

TEC1000

2019/2020

Estudios de Vigilancia
y Prospectiva Tecnológica
en el área de Defensa
y Seguridad



FIE



Centro de Estudios Grl Mosconi
Prospectiva Tecnológica Militar



UNDEF
Universidad de la
Defensa Nacional

TEC1000

2019/2020



Centro de Estudios Grl Mosconi
Prospectiva Tecnológica Militar



CEPTM "GrI MOSCONI"

Estudios de Vigilancia
y Prospectiva Tecnológica
**en el área de Defensa
y Seguridad**

2019/2020

Estudios de vigilancia y prospectiva tecnológica en el área de defensa y seguridad / Juan Carlos Pérez Arrieu... [et al.]. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Universidad de la Defensa Nacional. Centro de Estudios de Prospectiva Tecnológica Militar Gral. Enrique Mosconi, 2019.

340 p. ; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-46550-5-9

1. Defensa Nacional. 2. Ingeniería. I. Pérez Arrieu, Juan Carlos Miguel
CDD 355.007

DIRECTOR

CR (R) OIM José Alberto Guglielmone

EDITOR Y PROPIETARIO

CEPTM de la Facultad de Ingeniería del Ejército – UNDEF

ISSN 2591-4162

Facultad de Ingeniería del Ejército “Grl Div Manuel N Savio” – UNDEF

Av. Cabildo 15 . Palermo . Ciudad Autónoma de Buenos Aires
C1426AAA Teléfono: 4779-3300

difusionceptm@fie.undef.edu.ar

<http://www.fie.undef.edu.ar>

ÍNDICE

PRÓLOGO . Decano de la Facultad de Ingeniería del Ejército	7
PRESENTACIÓN . Director CEPTM "Gr1 MOSCONI"	9
1. ESTUDIO PROSPECTIVO DE DEFENSA QUIMICA BIOLÓGICA Y NUCLEAR	
1.1 Introducción	11
1.2 Armas Químicas	13
1.3 Armas Biológicas	73
1.4 Armas Nucleares	113
1.5 Amenazas y Riesgos de las ADM	153
1.6 Ciencia y Tecnología - Investigación y Desarrollo - Institutos y Centros Educativos en el área de Defensa - Proyectos e Industria.	187
1.7 Simulación	223
1.8 Situación actual del Ejército Argentino	235
Conclusiones	245
2. ARTÍCULOS SELECCIONADOS EN CONVOCATORIA 2019/2020	
2.1 Tecnología de Radar de Apertura Sintética y sus aplicaciones en Defensa y Seguridad	249
2.2 Análisis de proyectiles conformados por explosión como componente de un sistema de armas integrado	263
2.3 Alternativas terapéuticas para el síndrome agudo por radiación	277
2.4 Métodos de producción de hidrógeno y almacenamiento de energía	289
2.5 Instrumentación electrónica para sensado en vuelos estratosféricos	301
3. EL CEPTM "Gr1 MOSCONI"	
Integrantes año 2019 - 2020	309
Principales actividades y eventos del CEPT durante el año académico 2019- 2020	313
Capacitaciones Año 2019-2020	315
Publicaciones 2019-2020	318
Newsletters del Observatorio Tecnológico Mosconi (OTM) 2019 -2020	319
4. ANTENA TERRITORIAL DE DEFENSA Y SEGURIDAD	
4.1 Observatorio Tecnológico Aeroespacial (OTA) de la ESGA.	331
4.2 Observatorio Argentino del Ciberespacio(OAC)de la ESGC FFAA	335

2.3

Alternativas terapéuticas para el síndrome agudo por radiación

Por Gerardo D. Castro, María Montalto y Martín H. Costantini

Departamento de Investigaciones en Bioseguridad y Toxicología. Gerencia de Investigación Científica Aplicada. CITEDEF.

Resumen

La exposición a las radiaciones ionizantes puede resultar en daños graves para la salud, en una contaminación permanente del organismo, e incluso en un trauma psicológico para los afectados. La severidad de los daños dependerá de una variedad de factores, entre los cuales los más importantes comprenden la naturaleza de la fuente radioactiva y el escenario condicionante de la exposición real. Por tratarse de una intoxicación aguda con características de dosis y tiempos para el desarrollo de los efectos que la hacen muy particular, la terapéutica de la radioprotección y mitigación es aún un tema pendiente por resolverse. Desde hace tiempo se han sintetizado compuestos con capacidad radioprotectora o mitigante contra los efectos de la radiación ionizante, pero la propia toxicidad ha sido la principal limitación para su uso. Fue así que después de la Segunda Guerra Mundial se desarrolló un programa de síntesis y prueba de radioprotectores muy importante. De esos estudios surgió la amifostina (WR-2721) como un radioprotector de eficacia aceptable. A pesar de ello, está lejos de ser un radioprotector ideal debido a su toxicidad. La idea inicial detrás de nuestros estudios fue aprovechar la capacidad radioprotectora de la amifostina cuando se administraba en una sola dosis baja pero luego continuando con la administración de otras sustancias con baja toxicidad que reforzarían