestivo, con superficie pleural arrugada. Estómago con lesiones excrecentes, verrucosas. Bazo más pequeño de lo habitual. Hígado congestivo. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios reducidos de tamaño.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2404; HIP: 14; GLL1: 220; GLL2: 164; GLS: 658; TIR1: 2; TIR2: 4; TIM: 197; TRP: 2294; COR: 1083; EST: 986; BAZ: 121; HIG: 6521; PAN: 468; CAS1: 42; CAS2: 31; RIN1: 548; RIN2: 596; UTV: 734; OVA1: 31; OVA2: 40; FEM: 720.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con abundantes folículos tiroideos vacios de contenido de coloide y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado.

TORAX:

-TIMO: Presenta atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Pequeños y aislados focos de edema

agudo. Disminución del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de lesiones hipertróficas, papilomatosas e hiperqueratósicas que afectan a la zona proximal y que se interrumpen al llegar a la zona glandular distal del estómago. Son lesiones en coliflor centradas por ejes de lámina propia y revestidas de epitelio plano queratinizado. Disminución del infiltrado linfoide de la lámina propia de mucosa y submucosa.

-HIGADO: Muestra congestión vascular especialmente sinusoidal y de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Con disminución del componente linfoide. Presencia de histiocitos siderófagos en mayor cantidad que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con evidente disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con muy ligera deplección de tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No existe reacción fibrosa.

FICHA NUMERO 3. RATA NUMERO 3.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 210 gramos.

ANALITICA:

ALB: 37; TBIL: 1; CA: 104; CHOL: 78; CPK: 356; CREA: 6; GLU: 176; GGT: 15; SGOT: 95; SGPT: 25; IRON: 323; LDH: 324; AP: 295; PO4: 36; K: 42; NA: 138; PRO: 67; TRIG: 40; BUN: 16; UA: 9; LIT:

3; RBC: 432; HB: 129; HCT: 309; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 25; SEG: 14; BAND: 0; LYMPH: 84; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 60; T3: 39; T4: 8; T4L: 167; TSI: 3; ALD: 361; INS: 2.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides hipotrófico. Estómago con disminución del grosor de los pliegues. Bazo más pequeño. Riñón con mala diferenciación corticomedular. Ovarios reducidos de tamaño. Intestino delgado con adelgazamiento de mucosa.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2525; HIP: 11; GLL1: 131; GLL2: 200; GLS: 373; TIR1: 3; TIR2: 9; TIM: 136; TRP: 2274; COR: 1039; EST: 1518; BAZ: 229; HIG: 5646; PAN: 443; CAS1: 59; CAS2: 64; RIN1: 676; RIN2: 653; UTV: 711; OVA1: 86; OVA2: 99; FEM: 724.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con abundantes folículos tiroideos vacíos de coloide y tiroicitos de aspecto cúbico aplanado o bajo.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con algún grado de fibrosis de los tabiques intraalveolares y focos de posible atelectasia. *Posibles focos de enfisema compensador. Aislados focos de edema* agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal. Asimismo se apreció disminución en el grosor de los pliegues gástricos.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Con deplección del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas

presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó *infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones* vasculares.

-RIÑON: Congestivos.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas y con ligera vacuolización citoplasmática.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-*INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.*

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:
-HUESO: Relación entre el tejido hematopoyético medular y grasa conservada.

FICHA NUMERO 4. RATA NUMERO 4.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 215 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Ojos sin alteraciones valorables. Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con lesiones pseudoulceradas en su centro, de bordes sobreelevados y de aspecto hiperqueratósico. Bazo atrófico. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con mucosa adelgazada. Intestino grueso con lesiones hemorrágicas.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2275; HIP: 21; GLL1: 217; GLL2: 238; GLS: 928; TIR1: 5; TIR2: 4; TIM: 277; TRP: 2360; COR: 1254; EST: 1792; BAZ: 398; HIG: 7650; PAN: 456; CAS1: 41; CAS2:...; RIN1: 596; RIN2: 644; UTV: 650; OVA1: 51; OVA2: 78; FEM: 717.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-*TIROIDES Y PARATIROIDES: El tiroides presenta folículos* tiroideos generalmente vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular y a nivel de paratiroides parece producirse algún infiltrado fibroso intersticial.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece con áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas que no afectan a la zona glandular distal. Afectan a la zona proximal gástrica cuyo revestimiento es de epitelio plano, pluriestratificado queratósico. Erosiones sin reacción inflamatoria o con muy poca. En la lámina propia de de

la mucosa y en la submucosa gástricas, donde es habitual encontrar infiltrado linfoide, no se aprecia en absoluto.

-HIGADO: Muestra congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales. Congestivo. Lesiones hemorrágicas puntiformes en la mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo. Lesiones hemorrágicas puntiformes.

-OVARIOS: Con gran atrofia que afecta al número de folículos y su tamaño, así como al estroma específico del órgano.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No hay fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 5. RATA NUMERO 5.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 12 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 185 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Hipófisis de aspecto atrófico. Glándula lacrimal congestiva. Tiroides hipotrófico. Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto ennegrecido. Estómago con pliegues adelgazados. Lesión erosiva con un punteado hemorrágico de la mucosa. Bazo atrófico. Hígado de aspecto congestivo. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con mucosa adelgazada. Intestino grueso con lesiones hemorrágicas.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2047; HIP: 8; GLL1: 175; GLL2: 188; GLS: 923; TIR1: 6; TIR2: 5; TIM: 128; TRP: 3725; COR: 990; EST: 1888; BAZ: 385; HIG: 5515; PAN: 476; CAS1: 28; CAS2: 28; RIN1: 440; RIN2: 547; UTV: 448; OVA1: 23; OVA2: 27; FEM: 721.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide. En otras áreas el epitelio tiene forma cubiforme, baja. Algunas zonas muestran folículos muy conservados y con coloide. El epitelio más bajo de lo habitual.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece con áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con erosiones superficiales de la mucosa.

-HIGADO: Con congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y mediana difusa y de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades. Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Con áreas de hemorragia en mucosa.

-OVARIOS: Con gran atrofia que afecta al número y tamaño de las

formaciones foliculares y al estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por grasa. No hay fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 6. RATA NUMERO 6.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 150 gramos.

ANALITICA:

ALB: 34; TBIL: 1; CA: 104; CHOL: 74; CPK: 134; CREA: 9; GLU: 171; GGT: 10; SGOT: 86; SGPT: 28; IRON: 344; LDH: 1910; AP: 117; PO4: 57; K: 32; NA: 147; PRO: 50; TRIG: 116; BUN: 23; UA: 10; LIT: 2; RBC: 660; HB: 112; HCT: 311; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 30; SEG: 16; BAND: 0; LYMPH: 84; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 70; T3: 43; T4: 9; T4L: 156; TSI: 2; ALD: 196; INS: 6.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándula lacrimal de aspecto congestivo. No se identifica timo. Estómago con lesiones papilomatosas excrecentes. Bazo más pequeño de lo habitual. Páncreas disminuido de tamaño. Riñón con mala diferenciación corticomedular. Ovarios disminuidos de tamaño. *Intestino delgado con hemorragia en mucosa.*

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2009; HIP: 10; GLL1: 196; GLL2: 126; GLS: 833; TIR1: 7; TIR2: 4; TIM: 189; TRP: 2010; COR: 753; EST: 1445; BAZ: 147; HIG: 4032; PAN: 212; CAS1: 36; CAS2: 42; RIN1: 378; RIN2: 446; UTV: 381; OVA1: 42; OVA2: 29; FEM: 685.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos tiroideos vacios de contenido y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular.

TORAX:

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos de edema agudo. Fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Deplección linfoide de la submucosa bronquial. Se observan áreas de enfisema compensador.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con formaciones hipertróficas e hiperqueratósicas formadas por epitelio superficial, mucosa y lámina propia pero no por la muscularis mucosa que no se altera, que se interrumpen al llegar a la zona gástrica distal revestida de mucosa secretora, de células cilíndricas.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Con disminución del componente linfoide y presencia de algún histiocito siderófago.

-PANCREAS: Con alteraciones postmortem.

-RIÑON: Congestivos.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas

glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales. Hemorragias puntiformes en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Atróficos, con disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico del órgano.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Endometrio y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con ligera deplección del tejido hematopoyético. No hay fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 7. RATA NUMERO 7.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 185 gramos.

ANALITICA:

ALB: 29; TBIL: 1; CA: 96; CHOL: 69; CPK: 206; CREA: 5; GLU:152; GGT: 19; SGOT: 97; SGPT: 54; IRON: 167; LDH: 760; AP: 266; PO4: 66; K: 50; NA: 139; PRO: 62; TRIG: 83; BUN: 38; UA: 9; LIT: 4; RBC: 486; HB: 117; HCT: 345; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 19; SEG: 32; BAND: 0; LYMPH: 64; MONO: 4; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 56; T3: 30; T4: 6; T4L: 136; TSI: 5; ALD: 215; INS: 5.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándulas lacrimales congestivas. Pulmones de aspecto congestivo. Estómago con disminución del espesor de los pliegues. Bazo de menor tamaño de lo habitual. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios disminuidos de tamaño. Médula ósea de color rojo amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1726; HIP: 5; GLL1: 118; GLL2: 110; GLS: 720; TIR1: 8; TIR2: 2; TIM: 203; TRP: 3914; COR: 726; EST: 1721; BAZ: 117; HIG: 4204; PAN: 117; CAS1: 42; CAS2: 51; RIN1: 500; RIN2: 526; UTV: 325; OVA1: 35; OVA2: 23; FEM: 653.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con folículos tiroideos vacios de contenido coliode y con tirocitos de aspecto cúbico aplanado.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis ni infiltrado inflamatorio. Conservación del patrón de distribución linfocitario.

-PULMON Y TRAQUEA: En pulmones se observan focos de atelectasia y enfisema discretos. Ligero grado de fibrosis en los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Disminución del grosor de los pliegues gástricos. Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Con congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Con atrofia moderada del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivos.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico del órgano.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro.

FICHA NUMERO 8. RATA NUMERO 8.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 210 gramos.

ANALITICA:

ALB: 33; TBIL: 1; CA: 101; CHOL: 109; CPK: 535; CREA: 9; GLU: 165; GGT: 10; SGOT: 106; SGPT: 62; IRON: 202; LDH: 954; AP: 306; PO4: 53; K: 37; NA: 146; PRO: 59; TRIG: 65; BUN: 69; UA: 17; LIT: 2; RBC: 360; HB: 109; HCT:326; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 17; SEG: 29; BAND: 0; LYMPH: 69; MONO: 0; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 62; T3: 32; T4: 6; T4L: 102; TSI: 5; ALD: 168; INS: 2.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides hipotrófico. Pulmones de aspecto congestivo. Estómago con disminución del grosor de los pliegues gástricos. Bazo más pequeño. Riñón izquierdo con criptas en la superficie . Ovarios reducidos de tamaño. Médula ósea de color rojo amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2190; HIP: 8; GLL1: 167; GLL2: 172; GLS: 8; TIR1: 2; TIR2: 5; TIM: 184; TRP: 3817; COR: 915; EST: 1415; BAZ: 454; HIG: 5301; PAN: 532; CAS1: 40; CAS2: 37; RIN1: 542; RIN2: 488; UTV: 419; OVA1: 46; OVA2: 52; FEM: 744.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: El tiroides presenta bastantes folículos tiroideos vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular.

TORAX:

-TIMO: Discreta atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo. Se observa una disminución muy acusada del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Disminución del grosor de los pliegues gástricos. Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano

pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Con congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Disminución del componente linfoide. Existía mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Atróficos con gran disminución de las formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con moderada deplección de tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No hay fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 9. RATA NUMERO 9.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 15 postrradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 220 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides más pequeño de lo habitual. Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con disminución del grosor de pared y con lesiones erosivas y punteado hemorrágico. Bazo empequeñecido. Hígado de aspecto congestivo. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con hemorrágias. Intestino grueso de aspecto congestivo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2444; HIP: 11; GLL1: 157; GLL2: 152; GLS: 786; TIR1: 5; TIR2: 9; TIM: 247; TRP: 3224; COR: 1055; EST: 1764; BAZ: 184; HIG: 7970; PAN: 678; CAS1: 47; CAS2:...; RIN1: 551; RIN2: 518; UTV: 664; OVA1: 58; OVA2: 72; FEM: 704.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con folículos tiroideos generalmente vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular. A nivel de paratiroides se produce algún infiltrado y fibrosis intersticial.

TORAX:

-TIMO: Atrofia muy importante del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece con áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de erosiones superficiales en la mucosa.

-HIGADO: Con éstasis vascular, amplia necrosis de coagulación postmortem y esteatosis a gota pequeña y mediana.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivos.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades. Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 10.RATA NUMERO 10.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 15 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 135 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides hipotrófico. Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con lesiones erosivas de aspecto hiperqueratósico. Bazo atrófico. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con mucosa adelgazada.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2117; HIP: 13; GLL1: 148; GLL2: 170; GLS: 923; TIR1: 5;

TIR2: 9; TIM: 485; TRP: 2951; COR: 863; EST: 1012; BAZ: 211; HIG: 4965; PAN: 432; CAS1: 40; CAS2: 39; RIN1: 542; RIN2: 568; UTV: 489; OVA1: 17; OVA2: 20; FEM: 729.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide. En otras áreas el epitelio tiene forma cubiforme bajo. Existen áreas donde los folículos tiroideos conservan el coloide.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de

la submucosa bronquial. El bronquio presenta áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de erosiones superficiales.

-HIGADO: Con congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y mediana difusa.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales. Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Con áreas de hemorragia en mucosa.

-OVARIOS: Con gran atrofia, tanto del componente de formaciones foliculares como del estroma específico del órgano.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se presenta fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 11. RATA NUMERO 11.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 210 gramos.

ANALITICA:

ALB: 35; TBIL: 1; CA: 99; CHOL: 95; CPK: 478; CREA: 6; GLU: 186; GGT: 13; SGOT: 89; SGPT: 20; IRON: 346; LDH: 865; AP: 254; PO4: 61; K: 43; NA: 146; PRO: 58; TRIG: 57; BUN: 36; UA: 11; LIT: 2; RBC: 598; HB: 131; HCT: 350; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 36; SEG: 31; BAND: 0; LYMPH: 68; MONO: 0; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 62; T3: 37; T4: 7; T4L: 137; TSI: 2; ALD: 262; INS: 4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándulas lacrimales congestivas. En estómago existe una lesión erosiva de 0,3 cm. y un punteado hemorrágico en mucosa. Páncreas disminuido de tamaño. Ovarios reducidos de tamaño.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1924; HIP: 14; GLL1: 146; GLL2: 158; GLS: 807; TIR1: 6; TIR2: 7; TIM: 148; TRP: 2765; COR: 946; EST: 1428; BAZ: 231; HIG: 6085; PAN: 276; CAS1: 42; CAS2: 39; RIN1: 568; RIN2: 639; UTV: 800; OVA1: 41; OVA2: 47; FEM: 655.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: En tiroides se observan bastantes folículos tiroideos vacios de contenido coloide. Se observa así

mismo cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia moderada del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con algunos focos de atelectasia y enfisema discreto. Ligero grado de fibrosis de los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Destaca la presencia de una erosión que no pasa de la muscularis mucosae. Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: No se presentó deplección linfocitaria valorable. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones

vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y discreta atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: En médula ósea se observaba una relación entre tejido hematopoyético y tejido graso mantenida. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 12. RATA NUMERO 12.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 200 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides hipotrófico. Timo muy disminuido de tamaño. Estómago con lesiones de aspecto hiperqueratósico, con erosiones en su centro. Hígado de aspecto congestivo. Bazo atrófico. Riñon con mala diferenciación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con mucosa adelgazada. Intestino grueso de aspecto congestivo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1868; HIP: 8; GLL1: 171; GLL2: 173; GLS: 396; TIR1: 4; TIR2: 2; TIM: 181; TRP: 2971; COR: 1455; EST: 1428; BAZ: 305; HIG: 5630; PAN: 489; CAS1: 53; CAS2: 31; RIN1: 614; RIN2:...; UTV: 581; OVA1: 45; OVA2: 48; FEM: 873.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se

observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces foliculares que deberían estar ocupadas por coloide.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis ni infiltrado inflamatorio. Conservación del patrón de distribución linfocitario.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Depleccion masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de lesiones papilomatosas, excrecentes, hiperqueratósicas que afectan unicamente a la zona proximal de revestimiento epidermoide del estómago.

-HIGADO: Congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y mediana difusa.

-BAZO: Con depleccion total de componente linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó

infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamaatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades. Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 13. RATA NUMERO 13.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post *mortem* 220 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con lesiones pseudoulceradas de aspecto hiperqueratósico. Bazo atrófico. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con mucosa adelgazada. Intestino grueso de aspecto congestivo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2068; HIP: 14; GLL1: 57; GLL2: 204; GLS: 425; TIR1: 6; TIR2: 3; TIM: 223; TRP: 2216; COR: 1004; EST: 1527; BAZ: 592; HIG: 7815; PAN: 565; CAS1: 64; CAS2: 34; RIN1: 678; RIN2: 655; UTV: 725; OVA1: 56; OVA2: 32; FEM: 895.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con epitelio más bajo de lo habitual, con numerosos macrófagos y con pérdida de gran parte del coloide.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Presencia de abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio muestra áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con lesiones papilomatosas, hipertróficas, excrecentes, del epitelio plano conteniendo pseudoquistes con conteido queratinoso ó exudativo. Afectan a la zona epidermizada o proximal de la mucosa gástrica y que se componen de ejes de lámina propia y revestimiento hiperqueratósico. No afectan a la muscularis mucosa.

-HIGADO: Presenta congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de

numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo. Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observan signos de fibrosis.

FICHA NUMERO 14. RATA NUMERO 14.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 230 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides de menor tamaño de lo habitual. Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con pliegues adelgazados y varias erosiones de hasta 0.2 cm. de diámetro. Hígado de aspecto congestivo. Bazo atrófico. Páncreas más friable de lo normal. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con lesiones hemorrágicas. Intestino grueso de aspecto congestivo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1902; HIP: 15; GLL1: 140; GLL2: 185; GLS: 781; TIR1: 5; TIR2: 4; TIM: 327; TRP: 2906; COR: 1124; EST: 1704; BAZ: 448; HIG: 7061; PAN: 501; CAS1: 47; CAS2: 50; RIN1: 658; RIN2: 605; UTV: 798; OVA1: 42; OVA2: 43; FEM: 799.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: En el tiroides destaca la ausencia de contenido coloide en la mayor parte de los folículos. Además los tirocitos presentan una forma cúbica baja.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis interticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en algunas áreas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con erosiones que alcanzan solo hasta la muscularis mucosae.

-HIGADO: Con congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y

mediana, difusa y de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades y presencia de hemorragias en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Con áreas de hemorragia en mucosa.

-OVARIOS: Con gran atrofia del componente estromal específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por

tejido graso maduro. No se aprecian signos de fibrosis.

FICHA NUMERO 15. RATA NUMERO 15.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 225 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Al morir, este animal fué devorado parcialmente por sus congéneres, faltándole parcialmente el encéfalo, la hipófisis y los ojos, parte de ambas glándulas lacrimales y salivares. Asimismo, el tiroides y el timo. Se incluyen pesos de los fragmentos que fué posible identificar y disecar. Pulmones muy friables. Corazón de aspecto necrótico. Estómago con dos lesiones de aspecto hiperqueratósico. Bazo de aspecto atrófico y más friable de lo habitual. Hígado de aspecto necrótico. Páncreas más friable de lo habitual. Riñónes muy friables. Médula ósea de color grisaceo. Intestino de aspecto muy adelgazado y necrótico.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1546; HIP: 2; GLL1: 63; GLL2: 42; GLS: 248; TIR1:...; TIR2:...; TIM:...; TRP: 2192; COR: 946; EST: 1383; BAZ: 119; HIG: 6061; PAN: 187; CAS1: 48; CAS2: 42; RIN1: 569; RIN2: 513; UTV: 600; OVA1: 61; OVA2: 42; FEM: 704.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

TORAX:

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide peribronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en varias zonas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Con necrosis postmortem.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con adelgazamiento de la pared y lesión excrecente, de 0.3 cm. de diámetro máximo, hiperqueratósica, en zona de revestimiento epidermoide.

-HIGADO: Con necrosis postmortem.

-BAZO: Con necrosis postmortem.

-PANCREAS: Con necrosis postmortem.

-RIÑON: Con necrosis postmortem.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Con necrosis postmortem.

-INTESTINO DELGADO: Con hemorragias y de aspecto necrótico.

-INTESTINO GRUESO: Necrótico.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No hay fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 16. RATA NUMERO 16.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 215 gramos.

ANALITICA:

ALB: 31; TBIL: 1; CA: 93; CHOL: 78; CPK: 586; CREA: 4; GLU: 169; GGT: 18; SGOT: 97; SGPT: 46; IRON: 265; LDH: 917; AP: 202; PO4: 68; K: 52; NA: 138; PRO: 61; TRIG: 46; BUN: 43; UA: 23; LIT: 1; RBC: 547; HB: 143; HCT: 349; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 45; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 74; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 73; T3: 40; T4: 8; T4L: 100; TSI: 4; ALD: 219; INS: 10.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides de aspecto atrófico. Pulmones con aspecto congestivo. Estómago con lesiones verrucosas, excrecentes. Bazo de menor tamaño. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte.

Solo se identifica una suprarrenal (que está ligeramente hipertrofiada), y un ovario de aspecto atrófico.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2111; HIP: 8; GLL1: 157; GLL2: 164; GLS: 849; TIR1: 2; TIR2: 3; TIM: 220; TRP: 4939; COR: 990; EST: 1931; BAZ: 198; HIG: 9309; PAN: 663; CAS1: 52; CAS2:...; RIN1: 645; RIN2: 639; UTV: 350; OVA1: 75; OVA2:...; FEM: 740.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces foliculares que deberían estar ocupadas por coloide. En otras áreas el epitelio es bajo y de forma cubiforme.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo. El tejido linfoide de la submucosa bronquial está muy disminuido.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Se observan lesiones papilomatosas, hipertróficas, excrecentes, del epitelio plano, conteniendo pseudoquistes con contenido queratinoso ó exudativo.

-HIGADO: Con congestión vascular: sinuosidal y de las venas centrolobulillares.

-BAZO: Con disminución del componente linfoide. Se aprecian gran cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con proporción conservada entre tejido hematopoyético y grasa. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 438. RATA NUMERO 17.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período postirradiación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 210 gramos.

ANALITICA:

ALB: 34; TBIL: 1; CA: 95; CHOL: 76; CPK: 395; CREA: 6; GLU: 176; GGT: 9; SGOT: 149; SGPT: 90; IRON: 190; LDH: 1126; AP: 165; PO4: 40; K: 45; NA: 142; PRO: 61; TRIG: 38; BUN: 68; UA: 18; LIT: 4; RBC: 623; HB: 142; HCT: 362; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 40; SEG: 29; BAND: 0; LYMPH: 67; MONO: 0; EOSIN: 4; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 45; T3: 33; T4: 6; T4L: 154; TSI: 3;

ALD: 271; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándulas lacrimales congestivas. No se identifica tiroides. Estómago con lesiones verrucosas que hacen excrecencia sobre la mucosa. Riñones sin alteraciones valorables. Ovarios reducidos de tamaño. Médula ósea de color rojo con tono amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2188; HIP: 8; GLL1: 173; GLL2: 214; GLS: 929; TIR1:...; TIR2:...; TIM: 455; TRP: 3637; COR: 1140; EST: 1259; BAZ: 91; HIG: 4749; PAN: 602; CAS1: 41; CAS2: 43; RIN1: 585; RIN2: 612; UTV: 515; OVA1: 37; OVA2: 55; FEM: 668.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia moderada del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Se aprecia la existencia de focos aislados de atelectasia y enfisema. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Se aprecia la existencia de lesiones papilomatosas, hipertróficas, excrecentes, del epitelio plano, conteniendo pseudoquistes con contenido queratinoso ó exudativo.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: No se presentó deplección linfocitaria valorable. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema,

hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea Con ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 18. RATA NUMERO 18.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período postirradiación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 225 gramos.

ANALITICA:

ALB: 31; TBIL: 1; CA: 88; CHOL: 101; CPK: 413; CREA: 4; GLU:

197; GGT: 10; SGOT: 92; SGPT: 38; IRON: 315; LDH: 920; AP: 347; PO4: 66; K: 50; NA: 145; PRO: 65; TRIG: 97; BUN: 27; UA: 15; LIT: 3; RBC: 539; HB: 143; HCT: 307; MCV:...; MCH:...; MCHC:...; RTW:...; WBC: 49; SEG: 22; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS:0; CORT: 57; T3: 28; T4: 6; T4L: 102; TSI: 3; ALD: 249; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Glándula lacrimal congestiva. En estómago se observan lesiones excrecentes hiperqueratósicas. Bazo de menor tamaño de lo habitual. Páncreas disminuido de tamaño. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios disminuidos de tamaño.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2426; HIP: 25; GLL1: 171; GLL2: 182; GLS: 729; TIR1: 6; TIR2: 2; TIM: 325; TRP: 3950; COR: 934; EST: 1268; BAZ: 312; HIG: 8294; PAN: 258; CAS1: 30; CAS2: 34; RIN1: 604; RIN2: 599; UTV: 793; OVA1: 35; OVA2: 36; FEM: 764.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con bastantes folículos tiroideos vacíos de contenido coloide y con tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: En pulmones se aprecia la existencia de algunos focos de discreta atelectasia y enfisema. Además existe ligero grado de fibrosis de los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Se observa la existencia de lesiones papilomatosas excrecentes del epitelio plano, que contienen pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Con deplección del componente linfoide. Se apreció mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas

presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Atróficos y con disminución considerable del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 19. RATA NUMERO 19.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 210 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con pliegues adelgazados y lesiones erosivas con punteado hemorrágico. Hígado de aspecto congestivo. Bazo atrófico. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con lesiones hemorrágicas. Intestino grueso de aspecto congestivo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1745; HIP: 12; GLL1: 216; GLL2: 189; GLS: 845; TIR1: 5; TIR2: 6; TIM: 282; TRP: 2472; COR: 1193; EST: 1924; BAZ: 253; HIG: 6823; PAN: 728; CAS1: 44; CAS2: 45; RIN1: 566; RIN2: 499; UTV: 646; OVA1: 26; OVA2: 22; FEM: 727.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal

con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: De aspecto congestivo.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando los centros foliculares normalmente ocupados por coloide.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en varias zonas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Se aprecian erosiones.

-HIGADO: Con congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y mediana difusa y de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas

presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivos.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades y presencia de hemorragias.

-INTESTINO GRUESO: Con pared adelgazada y congestivo.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 20. RATA NUMERO 20.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 215 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides pequeño; de aspecto atrófico. Timo muy disminuido de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con lesiones verrucosas de aspecto hiperqueratósico. Bazo atrófico. Páncreas más friable de lo habitual. Riñon con mala delimitación corticomedular al corte. Ovarios muy disminuidos de tamaño. Médula ósea de coloración gris amarillenta. Intestino delgado con lesiones hemorrágicas. Intestino grueso con presencia de hemorragias.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2317; HIP: 9; GLL1: 168; GLL2: 169; GLS: 749; TIR1: 7; TIR2: 6; TIM: 165; TRP: 3527; COR: 1152; EST: 1049; BAZ: 335; HIG: 6077; PAN: 578; CAS1: 37; CAS2: 36; RIN1: 980; RIN2: 616; UTV: 640; OVA1: 49; OVA2: 31; FEM: 765.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal

con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones valorables.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando gran parte de las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en varias zonas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Congestivo.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con varias lesiones excrecentes (papilomatosas) constituidas por proyecciones del epitelio plano que contienen pseudoquistes que a su vez tienen un contenido queratinoso y

exudativo. Estas lesiones están localizadas unicamente en zona epidermizada, no encontrándose en zona de revestimiento glandular que es la zona gástrica distal. En la lámina propia de mucosa y en la submucosa gástricas, donde es habitual encontrar infiltrado linfocitario, no se aprecia en absoluto.

-HIGADO: Con congestión vascular especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Con deplección total del tejido linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales. Además se observan múltiples zonas hemorrágicas puntiformes.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Con gran atrofia.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No hay signos de fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 21. RATA NUMERO 21.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 160 gramos.

ANALITICA:

ALB: 32; TBIL: 1; CA: 95; CHOL: 89; CPK: 322; CREA: 4; GLU: 201; GGT: 11; SGOT: 135; SGPT: 69; IRON: 201; LDH: 865; AP: 189; PO4: 61; K: 43; NA: 145; PRO: 63; TRIG: 49; BUN: 22; UA: 16; LIT: 3; RBC: 679; HB: 141; HCT: 351; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; WBC: 29; SEG: 19; BAND: 0; LYMPH: 79; MONO: 0; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 47; T3: 33; T4: 6; T4L: 95; TSI: 4; ALD: 317; INS: 7.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides más pequeño de lo habitual. Estómago con

adelgazamiento de pliegues. Ovarios disminuidos de tamaño. Médula ósea de color rojizo con tintes amarillentos.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1862; HIP: 16; GLL1: 161; GLL2: 19; GLS: 1076; TIR1: 4; TIR2: 3; TIM: 362; TRP: 2946; COR: 916; EST: 1221; BAZ: 378; HIG: 6520; PAN: 385; CAS1: 37; CAS2: 76; RIN1: 591; RIN2: 562; UTV: 889; OVA1: 39; OVA2: 50; FEM: 749.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-*HIPOFISIS:* Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con muchos folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con algun grado de fibrosis de los tabiques interalveolares y focos de posible atelectasia. Posibles focos de enfisema compensador. Aislados focos de edema agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Atrofia ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades

intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con muy ligera deplección del tejido hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No existe reacción fibrosa.

FICHA NUMERO 22. RATA NUMERO 22.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 280 gramos.

ANALITICA:

ALB: 32; TBIL: 1; CA: 102; CHOL: 84; CPK: 312; CREA: 6; GLU: 186; GGT: 11; SGOT: 112; SGPT: 63; IRON: 320; LDH: 557; AP: 202; PO4: 36; K: 43; NA: 144; PRO: 69; TRIG: 105; BUN: 21; UA: 9;

LIT: 4; RBC: 445; HB: 99; HCT: 303; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 33; SEG: 10; BAND: 0; LYMPH: 86; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 59; T3: 33; T4: 6; T4L: 125; TSI: 4; ALD: 329; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides de menor tamaño. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Higado de aspecto congestivo. Ovarios de menor tamaño.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1786; HIP: 7; GLL1: 193; GLL2: 265; GLS: 45; TIR1: 3; TIR2: 4; TIM: 272; TRP: 2519; COR: 1342; EST: 1328; BAZ: 246; HIG: 5613; PAN: 221; CAS1: 81; CAS2: 75; RIN1: 611; RIN2: 615; UTV: 558; OVA1: 50; OVA2: 57; FEM: 835.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo

mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con muchos folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis ni infiltrado inflamatorio. Conservación del patrón de distribución linfocitario.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas, hipèrqueratósicas con pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Afectan a la zona epidermizada de estómago proximal y están formadas por proyecciones del revestimiento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial, pero no por la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: No se presentó deplección linfocitaria valorable. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas

presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones.

FICHA NUMERO 23. RATA NUMERO 23.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 190 gramos.

ANALITICA:

ALB: 28; TBIL: 1; CA: 99; CHOL: 91; CPK: 223; CREA: 6; GLU: 199; GGT: 14; SGOT: 96; SGPT: 50; IRON: 344; LDH: 1459; AP: 254; PO4: 41; K: 57; NA: 132; PRO: 76; TRIG: 64; BUN: 19; UA: 12; LIT: 4; RBC: 599; HB: 122; HCT: 331; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 22; SEG: 38; BAND: 0; LYMPH: 56; MONO: 2; EOSIN: 4; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 71; T3: 48; T4: 9; T4L: 97; TSI: 2; ALD: 263; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides de menor tamaño de lo habitual. Estómago con adelgazamiento de los pliegues. Ovarios de aspecto atrófico.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2100; HIP: 26; GLL1: 180; GLL2: 176; GLS: 859; TIR1: 5; TIR2: 2; TIM: 196; TRP: 2490; COR: 1089; EST: 1811; BAZ: 252; HIG: 7545; PAN: 668; CAS1: 54; CAS2: 49; RIN1: 685; RIN2: 692; UTV: 670; OVA1: 57; OVA2: 73; FEM: 691.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con muchos folículos vacios y tiroicitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis ni infiltrado inflamatorio. Conservación del patrón de distribución linfocitario.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano

pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Ligera atrofia del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones.

FICHA NUMERO 24. RATA NUMERO 24.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 15 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 175 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios de aspecto atrófico. Pulmones de coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con adelgazamiento de pliegues y punteado hemorrágico. Hígado de aspecto congestivo. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Ambos intestinos de aspecto congestivo. Médula ósea de color amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1833; HIP: 18; GLL1: 215; GLL2: 201; GLS: 777; TIR1: 6; TIR2: 6; TIM: 312; TRP: 2896; COR: 915; EST: 2762; BAZ: 416; HIG: 6406; PAN: 599; CAS1: 46; CAS2: 32; RIN1: 666; RIN2: 782; UTV: 407; OVA1: 27; OVA2: 44; FEM: 723.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con muchos folículos tiroideos vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular . A nivel de paratiroides se produce alguna fibrosis intersticial.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo y deplección muy intensa del componente linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de erosiones superficiales.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Deplección total del componente linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo.

-OVARIOS: Con gran atrofia del estroma específico y de las formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa

periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 25. RATA NUMERO 25.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 220 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios de aspecto atrófico. Hígado e intestino delgado de aspecto congestivo. Pulmones congestivos, con superficie pleural arrugada y con zonas atigradas. Estómago con adelgazamiento de los pliegues. Intestino grueso con zonas hemorrágicas puntiformes. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1746; HIP: 17; GLL1: 206; GLL2: 233; GLS: 983; TIR1: 6; TIR2: 5; TIM: 247; TRP: 7642; COR: 996; EST: 2016; BAZ: 533; HIG: 9960; PAN: 827; CAS1: 31; CAS2: ...; RIN1: 791; RIN2: 636; UTV: 726; OVA1: 30; OVA2: 35; FEM: 719.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal

con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con amplias áreas de atrofia del epitelio folicular, con células histiocitarias ocupando los centros foliculares normalmente ocupados por coloide.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo y deplección muy intensa de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de erosiones que alcanzan hasta la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestión de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas

mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Presencia de lesiones hemorrágicas puntiformes.

-OVARIOS: Gran atrofia del estroma específico y gran disminución del número de formaciones foliculares.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 26. RATA NUMERO 26.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 140 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo y con zonas de aspecto atigrado. Hígado de aspecto congestivo. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Estómago con adelgazamiento de pliegues y varias lesiones papilomatosa en zona epidermizada. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1862; HIP: 17; GLL1: 285; GLL2: 190; GLS: 970; TIR1: 4; TIR2: 5; TIM: 460; TRP: 3576; COR: 992; EST: 1274; BAZ: 466; HIG: 7014; PAN: 335; CAS1: 53; CAS2: ...; RIN1: 549; RIN2: 693; UTV: 502; OVA1: 56; OVA2: 90; FEM: 633.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado

inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con áreas de gran atrofia del epitelio folicular, con células histiocitarias ocupando gran parte de las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide.

TORAX:

-TIMO: Disminución muy importante del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo y atrofia muy intensa del número de nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas, hipèrqueratósicas con pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Afectan a la zona epidermizada de estómago proximal y están formadas por proyecciones del revestimiento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial, pero no por la muscularis mucosa.

-HIGADO: Estasis de predominio centrolobulillar y esteatosis a gota pequeña y mediana también de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide. Existían gran cantidad de siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución muy importante del número de formaciones foliculares y gran atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 27. RATA NUMERO 27.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 225 gramos.

ANALITICA:

ALB: 31; TBIL: 1; CA: 109; CHOL: 106; CPK: 340; CREA: 4; GLU: 166; GGT: 18; SGOT: 106; SGPT: 59; IRON: 282; LDH: 287; AP: 312; PO4: 39; K: 38; NA: 140; PRO: 82; TRIG: 63; BUN: 16; UA: 11; LIT: 4; RBC: 666; HB: 138; HCT: 402; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 28; SEG: 32; BAND: 0; LYMPH: 66; MONO: 0; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 73; T3: 30; T4: 6; T4L: 125; TSI: 5; ALD: 180; INS: 7.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y ovarios disminuidos de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Médula ósea de coloración rojiza con vetas amarillentas.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2021; HIP: 19; GLL1: 199; GLL2: 213; GLS: 555; TIR1: 3; TIR2: 2; TIM: 207; TRP: 3922; COR: 987; EST: 1598; BAZ: 198; HIG: 7611; PAN: 368; CAS1: 42; CAS2: 34; RIN1: 666; RIN2: 503;

UTV: 782; OVA1: 81; OVA2: 51; FEM: 722.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacíos y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Discretos focos de atelectasia y enfisema. Ligero grado de fibrosis en tabiques interalveolares. Focos aislados de edema agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: No se apreciaron alteraciones en las rabdomiofibras; no se observó infiltrado inflamatorio, alteraciones vasculares, intersticiales, atrofia, ni fibrosis.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas, hipèrqueratósicas con pseudoquistes de contenido queratinoso y exudativo. Afectan a la zona epidermizada de estómago proximal y están formadas por proyecciones del revestimiento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial, pero no por la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: No se presentó deplección linfocitaria valorable. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera depiección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 28. RATA NUMERO 28.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 12 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 290 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, bazo y ovarios de menor tamaño que lo habitual. Hígado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues. Intestino delgado con adelgazamiento de pared y áreas hemorrágicas. Intestino grueso con áreas hemorrágicas. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1763; HIP: 29; GLL1: 285; GLL2: 15; GLS: 639; TIR1: 3; TIR2: 2; TIM: 243; TRP: 3700; COR: 1312; EST: 1262; BAZ: 203; HIG: 6942; PAN: 241; CAS1: 28; CAS2: 65; RIN1: 575; RIN2: 622; UTV: 471; OVA1: 29; OVA2: 81; FEM: 876.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular, con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que normalmente están ocupadas por coloide. En otras áreas el epitelio tiene forma cubiforme baja. Algunas zonas mantienen folículos conservados y con coloide.

TORAX:

-TIMO: Atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de los tabiques interalveolares. Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en varias zonas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de erosiones superficiales en la mucosa.

-HIGADO: Con congestión vascular de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide. Presencia de abundantes histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Con áreas de hemorragia en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Areas hemorrágicas en mucosa.

-OVARIOS: Importante descenso del número de formaciones foliculares y gran atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un

aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 29. RATA NUMERO 29.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 225 gramos.

ANALITICA:

ALB: 36; TBIL: 1; CA: 96; CHOL: 77; CPK: 129; CREA: 6; GLU: 152; GGT: 13; SGOT: 137; SGPT: 65; IRON: 184; LDH: 226; AP: 177; PO4: 59; K: 43; NA: 145; PRO: 58; TRIG: 59; BUN: 25; UA: 15; LIT: 4; RBC: 672; HB: 141; HCT: 363; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 17; SEG: 20; BAND: 0; LYMPH: 76; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 60; T3: 46; T4: 9; T4L: 121; TSI: 3; ALD: 392; INS: 4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo y ovarios de menor tamaño. Pulmones e hígado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones "verrucosas" en área epidermizada. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Médula ósea de coloración rojizo amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1917; HIP: 32; GLL1: 177; GLL2: 165; GLS: 543; TIR1: 4; TIR2: 4; TIM: 328; TRP: 2862; COR: 1333; EST: 1199; BAZ: 152; HIG: 6275; PAN: 486; CAS1: 59; CAS2: 41; RIN1: 678; RIN2: 655; UTV: 838; OVA1: 52; OVA2: 60; FEM: 707.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacíos y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición

folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Discretos focos de atelectasia y enfisema. Ligero grado de fibrosis en tabiques interalveolares. Focos aislados de edema agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas, hipèrqueratósicas con pseudoquistes de contenido queratinoso y exudativo. Afectan a la zona epidermizada de estómago proximal y están formadas por proyecciones del revestimiento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial, pero no por la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: Presentó ligera deplección del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas

normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 30. RATA NUMERO 30.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 250 gramos.

ANALITICA:

ALB: 42; TBIL: 1; CA: 106; CHOL: 101; CPK: 261; CREA: 6; GLU: 195; GGT: 9; SGOT: 99; SGPT: 46; IRON: 360; LDH: 417; AP: 359; PO4: 62; K: 39; NA: 144; PRO: 90; TRIG: 137; BUN: 36; UA: 17; LIT: 4; RBC: 650; HB: 111; HCT: 320; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 15; SEG: 38; BAND: 0; LYMPH: 58; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 60; T3: 46; T4: 9; T4L: 121; TSI: 3; ALD: 392; INS: 4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Timo y ovarios de menor tamaño de lo habitual. Pulmones e hígado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Médula ósea de coloración rojiza con alguna zona amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1802; HIP: 17; GLL1: 189; GLL2: 198; GLS: 837; TIR1: 2; TIR2: 4; TIM: 211; TRP: 3972; COR: 906; EST: 1467; BAZ: 176; HIG: 7221; PAN: 679; CAS1: 30; CAS2: 69; RIN1: 693; RIN2: 643; UTV: 766; OVA1: 38; OVA2: 63; FEM: 812.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-GLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastants folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia ligera del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Discretos focos de atelectasia y enfisema. Ligero grado de fibrosis en tabiques interalveolares. Focos aislados de edema agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones papilomatosas, hipèrqueratósicas con pseudoquistes de contenido queratinoso ó exudativo. Afectan a la zona epidermizada de estómago proximal y están formadas por proyecciones del revestimiento epitelial y de la lámina conectiva subepitelial, pero no por la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: Presentó ligera deplección del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamatorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 31. RATA NUMERO 31.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 215 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Timo de menor tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, zonas de aspecto atigrado y superficie pleural de aspecto arrugado. Hígado, suprarrenales y ambos intestinos de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Médula ósea de coloración gris amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2086; HIP: 19; GLL1: 140; GLL2: 146; GLS: 569; TIR1: 4; TIR2: 3; TIM: 379; TRP: 2925; COR: 1155; EST: 1338; BAZ: 154; HIG: 4782; PAN: 825; CAS1: 49; CAS2: 52; RIN1: 425; RIN2: 701; UTV: 522; OVA1: 55; OVA2: 31; FEM: 790.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: El tiroides presenta folículos tiroideos vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular. A nivel de paratiroides parece producirse algún infiltrado fibroso intersticial.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en algunas áreas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina

propia y revestidas por epitelio plano queratósico. En la lámina propia de la mucosa y en la submucosa gástricas, donde es habitual encontrar infiltrado linfocitario, no se aprecia este.

-HIGADO: Con éstasis sinusoidal de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa perioválica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 32. RATA NUMERO 32.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 350 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza y zonas de aspecto atigrado. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Ambos intestinos de aspecto congestivo y en el delgado, además, zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2113; HIP: 26; GLL1: 209; GLL2: 177; GLS: 765; TIR1: 3; TIR2: 3; TIM: 347; TRP: 2886; COR: 791; EST: 1311; BAZ: 460; HIG: 5613; PAN: 912; CAS1: 62; CAS2: 41; RIN1: 578; RIN2: 568; UTV: 801; OVA1: 46; OVA2: 54; FEM: 902.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Se observan algunas áreas de folículos con contenido coloidal conservado pero en la mayoría existe una atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece denudado de mucosa en algunas áreas. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico. En la lámina propia de la mucosa y en la submucosa gástricas, donde es habitual encontrar infiltrado linfocitario, no se aprecia este.

-HIGADO: Congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo. Presencia de lesiones hemorrágicas surerficiales puntiformes.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un

aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 33. RATA NUMERO 33.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 205 gramos.

ANALITICA:

ALB: 39; TBIL: 1; CA: 104; CHOL: 94; CPK: 353; CREA: 5; GLU: 177; GGT: 16; SGOT: 128; SGPT: 64; IRON: 315; LDH: 458; AP: 400; PO4: 40; K: 43; NA: 146; PRO: 87; TRIG: 143; BUN: 16; UA: 9; LIT: 4; RBC: 422; HB: 108; HCT: 309; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 34; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 74; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 28; T3: 38; T4: 8; T4L: 103; TSI: 4; ALD: 263; INS: 4.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y ovarios de menor tamaño de lo habitual. Estómago con adelgazamiento de pliegues y presencia de lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Médula ósea de color rojizo con algún tinte amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2204; HIP: 33; GLL1: 352; GLL2: 120; GLS: 951; TIR1: 6; TIR2: 3; TIM: 248; TRP: 2141; COR: 802; EST: 1276; BAZ: 298; HIG: 5971; PAN: 715; CAS1: 37; CAS2: 39; RIN1: 603; RIN2: 546; UTV: 809; OVA1: 66; OVA2: 93; FEM: 601.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con bastantes folículos vacios y

tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia ligera del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con algún grado de fibrosis de los tabiques interalveolares y focos de posible atelectasia y de enfisema compensador. Focos aislados de edema agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico. En la lámina propia de la mucosa y en la submucosa gástricas, donde es habitual encontrar infiltrado linfocitario, no se aprecia este.

-HIGADO: Congestivo.

-BAZO: Deplección ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas

normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminición del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Deplección ligera del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 34. RATA NUMERO 34.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 255 gramos.

ANALITICA:

ALB: 28; TBIL: 1; CA: 108; CHOL: 96; CPK: 487; CREA: 5; GLU: 185; GGT: 21; SGOT: 146; SGPT: 68; IRON: 326; LDH: 206; AP: 186; PO4: 35; K: 50; NA: 142; PRO: 63; TRIG: 150; BUN: 31; UA: 26; LIT: 3; RBC: 601; HB: 136; HCT: 393; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 27; SEG: 26; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 1; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 37; T3: 29; T4: 6; T4L: 111; TSI: 6; ALD: 196; INS: 2.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Estómago con adelgazamiento de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Ovarios disminuidos de tamaño.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1799; HIP: 25; GLL1: 237; GLL2: 192; GLS: 833; TIR1: 4; TIR2: 4; TIM: 432; TRP: 3725; COR: 1063; EST: 1380; BAZ: 176; HIG: 5622; PAN: 879; CAS1: 71; CAS2: 32; RIN1: 583; RIN2: 575; UTV: 834; OVA1: 65; OVA2: 59; FEM: 812.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-*HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No* se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia ligera del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo, algun foco de atelectasia y de enfisema compensador. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Deplección ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética sin alteraciones.

FICHA NUMERO 35. RATA NUMERO 35.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 180 gramos.

ANALITICA:

ALB: 40; TBIL: 1; CA: 97; CHOL: 102; CPK: 224; CREA: 4; GLU: 153; GGT: 9; SGOT: 91; SGPT: 56; IRON: 333; LDH: 391; AP: 302; PO4: 64; K: 42; NA: 142; PRO: 65; TRIG: 150; BUN: 29; UA: 10; LIT: 3; RBC: 682; HB: 142; HCT: 366; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 47; SEG: 18; BAND: 0; LYMPH: 80; MONO: 2; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 71; T3: 35; T4: 6; T4L: 86; TSI: 4; ALD: 229; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios de menor tamaño. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones excrecentes en zona epidermizada. Médula ósea de coloración rojiza con alguna zona amarillenta.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2018; HIP: 7; GLL1: 229; GLL2: 134; GLS: 1052; TIR1: 5; TIR2: 5; TIM: 300; TRP: 2816; COR: 899; EST: 1718; BAZ: 370; HIG: 6840; PAN: 265; CAS1: 34; CAS2: 41; RIN1: 631; RIN2: 618; UTV: 617; OVA1: 54; OVA2: 49; FEM: 765.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina

propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Ligera deplección del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 36. RATA NUMERO 36.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 195 gramos.

ANALITICA:

ALB: 38; TBIL: 1; CA: 70; CHOL: 70; CPK: 266; CREA: 5; GLU: 212; GGT: 8; SGOT: 88; SGPT: 47; IRON: 290; LDH: 578; AP: 309; PO4: 49; K: 49; NA: 141; PRO: 89; TRIG: 91; BUN: 15; UA: 8; LIT: 3; RBC: 332; HB: 99; HCT: 310; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 41; SEG: 19; BAND: 0; LYMPH: 67; MONO: 2; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 67; T3: 37; T4: 6; T4L: 100; TSI: 4; ALD: 271; INS: 9.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Ovarios de menor tamaño de lo habitual.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2306; HIP: 11; GLL1: 382; GLL2: 118; GLS: 766; TIR1: 7; TIR2: 6; TIM: 177; TRP: 2621; COR: 801; EST: 1702; BAZ: 388; HIG: 8765; PAN: 791; CAS1: 29; CAS2: 65; RIN1: 402; RIN2: 609; UTV: 715; OVA1: 33; OVA2: 36; FEM: 684.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios de contenido coloide. Se aprecia cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia ligera del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con focos aislados de edema agudo. Discretos focos de atelectasia y enfisema. Ligero grado de

fibrosis en los tabiques interalveolares. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Deplección ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea con ligera deplección del tejido óseo hematopoyético que se sustituye por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 37. RATA NUMERO 37.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 155 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo y bazo muy disminuidos de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural de aspecto arrugado y zonas de aspecto atigrado. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona

epidermizada. Hígado de aspecto congestivo. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Zonas hemorrágicas en intestino delgado y grueso. El delgado presenta pared adelgazada. Ovarios de aspecto atrófico. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1782; HIP: 4; GLL1: 86; GLL2: 206; GLS: 973; TIR1: 6; TIR2: 6; TIM: 269; TRP: 3702; COR: 742; EST: 1522; BAZ: 491; HIG: 8551; PAN: 569; CAS1: 31; CAS2: 66; RIN1: 397; RIN2: 702; UTV: 807; OVA1: 37; OVA2: 76; FEM: 704.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Destaca la ausencia de contenido coloide en la mayor parte de los folículos. Los tirocitos presentan forma cúbica aplanada.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece con áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Congestión vascular y esteatosis a gota pequeña de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Presencia de hemorragias en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Lesiones hemorrágicas puntiformes.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 38. RATA NUMERO 38.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 235 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo y bazo de menor tamaño de lo habitual. Pulmones de aspecto congestivo y zonas atigradas. Hígado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Intestino delgado con

adelgazamiento de pared y zonas hemorrágicas. Ovarios muy empequeñecidos. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1765; HIP: 32; GLL1: 175; GLL2: 242; GLS: 1111; TIR1: 8; TIR2: 5; TIM: 854; TRP: 7669; COR: 1007; EST: 1788; BAZ: 396; HIG: 9584; PAN: 603; CAS1: 24; CAS2: 70; RIN1: 503; RIN2: 635; UTV: 470; OVA1: 81; OVA2: 29; FEM: 810.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: El tiroides presenta folículos generalmente vacíos de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular. A nivel de paratiroides parece producirse algo de fibrosis intersticial.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Abundantes focos de edema agudo. Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio aparece con áreas denudadas de mucosa. Se observan también focos de atelectasia y enfisema.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Estasis sinusoidal de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia subtotal del comnponente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo. Lesiones hemorrágicas

puntiformes en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia intensa del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. Nos e observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 39. RATA NUMERO 39.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 260 gramos.

ANALITICA:

ALB: 36; TBIL: 1; CA: 89; CHOL: 69; CPK: 315; CREA: 6; GLU: 161; GGT: 13; SGOT: 125; SGPT: 63; IRON: 266; LDH: 376; AP: 198; PO4:

58; K: 36; NA: 143; PRO: 91; TRIG: 118; BUN: 21; UA: 15; LIT: 2; RBC: 574; HB: 121; HCT: 368; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 47; SEG: 37; BAND: 0; LYMPH: 58; MONO: 3; EOSIN: 2; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 44; T3: 30; T4: 6; T4L: 99; TSI: 3; ALD: 249; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides de menor tamaño. Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de los pliegues el primero y de la pared el segundo. Ovarios de menor tamaño.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1909; HIP: 19; GLL1: 75; GLL2: 312; GLS: 79; TIR1: 2; TIR2: 5; TIM: 216; TRP: 3236; COR: 1248; EST: 1420; BAZ: 331; HIG: 7610; PAN: 715; CAS1: 36; CAS2: 45; RIN1: 326; RIN2: 769; UTV: 463; OVA1: 53; OVA2: 37; FEM: 798.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios de coloide y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Disminución discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Ligesra deplección del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea sin alteraciones valorables.

FICHA NUMERO 40. RATA NUMERO 40.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 195 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. pulmones de aspecto congestivo y zonas atigradas. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Hígado de aspecto congestivo. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Intestino delgado congestivo. Intestino grueso con zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2114; HIP: 30; GLL1: 310; GLL2: 181; GLS: 815; TIR1: 8; TIR2: 4; TIM: 267; TRP: 3925; COR: 1405; EST: 1306; BAZ: 489; HIG: 8450; PAN: 786; CAS1: 36; CAS2: 54; RIN1: 763; RIN2: 825; UTV: 883; OVA1: 39; OVA2: 71; FEM: 693.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo

mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Abundantes folículos tiroideos vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular. A nivel de paratiriodes se observa algo de fibrosis intersticial.

TORAX:

-TIMO: Atrofia subtotal del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón con abundantes focos de edema agudo y algunos focos de atelectasia y enfisema. Existe fibrosis intersticial a nivel de los tabiques interalveolares (refuerzo del tabique). Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones

vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Lesiones hemorrágicas superficiales en mucosa.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 41. RATA NUMERO 41.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 15 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 245 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Suprarrenales, ambos intestinos, pulmones e hígado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues y varias erosiones. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1798; HIP: 11; GLL1: 89; GLL2: 171; GLS: 763; TIR1: 4; TIR2: 4; TIM: 328; TRP: 3741; COR: 999; EST: 1214; BAZ: 273; HIG: 7006; PAN: 497; CAS1: 29; CAS2: 68; RIN1: 575; RIN2: 560; UTV: 902; OVA1: 41; OVA2: 54; FEM: 775.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo

mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que deberían estar ocupadas por coloide normalmente. En otras áreas el epitelio tiene forma cubiforme bajo. Existen áreas donde los folículos tiroideos conservan el coloide.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con abundantes focos de edema agudo. Se observan también focos de atelectasia y enfisema. Fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Deplección del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Presencia de erosiones hemorrágicas superficiales en mucosa gástrica.

-HIGADO: Congestión vascular.

-BAZO: Deplección total del componente linfoide y presencia de gran número de histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Congestivo.

-OVARIOS: Gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 42. RATA NUMERO 42.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 15 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 180 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Hígado y pulmones de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Ambos intestinos, delgado y grueso, con zonas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2184; HIP: 21; GLL1: 187; GLL2: 127; GLS: 657; TIR1: 3; TIR2: 3; TIM: 207; TRP: 5672; COR: 901; EST: 1481; BAZ: 597; HIG: 10615; PAN: 783; CAS1: 42; CAS2: 49; RIN1: 819; RIN2: 598; UTV: 553; OVA1: 56; OVA2: 57; FEM: 696.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces que deberían estar normalmente ocupadas por coloide. En otras áreas el epitelio tiene forma cubiforme bajo. Existen áreas donde los folículos tiroideos conservan el coloide.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con abundantes focos de edema agudo. Se observan también focos de atelectasia y enfisema. Fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Deplección del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Congestión vascular y esteatosis a gota pequeña y mediana de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide y presencia de gran número de histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Con áreas de ulceraciones hemorrágicas.

-INTESTINO GRUESO: Con lesiones hemorrágicas en mucosa.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y peripancreática.

FICHA NUMERO 43. RATA NUMERO 43.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 305 gramos.

ANALITICA:

ALB: 31; TBIL: 1; CA: 107; CHOL: 87; CPK: 422; CREA: 5; GLU: 190; GGT: 10; SGOT: 136; SGPT: 62; IRON: 110; LDH: 280; AP: 165; PO4: 66; K: 50; NA: 145; PRO: 69; TRIG: 40; BUN: 22; UA: 13; LIT: 2; RBC: 458; HB: 119; HCT: 352; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 35; SEG: 22; BAND: 0; LYMPH: 78; MONO: 0; EOSIN: 0; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 32; T3: 35; T4: 6; T4L: 65; TSI: 5; ALD: 175; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Pulmones de aspecto congestivo. Tiroides y bazo de menor tamaño de lo habitual. Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de pliegues el primero y de pared el segundo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2079; HIP: 19; GLL1: 236; GLL2: 197; GLS: 995; TIR1: 6; TIR2: 3; TIM: 257; TRP: 3845; COR: 932; EST: 1543; BAZ: 381; HIG: 7684; PAN: 646; CAS1: 37; CAS2: 61; RIN1: 850; RIN2: 807; UTV: 683; OVA1: 43; OVA2: 25; FEM: 899.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se

apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con focos aislados de edema agudo. Existen pequeños focos de atelectasia y enfisema. Ligero grado de fibrosis en los tabiques interalveolares. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células

de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Deplección ligera del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea sin alteraciones.

FICHA NUMERO 44. RATA NUMERO 44.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta el el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 165 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios de menor tamaño. Pulmones de aspecto congestivo, coloración rojiza, superficie pleural arrugada y zonas de aspecto atigrado. Hígado e intestino delgado congestivos. Estómago con adelgazamiento de pliegues y con varias erosiones. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1519; HIP: 2; GLL1: 63; GLL2: 167; GLS: 1108; TIR1: 3; TIR2: 8; TIM: 225; TRP: 2927; COR: 1063; EST: 1482; BAZ: 472; HIG: 9012; PAN: 498; CAS1: 35; CAS2: 52; RIN1: 530; RIN2: 549; UTV: 816; OVA1: 34; OVA2: 49; FEM: 593.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal

con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Con áreas de gran atrofia del epitelio folicular, con células histiocitarias ocupando gran parte de las pseudoluces normalmente ocupadas por coloide.

TORAX:

-TIMO: Disminución importante del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con abundantes focos de edema agudo. Se observan también focos de atelectasia y enfisema. Fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Deplección subtotal del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Con erosiones que alcanzan solo hasta la muscularis mucosa.

-HIGADO: Congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia total del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 45. RATA NUMERO 45.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 165 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y aovarios de menor tamaño que el habitual. Pulmón, hígado e intestino delgado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de pliegues. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Médula ósea de color amarillo grisáceo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1728; HIP: 10; GLL1: 201; GLL2: 172; GLS: 867; TIR1: 2; TIR2: 5; TIM: 188; TRP: 3727; COR: 925; EST: 1201; BAZ: 354; HIG: 10001; PAN: 239; CAS1: 28; CAS2: 69; RIN1: 846; RIN2: 964; UTV: 664; OVA1: 73; OVA2: 39; FEM: 601.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Gran atrofia del epitelio folicular con folículos vacios de coloide y ocupados en gran parte por células histiocitarias.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida sin fibrosis ni infiltrado inflamatorio. Conservación del patrón de distribución linfocitario.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con abundantes focos de edema agudo. Se observan también focos de atelectasia y enfisema. Fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Deplección importante del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: Congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Disminución importante del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 46. RATA NUMERO 46.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de irradiación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 185 gramos.

ANALITICA:

ALB: 34; TBIL: 1; CA: 102; CHOL: 73; CPK: 361; CREA: 5; GLU: 154; GGT: 16; SGOT: 106; SGPT: 57; IRON: 208; LDH: 110; AP: 222; PO4: 68; K: 57; NA: 146; PRO: 71; TRIG: 90; BUN: 22; UA: 18; LIT: 4; RBC: 602; HB: 139; HCT: 402; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...; WBC: 28; SEG: 27; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 0; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 56; T3: 34; T4: 5; T4L: 52; TSI: 7; ALD: 377; INS: 0.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides y ovarios de menor tamaño. Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de pliegues el primero y de pared el segundo.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1565; HIP: 6; GLL1: 165; GLL2: 212; GLS: 1000; TIR1: 4; TIR2: 3; TIM: 263; TRP: 7645; COR: 966; EST: 1460; BAZ: 497; HIG: 10883; PAN: 644; CAS1: 57; CAS2: 43; RIN1: 755; RIN2: 810; UTV: 919; OVA1: 48; OVA2: 67; FEM: 718.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios y tirocitos de aspecto cúbico aplanado obajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con algún grado de fibrosis de los tabiques interalveolares y focos pequeños de atelectasia y enfisema compensador. Existen focos aislados de edema agudo. Disminución de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano

pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: No se presentó deplección linfocitaria valorable. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y

paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea sin alteraciones.

FICHA NUMERO 47. RATA NUMERO 47.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 190 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Pulmones, hígado de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Intestino delgado con áreas hemorrágicas. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1671; HIP: 9; GLL1: 174; GLL2: 153; GLS: 436; TIR1: 2; TIR2: 4; TIM: 190; TRP: 3911; COR: 1327; EST: 1142; BAZ: 321; HIG: 7841; PAN: 498; CAS1: 36; CAS2: 56; RIN1: 645; RIN2: 715; UTV: 777; OVA1: 57; OVA2: 92; FEM: 582.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos vacios de contenido coloide y tirocitos de aspecto cúbico bajo o aplanado. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular celular. A nivel de paratiroides se produce algún infiltrado fibroso intersticial.

TORAX:

-TIMO: Disminución importante del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmón congestivo a nivel de los vasos de los tabiques interalveolares. Deplección importante de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas,

hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Congestión vascular.

-BAZO: Atrofia subtotal del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Presencia de ulceraciones y hemorragias en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Gran descenso del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

FICHA NUMERO 48. RATA NUMERO 48.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 16 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 150 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios de menor tamaño. Pulmones congestivos y con zonas atigradas. Hígado y suprarrenales de aspecto congestivo. Estómago con adelgazamiento de los pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Riñón con mala diferenciación corticomedular al corte. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 2222; HIP: 35; GLL1: 360; GLL2: 263; GLS: 927; TIR1: 2; TIR2: 3; TIM: 269; TRP: 2976; COR: 920; EST: 1546; BAZ: 227; HIG: 9819; PAN: 563; CAS1: 36; CAS2: 62; RIN1: 589; RIN2: 857; UTV: 506; OVA1: 43; OVA2: 51; FEM: 648.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Se observan algunas áreas de folículos con contenido coloidal conservado, pero en la mayoría existe una atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando las pseudoluces normalmente ocupadas por coloide.

TORAX:

-TIMO: Con atrofia intensa del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con abundantes focos de edema agudo. Se observan también focos de atelectasia y enfisema. Fibrosis intersticial a nivel de tabiques interalveolares. Deplección importante del tejido linfoide de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Con estasis sinusoidal de predominio centrolobulillar.

-BAZO: Con deplección subtotal del componente linfoide y presencia de numerosos histiocitos siderófagos.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: Congestivas.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo. Con lesiones hemorrágicas en mucosa.

-INTESTINO GRUESO: Lesiones hemorrágicas en mucosa.

-OVARIOS: Importante descenso del número de formaciones foliculares y gran atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

-GRASA: Reducción de grasa generalizada que afecta a grasa periovárica, del mesoperitoneo y del eje mesentérico y

peripancreática.

FICHA NUMERO 49. RATA NUMERO 49.

OBSERVACION CLINICA:

Viva al final del período de observación.

PESO TOTAL.

En el momento del sacrificio 160 gramos.

ANALITICA:

ALB: 39; TBIL: 1; CA: 101; CHOL: 70; CPK: 424; CREA: 6; GLU: 200; GGT: 9; SGOT: 115; SGPT: 59; IRON: 279; LDH: 265; AP: 301; PO4: 39; K: 50; NA: 146; PRO: 72; TRIG: 123; BUN: 32; UA: 15; LIT: 3; RBC: 576; HB: 142; HCT: 401; MCV: ...; MCH: ...; MCHC: ...; RTW: ...; PLT: ...;WBC: 28; SEG: 27; BAND: 0; LYMPH: 72; MONO: 0; EOSIN: 1; BASO: 0; OTROS: 0; CORT: 60; T3: 29; T4: 6; T4L: 101; TSI: 6; ALD: 186; INS: 6.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides disminuido de tamaño. Ovarios de menor tamaño. Estómago e intestino delgado con adelgazamiento de pared.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1947; HIP: 27; GLL1: 253; GLL2: 114; GLS: 806; TIR1: 6; TIR2: 4; TIM: 106; TRP: 2822; COR: 756; EST: 1002; BAZ: 198; HIG: 11810; PAN: 796; CAS1: 61; CAS2: 60; RIN1: 867; RIN2: 566; UTV: 491; OVA1: 31; OVA2: 70; FEM: 873.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con bastantes folículos tiroideos vacios de coloide y tirocitos de aspecto cúbico aplanado o bajo. Se observa cierto arrugamiento circunferencial de la disposición folicular.

TORAX:

-TIMO: Estructura mantenida con atrofia discreta del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Sin alteraciones valorables. Conservación de los nódulos linfoides de la submucosa bronquial.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Tanto la zona proximal, revestida de epitelio plano

pluriestratificado paraqueratósico, como la zona glandular distal presentaron morfología normal.

-HIGADO: No se encontraron alteraciones valorables, no observándose infiltrado inflamatorio, hiperplasia de las células de Von Kupffer, ni fibrosis intersticial.

-BAZO: Deplección discreta del componente linfoide.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: De aspecto mantenido. No se observaron alteraciones en vasos, túbulos, glomérulos, ni en el intersticio.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Disminución del grosor de la mucosa y de la altura de las vellosidades intestinales.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Disminución del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea sin alteraciones.

FICHA NUMERO 50. RATA NUMERO 50.

OBSERVACION CLINICA:

Muerta en el día 11 postirradiación.

PESO TOTAL.

Post mortem 170 gramos.

ESTUDIO MACROSCOPICO:

-ASPECTO GENERAL:

Tiroides, timo, bazo y ovarios muy disminuidos de tamaño. Pulmones de aspecto congestivo y con zonas de aspecto atigrado. Estómago con adelgazamiento de pliegues y lesiones papilomatosas en zona epidermizada. Riñón con mala delimitación corticomedular al corte. Intestino delgado de aspecto congestivo. Médula ósea de color gris amarillento.

-PESOS DE ORGANOS EN MGR.:

ENC: 1803; HIP: 16; GLL1: 267; GLL2: 297; GLS: 1007; TIR1: 6; TIR2: 3; TIM: 197; TRP: 3556; COR: 891; EST: 1864; BAZ: 341; HIG: 9817; PAN: 682; CAS1: 30; CAS2: 59; RIN1: 799; RIN2: 499; UTV: 462; OVA1: 28; OVA2: 35; FEM: 862.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

CABEZA Y CUELLO:

-ENCEFALO: Cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal con características histológicas normales.

-HIPOFISIS: Estructura histológica de aspecto normal. No se apreciaron degeneraciones celulares, fibrosis ni infiltrado inflamatorio.

-OJO: Sin alteraciones histológicas.

-CLANDULAS LACRIMALES: Sin alteraciones histológicas. No se observó fibrosis, infiltrado inflamatorio ni atrofia.

-GLANDULAS SALIVARES: Histología conservada tanto en las de tipo mixto como en las de tipo mucinoso; sin infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto ni alteraciones vasculares o intersticiales.

-TIROIDES Y PARATIROIDES: Tiroides con amplias áreas de gran atrofia del epitelio folicular con células histiocitarias ocupando los centros foliculares que normalmente se encuentran ocupados por coloide.

TORAX:

-TIMO: Atrofia del componente linfoide.

-PULMON Y TRAQUEA: Pulmones con abundantes focos de edema agudo, observándose así mismo focos de atelectasia y enfisema. Existe fibrosis intersticial a nivel de los tabiques interalveolares (refuerzo de los tabiques). Deplección masiva del tejido linfoide de la submucosa bronquial. El bronquio muestra áreas denudadas de mucosa.

-CORAZON: Sin alteraciones histológicas.

ABDOMEN:

-ESTOMAGO: Lesiones hipertróficas, papilomatosas, hiperqueratósicas. Están formadas por proyecciones de la lámina propia y revestidas por epitelio plano queratósico.

-HIGADO: Congestión vascular, especialmente sinusoidal y de venas centrolobulillares.

-BAZO: Atrofia muy importante del componente linfoide. Existían mayor cantidad de siderófagos que en condiciones normales.

-PANCREAS: Sin alteraciones valorables. Algunas ínsulas presentaban posible hipercelularidad. las células exocrinas mostraban citoplasmas amplios y eosinófilos. No se observó infiltrado inflamatorio, fibrosis, infarto, ni alteraciones vasculares.

-RIÑON: Congestivo.

-GLANDULAS SUPRARENALES: De características histológicas normales. No se observó infiltrado inflamtorio, edema, hiperplasia ni fibrosis, tanto a nivel de la corteza (capas glomerular, fasciculada y reticular) como de la médula.

-INTESTINO DELGADO: Congestivo.

-INTESTINO GRUESO: Sin alteraciones histológicas.

-OVARIOS: Descenso importante del número de formaciones foliculares y atrofia del estroma específico.

-VAGINA: El epitelio de revestimiento de la mucosa mostró un aspecto normal (de tipo plano, pluriestratificado y paraqueratósico).

-UTERO: Mucosa y miometrio normales.

-VEJIGA URINARIA: Sin alteraciones histológicas (infiltrado inflamatorio, fibrosis, displasia ni metaplasia).

OTROS:

-HUESO: Médula ósea hematopoyética totalmente sustituida por tejido graso maduro. No se observa fibrosis reactiva.

10.- GRAFICOS

10.-GRAFICOS 814

10.1.-SERIES UTILIZADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30 816

10.2.-SERIES PROBLEMA 837

10.1.- SERIES UTILIZADAS PARA EL CALCULO DE LA DL 50/30.

SERIE ICT 900 cGy

CRONOLOGIA DE LAS MUERTES

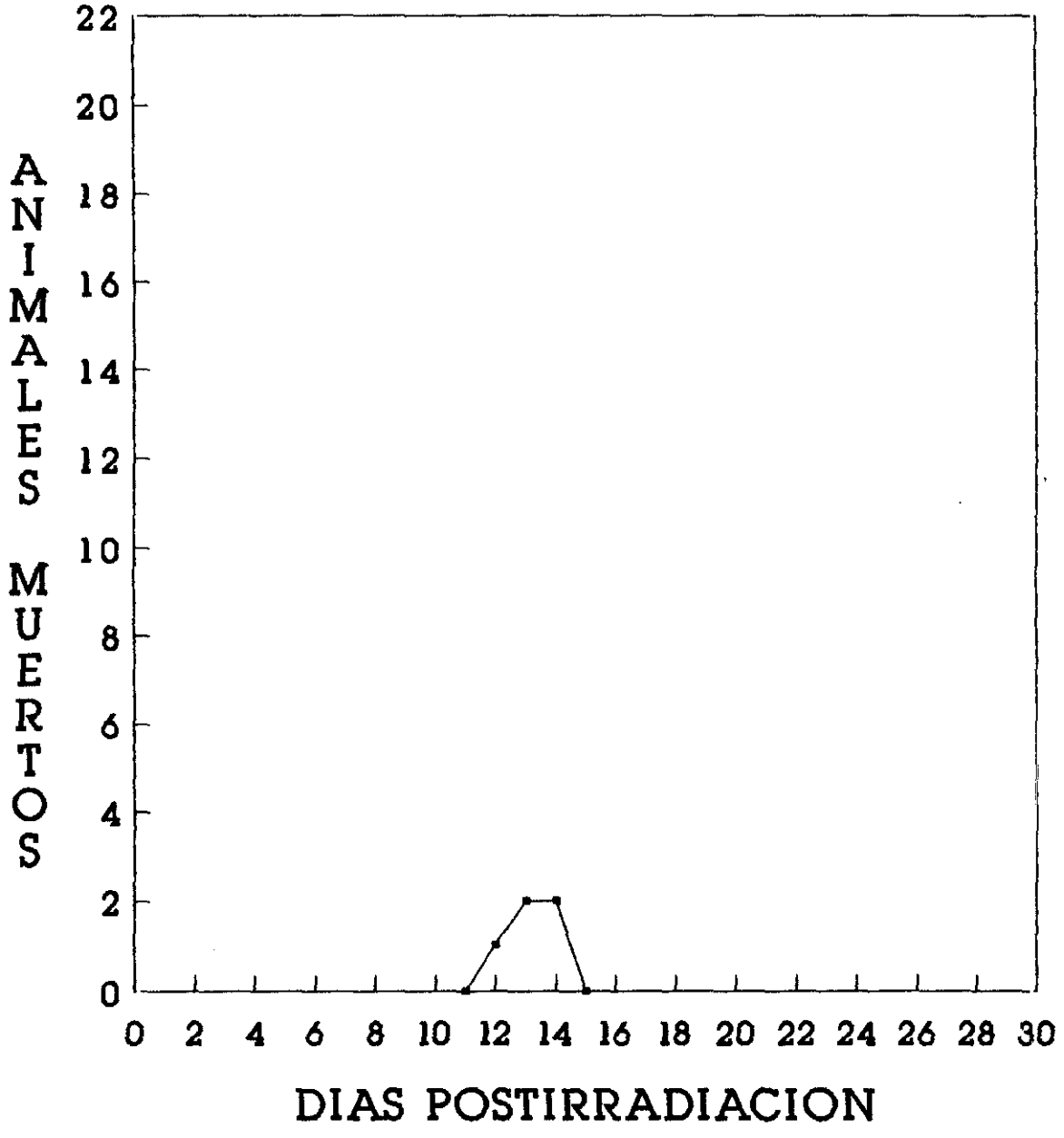


GRAFICO 1. CALCULO DE LA DL 50/30.

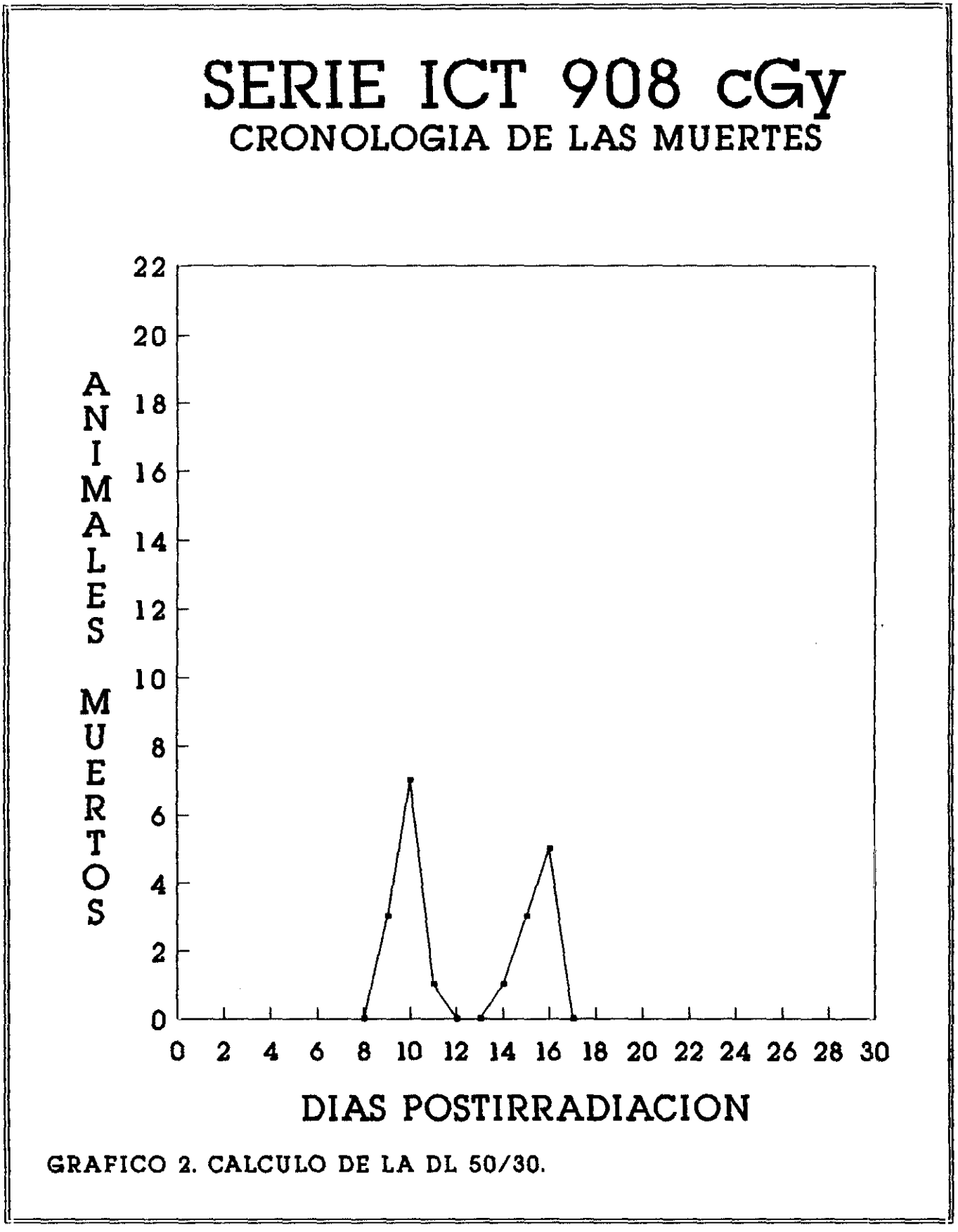


GRAFICO 2. CALCULO DE LA DL 50/30.

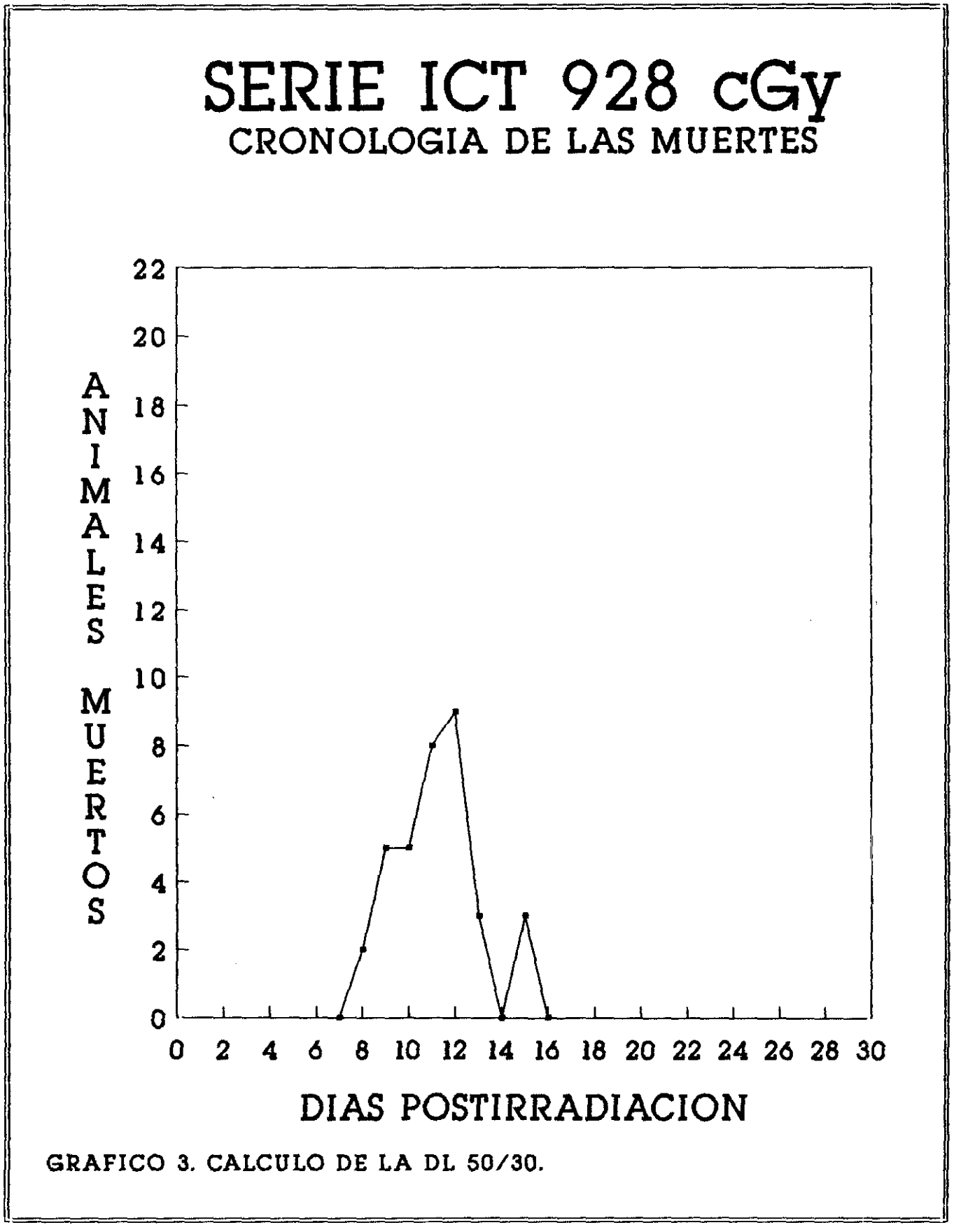


GRAFICO 3. CALCULO DE LA DL 50/30.

SERIE ICT 940 cGy

CRONOLOGIA DE LAS MUERTES

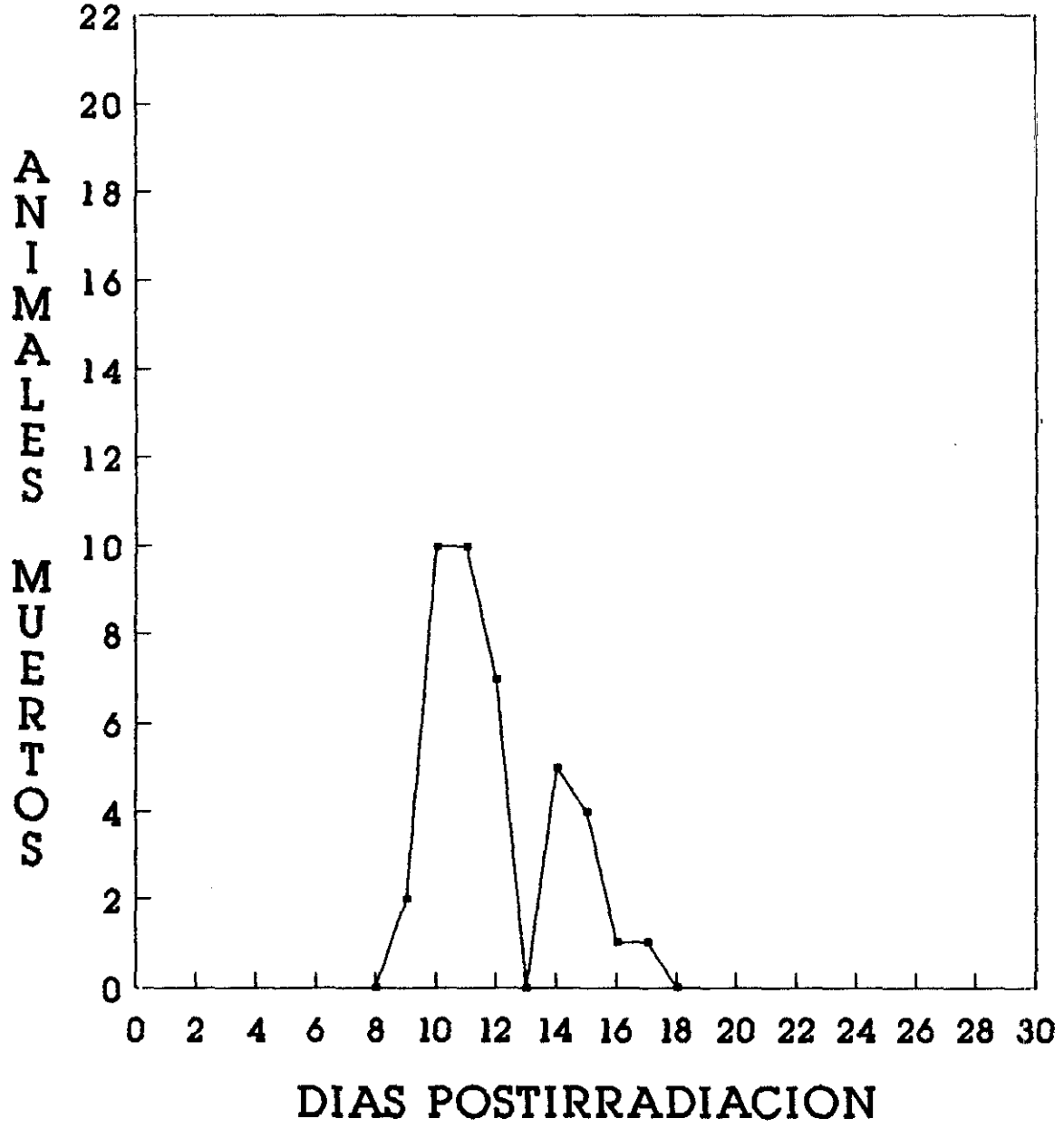


GRAFICO 4. CALCULO DE LA DL 50/30.

SERIE ICT 1000 cGy

CRONOLOGIA DE LAS MUERTES

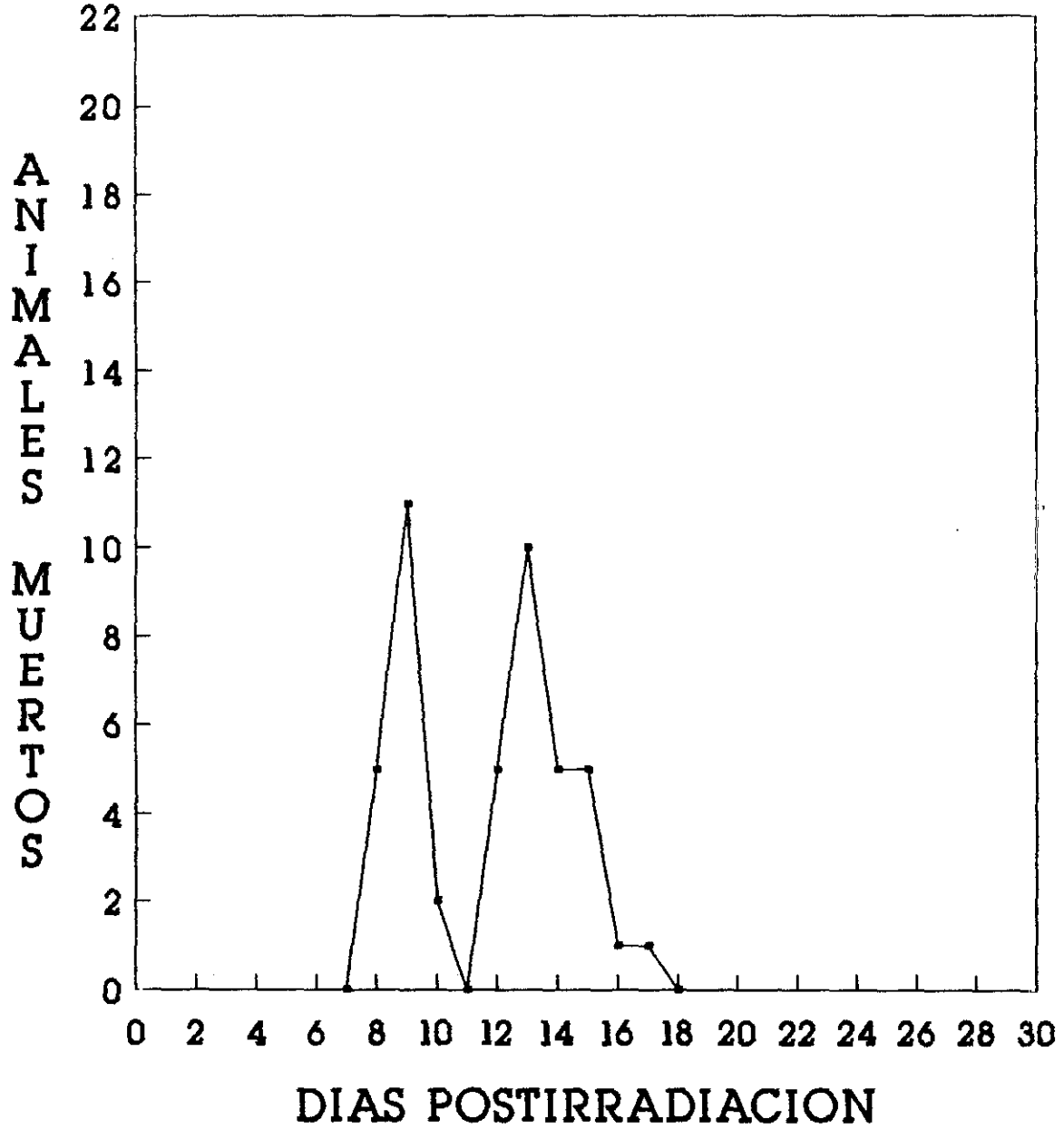


GRAFICO 5. CALCULO DE LA DL 50/30.

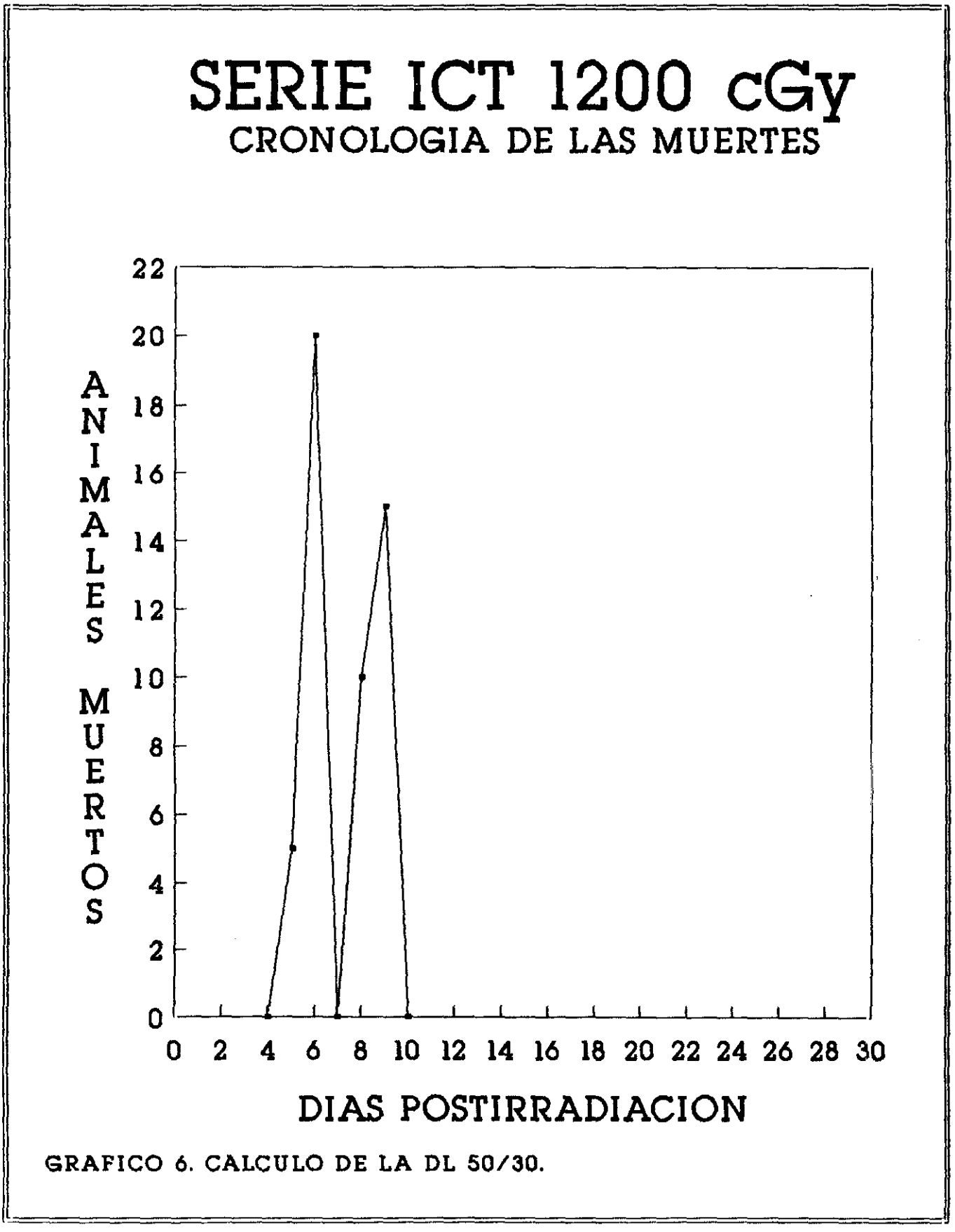


GRAFICO 6. CALCULO DE LA DL 50/30.

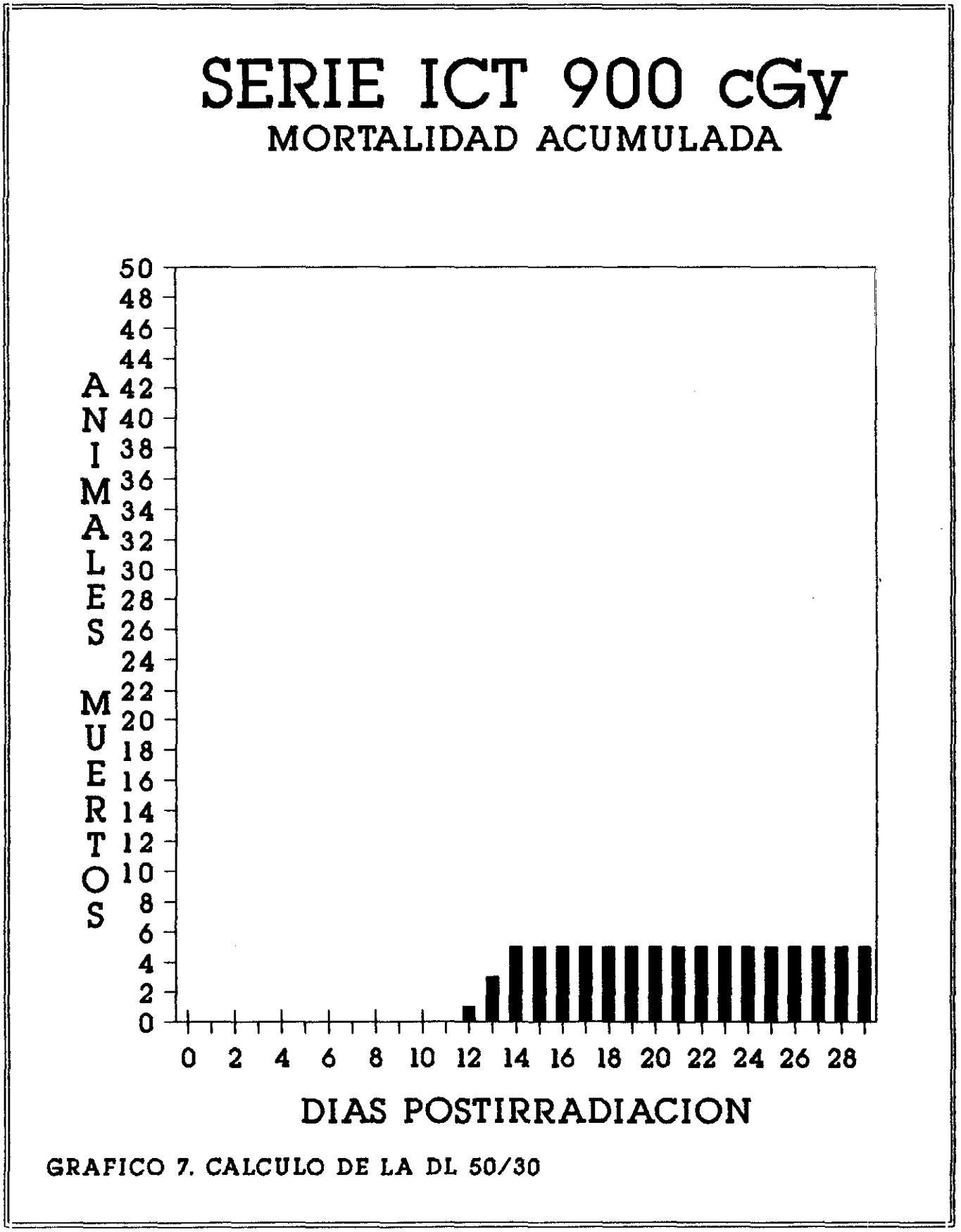


GRAFICO 7. CALCULO DE LA DL 50/30

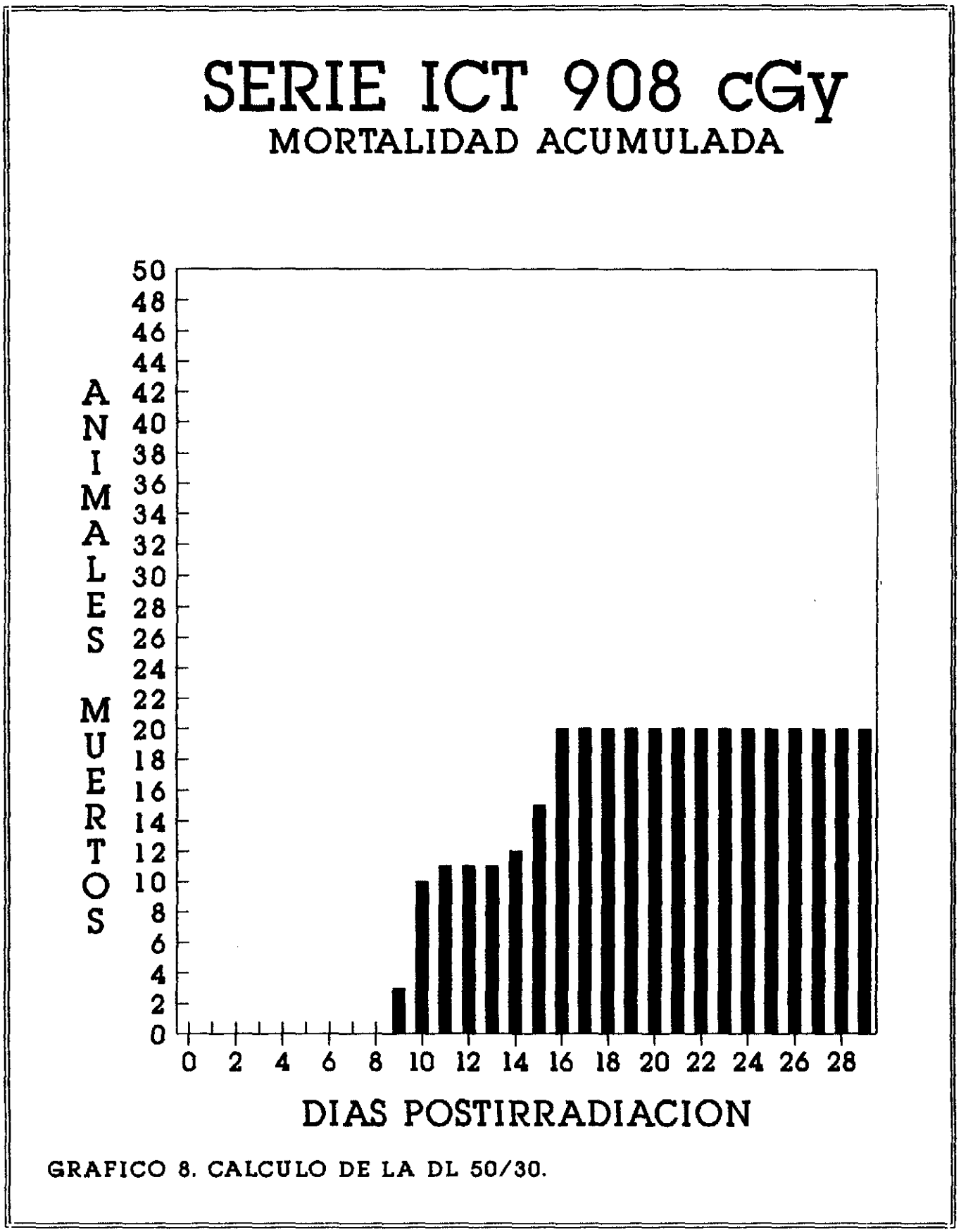


GRAFICO 8. CALCULO DE LA DL 50/30.

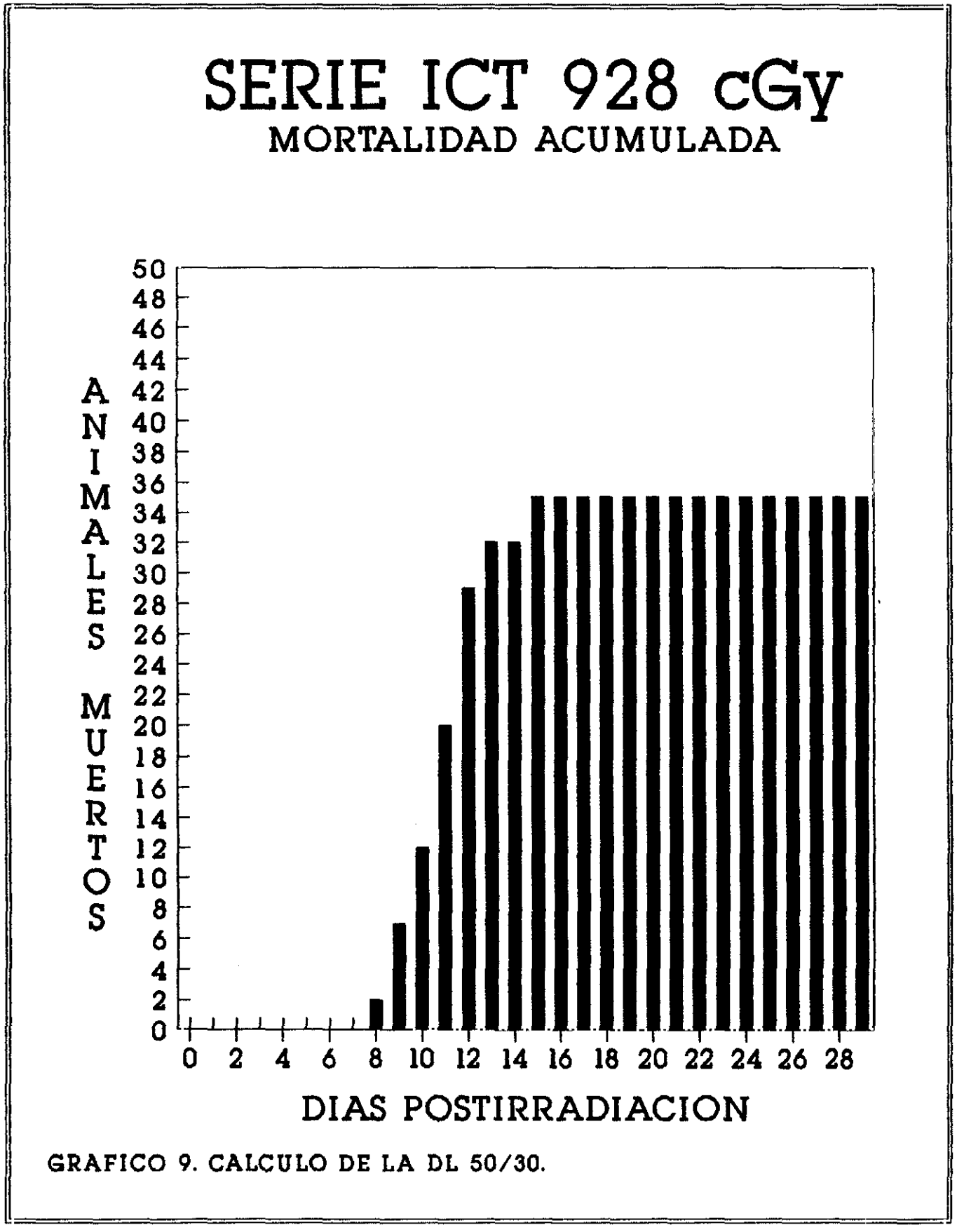


GRAFICO 9. CALCULO DE LA DL 50/30.

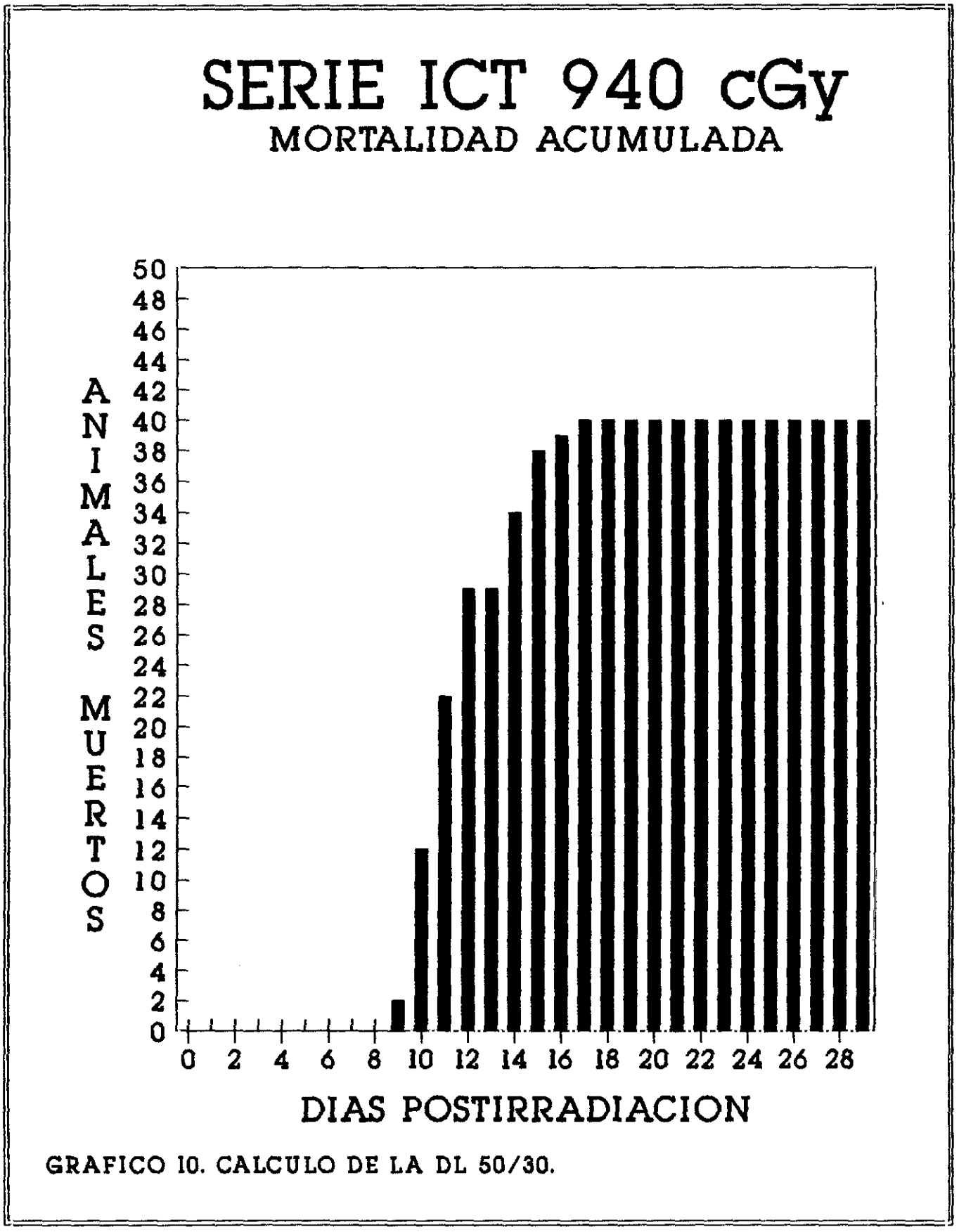


GRAFICO 10. CALCULO DE LA DL 50/30.

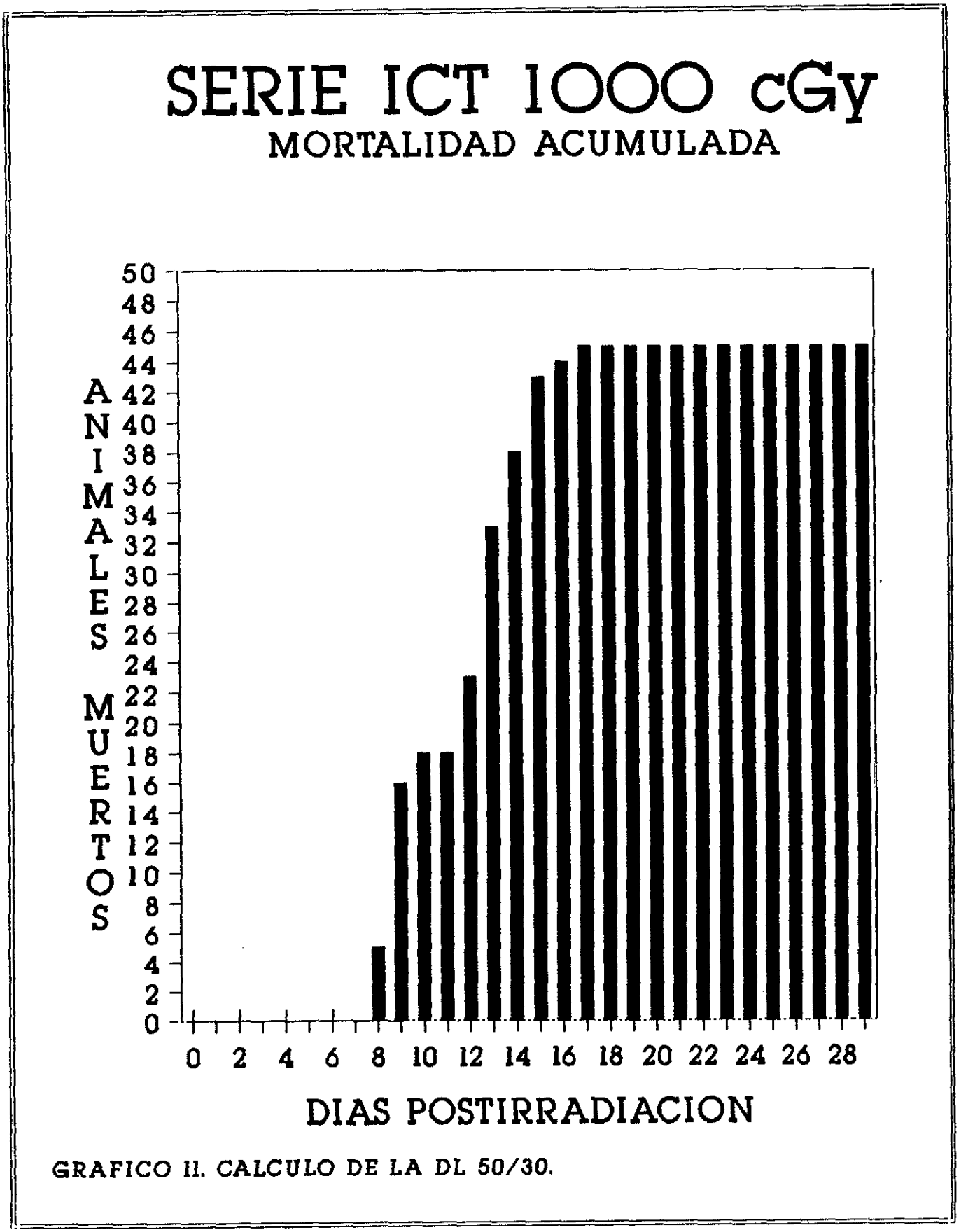


GRAFICO II. CALCULO DE LA DL 50/30.

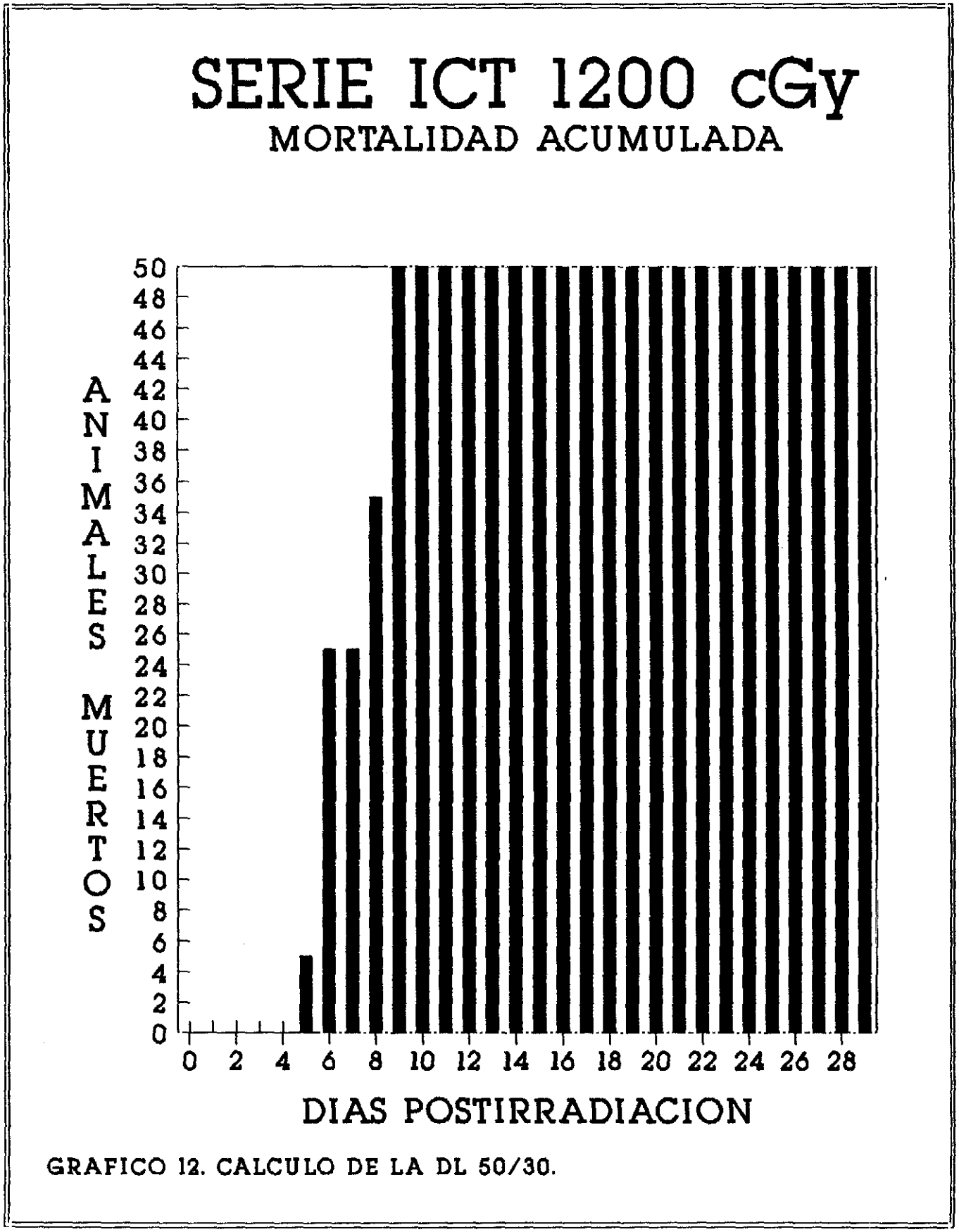


GRAFICO 12. CALCULO DE LA DL 50/30.

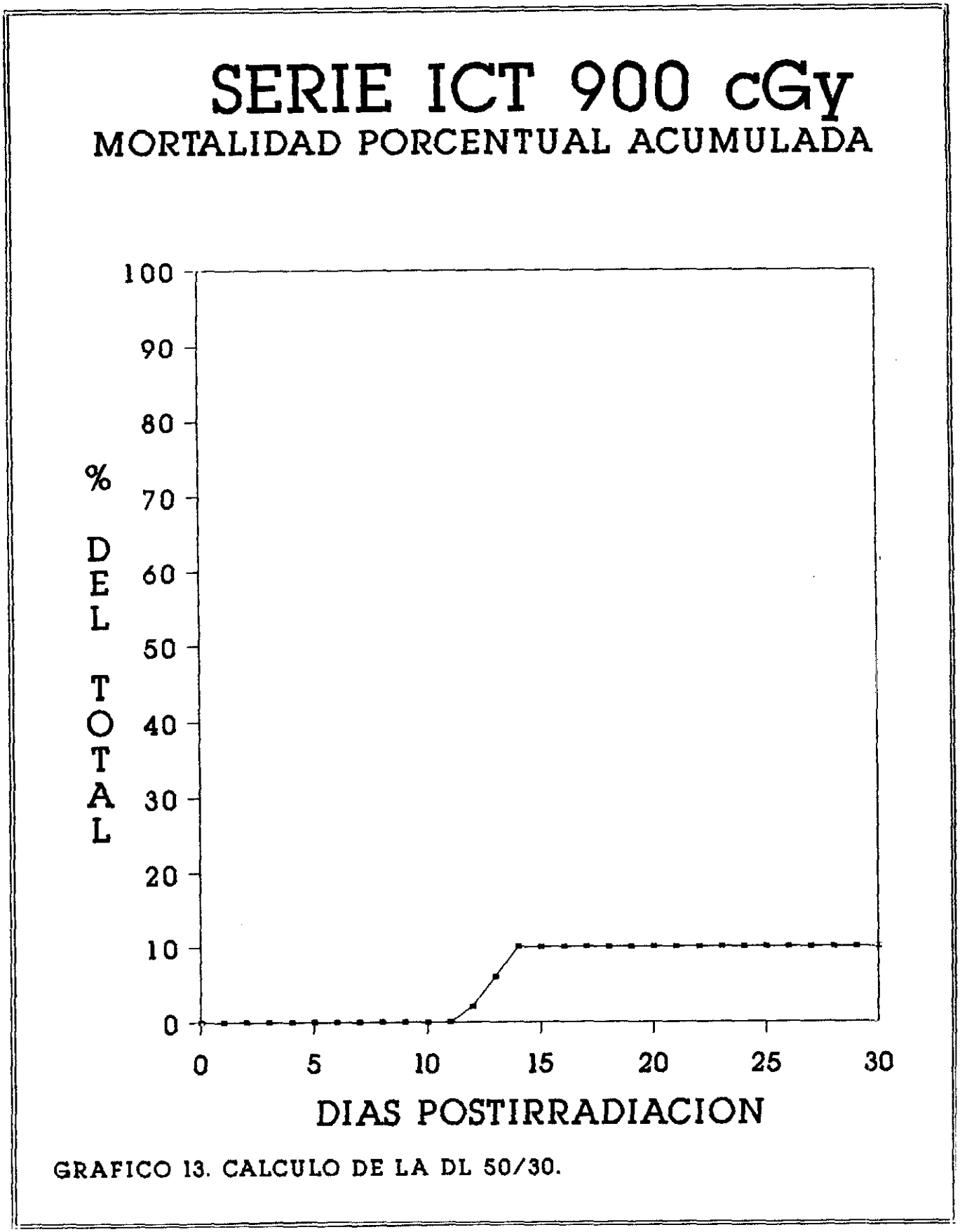


GRAFICO 13. CALCULO DE LA DL 50/30.

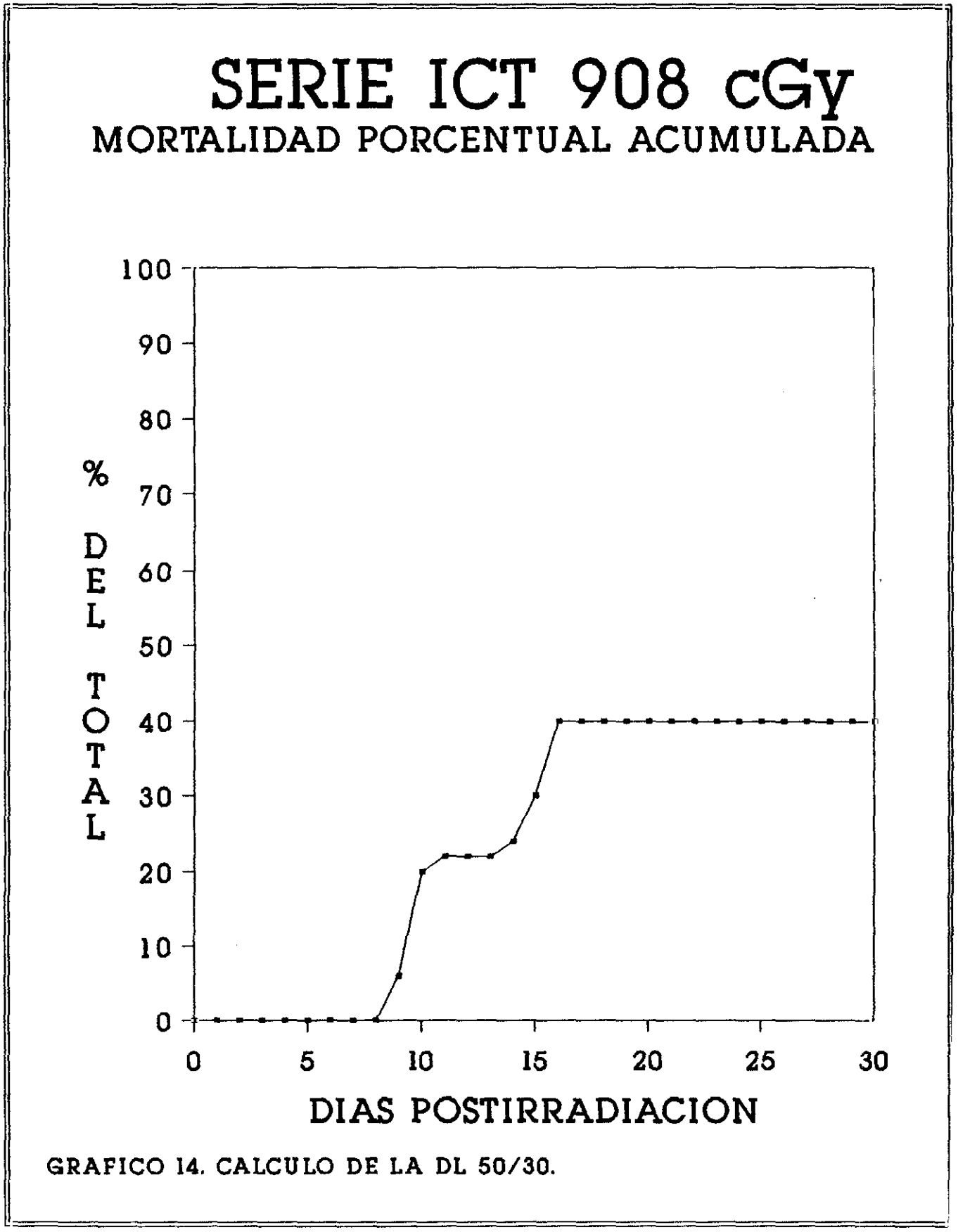


GRAFICO 14. CALCULO DE LA DL 50/30.

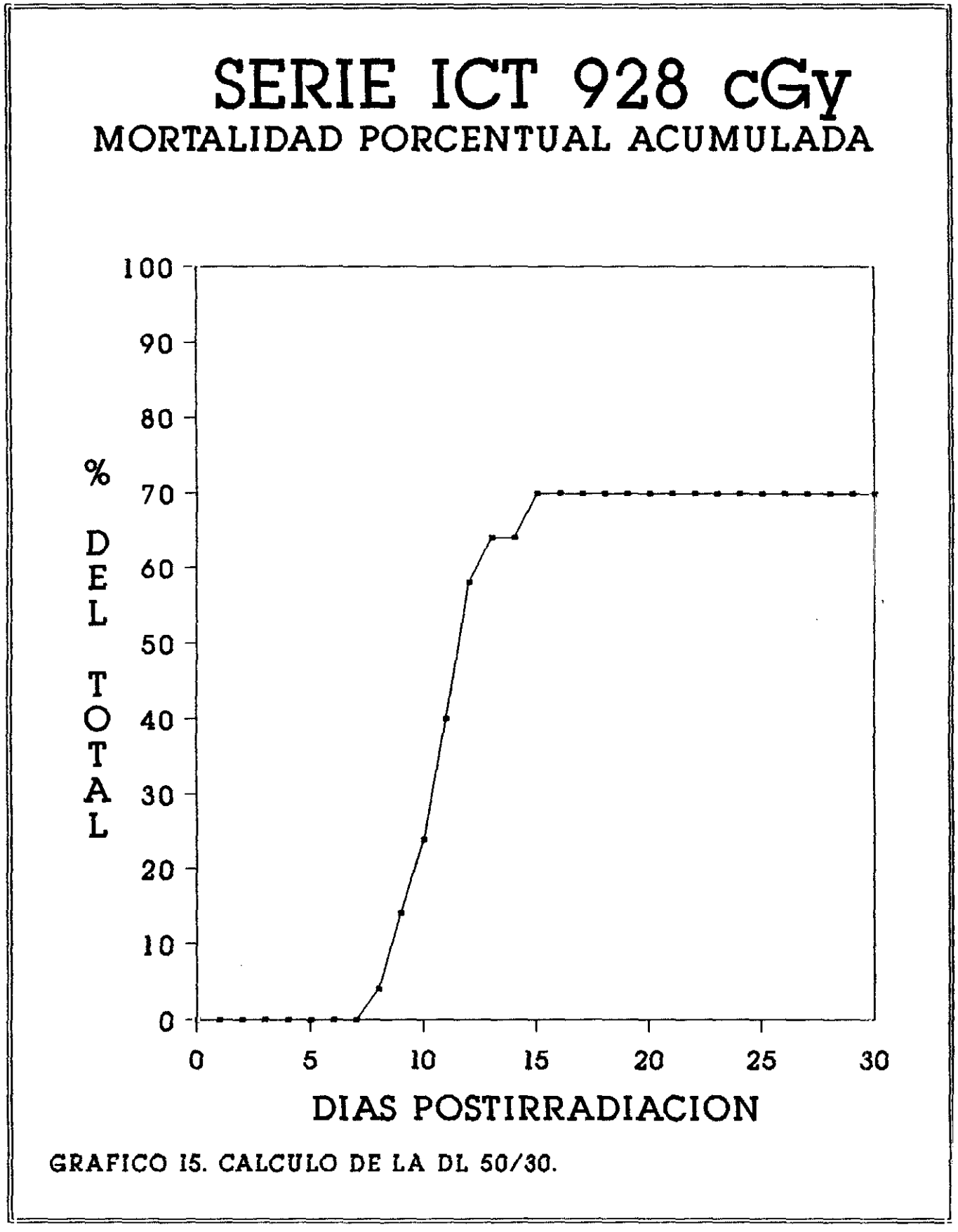


GRAFICO 15. CALCULO DE LA DL 50/30.

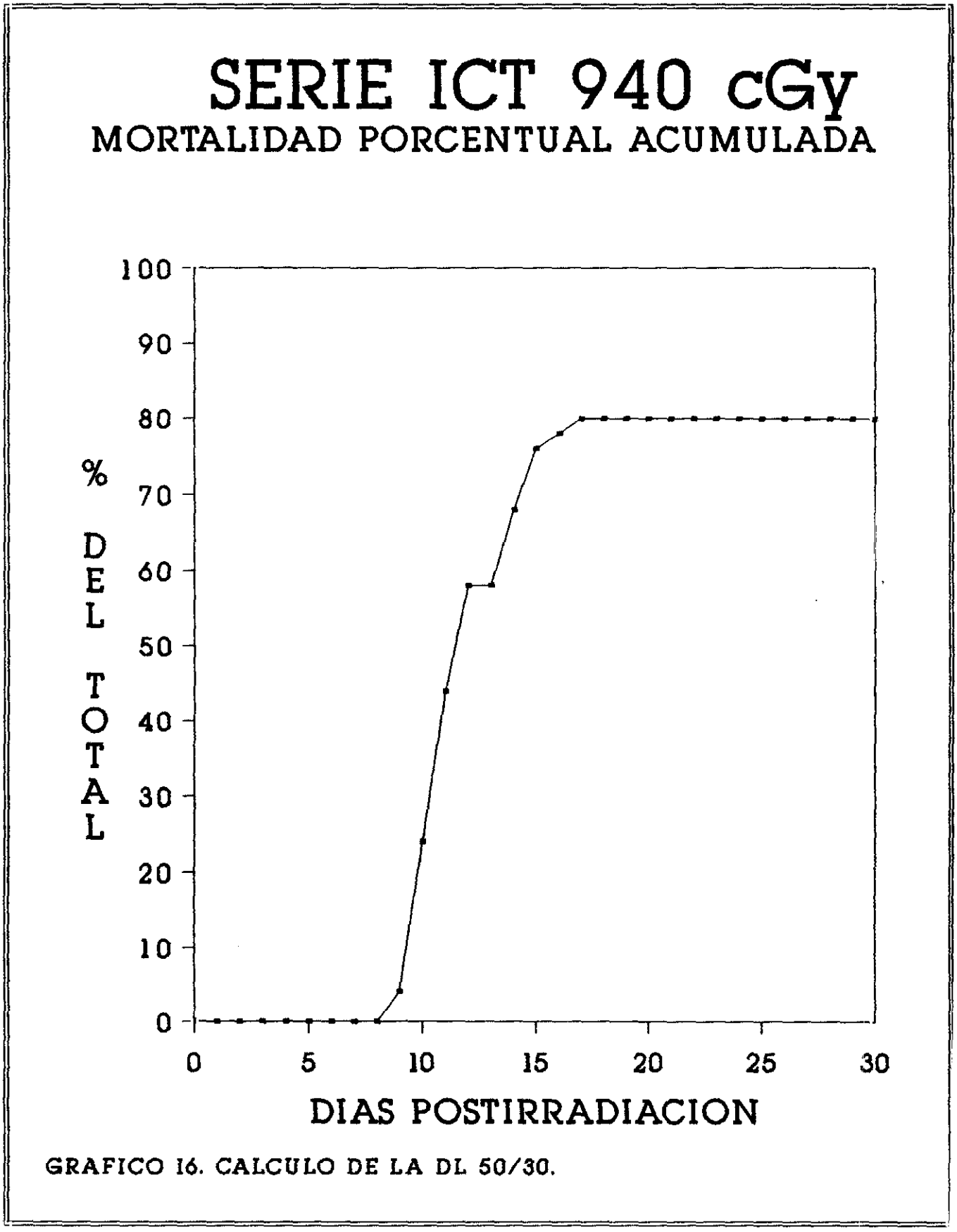


GRAFICO 16. CALCULO DE LA DL 50/30.

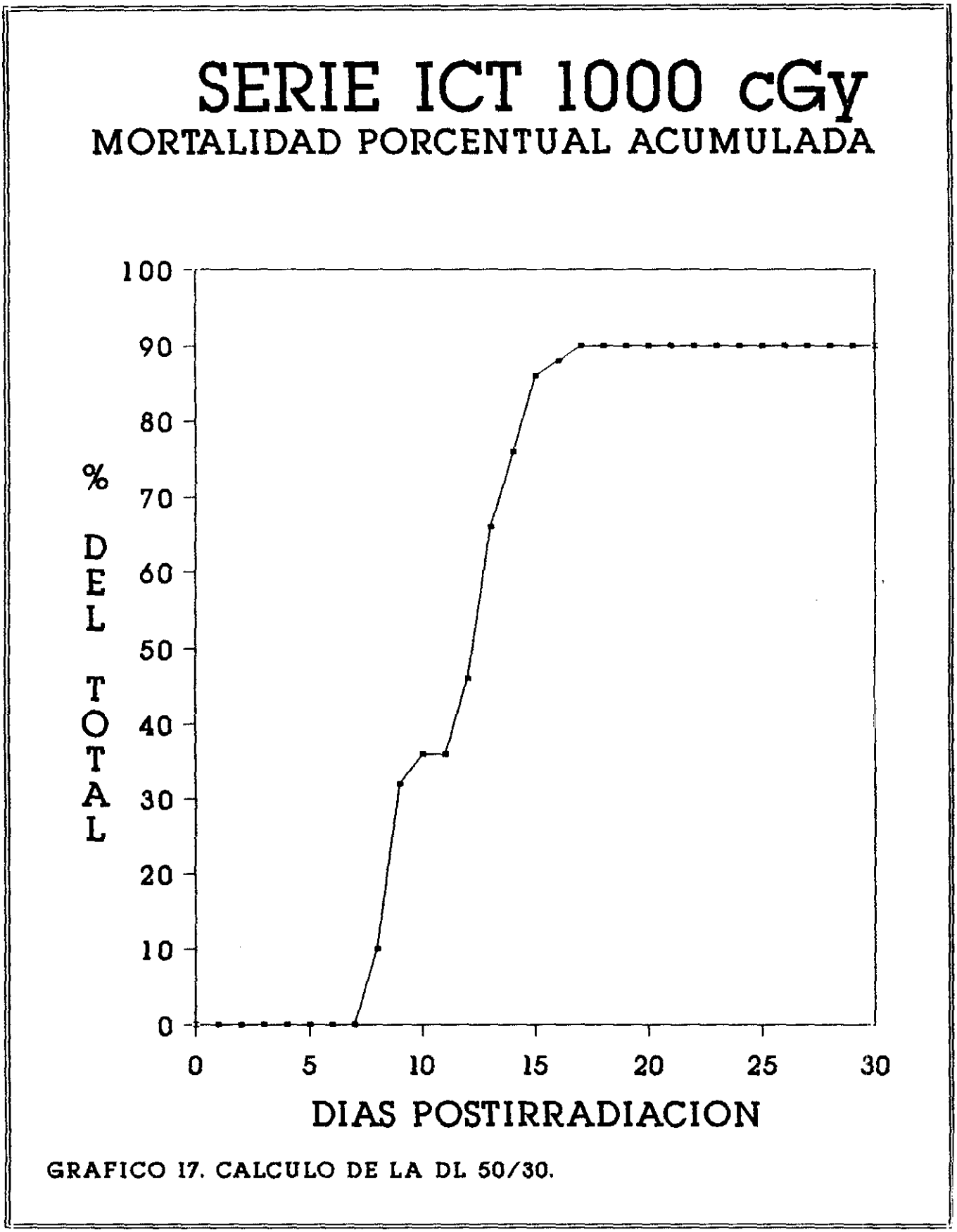


GRAFICO 17. CALCULO DE LA DL 50/30.

SERIE ICT 1200 cGy

MORTALIDAD PORCENTUAL ACUMULADA

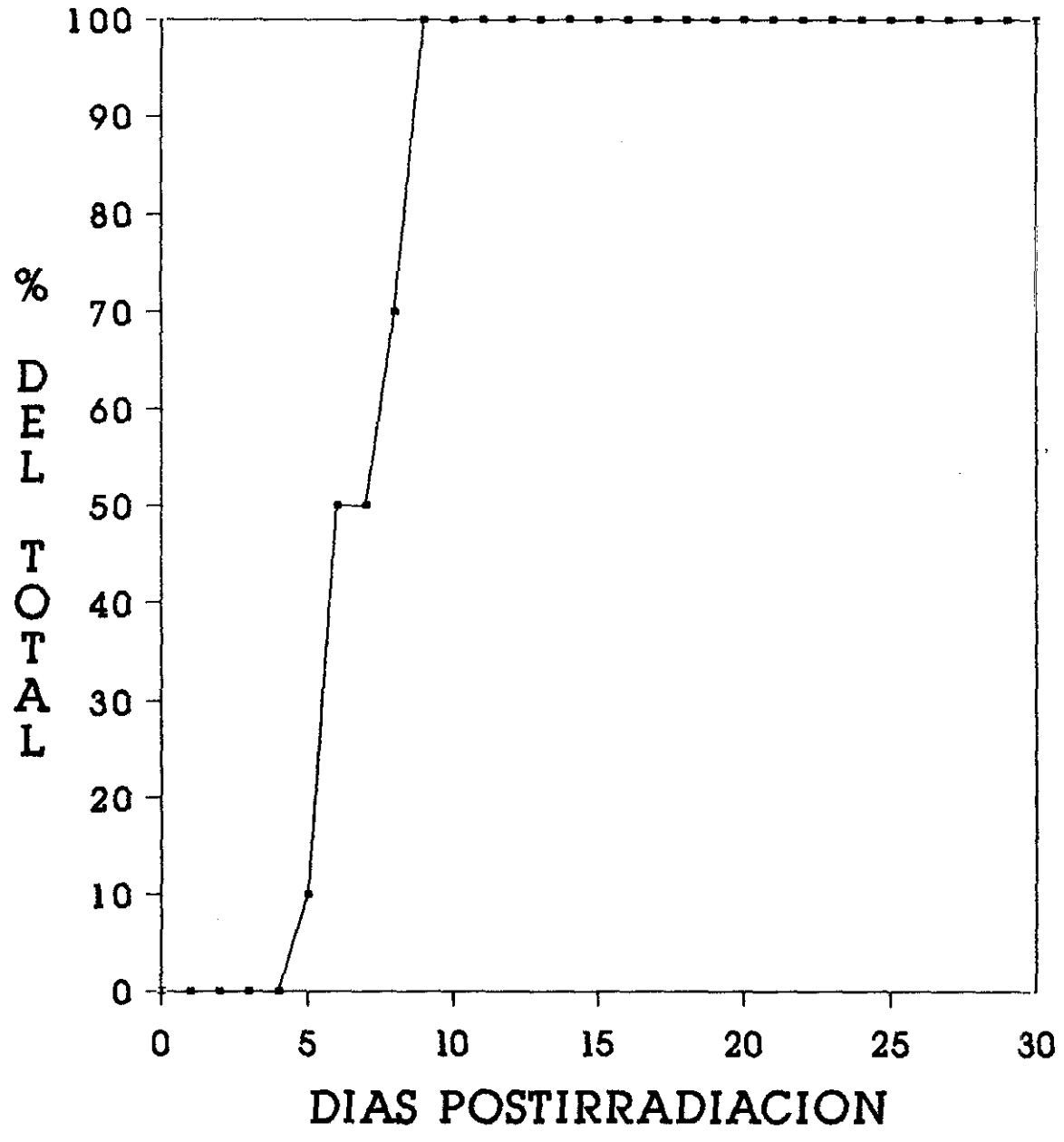


GRAFICO 18. CALCULO DE LA DL 50/30.

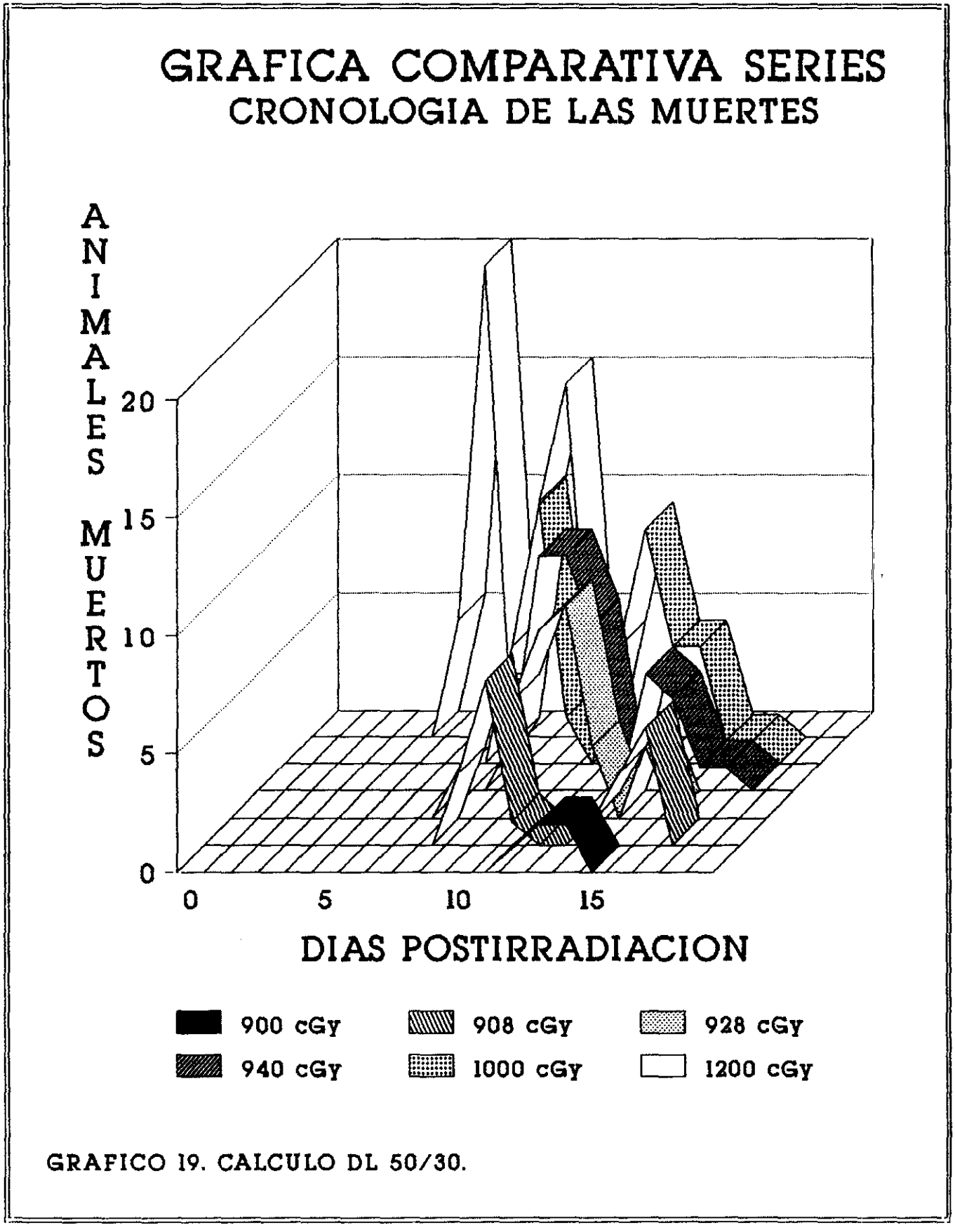


GRAFICO 19. CALCULO DL 50/30.

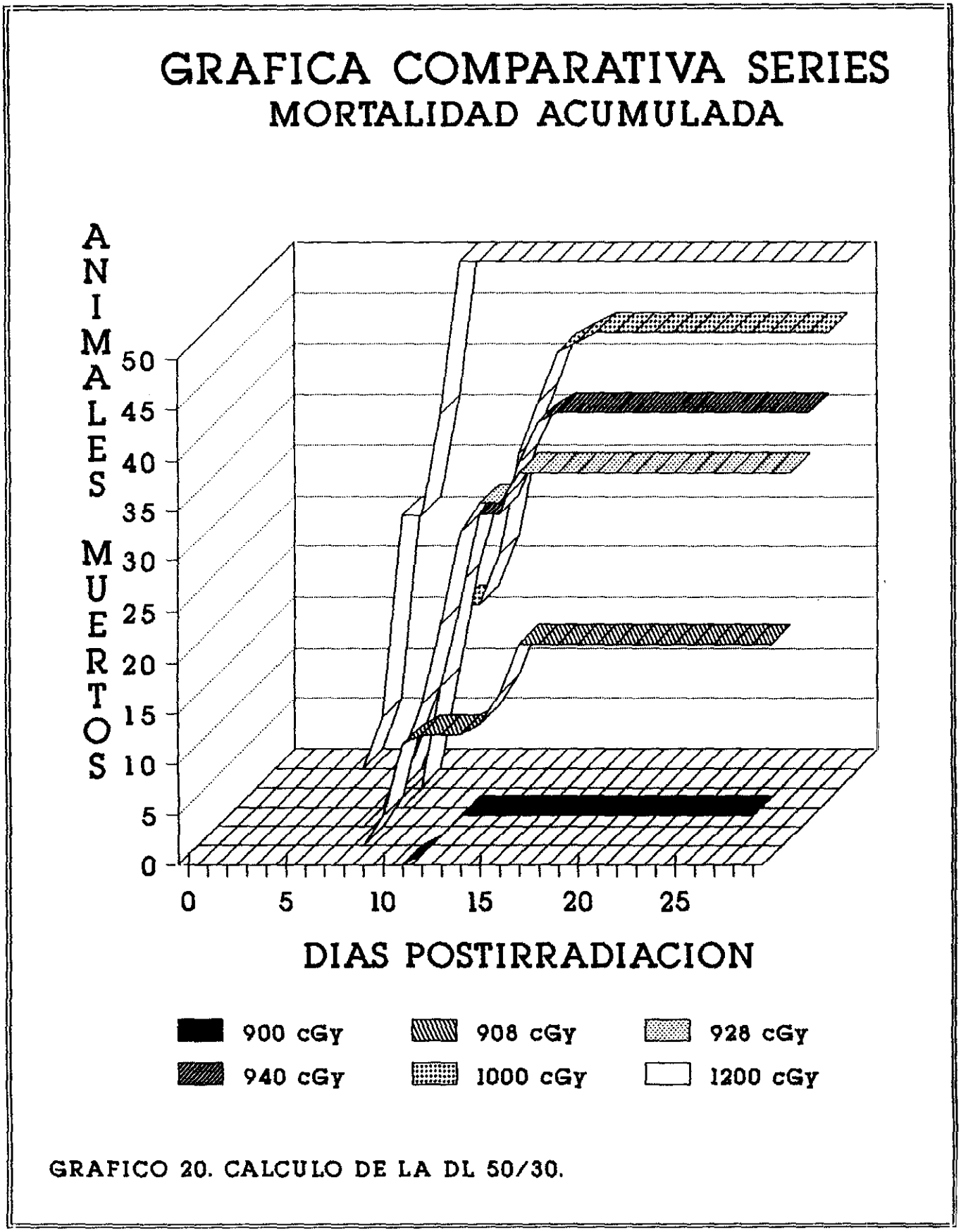


GRAFICO 20. CALCULO DE LA DL 50/30.

10.1.- SERIES PROBLEMA.

SERIE ICT 912 cGy

CRONOLOLOGIA DE LAS MUERTES

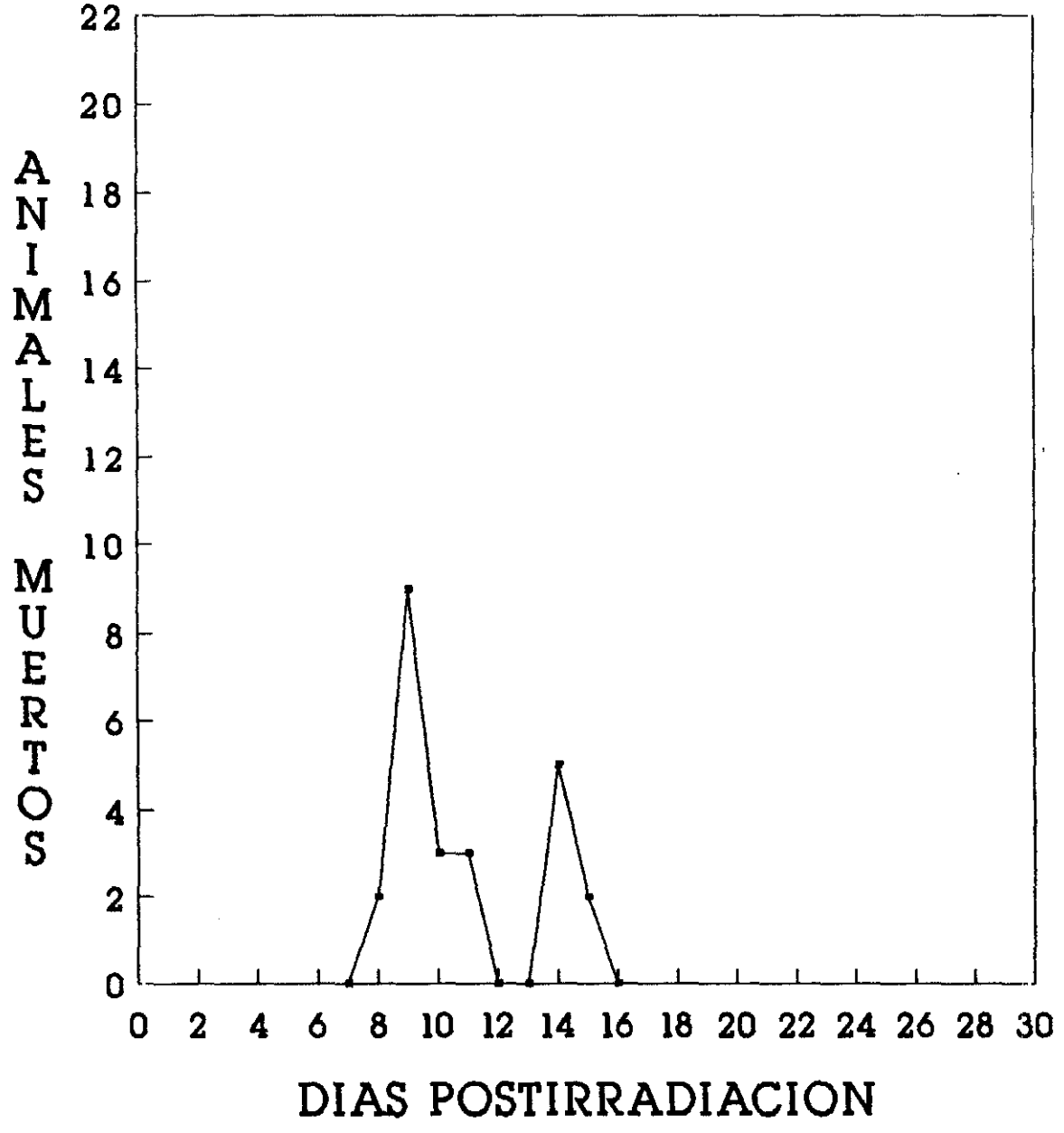


GRAFICO 21.

SERIE ICT 912 cGy

MORTALIDAD ACUMULADA

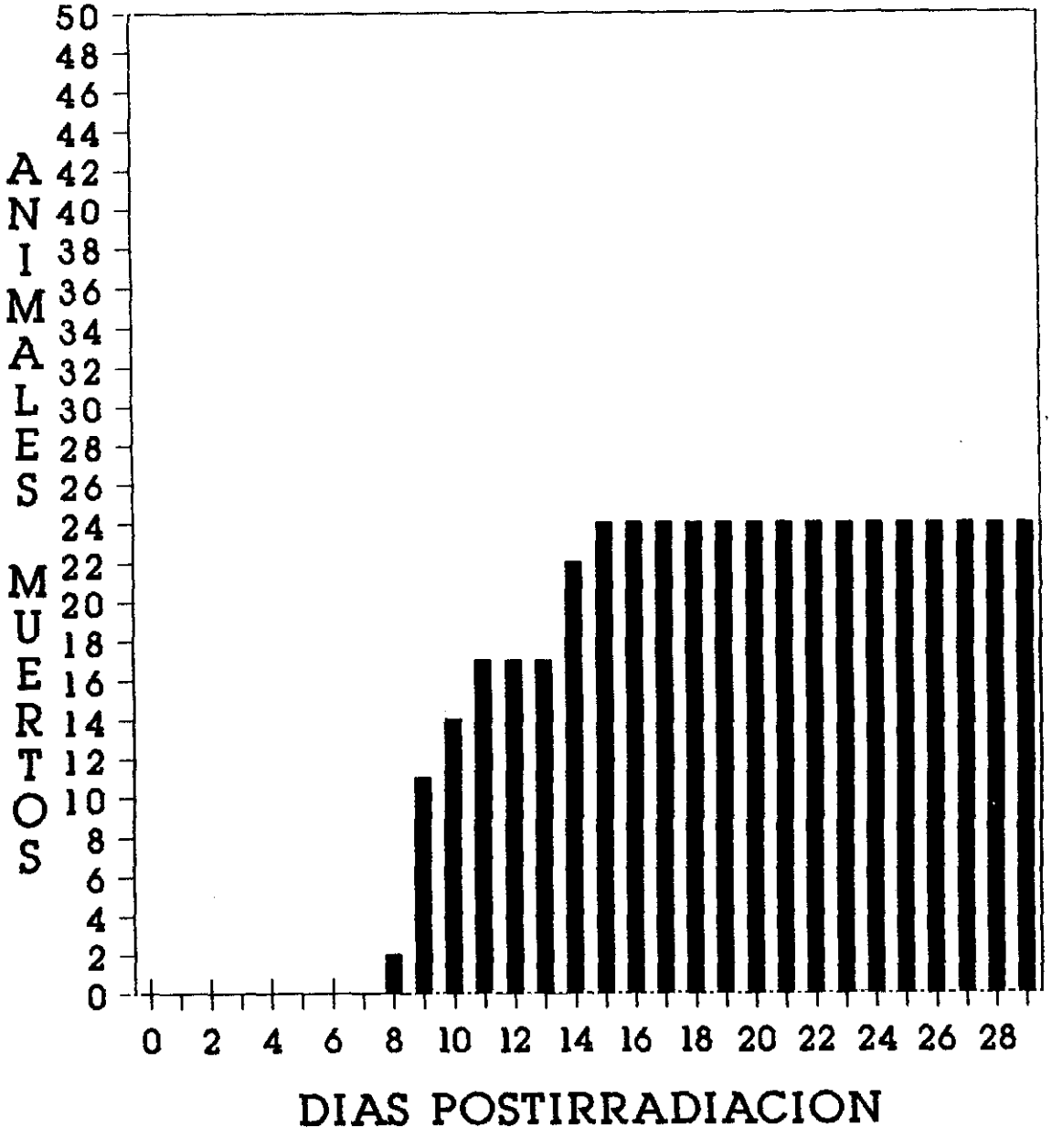


GRAFICO 22.

SERIE ICT 912 cGy

MORTALIDAD PORCENTUAL ACUMULADA

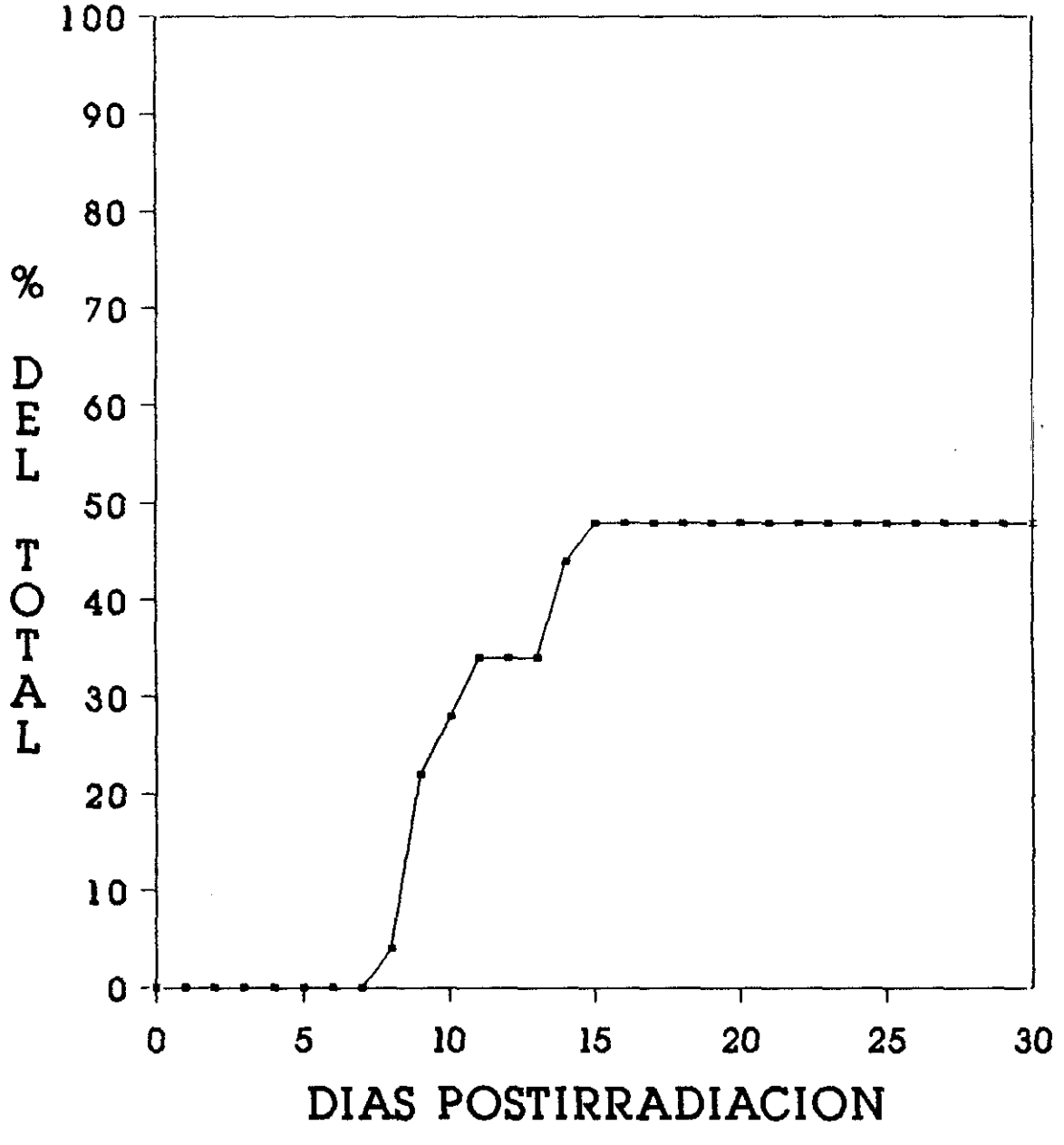


GRAFICO 23

SERIE LITIO + ICT

CRONOLOLOGIA DE LAS MUERTES

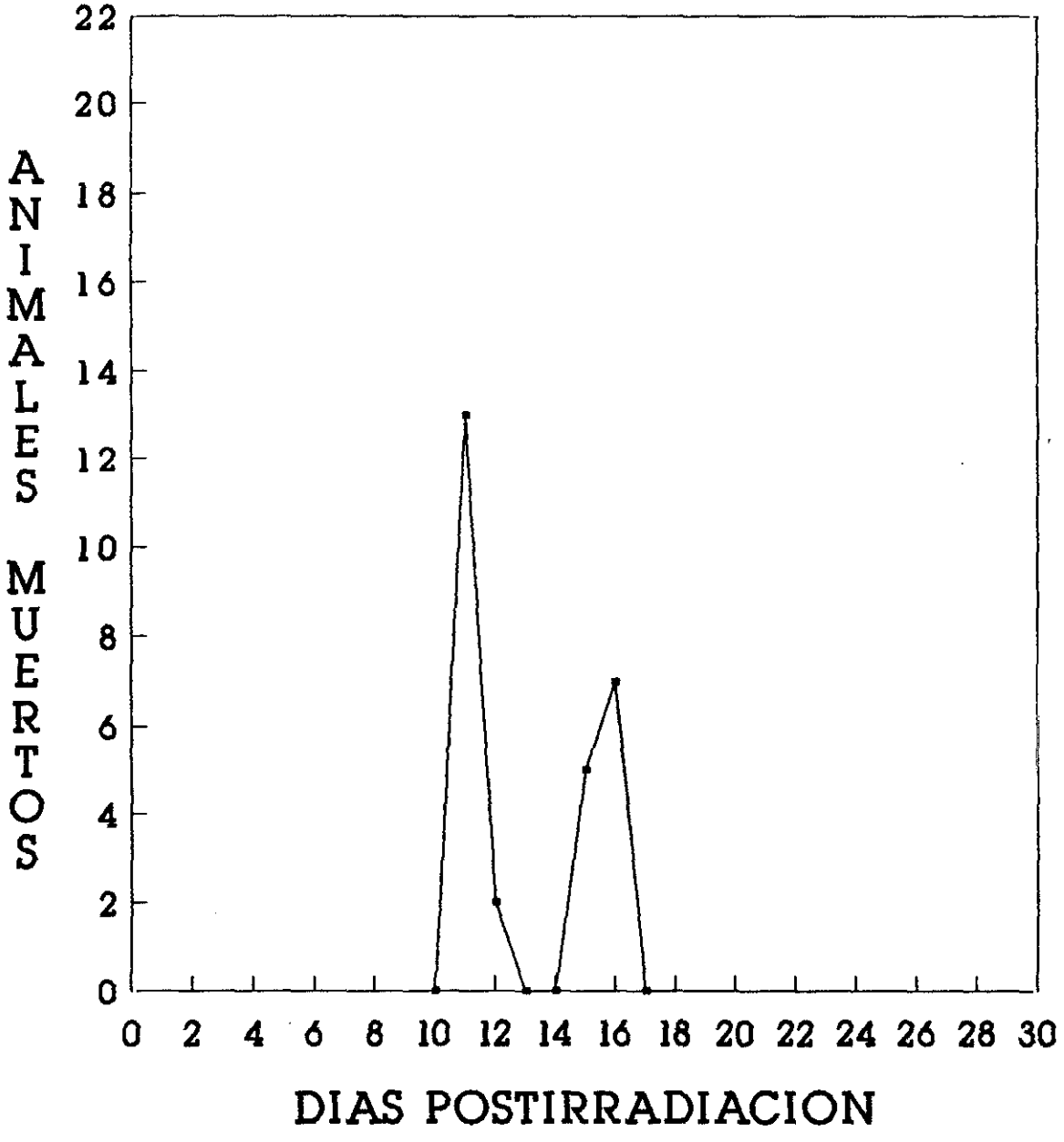


GRAFICO 24

SERIE LITIO + ICT

MORTALIDAD ACUMULADA

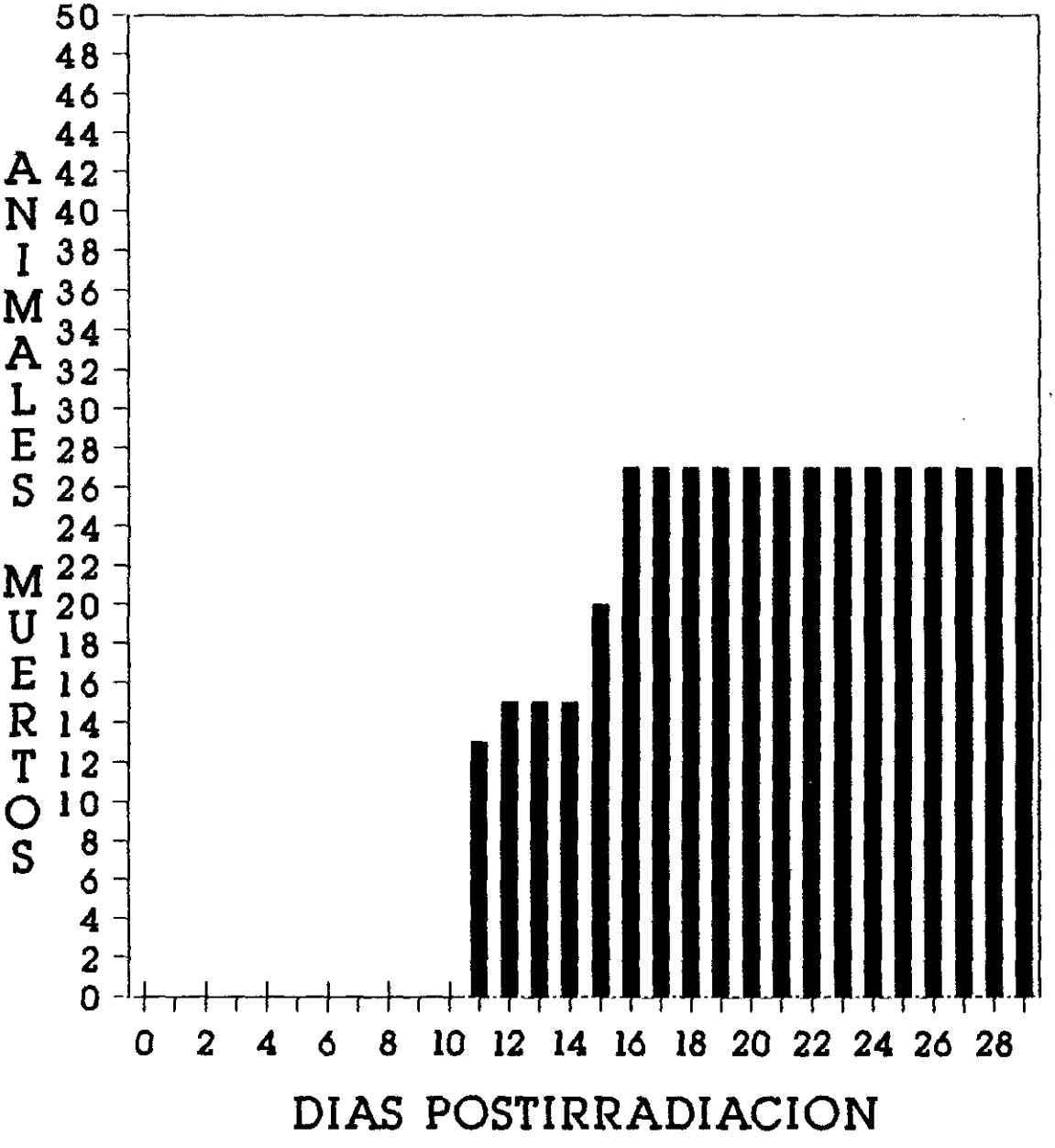


GRAFICO 25

SERIE LITIO + ICT

MORTALIDAD PORCENTUAL ACUMULADA

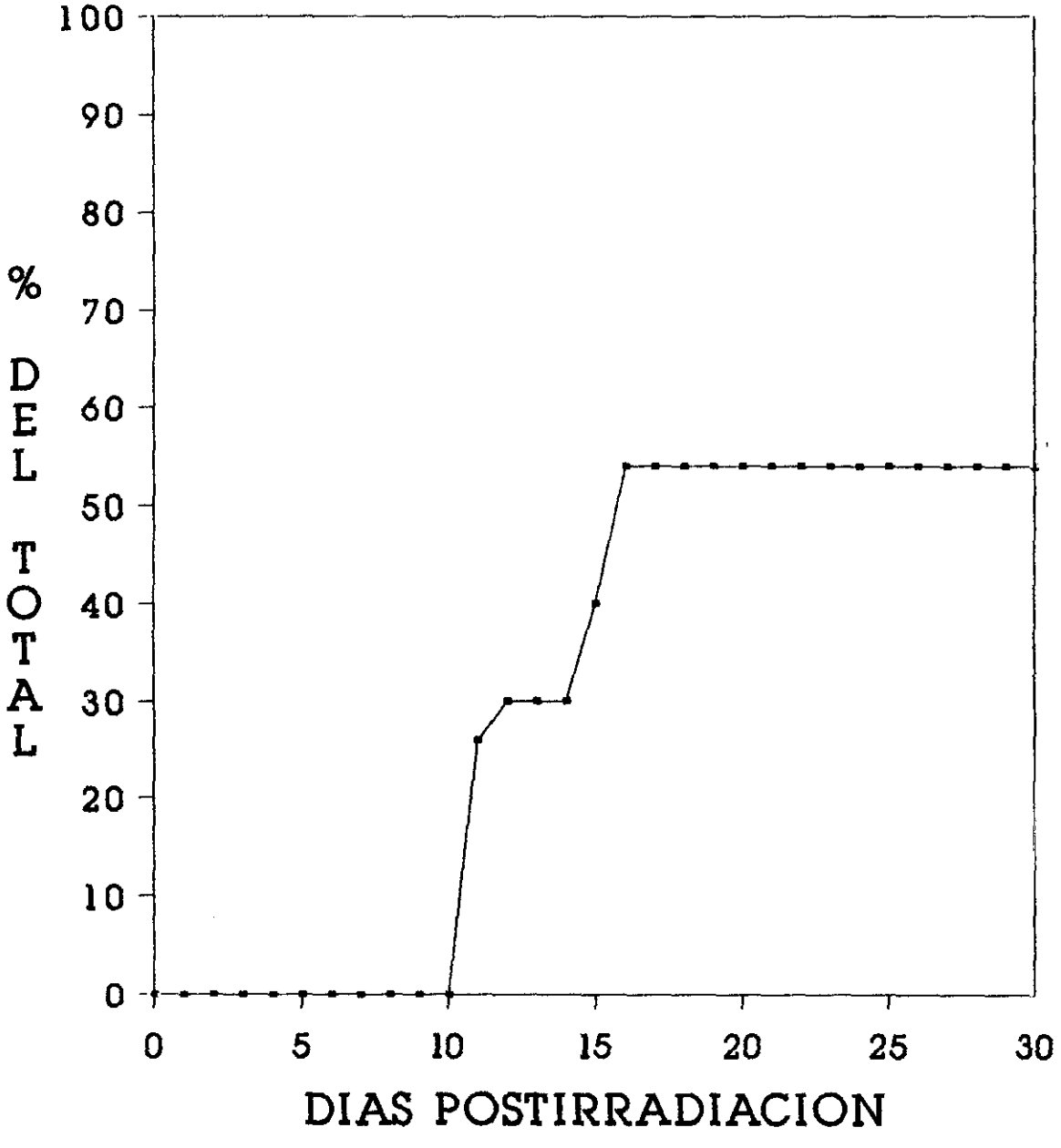


GRAFICO 26

GRAFICA COMPARATIVA RESULTADOS
CRONOLOGIA DE LAS MUERTES

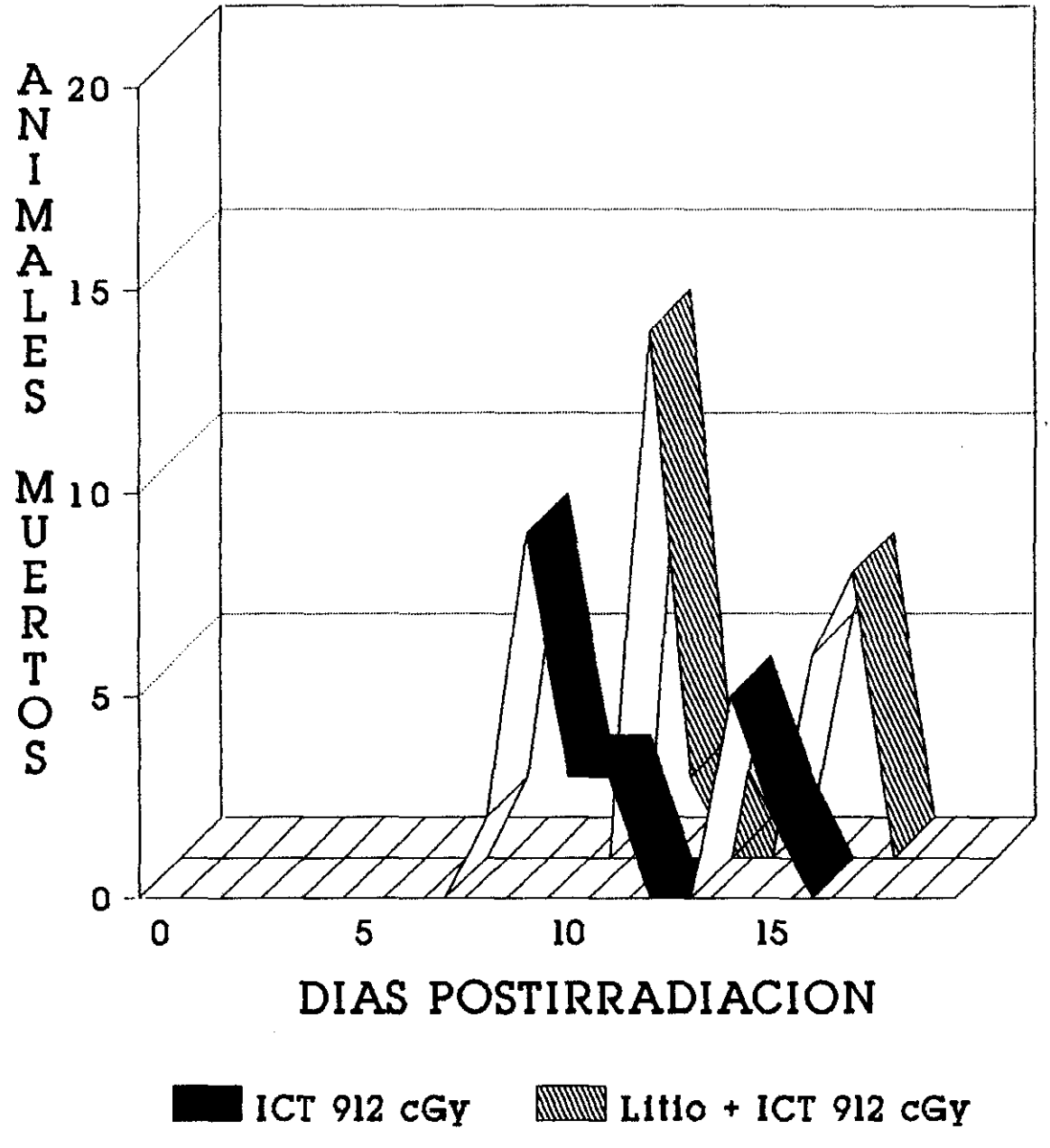


GRAFICO 27

GRAFICA COMPARATIVA RESULTADOS MORTALIDAD ACUMULADA

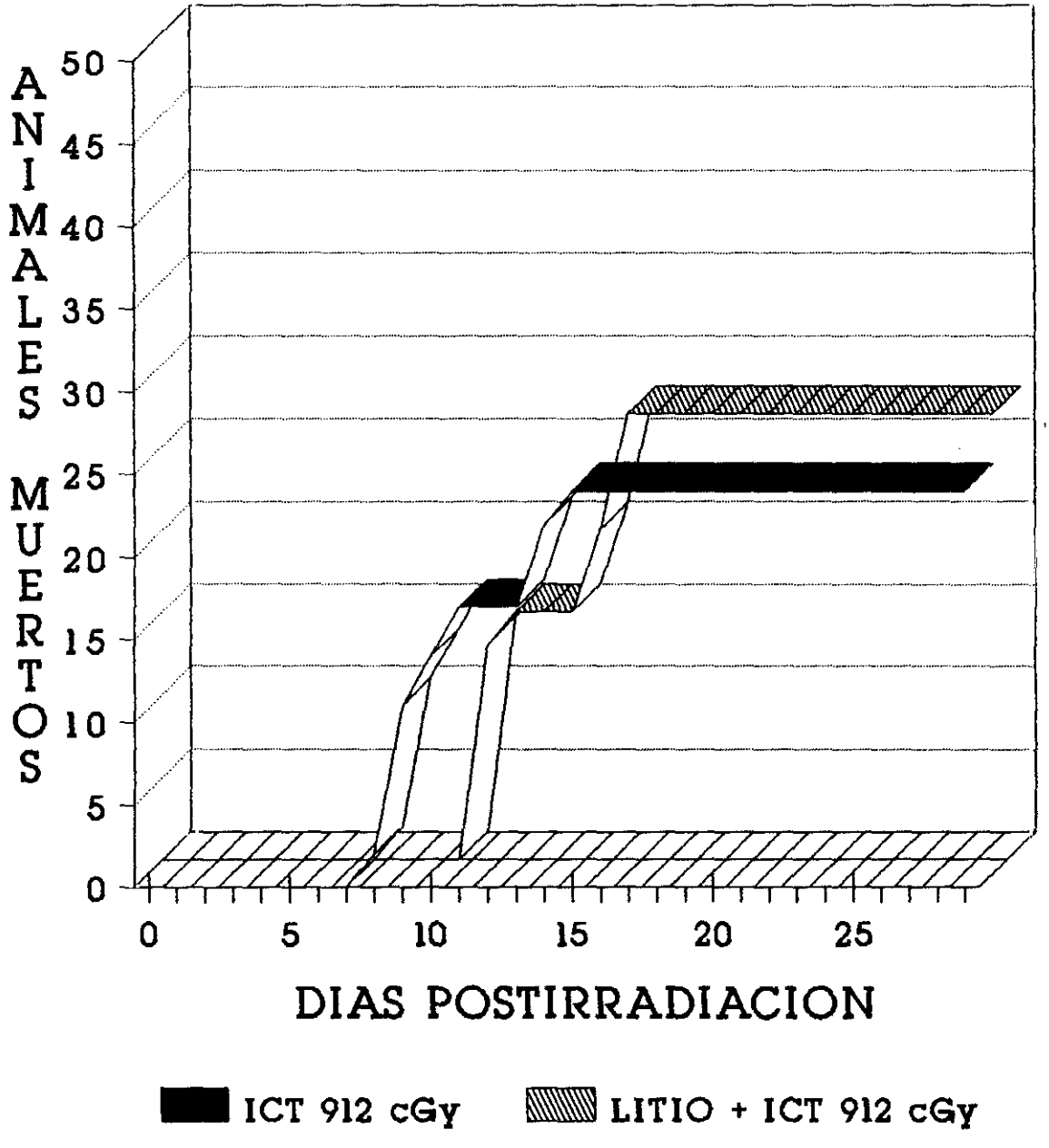


GRAFICO 28

11.- TABLAS

11.-TABLAS 846

11.1.-TABLAS DE ANALITICAS PRACTICADAS 848
11.2.-TABLAS DE PESOS DE LOS ORGANOS 867

11.1.- TABLAS DE ANALITICAS.

TABLA 1. Analíticas Serie control.

NUM	ALB	TBIL	CA	CHOL	CPK	CREA	GLU	GGT
1	38	1	104	100	1680	5	161	5
2								
3	44	1	107	127	450	4	172	5
4	35	0	100	84	278	5	198	7
5								
6	37	0	102	68	110	5	168	5
7	39	1	105	102	147	5	179	3
8								
9								
10	40	0	106	82	222	6	180	5
11	44	1	112	100	103	6	160	3
12	37	0	106	90	886	5	202	14
13	41	0	109	94	305	4	151	4
14	39	1		69		5	141	10
15	39	1		69		5	141	10
16	34	0	104	66	519	5	152	8
17	37	0	103	105	103	4	136	5
18								
19	39	0	105	111	158	4	155	5
20	43	0	109	121	296	5	160	6
21	38	1	109	99	750	5	164	22
22	38	1	106	99	750	5	164	22
23	36	0	105	79	403	6	143	4
24	34	0	108	97	222	5	152	6
25	50	0	101	102	576	5	190	7
26	46	1	99	66	415	6	163	10
27	39	0	105	99	109	6	179	8
28	38	1	110	99	687	4	142	4
29	41	1	109	69	872	6	183	5
30	40	1	104	122	452	5	189	3
31	39	0	101	72	106	4	201	6
32	39	0	103	85	1021	5	165	9
33	42	1	111	80	326	6	167	12
34	51	0	106	95	175	5	178	13
35	39	0	101	110	333	5	182	6
36	33	0	103	74	389	4	137	19
37	41	0	108	102	373	6	189	6
38	36	1	101	99	519	6	170	4
39	39	1	104	87	176	5	167	5
40	39	0	107	87				
41	40	1	99	96	232	5	170	12
42	44	1	106	96				
43	43	1	106	100	167	5	183	8
44	36	0	113	101	232	4	170	9
45	48	1	97	81	1111	4	199	6
46	33	1	106	103				
47	33	0	100	69	106	6	165	10
48	41	1	105	73	856	5	153	10
49	39	1	107	78	278	6	172	5
50	36	1	109	89	562	6	173	4
N:	45	45	43	45	40	42	42	42
MED:	39,4888	0,51111	105,139	91,0222	436,375	5,07142	168,238	7,85714
VAR:	16,5609	0,24987	13,1433	240,466	113446,	0,49489	306,276	21,1700
STD:	4,06951	0,49987	3,62537	15,5069	336,818	0,70348	17,5007	4,60109
MAX:	51	1	113	127	1680	6	202	22
MIN:	33	0	97	66	103	4	136	3
RANG:	18	1	16	61	1577	2	66	19
CUASTD:	4,11550	0,50552	3,66827	15,6821	341,109	0,71201	17,7128	4,65686

TABLA 2. Analíticas Serie control.

NUM	SGOT	SGPT	IRON	LDH	AP	PO4	K	NA
1	167	52	263	820	117	37	50	140
2								
3	115	45	403	820	110	31	36	141
4	86	36	301	481	123	31	40	139
5								
6	68	33	210	242	75	30	38	139
7	76	64	338	200	166	21	39	139
8								
9								
10	77	45	314	425	156	32	38	142
11	290	10	371	155	131	61	42	145
12	144	46	363	1010	156	48	40	143
13	91	49	334	467	189	45	40	138
14	150	59		730		65		137
15	150	59		730		65		137
16	141	65	247	1000	279	39	47	141
17	60	46	331	224	103	34	41	141
18								
19	84	52	403	202	131	37	39	141
20	98	55	330	233	139	39	44	142
21	108	36		376		50		130
22	108	36		376		50	32	130
23	102	47	367	645	132	22	41	138
24	86	56	345	254	176	43	37	
25	61	32	286	342	112	61	31	140
26	77	59	324	720	167	33	32	136
27	82	59	405	489	223	31	45	138
28	65	36	389	232	136	46	36	139
29	89	47	290	231	189	57	49	138
30	106	36	301	654	202	21	41	138
31	122				213	48	47	
32	59	60	392	434	232	54	39	142
33	87	59	299	873	195	65	50	139
34	63				167	23	46	
35	79	62	402	469	267	57	40	140
36	79	36	297	211	134	51	38	142
37	98	57	386	915	129	29	39	139
38	107	55	321	367	168	23	44	137
39	98	21	352	571	153	65	50	137
40								
41	102	62	358	473	122	68	33	140
42								
43	178	38	333	997	199	37	30	143
44	59	49	364	1003	176	32	44	136
45	76	65	321	365	201	33	49	139
46								
47	87	61	327	215	137	50	51	133
48	87	44	337	265	165	50	39	140
49	73	54	319	344	132	39	45	139
50	91	60	327	263	111	50	45	136
N:	42	40	36	40	38	42	39	39
MED:	100,619	48,575	334,722	495,575	160,868	42,9285	41,2051	138,820
VAR:	1711,90	156,244	1991,42	71284,4	1973,85	185,209	30,9322	9,48060
STD:	41,3751	12,4997	44,6253	266,991	44,4280	13,6091	5,56167	3,07905
MAX:	290	65	405	1010	279	68	51	145
MIN:	59	10	210	155	75	21	30	130
RANG:	231	55	195	855	204	47	21	15
CUASTD:	41,8766	12,6590	45,2583	270,392	45,0244	13,7741	5,63438	3,11930

TABLA 3. Analíticas Serie control.

NUM	TRIG	BUN	UA	LIT	RBC	HBi	HCT	MCV
1	91	20	18	4	745	134	396	531
2								
3	120	19	11	4	699	125	366	523
4	40	17	10	4	766	138	406	530
5								
6	87	18	9	4	782	142	404	517
7	121	21	17	4	730	135	375	514
8				3	792	145	413	521
9				3	702	137	376	535
10	60	23	13	3				
11	39	15	24	3	782	142	416	532
12	61	18	19		732	130	383	523
13	105	16	8	3	674	121	350	520
14	64	19	12	4				
15	64	19	12	4				
16	60	20	11	3	758	132	383	505
17	137	19	7	3	702	130	369	525
18					776	137	401	517
19	143	18	8	3	717	136	397	554
20	197	17	9	3	735	117	373	508
21	190	19	14	4	742	133	367	532
22	190	19	14	4	689	126	395	524
23		20	16	3	755	139	399	529
24		18	12	4	782	141	402	518
25	90	16	11	3	728	136	402	513
26	119	19	8	4	790	144	377	522
27	39	22	15	4	709	138	411	534
28	88	22	14	3	782	141	378	531
29	123	15	19	4	730	129	412	524
30	59	19	16	3	688	122	384	521
31								
32	40	18	7	3	747	131	382	508
33	63	20	11	3	711	129	368	524
34		17	10	3	766	136	369	519
35	98	16	9	4	717	120	401	550
36	59	17	7	3	735	124	398	512
37	60	19	7	4	732	135	372	534
38	63	19	8	4	723	138	311	522
39	112	20	12	4	766	132	372	530
40								
41	99	20	13	3	790	135	398	515
42								
43	142	18	9	4	732	127	386	519
44	167	22	13	3	711	132	401	533
45	186	21	12	3	783	140	372	529
46								
47	103	15	19	4	731	131	365	517
48	99	17	21	3	747	140	403	509
49	75	16	9	4	776	137	370	535
50	75	20	9	4	717	137	356	517
N:	38	41	41	42	41	41	41	41
MED:	98,1052	18,6097	12,2682	3,5	740,756	133,512	384,368	523,804
VAR:	1990,88	3,94527	17,4646	0,25	1007,25	44,8352	417,229	105,279
STD:	44,6193	1,98627	4,17906	0,5	31,7373	6,69591	20,4261	10,2605
MAX:	197	23	24	4	792	145	416	554
MIN:	39	15	7	3	674	117	311,102	505
RANG:	158	8	17	1	118	28	104,897	49
CUASTD:	45,2182	2,01094	4,23098	0,50606	32,1315	6,77909	20,6799	10,3880

TABLA 4. Analíticas Serie control.

NUM	MCH	MCHC	PLT	WBC	SEG	BAND	LYMPH	MONO
1	180	338		23	36	2	54	4
2								
3	179	342		31	28	0	72	0
4	180	340		35	28	0	70	2
5								
6	182	351		32	28	0	72	0
7	185	360		47	21	0	78	1
8	183	551		45	22	0	78	0
9	195	364		36	26	0	70	4
10								
11	182	341		18				
12	178	339		35	20	0	76	2
13	180	346		33	30	0	65	3
14								
15								
16	174	345		38	10	0	86	2
17	185	352		43	38	0	56	2
18	177	349		28	32	0	66	0
19	190	343		35	20	0	76	2
20	159	314		49	14	0	84	2
21	179	337		22	38	0	58	2
22	178	341		30	26	0	74	0
23	181	339		34	26	0	72	1
24	183	399		31	18	0	80	2
25	174	401		48	16	0	80	2
26	183	369		44	28	0	72	0
27	191	341		35	18	0	78	2
28	182	338		19	29	0	67	2
29	176	347		34	12	0	86	1
30	180	343		32	37	0	58	3
31								
32	186	352		37	30	0	68	1
33	175	345		45	22	0	78	0
34	184	346		29	12	0	84	2
35	177	318		34	35	0	60	2
36	191	338		41	30	0	68	2
37	160	339		26	28	0	70	0
38	187	345		29	20	0	76	2
39	175	356		37	24	0	74	1
40								
41	179	366		43	27	0	72	0
42								
43	179	364		47	26	0	74	0
44	185	342		38	28	0	70	1
45	182	340		21	16	0	80	2
46								
47	189	345		37	22	0	76	2
48	179	353		38	26	0	72	2
49	177	349		46	21	0	76	1
50	191	319		30	24	0	76	0
N:	41	41	0	41	40	40	40	40
MED:	180,780	352,365	ERR	35	24,8	0,05	72,55	1,425
VAR:	48,3664	1253,50	ERR	63,9512	49,61	0,0975	59,6475	1,19437
STD:	6,95459	35,4048	ERR	7,99695	7,04343	0,31224	7,72317	1,09287
MAX:	195	551	ERR	49	38	2	86	4
MIN:	159	314	ERR	18	10	0	54	0
RANG:	36	237	ERR	31	28	2	32	4
CUASTD:	7,04099	35,8446	ERR	8,09629	7,13316	0,31622	7,82156	1,10679

TABLA 5. Analíticas Serie control.

NUM	EOSIN	BASO	OTROS	TP	CORT	T3	T4	T4L
1	4	0	0	72	73	75	27	122
2				80	75	67	25	162
3	0	0	0		81	82	19	158
4	0	0	0	67	63	42	12	127
5								
6	0	0	0	70	57	56	19	119
7	0	0	0	71	77	66	11	126
8	0	0	0	75	42	57	19	124
9	0	0	0	80	73	74	25	209
10				75	75	58	14	100
11				80	75	60	14	172
12	2	0	0	75	57	60	19	127
13	2	0	0	78	62	57	15	157
14				73	64	53	21	163
15					71	64	24	143
16	2	0	0	65	63	48	23	146
17	4	0	0	70	33	57	10	86
18	2	0	0		68	56	17	123
19	2	0	0	75	71	54	11	137
20	0	0	0	80				
21	2	0	0	72	42	55	17	123
22	0	0	0	74	80	59	28	129
23	1	0	0	80				
24	0	0	0	69	72	74	26	123
25	2	0	0	72	74	66	24	162
26	0	0	0	73	62	55	18	159
27	2	0	0	78	56	65	11	128
28	2	0	0	80	76	56	18	120
29	1	0	0	77				
30	2	0	0	80	41	73	13	127
31					72	57	18	123
32	1	0	0	75	74	60	24	132
33	0	0	0	78	71	53	13	174
34	2	0	0	73	56	74	17	129
35	3	0	0	69				
36	0	0	0	72	61	54	18	158
37	2	0	0	77	64	63	14	164
38	2	0	0	80	69	47	20	145
39	1	0	0	74	62	56	23	148
40					59	55	22	125
41	1	0	0	70				
42					67	53	16	137
43	0	0	0	78	70	54	11	123
44	1	0	0	65	41	58	16	129
45	2	0	0	68	79	76	22	167
46					64	69	19	126
47	0	0	0	69				
48	0	0	0	73	58	59	11	136
49	2	0	0	78	79	63	19	133
50	0	0	0	80	56	55	25	125
N:	40	40	40	42	43	43	43	43
MED:	1,175	0	0	74,2857	64,7674	60,3488	18,3255	138,279
VAR:	1,29437	0	0	19,5850	133,248	71,6224	24,6381	475,177
STD:	1,13770	0	0	4,42549	11,5433	8,46300	4,96368	21,7985
MAX:	4	0	0	80	81	82	28	209
MIN:	0	0	0	65	33	42	10	86
RANG:	4	0	0	15	48	40	18	123
CUASTD:	1,15219	0	0	4,47914	11,6799	8,56316	5,02243	22,0565

TABLA 6. Analíticas Serie control.

NUM	TSI	ALD	INS
1	3	480	0
2	3	460	0
3	2	231	0
4	0	169	0
5			
6	0	254	0
7	3	359	0
8	2	81	0
9	1	148	0
10	2		0
11	0	234	0
12	0		0
13	0	82	0
14	0	450	0
15	0		0
16	0		0
17	0	190	0
18	0	230	0
19	6	255	0
20			
21	6		0
22	6	529	0
23			
24	0		0
25	0		0
26	3	473	0
27	0	458	0
28	0		0
29			
30	6	243	0
31	0	173	0
32	2		0
33	2	259	0
34	0	354	0
35			
36	0	134	0
37	6		0
38	1	255	0
39	2		0
40	0		0
41			
42	0		0
43	0	468	0
44	2		0
45	0	352	0
46	0	245	0
47			
48	0		0
49	3	476	0
50	0		0
N:	43	27	43
MED:	1,41860	297,851	0
VAR:	3,91779	17617,9	0
STD:	1,97934	132,732	0
MAX:	6	529	0
MIN:	0	81	0
RANG:	6	448	0
CUASTD:	2,00276	135,260	0

TABLA 7. Analíticas Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	ALB	TBIL	CA	CHOL	CPK	CREA	GLU	GGT
1	32	1	101	84	421	5	185	21
2	31	1	98	81	627	12	183	14
3	30	1	96	67	309	4	207	8
4	32	1	95	91	470	4	179	13
5	31	1	99	83	297	6	187	17
6	32	1	101	93	588	4	155	22
7	32	1	101	109	523	4	235	12
8	31	1	95	76	431	5	185	11
9	29	1	98	76	362	4	195	13
10	33	1	63	83	424	4	177	10
11	35	1	103	127	474	4	165	9
12	36	1	104	88	191	6	177	13
13	45	1	108	108	505	6	141	17
14	39	1	107	113	146	5	164	14
15	39	1	105	104	115	7	153	6
16	38	1	103	96	517	7	142	14
17	39	1	108	97	179	6	168	14
18	42	1	99	83	145	6	217	12
19	28	1	106	80	257	5	145	13
20	36	1	107	126	469	6	143	9
21	36	1	106	118	240	7	142	8
22	39	1	98	119	107	6	134	10
23	40	1	101	87	90	6	159	16
24	42	1	106	120	181	6	128	7
25	38	1	107	112	74	5	154	8
26	36	1	106	76	482	5	161	15
N:	26	26	26	26	26	26	26	26
MED:	35,4230	1	100,807	96,0384	331,692	5,57692	168,5	12,5384
VAR:	19,3210	0	73,6168	297,113	28272,9	2,62869	666,019	15,5562
STD:	4,39556	0	8,58002	17,2369	168,145	1,62132	25,8073	3,94413
MAX:	45	1	108	127	627	12	235	22
MIN:	28	1	63	67	74	4	128	6
RANG:	17	0	45	60	553	8	107	16
CUASTD:	4,48261	0	8,74994	17,5783	171,475	1,65343	26,3184	4,02224

TABLA 8. Analíticas Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	SGOT	SGPT	IRON	LDH	AP	PO4	K	NA
1	100	20	196	1070	256	61	43	145
2	159	80	208	2500	210	67	52	143
3	115	56	152	1120	365	60	47	143
4	138	48	79	2180	242	62	54	144
5	80	34	189	1120	218	62	46	144
6	130	33	257	920	215	64	50	144
7	137	38	155	920	162	60	48	145
8	133	50	139	1300	154	57	45	142
9	133	54	184	810	309	71	50	146
10	106	31		1780	272	48	97	143
11	138	39	136	2190	217	55	49	144
12	140	32	194	568	221	23	41	144
13	130	28	282	1570	99	34	49	142
14	163	36	360	306	198	28	38	144
15	160	34	388	223	175	30	36	145
16	97	34	343	429	75	32	43	143
17	128	42	336	462	234	24	39	141
18	144	56	107	197	259	59	46	147
19	151	32	361	381	284	47	39	148
20	168	32	292	575	144	35	48	141
21	121	18	295	383	250	33	42	142
22	86	43	309	252	188	46	35	144
23	115	10	333	167	263	34	39	141
24	172	55	270	435	325	53	46	141
25	133	44	210	272	168	37	39	141
26	146	35	270	233	176	33	40	143
N:	26	26	25	26	26	26	26	26
MED:	131,653	39	241,8	860,115	218,423	46,7307	46,1923	143,461
VAR:	565,380	196,307	7399,6	454741,	4247,16	213,350	128,309	3,32544
STD:	23,7777	14,0109	86,0209	674,345	65,1702	14,6065	11,3273	1,82357
MAX:	172	80	388	2500	365	71	97	148
MIN:	80	10	79	167	75	23	35	141
RANG:	92	70	309	2333	290	48	62	7
CUASTD:	24,2486	14,2884	87,7947	687,700	66,4609	14,8957	11,5516	1,85969

TABLA 9. Analíticas Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	PRO	TRIG	BUN	UA	LIT	RBC	HBi	HCT
1	63	118	22	21	4	426	72	307
2	63	141	20	15	4	484	116	351
3	59	122	19	20	3	588	121	380
4	61	36	21	16	3	520	114	356
5	66	27	21	10	4	476	105	323
6	63	151	20	18	4	466	102	308
7	61	79	20	17	3			
8	60	141	21	11	4	579	129	411
9	62	122	18	21	3	505	125	398
10	62	78	22	17	4	562	135	428
11	67	145	18	16	4	641	137	426
12	70	121	21	15	4	595	117	357
13	80	271	19	12	4	651	121	361
14	75	101	19	17	3	672	127	381
15	81	104	19	5	4	678	122	367
16	80	124	20	9	4	586	117	352
17	77	90	18	9	4	476	99	314
18	72	32	19	26	4	560	107	307
19	89	131	20	6	4	490	102	311
20	92	163	21	12	3	756	153	379
21	79	162	22	8	3	555	123	380
22	87	91	25	34	3	463	94	297
23	80	113	21	8	3	484	100	309
24	69	321	21	6	3	530	104	319
25	71	307	21	8	4	569	118	306
26	67	262	26	12	4	482	124	323
N:	26	26	26	26	26	25	25	25
MED:	71,3846	136,653	20,5384	14,1923	3,61538	551,76	115,36	350,04
VAR:	90,6982	5640,61	3,47928	43,6168	0,23668	6382,34	257,750	1564,43
STD:	9,52356	75,1040	1,86528	6,60430	0,48650	79,8895	16,0546	39,5529
MAX:	92	321	26	34	4	756	153	428
MIN:	59	27	18	5	3	426	72	297
RANG:	33	294	8	29	1	330	81	131
CUASTD:	9,71216	76,5913	1,90222	6,73509	0,49613	81,5369	16,3856	40,3685

TABLA 10. Analíticas Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	MCV	MCH	MCHC	PLT	WBC	SEG	BAND	LYMPH
1				501	35	50	0	48
2				1263	39	51	0	48
3				980	37	40	0	48
4				1171	18	60	0	40
5				759	17	60	0	40
6				552	41	48	0	50
7								
8				919	46	49	0	51
9				1134	36	44	0	56
10				1224	75	60	0	40
11				1227	45	38	0	60
12	600	197	328		20	34	0	66
13	554	186	335		17	32	0	68
14	567	189	333		13	40	0	56
15	544	180	332		18	36	0	64
16	601	200	332		26	24	0	76
17	659	208	315		9	16	0	80
18	548	191	349		13	36	0	64
19	635	208	328		16	46	0	52
20	633	202	319	765	33	60	0	36
21	685	222	324	605	15	20	0	76
22	641	203	316		19	40	0	60
23	638	207	324		17	44	0	54
24	602	196	326		21	58	0	38
25	585	187	329		18	36	0	64
26	618	209	318		20	34	0	66
N:	15	15	15	12	25	25	25	25
MED:	607,333	199	327,2	925	26,56	42,24	0	56,04
VAR:	1662,48	115,466	71,2266	73047,3	213,126	146,102	0	148,358
STD:	40,7736	10,7455	8,43958	270,272	14,5988	12,0872	0	12,1802
MAX:	685	222	349	1263	75	60	0	80
MIN:	544	180	315	501	9	16	0	36
RANG:	141	42	34	762	66	44	0	44
CUASTD:	42,2047	11,1226	8,73580	282,290	14,8998	12,3365	0	12,4314

TABLA 11. Analíticas Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	MONO	EOSIN	BASO	OTROS	CORT	T3	T4	T4L
1	0	2	0	0	62	58	29	174
2	0	1	0	0	68	49	15	110
3	2	0	0	0	76	53	16	190
4	0	0	0	0	59	40	12	110
5	0	0	0	0	60	52	21	175
6	0	2	0	0	30	57	23	122
7					40	43	21	198
8	0	0	0	0	39	50	17	160
9	0	0	0	0	72	53	15	95
10	0	0	0	0	69	48	19	246
11	0	2	0	0	42	43	20	182
12	0	0	0	0	34	78	17	153
13	0	0	0	0	52	60	20	93
14	4	0	0	0	64	76	14	231
15	0	0	0	0	53	58	17	140
16	0	0	0	0	72	53	19	119
17	0	4	0	0	49	49	15	218
18	0	0	0	0	45	55	17	210
19	0	2	0	0	55	57	17	165
20	2	2	0	0	60	70	13	232
21	4	0	0	0	42	45	18	68
22	0	0	0	0	54	44	18	133
23	2	0	0	0	46	49	17	137
24	2	2	0	0	42	55	14	160
25	0	0	0	0	51	42	17	150
26	0	0	0	0	78	51	13	206
N:	25	25	25	25	26	26	26	26
MED:	0,64	0,68	0	0	54,3846	53,3846	17,4615	160,653
VAR:	1,5104	1,1776	0	0	169,236	88,4674	12,4023	2152,84
STD:	1,22898	1,08517	0	0	13,0091	9,40571	3,52169	46,3987
MAX:	4	4	0	0	78	78	29	246
MIN:	0	0	0	0	30	40	12	68
RANG:	4	4	0	0	48	38	17	178
CUASTD:	1,25432	1,10754	0	0	13,2667	9,59198	3,59144	47,3176

TABLA 12. Analíticas Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	TSI	ALD	INS
1	6	319	10
2	0	179	0
3	1	293	12
4	0	263	4
5	1	243	4
6	0	251	7
7	1	194	2
8	0	286	0
9	0	209	0
10	1	394	5
11	0	238	2
12	1		0
13	3		0
14	0	338	9
15	6	228	0
16	0	405	4
17	3	167	0
18	0	227	4
19	0	279	2
20	9	257	4
21	1	239	0
22	0	459	12
23	0	203	6
24	5	309	15
25	0	303	8
26	2	186	8
N:	26	24	26
MED:	1,53846	269,541	4,53846
VAR:	5,55621	5277,33	18,7869
STD:	2,35716	72,6452	4,33439
MAX:	9	459	15
MIN:	0	167	0
RANG:	9	292	15
CUASTD:	2,40384	74,2076	4,42023

TABLA 13. Analíticas Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	ALB	TBIL	CA	CHOL	CPK	CREA	GLU	GGT
1	35	1	109	74	441	7	168	11
2	37	1	104	78	356	6	176	15
3	34	1	104	74	134	9	171	10
4	29	1	96	69	206	5	152	19
5	33	1	101	109	535	9	165	10
6	35	1	99	95	478	6	186	13
7	32	1	95	89	322	4	201	11
8	31	1	93	78	586	4	169	18
9	34	1	95	76	395	6	176	9
10	31	1	88	101	413	4	197	10
11	32	1	102	84	312	6	186	11
12	28	1	99	91	223	6	199	14
13	31	1	109	106	340	4	166	18
14	36	1	96	77	129	6	152	13
15	42	1	106	101	261	6	195	9
16	39	1	104	94	353	5	177	16
17	28	1	108	96	487	5	185	21
18	40	1	97	102	224	4	153	9
19	38	1	70	70	266	5	212	8
20	36	1	89	69	315	6	161	13
21	31	1	107	87	422	5	190	10
22	34	1	102	73	361	5	154	16
23	39	1	101	70	424	6	200	9
N:	23	23	23	23	23	23	23	23
MED:	34,1304	1	98,8695	85,3478	347,086	5,60869	177,869	12,7391
VAR:	14,2003	0	71,5916	163,705	13771,6	1,80340	303,243	13,4102
STD:	3,76833	0	8,46118	12,7947	117,352	1,34290	17,4138	3,66199
MAX:	42	1	109	109	586	9	212	21
MIN:	28	1	70	69	129	4	152	8
RANG:	14	0	39	40	457	5	60	13
CUASTD:	3,85303	0	8,65134	13,0822	119,990	1,37308	17,8052	3,74429

TABLA 14. Analíticas Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	SGOT	SGPT	IRON	LDH	AP	PO4	K	NA
1	87	63	320	1221	198	50	39	142
2	95	25	323	324	295	36	42	138
3	86	28	344	1910	117	57	32	147
4	97	54	167	760	266	66	50	139
5	106	62	202	954	306	53	37	146
6	89	20	346	865	254	61	43	146
7	135	69	201	865	189	61	43	145
8	97	46	265	917	202	68	52	138
9	149	90	190	1126	165	40	45	142
10	92	38	315	920	347	66	50	145
11	112	63	320	557	202	36	43	144
12	96	50	344	1459	254	41	57	132
13	106	59	282	287	312	39	38	140
14	137	65	184	226	177	59	43	145
15	89	46	360	417	359	62	39	144
16	128	64	315	458	400	40	43	146
17	146	68	326	206	186	35	50	142
18	91	56	333	391	302	64	42	142
19	88	47	290	578	309	49	49	141
20	125	63	266	376	198	58	36	143
21	136	62	110	280	165	66	50	145
22	106	57	208	110	222	68	57	146
23	115	59	279	265	301	39	50	146
N:	23	23	23	23	23	23	23	23
MED:	109,043	54,5217	273,478	672,695	248,956	52,7826	44,7826	142,782
VAR:	407,258	238,597	4670,16	198383,	5127,34	137,561	41,3005	12,2570
STD:	20,1806	15,4465	68,3385	445,403	71,6054	11,7286	6,42655	3,50101
MAX:	149	90	360	1910	400	68	57	147
MIN:	86	20	110	110	117	35	32	132
RANG:	63	70	250	1800	283	33	25	15
CUASTD:	20,6342	15,7937	69,8744	455,413	73,2148	11,9922	6,57098	3,57969

TABLA 15. Analíticas Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	PRO	TRIG	BUN	UA	LIT	RBC	HB	HCT
1	67	75	28	11	3	521	113	363
2	67	40	16	9	3	432	129	309
3	50	116	23	10	2	660	122	311
4	62	83	38	9	4	486	117	345
5	59	65	69	17	2	360	109	326
6	58	57	36	11	2	598	131	350
7	63	49	22	16	3	679	141	351
8	61	46	43	23	1	547	143	349
9	61	38	68	18	4	623	142	362
10	65	97	27	15	3	539	143	307
11	69	105	21	9	4	445	99	303
12	76	64	19	12	4	599	122	331
13	82	63	16	11	4	666	138	402
14	58	59	25	15	4	672	141	363
15	90	137	36	17	4	650	111	320
16	87	143	16	9	4	422	108	309
17	63	150	31	26	3	601	136	393
18	65	150	29	10	3	682	142	366
19	89	91	15	8	3	332	99	310
20	91	118	21	15	2	574	121	368
21	69	40	22	13	2	458	119	352
22	71	90	21	18	4	602	139	402
23	72	123	32	15	3	576	142	401
N:	23	23	23	23	23	23	23	23
MED:	69,3478	86,9130	29,3043	13,7826	3,08695	553,217	126,391	347,521
VAR:	124,748	1325,99	202,472	20,9527	0,77504	10406,3	212,672	1008,16
STD:	11,1690	36,4141	14,2292	4,57741	0,88036	102,011	14,5833	31,7515
MAX:	91	150	69	26	4	682	143	402
MIN:	50	38	15	8	1	332	99	303
RANG:	41	112	54	18	3	350	44	99
CUASTD:	11,4201	37,2325	14,5490	4,68029	0,90015	104,304	14,9110	32,4651

TABLA 16. Analíticas Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	MCV	MCH	MCHC	PLT	WBC	SEG	BAND	LYMPH
1					34	48	0	52
2					25	14	0	84
3					30	16	0	84
4					19	32	0	64
5					17	29	0	69
6					36	31	0	68
7					29	19	0	79
8					45	26	0	74
9					40	29	0	67
10					49	22	0	76
11					33	10	0	86
12					22	38	0	56
13					28	32	0	66
14					17	20	0	76
15					15	38	0	58
16					34	26	0	74
17					27	26	0	72
18					47	18	0	80
19					41	19	0	67
20					47	37	0	58
21					35	22	0	78
22					31	24	0	74
23					28	27	0	72
N:	0	0	0	0	23	23	23	23
MED:	ERR	ERR	ERR	ERR	31,6956	26,2173	0	71,0434
VAR:	ERR	ERR	ERR	ERR	96,2117	75,7353	0	81,6937
STD:	ERR	ERR	ERR	ERR	9,80875	8,70260	0	9,03846
MAX:	ERR	ERR	ERR	ERR	49	48	0	86
MIN:	ERR	ERR	ERR	ERR	15	10	0	52
RANG:	ERR	ERR	ERR	ERR	34	38	0	34
CUASTD:	ERR	ERR	ERR	ERR	10,0292	8,89819	0	9,24159

TABLA 17. Analíticas Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	MONO	EOSIN	BASO	OTROS	CORT	T3	T4	T4L
1	0	0	0	0	60	38	7	115
2	2	0	0	0	60	39	8	167
3	0	0	0	0	70	43	9	156
4	4	0	0	0	56	30	6	136
5	0	2	0	0	62	32	6	102
6	0	1	0	0	62	37	7	137
7	0	2	0	0	47	33	6	95
8	0	0	0	0	73	40	8	100
9	0	4	0	0	45	33	6	154
10	2	0	0	0	57	28	6	102
11	2	2	0	0	59	33	6	125
12	2	4	0	0	71	48	9	97
13	0	2	0	0	73	30	6	125
14	2	2	0	0	60	46	9	121
15	2	2	0	0	28	38	8	103
16	0	0	0	0	42	23	5	61
17	1	1	0	0	37	29	6	111
18	2	0	0	0	71	35	6	86
19	2	2	0	0	67	37	6	100
20	3	2	0	0	44	30	6	99
21	0	0	0	0	32	35	6	65
22	1	1	0	0	56	34	5	52
23	0	1	0	0	60	29	6	101
N:	23	23	23	23	23	23	23	23
MED:	1,08695	1,21739	0	0	56,1739	34,7826	6,65217	109,130
VAR:	1,38374	1,47448	0	0	163,187	33,9962	1,44423	809,765
STD:	1,17632	1,21428	0	0	12,7744	5,83062	1,20176	28,4563
MAX:	4	4	0	0	73	48	9	167
MIN:	0	0	0	0	28	23	5	52
RANG:	4	4	0	0	45	25	4	115
CUASTD:	1,20276	1,24157	0	0	13,0615	5,96166	1,22877	29,0959

TABLA 18. Analíticas Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	TSI	ALD	INS
1	3	254	0
2	3	361	2
3	2	196	6
4	5	215	5
5	5	168	2
6	2	262	4
7	4	317	7
8	4	219	10
9	3	271	0
10	3	249	0
11	4	329	0
12	2	263	0
13	5	180	7
14	3	392	4
15	4	263	4
16	7	319	0
17	6	196	2
18	4	299	0
19	4	271	9
20	3	249	0
21	5	175	0
22	7	377	0
23	6	186	6
N:	23	23	23
MED:	4,08695	261,347	2,95652
VAR:	2,07939	4099,53	10,2155
STD:	1,44201	64,0275	3,19616
MAX:	7	392	10
MIN:	2	168	0
RANG:	5	224	10
CUASTD:	1,47441	65,4665	3,26800

11.2.- TABLAS DE PESOS DE LOS ORGANOS.

TABLA 1. Pesos órganos Serie control.

NUM	ENC	HIP	GLL1	GLL2	GLS	TIR1	TIR2
1	1955	13	153	239	919	20	23
2	2098	14	212	173	1243	13	12
3	1952	19	171	169	976	14	10
4	1886	15	191	187	999	18	12
5	1836	17	197	206		15	22
6	2226	17	213	209	765		
7	2349	20			953	17	16
8	2302					24	17
9	1919	27	183	188	1335	19	19
10	1871	11	167	212	1094	11	11
11	2099					11	21
12	2143	28	185	196	1352	12	16
13			206	178	959		
14	1720	13	250	207	940	14	13
15	1737		142	138	929	9	11
16	1927	23	136	157	759	9	7
17	1795	20	218	165	2444	10	13
18	1778		178	153	1080	10	8
19	1906	22	218		945	12	21
20	1984		288	241	1090	13	17
21	2184		180		1145	14	
22							
23	1946	15	164	233	925	19	13
24	1999		203	157	1249	12	11
25	1972	16		231	985	13	13
26	1906	21	185	163	1005	17	21
27	1866	17	181	181	771	14	17
28	2246		194	199	959	16	18
29	2322	19	208	203	1341	20	20
30	1989	19	186	182	1100	18	12
31	1763		173	196	1358	10	
32	1976	22		204	965	10	17
33	1825	27	152	190	946	11	14
34	1995	18	185	172	935	13	12
35	1786		248	201	853	9	10
36	1921	15		209	1086	11	9
37	1985	25	211	143	955	12	22
38	2189		155	152	1084		18
39	1963	22	139	159	1151	14	11
40	2058		202	157	926	15	9
41	1944	24	183	221	1250	19	11
42	1822		209	218	983	16	15
43	1897	13	188	182	979	18	16
44	1729	15	148	178	773	12	18
45	2345	21	178	195	960	12	10
46	2306	18	237	215	1342	13	19
47	1922	21	195	187	967	15	15
48	1886		197	216	947	10	20
49	1799	21	177	168	937	11	12
50	1852	27	171	165	1154	11	10
N:	48,00	34,00	43,00	44,00	46,00	46,00	45,00
MED:	1.976,58	19,26	189,70	188,52	1.061,15	13,83	14,71
VAR:	29.584	20	927	679	67.494	12	18
STD:	172,00	4,46	30,45	26,06	259,80	3,49	4,27
MAX:	2.349,00	28,00	288,00	241,00	2.444,00	24,00	23,00
MIN:	1.720,00	11,00	136,00	138,00	759,00	9,00	7,00
RANG:	629,00	17,00	152,00	103,00	1.685,00	15,00	16,00
CUASTD:	173,82	4,53	30,81	26,36	262,67	3,53	4,32

TABLA 2. Pesos órganos Serie control.

NUM	TIM	TRP	COR	EST	BAZ	HIG	PAN
1	111	3174	1044	1530	378	9053	336
2	231	2712	1271	1637	452	9293	362
3		3893	1274		408	10294	464
4	131	3126	1088	1663	361	8001	434
5	233	4812	1279		374	10807	487
6	177	4456	1099	1659	363	8026	368
7	440	3155	1177	2062	396	9375	
8	297	3299	1051	1652	464	9032	373
9	388	4416	1459	1992	456	10417	347
10	216	3463	891	1656	317	7645	389
11		2747	1171	1568	333	8819	353
12	279	4290	986	1435	425	8403	
13		2393	712		326	7710	318
14	273	2428	958	1571	336	8946	345
15	155	2027	790	1329	270	5872	
16	269	2093	769	1310	277	6470	
17	300	4838	1625	2232	373	10003	542
18	154	3772	1197	2028	369	9871	370
19	167	4268	1371	1719	479	8653	
20	279	4256	1178	1597	263	9870	520
21		5708	1125	2606	419	11703	456
22				2386		9610	
23	234	3191	1034	1598	369	9029	342
24	135	2729	1265	1645	443	9849	370
25	237	3910	1076	1655	399	10450	472
26	181	3133	1258	1659	352	8157	442
27	301	4829	1186	2003	365	10963	
28	392	4473	1177	1678	354	8282	495
29		3172	1121	1988	387	9531	
30	220	3313	1452	1647	455	9188	376
31		4433	978		447	10573	355
32	283	3480	1176	1672	308	7801	397
33	277	2764	1004	1418	324	8975	361
34	158	4307	977	1584	298	8559	353
35	273	2410	1224	1366	312	7866	378
36	304	2448	1371	2248	364	9102	
37	158	2234	1167	1999	360	6028	
38	173	4855	1222	1721	410	10159	528
39	284	3789	1053	1589	370	10027	464
40		4285	1264	2254	444	8809	354
41	199	4288	1279	1583	400	10026	456
42	226	4672	1073	1642	353	9766	442
43	126	3160	1286	1668	366	8897	495
44	228	2698	1121	1631	355	9147	448
45	172	3882	1178	1645	388	10138	397
46	292	3112	1433	2034	456	7845	387
47	383	4763	996		448	10651	345
48	211	3141	1163	1879	376	7870	
49	274	4376	799	1532	318	9219	356
50	269	3461	1162	1437	327	8876	463
N:	42,00	49,00	49,00	45,00	49,00	50,00	39,00
MED:	240,24	3.604,78	1.143,06	1.742,38	375,24	9.073,12	408,72
VAR:	5.775	767.814	32.971	80.876	2.865	28.340	3.734
STD:	75,99	876,25	181,58	284,39	53,53	1.204,27	61,11
MAX:	440,00	5.708,00	1.625,00	2.606,00	479,00	11.703	542,00
MIN:	111,00	2.027,00	712,00	1.310,00	263,00	5.872,00	318,00
RANG:	329,00	3.681,00	913,00	1.296,00	216,00	5.831,00	224,00
CUASTD:	76,92	885,33	183,46	287,60	54,08	1.216,50	61,91

TABLA 3. Pesos órganos Serie control.

NUM	CAS1	CAS2	RIN1	RIN2	UTV	OVA1	OVA2
1	32	49	938	798	698	40	56
2	37	39	1000	920	700	42	63
3	49	43	926	935	1373	53	65
4	30	30	940	836	477	83	89
5	34	38	902	985	896	54	51
6	26		848	864	1056	57	59
7	34	32	797	787	909	52	46
8	39		977	927	965	53	52
9	47	44	1114	1079	765	57	63
10	39	35	723	724	790	59	35
11	54		764	858	857	79	72
12	29	23	891	777	719	67	68
13	43		779				
14	26		812	736	628	66	65
15	30	28	498	492	698	27	40
16	19	24	676	665	668	53	50
17	50	45	913	1012	1039	56	51
18	37	33	851	804	995	47	53
19	30		785	738	1060	61	24
20	40	35	878	861	610	60	50
21	34		763	832	913	63	89
22			883	884			
23	36	38	953	813	703	38	55
24	41	35	1015	935	715	40	62
25	48	46	941	950	911	51	66
26	34	27	955	851	1071	52	50
27	38	31	917	1000	924	55	60
28	30		853	879	970	50	45
29	38	25	802	802	780	51	51
30	43	33	982	942	805	55	64
31	50	35	738	739	872	57	69
32	33	43	779	873	734	77	67
33	47	37	905	792	643	65	64
34	30		794	751	712	64	39
35	34	46	827	680	679	51	51
36		29	691	1010	1010	54	54
37	50	45	928	819	1043	45	35
38	41	31	866	753	625	59	49
39	34		800	876	928	58	78
40	44	49	893	847	672	61	53
41	38	33	778	939	690	42	61
42	29	29	898	778	881	44	67
43	34	37	918	900	904	55	53
44	46	33	906	915	760	56	54
45	29		920	816	785	60	49
46	30	36	882	965	852	53	55
47	27		827	844	714	57	60
48	31	38	781	767	621	52	70
49	35	45	963	719	659	55	61
50	43	31	707	907	692	56	40
N:	48,00	37,00	50,00	49,00	48,00	48,00	48,00
MED:	36,92	35,95	857,54	844,41	816,06	55,04	56,73
VAR:	59	49	10.748	11.005	27.290	100	157
STD:	7,70	6,99	103,67	104,90	165,20	10,00	12,54
MAX:	54,00	49,00	1.114,00	1.079,00	1.373,00	83,00	89,00
MIN:	19,00	23,00	498,00	492,00	477,00	27,00	24,00
RANG:	35,00	26,00	616,00	587,00	896,00	56,00	65,00
CUASTD:	7,78	7,09	104,73	105,99	166,94	10,11	12,67

TABLA 4. Pesos órganos Serie control.

NUM	FEM	PS
1	764	260
2	784	275
3		290
4	861	285
5		360
6	818	265
7	1039	270
8		265
9	843	285
10	781	260
11	1027	280
12	791	300
13	721	255
14	805	295
15	605	210
16	680	245
17	1040	310
18	984	265
19	923	270
20	833	275
21	989	315
22	979	305
23	761	265
24	787	270
25		285
26	858	290
27	821	275
28	1015	260
29	840	275
30		270
31	784	280
32		265
33	788	270
34	724	290
35	812	235
36	697	265
37	976	295
38	929	240
39	825	250
40		300
41	876	270
42	889	265
43	759	280
44	785	305
45	863	255
46	807	280
47	1016	295
48	839	280
49	783	270
50	791	265
N:	43,00	50,00
MED:	844,00	275,70
VAR:	10.560	528
STD:	102,76	22,98
MAX:	1.040,00	360,00
MIN:	605,00	210,00
RANG:	435,00	150,00
CUASTD:	103,98	23,21

TABLA 5. Pesos órganos Serie sometida a ICT con 912 cGy

NUM	ENC	HIP	GLL1	GLL2	GLS	TIR1	TIR2
1	2100	9	151	146	116	8	5
2	2178	14	183	192	779	6	8
3	2085	12	191	173	556	7	6
4	1877	14	170	154	755	14	21
5	2217	17	206		507	44	
6	1762	38	196	201	1082	13	8
7	2366	13	275	223	449	5	5
8	2061	8	189	180	852	6	9
9	2234	11	199	213	824	8	10
10	1957	11	130	11		7	7
11	1981	4	199	170	775	3	6
12	2001	1	186	182	966	7	6
13	2030	13	198	203	970	7	7
14	2072	12	197	151	536	10	18
15	1805	14	193	189	639	14	11
16	2122	12	122	110	564	1	4
17							
18	2239	11	145	134	805	3	
19	1715	15	139	118	673	6	
20	1922	18	147	187	588	5	13
21						2	3
22	1989	14	206	193	958	12	10
23	2074	16	191	187	812	7	28
24	2127	19	216	185	1053	16	19
25	1798	15	185	206	770	12	13
26	2185	16	216	204	1406	18	9
27	2080	22	228	198	1085	12	12
28	2036	19	283	278	1075	17	16
29	2234	16	237	325	1144	8	8
30	2150	25	197	189	1106	9	17
31	1518	9	211	376	642	6	9
32	2263	11	267	262	1164	12	6
33	2136	26	254	195	958	16	14
34	2281	9	318	129	1099	9	
35	2137	34	293	202	995	12	10
36	2210	17	230	247	1108	14	
37	2235	22	224	297	1190	23	
38					1722	14	
39	2136	16	275	286	977	12	11
40	2327	12	295	211	958	17	12
41	1967	14	204	156	867	12	9
42	1974	16	192	182	622	7	8
43	2106	9	214	171	980	16	14
44	1728	15	187	165	1006	11	10
45	2015	19	206	192	1068	16	14
46	2079	21	218	258	954	14	9
47	1993	10	263	179	1099	18	13
48	2167	17	227	240	1000	8	9
49	1699	19	187	195	856	9	12
50	2206	16	201	130	750	11	13
N:	47,00	47,00	47,00	46,00	47,00	49,00	42,00
MED:	2.054,77	15,34	209,38	195,11	890,64	11,10	10,76
VAR:	31.989	42	1.871	3.494	70.977	45	24
STD:	178,85	6,49	43,25	59,11	266,42	6,68	4,85
MAX:	2.366,00	38,00	318,00	376,00	1.722,00	44,00	28,00
MIN:	1.518,00	1,00	122,00	11,00	116,00	1,00	3,00
RANG:	848,00	37,00	196,00	365,00	1.606,00	43,00	25,00
CUASTD:	180,79	6,56	43,72	59,76	269,30	6,75	4,91

TABLA 6. Pesos órganos Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	TIM	TRP	COR	EST	BAZ	HIG	PAN
1	141	2034	816	1226	127	6500	356
2	250	2627	1202	1238	178	5613	222
3	186	2369	1188	2811	241	7654	211
4	127	2297	905	1677	232	6046	298
5	279	2148	1096	2056	423	9690	429
6	160	2748	942	1106	2540	7104	582
7	239	2868	947	1270	178	7161	804
8	93	3698	1202	1180	165	6249	278
9	106	3111	1032	1598	197	6572	331
10	143	3467	902	1504	200	7212	242
11	156	2760	1047	1178	142	4872	
12		3301	800	1272	177	5163	362
13	155	2993	1200	1192	153	5179	257
14	163	2657	816	1110	158	5226	230
15	199	2582	799	1336	295	6804	415
16	182	3027	762	1211	168	5678	361
17		3284	1003	1175		5581	
18	158	3867	1127	1280	152	5984	212
19	179	2881	1366	1616	317	6045	
20	182	2595	1112	1602	170	6195	261
21		3918	1459	1522	189	7664	
22	404	1967	959	1883	390	9932	971
23	259	2295	1014	1421	290	7106	684
24	207	2555	970	1706	337	8845	503
25	303	3168	930	1210	243	7198	430
26	401	2686	1043	1683	391	10516	923
27	333	2686	798	1567	309	8657	758
28	202	2153	1074	1491	248	9008	448
29	369	3046	925	1840	339	10031	605
30	96	2621	975	1865	280	10388	787
31	238	9650	1042	1242	263	5780	546
32	138	3303	1063	1660	386	9949	884
33	314	8969	1317	1498	486	11065	
34	151	3197	965	1778	323	9352	607
35	190	3871	930	2186	583	10428	795
36	167	2641	853	1389	320	8841	709
37	158	5591	985	1405	335	8919	747
38		3627	1003	2473	368	14160	1073
39	503	5428	987	1343	422	9989	
40	376	8645	1128	1894	507	12213	
41	206	3006	968	1246	226	7230	398
42	298	1986	1002	2137	302	5642	409
43	206	2286	896	1420	279	4999	724
44	197	2544	1136	1268	265	6360	862
45	248	3059	1202	1190	435	7956	746
46	236	2468	960	1296	512	9327	781
47	199	8686	802	1725	191	8762	527
48	163	3091	859	2906	286	10026	672
49	243	3812	978	2315	361	9812	738
50	190	8422	1002	1237	278	9633	812
N:	46,00	50,00	50,00	50,00	49,00	50,00	43,00
MED:	219,41	3.573,82	1.009,78	1.568,68	333,82	7.926,32	557,91
VAR:	7.641	745215	22.252	175.241	112.947	29001	57.007
STD:	87,41	1.909,64	149,17	418,62	336,08	2.097,18	238,76
MAX:	503,00	9.650,00	1.459,00	2.906,00	2.540,00	12213	1.073,00
MIN:	93,00	1.967,00	762,00	1.106,00	127,00	4.872,00	211,00
RANG:	410,00	7.683,00	697,00	1.800,00	2.413,00	9288	862,00
CUASTD:	88,38	1.929,03	150,69	422,87	339,56	2.118,47	241,59

TABLA 7. Pesos órganos Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	CAS1	CAS2	RIN1	RIN2	UTV	OVA1	OVA2
1	43	60	568	532	658	27	25
2	32	79	601	600	600	54	35
3	83	78	635	682	609	73	56
4	53	51	666	707	571	45	55
5	47	30	732	536	729	54	37
6	32		537	536	749	42	55
7	51	47	607	673	604	60	53
8	40	44	585	583	685	46	45
9	39	49	658	631	562	65	53
10	47	64	643	645	752	33	31
11	29	34	475	583	594	68	75
12	50	42	509	600	564	53	51
13	42	39	533	568	770	33	56
14	34	46	633	546	519	31	39
15	25		583	530	534	56	47
16	49	42	635	575	628	29	28
17	60	59	585	584			
18	36	29	536	618	613	24	45
19	65	53	741	628	722	37	36
20	70	57	689	609	758	32	25
21			763	700			
22	33	27	793	696		44	60
23	24	21	680	628	763	31	27
24	24	37	752	732	1102	44	54
25	32	27	575	588		34	
26	32	31	810	861	889	51	50
27	28	32	801	666	838	48	
28	24	35	747	713	1127	37	21
29			791	708	777	42	38
30	37	33	850	830	1068	56	51
31	21	23	590	589	722	18	18
32	33	38	844	870	902	60	47
33			842	945	1601	32	55
34	27	29	775	810	615	49	53
35	40	46	975	878	869	37	46
36	38	29	754	783	919	33	37
37	41	32	780	806	834	52	48
38	33		1051	857		38	
39	31	29	986	765	694	35	37
40	48	48	1031	1090	860	55	43
41	29	62	457	503	687	21	36
42	32	45	588	497	722	18	27
43	35	51	476	615	635	31	39
44	47	66	503	562	688	24	37
45	36	41	529	622	827	30	19
46	41	57	514	506	763	19	24
47	50	35	612	525	962	22	29
48	47	43	575	615	618	31	27
49	35	50	486	498	937	18	50
50	35	57	512	577	618	19	41
N:	47,00	44,00	50,00	50,00	45,00	48,00	45,00
MED:	39,57	43,80	671,86	660,02	761,29	39,40	41,36
VAR:	154	192	22.010	16.571	37.810	202	157
STD:	12,40	13,87	148,36	128,73	194,45	14,22	12,54
MAX:	83,00	79,00	1.051,00	1.090,00	1.601,00	73,00	75,00
MIN:	21,00	21,00	457,00	497,00	519,00	18,00	18,00
RANG:	62,00	58,00	594,00	593,00	1.082,00	55,00	57,00
CUASTD:	12,53	14,03	149,86	130,04	196,65	14,37	12,68

TABLA 8. Pesos órganos Serie sometida a ICT con 912 cGy.

NUM	FEM	PS
1	701	140
2	784	165
3	967	235
4	684	225
5	928	215
6	639	190
7	721	235
8	648	210
9	762	125
10	705	145
11	593	195
12	735	200
13	810	220
14	827	215
15	661	195
16	709	185
17	842	185
18	757	170
19	820	200
20	855	195
21		245
22	837	255
23	751	240
24	770	250
25	707	215
26	905	290
27	994	280
28	912	280
29	842	250
30	992	290
31	779	180
32	876	285
33	970	320
34	846	270
35	898	290
36	796	250
37	956	290
38	952	350
39	897	320
40	982	340
41	687	179
42	628	187
43	763	199
44	862	230
45	912	240
46	615	195
47	713	230
48	765	210
49	646	197
50	789	206
N:	49,00	50,00
MED:	799,80	228,16
VAR:	12.102	2.531
STD:	110,01	50,31
MAX:	994,00	350,00
MIN:	593,00	125,00
RANG:	401,00	225,00
CUASTD:	111,15	50,82

TABLA 9. Pesos órganos Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	ENC	HIP	GLL1	GLL2	GLS	TIR1	TIR2
1	1883	8	143	131	646	2	3
2	2404	14	220	164	658	2	4
3	2525	11	131	200	373	3	9
4	2275	21	217	238	928	5	4
5	2047	8	175	188	923	6	5
6	2009	10	196	126	833	7	4
7	1726	5	118	110	720	8	2
8	2190	8	167	172	8	2	5
9	2444	11	157	152	786	5	9
10	2117	13	148	170	923	5	9
11	1924	14	146	158	807	6	7
12	1868	8	171	173	396	4	2
13	2068	14	57	204	425	6	3
14	1902	15	140	185	781	5	4
15	2146	5	63	42	248	4	2
16	2111	8	157	164	849	2	3
17	2188	8	173	214	929	5	4
18	2426	25	171	182	729	6	2
19	1745	12	216	189	845	5	6
20	2317	9	168	169	749	7	6
21	1862	16	161	19	1076	4	3
22	1786	7	193	265	45	3	4
23	2100	26	180	176	859	5	2
24	1833	18	215	201	777	6	6
25	1746	17	206	233	983	6	5
26	1862	17	285	190	970	4	5
27	2021	19	199	213	555	3	2
28	1763	29	285	15	639	3	2
29	1917	32	177	165	543	4	4
30	1802	17	189	198	837	2	4
31	2086	19	140	146	569	4	3
32	2113	26	209	177	765	3	3
33	2204	33	352	120	951	6	3
34	1799	25	237	192	833	4	4
35	2018	7	299	134	1052	5	5
36	2306	11	382	118	766	7	6
37	1782	4	86	206	973	6	6
38	1765	32	175	242	1111	8	5
39	1909	19	75	312	79	2	5
40	2114	30	310	181	815	8	4
41	1798	11	89	171	763	4	4
42	2184	21	187	127	657	3	3
43	2079	19	296	197	995	6	3
44	1519	2	63	167	1108	3	8
45	1728	10	201	172	867	2	5
46	1565	6	165	212	1000	4	3
47	1671	9	174	153	436	2	4
48	2222	35	360	263	927	2	3
49	1947	27	253	114	806	6	4
50	1803	16	267	297	1007	6	3
N:	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
MED:	1.992,38	15,74	190,88	174,14	746,40	4,52	4,28
VAR:	53.734	73	5.477	3.272	68.967	3	3
STD:	231,81	8,53	74,01	57,20	262,62	1,77	1,81
MAX:	2.525,00	35,00	382,00	312,00	1.111,00	8,00	9,00
MIN:	1.519,00	2,00	57,00	15,00	8,00	2,00	2,00
RANG:	1.006,00	33,00	325,00	297,00	1.103,00	6,00	7,00
CUASTD:	234,16	8,61	74,76	57,78	265,28	1,79	1,83

TABLA 10. Pesos órganos Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	TIM	TRP	COR	EST	BAZ	HIG	PAN
1		3626	1000	2232	456	5319	398
2	197	2294	1083	986	121	6521	468
3	136	2274	1039	1518	229	5646	443
4	277	2360	1254	1792	398	7650	456
5	128	3725	990	1888	385	5515	476
6	189	2710	753	1445	147	4032	212
7	203	3914	726	1721	117	4204	177
8	184	3817	915	1415	454	5301	532
9	247	3224	1055	1764	184	7970	678
10	485	2951	863	1012	211	4965	432
11	148	2765	946	1428	231	6085	276
12	181	2971	1455	1428	305		489
13	223	2216	1004	1527	592	7815	565
14	327	2906	1124	1704	448	7061	501
15		2192	946	1383	119	6061	187
16	220	4939	990	1931	198	9309	663
17	455	3637	1140	1259	191	4749	602
18	325	3950	934	1268	312	8294	258
19	282	2472	1193	1924	253	6823	728
20	165	3527	1152	1049	335	6077	578
21	362	2946	916	1221	378	6520	385
22	272	2519	1342	1328	246	5613	221
23	196	2490	1089	1811	252	7545	668
24	312	2896	915	2762	416	6406	599
25	247	7642	996	2016	533	9960	827
26	460	3576	992	1274	466	7014	335
27	207	3922	987	1598	198	7611	368
28	243	3700	1312	1262	203	6942	241
29	328	2862	1333	1199	152	6275	486
30	211	3972	906	1467	176	7221	679
31	379	2925	1155	1338	154	4782	825
32	347	2886	791	1311	460	5613	912
33	248	2141	802	1276	298	5971	715
34	432	3725	1063	1380	176	5622	879
35	300	2816	899	1718	370	6840	265
36	177	2621	801	1702	388	8765	791
37	269	3702	742	1522	491	8551	569
38	854	7669	1007	1788	396	9584	603
39	216	3236	1248	1420	331	7610	715
40	267	3925	1405	1306	489	8450	786
41	328	3741	999	1214	273	7006	497
42	207	5672	901	1481	597	10615	783
43	257	3845	932	1543	381	7864	646
44	225	2927	1063	1482	472	9012	498
45	188	3727	925	1201	354	10001	239
46	263	7645	966	1460	497	10883	644
47	190	3911	1327	1142	321	7841	498
48	269	2976	920	1546	227	9819	563
49	106	2822	756	1002	198	11810	796
50	197	3556	891	1864	341	9817	682
N:	48,00	50,00	50,00	50,00	50,00	49,00	50,00
MED:	269,35	3.509,26	1.018,86	1.506,16	318,40	7.284,90	536,68
VAR:	14.682	745.215	31.045	108.979	16.791	28.960	38.483
STD:	121,17	1.257,12	176,19	330,12	129,58	1.819,20	196,17
MAX:	854,00	7.669,00	1.455,00	2.762,00	597,00	11.810	912,00
MIN:	106,00	2.141,00	726,00	986,00	117,00	4.032,00	177,00
RANG:	748,00	5.528,00	729,00	1.776,00	480,00	7.778	735,00
CUASTD:	122,45	1.269,89	177,98	333,47	130,90	1.838,06	198,16

TABLA 11. Pesos órganos Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	CAS1	CAS2	RIN1	RIN2	UTV	OVA1	OVA2
1	54	41	696	597	666		
2	42	31	548	596	734	31	40
3	59	64	676	653	711	86	99
4	41		596	644	650	51	78
5	28	28	440	547	448		
6	36	42	378	446	381	42	29
7	42	51	500	526	325	35	23
8	40	37	542	488	419	46	52
9	47		551	518	664	58	72
10	40	39			489		
11	42	39	568	639	800	41	47
12			614				
13	64	34	678	655	725	56	32
14	47	50	658	605	798	42	43
15	48	42	569	513	600	61	42
16	52		645	639	350	75	
17	41	43	585	612	515	37	55
18	30	34	604	599	793	35	36
19	44	45	566	499	646	26	22
20	37	36	980	616	640	49	31
21	33	76	591	562	889	39	50
22	81	75	611	615	558	50	57
23	54	49	685	692	670	57	73
24	46	32	666	782	407	27	44
25	31		791	636	726	30	35
26	53		549	693	502	56	90
27	42	34	666	503	782	81	51
28	28	65	575	622	471	29	81
29	59	41	678	655	838	52	60
30	30	69	693	643	766	38	63
31	49	52	425	701	522	55	31
32	62	41	578	568	801	46	54
33	37	39	603	546	809	66	93
34	71	32	583	575	834	65	59
35	34	41	631	618	617	54	49
36	29	65	402	609	715	33	36
37	31	66	397	702	807	37	76
38	24	70	503	635	470	81	29
39	36	45	426	769	463	53	37
40	36	54	763	825	883	39	71
41	29	68	575	660	902	41	54
42	42	49	819	598	553	56	57
43	37	61	850	807	683	43	25
44	35	52	530	549	816	34	49
45	28	69	846	964	664	73	39
46	57	43	755	810	919	49	67
47	36	56	645	715	777	57	92
48	36	62	589	857	506	43	51
49	61	60	867	566	491	31	70
50	30	59	799	499	462	28	35
N:	49,00	44,00	49,00	48,00	49,00	46,00	45,00
MED:	42,67	49,57	622,14	632,67	646,06	48,13	52,87
VAR:	152	176	16.469	10.819	25.763	227	395
STD:	12,32	13,26	128,33	104,01	160,51	15,06	19,88
MAX:	81,00	76,00	980,00	964,00	919,00	86,00	99,00
MIN:	24,00	28,00	378,00	446,00	325,00	26,00	22,00
RANG:	57,00	48,00	602,00	518,00	594,00	60,00	77,00
CUASTD:	12,45	13,42	129,66	105,12	162,17	15,23	20,10

TABLA 12. Pesos órganos Serie con Litio + ICT con 912 cGy.

NUM	FEM	PS
1	811	120
2	720	215
3	724	210
4	717	215
5	721	185
6	685	150
7	653	185
8	744	210
9	704	220
10	729	135
11	655	210
12	873	200
13	895	220
14	799	230
15	704	225
16	740	215
17	668	210
18	764	225
19	727	210
20	765	215
21	749	160
22	835	280
23	691	190
24	723	175
25	719	220
26	633	140
27	722	225
28	876	290
29	707	225
30	812	250
31	790	215
32	902	350
33	601	205
34	812	255
35	765	180
36	684	195
37	704	155
38	810	235
39	798	260
40	693	195
41	775	245
42	696	180
43	899	305
44	593	165
45	601	165
46	718	185
47	582	190
48	648	150
49	873	160
50	862	170
N:	50,00	50,00
MED:	741,42	206,40
VAR:	6.644	1.895
STD:	81,51	43,53
MAX:	902,00	350,00
MIN:	582,00	120,00
RANG:	320,00	230,00
CUASTD:	82,34	43,97

12.- APENDICE I

12.-APENDICE I 880

12.1.-HOJAS DE CALCULO DOSIMETRICO DE LAS SERIES SOMETIDAS A ICT 882
12.2.-ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LAS DOS SERIES PROBLEMA 891

12.1.- HOJAS DE CALCULO DOSIMETRICO DE LAS SERIES SOMETIDAS A IRRADIACION CORPORAL TOTAL.

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPICA
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 1.

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 800 cGy

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.ª .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8316				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.4030				
DOSIS SESION	800 cGy.				
TIEMPO / M. U.	19.85				
VALIDEZ HASTA					

Código

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPICA
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 2.

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 900 cGy.

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.ª .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 $cm.^2$				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8407				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.40745				
DOSIS SESION	900 cGy.				
TIEMPO / M. U.	22.08				
VALIDEZ HASTA					

Código

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPIC
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 3.

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 908 cGy.

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.ª .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8316				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.4030				
DOSIS SESION	908 cGy.				
TIEMPO / M. U.	22.53				
VALIDEZ HASTA					

Código

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPICA
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 4.

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 928 cGy.

N.° Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.° H.° .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8316				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.4030				
DOSIS SESION	928 cGy.				
TIEMPO / M. U.	23.03				
VALIDEZ HASTA					

Código :

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPICA
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 5.

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 940 cGy.

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.ª .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8316				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.4030				
DOSIS SESION	940 cGy.				
TIEMPO / M. U.	23.32				
VALIDEZ HASTA					

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPIC
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 6.

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 1000 cGy.

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.º .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8316				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.4030				
DOSIS SESION	1000 cGy.				
TIEMPO / M. U.	24.81				
VALIDEZ HASTA					

Código

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPICA
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 7

Diagnóstico IRRADIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIE ICT CON 1200 cGy.

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.ª .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.5329				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8316				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.4030				
DOSIS SESION	1.200 cGy.				
TIEMPO / M. U.	29.77				
VALIDEZ HASTA					

Código

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
«GOMEZ ULLA»

SERVICIO DE ONCOLOGIA RADIOTERAPICA
SECCION DE RADIOFISICA

Apellidos HOJA 8.

Diagnóstico IRRACIACION CORPORAL TOTAL DE RATAS WISTAR

Nombre SERIES ICT CON 912 cGy.

N.º Planteamiento ..... Físico .....

Fecha ..... N.º H.ª .....

HOJA DE CALCULO PARA TRATAMIENTO CON FOTONES DE ALTA ENERGIA

CAMPO					
MAQUINA	THERATRON 80				
DOSIS DE REFERENCIA	0.8227				
DIMENSIONES	28.5 x 26				
CUADRADO EQUIVALENTE	734 cm^2				
TRIMMERS	NO				
BANDEJA	SI				
CUÑA	NO				
D. F. P. - D. F. E.	80 cm.				
PROFUNDIDAD / D. P. E.	3.5 cm.				
ANGULO ROTACION	0				
TASA (MU / MINUTO)					
FACTOR CAMPO	1.07115				
FACTOR TIEMPO	0.8227				
FACTOR BANDEJA	0.9654				
FACTOR CUÑA					
FACTOR ROTACION					
FACTOR TASA					
RTO. EN PROF/RTA.	0.8792				
Gy/MINUTO EN PROF.	0.3987				
DOSIS SESION	912 cGy.				
TIEMPO / M. U.	22.87				
VALIDEZ HASTA					

Código

12.1.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LAS DOS SERIES PROBLEMA.

SAS

Product-Limit Survival Estimates
LITIO = 1

TIEMPO_D	Survival	Failure	Survival Standard Error	Number Failed	Number Left
0.0000	1.0000	0	0	0	50
11.0000	.	.	.	1	49
11.0000	.	.	.	2	48
11.0000	.	.	.	3	47
11.0000	.	.	.	4	46
11.0000	.	.	.	5	45
11.0000	.	.	.	6	44
11.0000	.	.	.	7	43
11.0000	.	.	.	8	42
11.0000	.	.	.	9	41
11.0000	.	.	.	10	40
11.0000	.	.	.	11	39
11.0000	.	.	.	12	38
11.0000	0.7400	0.2600	0.0620	13	37
12.0000	.	.	.	14	36
12.0000	0.7000	0.3000	0.0648	15	35
15.0000	.	.	.	16	34
15.0000	.	.	.	17	33
15.0000	.	.	.	18	32
15.0000	.	.	.	19	31
15.0000	0.6000	0.4000	0.0693	20	30
16.0000	.	.	.	21	29
16.0000	.	.	.	22	28
16.0000	.	.	.	23	27
16.0000	.	.	.	24	26
16.0000	.	.	.	25	25
16.0000	.	.	.	26	24
16.0000	0.4600	0.5400	0.0705	27	23
30.0000*	.	.	.	27	22
30.0000*	.	.	.	27	21
30.0000*	.	.	.	27	20
30.0000*	.	.	.	27	19
30.0000*	.	.	.	27	18
30.0000*	.	.	.	27	17
30.0000*	.	.	.	27	16
30.0000*	.	.	.	27	15
30.0000*	.	.	.	27	14
30.0000*	.	.	.	27	13
30.0000*	.	.	.	27	12
30.0000*	.	.	.	27	11
30.0000*	.	.	.	27	10
30.0000*	.	.	.	27	9
30.0000*	.	.	.	27	8
30.0000*	.	.	.	27	7
30.0000*	.	.	.	27	6
30.0000*	.	.	.	27	5
30.0000*	.	.	.	27	4
30.0000*	.	.	.	27	3
30.0000*	.	.	.	27	2
30.0000*	.	.	.	27	1
30.0000*	.	.	.	27	0

* Censored Observation

Quantiles	75%	.	Mean	14.4400
	50%	16.0000	Standard Error	0.3160
	25%	11.0000		

NOTE: The last observation was censored so the estimate of the mean is biased

Product-Limit Survival Estimates
LITIO = 2

TIEMPO_D	Survival	Failure	Survival Standard Error	Number Failed	Number Left
0.0000	1.0000	0	0	0	50
8.0000	.	.	.	1	49
8.0000	0.9600	0.0400	0.0277	2	48
9.0000	.	.	.	3	47
9.0000	.	.	.	4	46
9.0000	.	.	.	5	45
9.0000	.	.	.	6	44
9.0000	.	.	.	7	43
9.0000	.	.	.	8	42
9.0000	.	.	.	9	41
9.0000	.	.	.	10	40
9.0000	0.7800	0.2200	0.0586	11	39
10.0000	.	.	.	12	38
10.0000	.	.	.	13	37
10.0000	0.7200	0.2800	0.0635	14	36
11.0000	.	.	.	15	35
11.0000	.	.	.	16	34
11.0000	0.6600	0.3400	0.0670	17	33
14.0000	.	.	.	18	32
14.0000	.	.	.	19	31
14.0000	.	.	.	20	30
14.0000	.	.	.	21	29
14.0000	0.5600	0.4400	0.0702	22	28
15.0000	.	.	.	23	27
15.0000	0.5200	0.4800	0.0707	24	26
30.0000*	.	.	.	24	25
30.0000*	.	.	.	24	24
30.0000*	.	.	.	24	23
30.0000*	.	.	.	24	22
30.0000*	.	.	.	24	21
30.0000*	.	.	.	24	20
30.0000*	.	.	.	24	19
30.0000*	.	.	.	24	18
30.0000*	.	.	.	24	17
30.0000*	.	.	.	24	16
30.0000*	.	.	.	24	15
30.0000*	.	.	.	24	14
30.0000*	.	.	.	24	13
30.0000*	.	.	.	24	12
30.0000*	.	.	.	24	11
30.0000*	.	.	.	24	10
30.0000*	.	.	.	24	9
30.0000*	.	.	.	24	8
30.0000*	.	.	.	24	7
30.0000*	.	.	.	24	6
30.0000*	.	.	.	24	5
30.0000*	.	.	.	24	4
30.0000*	.	.	.	24	3
30.0000*	.	.	.	24	2
30.0000*	.	.	.	24	1
30.0000*	.	.	.	24	0

* Censored Observation

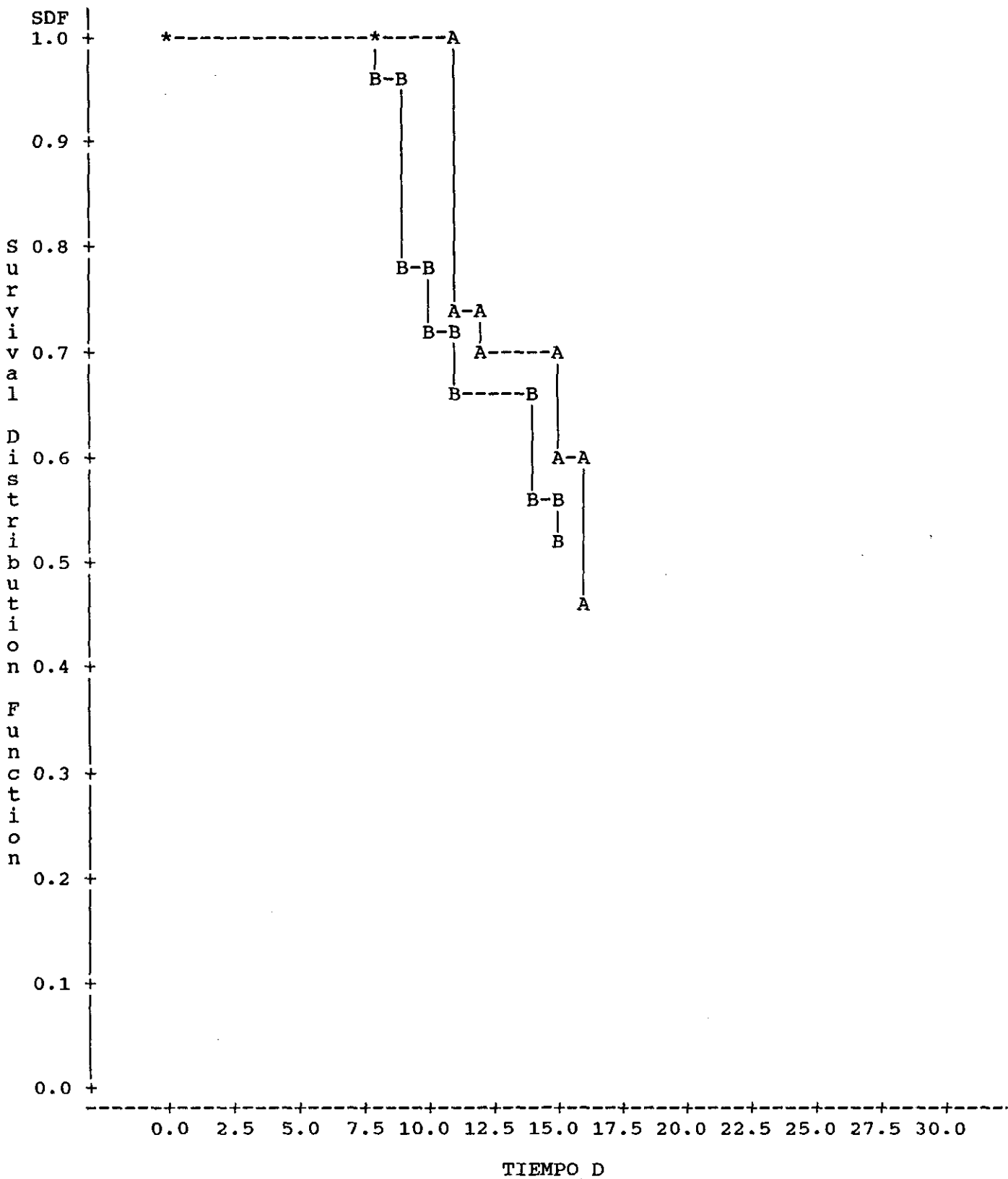
Quantiles	75%	.	Mean	13.0000
	50%	.	Standard Error	0.3822
	25%	10.0000		

NOTE: The last observation was censored so the estimate of the mean is biased

Summary of the Number of Censored and Uncensored Values

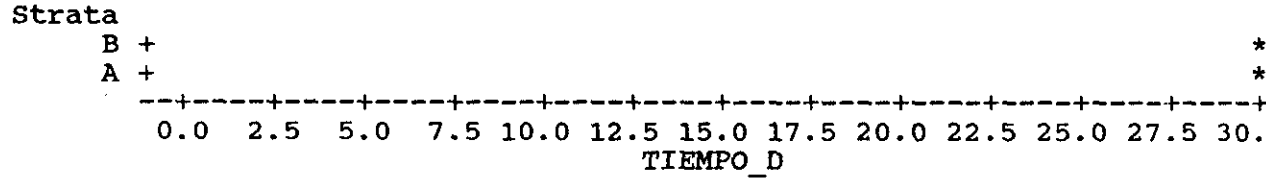
LITIO	Total	Failed	Censored	%Censored
1	50	27	23	46.0000
2	50	24	26	52.0000
Total	100	51	49	49.0000

Survival Function Estimates



SAS

Censored Observations



Legend for Strata Symbols

A:LITIO=1 B:LITIO=2

Testing Homogeneity of Survival Curves over Strata

Rank Statistics

LITIO	Log-Rank	Wilcoxon
1	-0.84912	-239
2	0.849117	239

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

LITIO	1	2
1	11.2649	-11.2649
2	-11.2649	11.2649

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

LITIO	1	2
1	73100.1	-73100.1
2	-73100.1	73100.1

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.0640	1	0.8003
Wilcoxon	0.7814	1	0.3767
-2Log(LR)	0.1652	1	0.6844

X^2-Tests

vivos: Test Ho:$\sigma^2=1$ vs Ha:$\sigma^2 \neq 1$
Sample variance = 2,3333 X^2-statistic=4,667 with 2 d.f.
Fail to reject Ho at alpha = 0,025

muertos: Test Ho:$\sigma^2=1$ vs Ha:$\sigma^2 \neq 1$
Sample variance = 2,3333 X^2-statistic=4,667 with 2 d.f.
Fail to reject Ho at alpha = 0,025

13.- FE DE ERRATAS

13.- FE DE ERRATAS.

1*
PAGINA VIII. Línea 11.
Donde pone "relización", debería poner "realización".

2*
PAGINA 209. Pié de Figura 28.
Donde pone "caracterísrica", debería poner "característica".

3*
PAGINA 212. Pié de Figura 31.
Donde pone "numrosos", debería poner "numerosos".

4*
PAGINA 225. Pié de Figura 38.
Donde pone "estidio", debería poner "estudio".

5*
PAGINA 278. Ultina línea.
Donde pone "porcetajes", debería poner "porcentajes".

6*
PAGINA 312. Conclusión número 7.
Donde pone "no esdá clara", debería poner "no está clara".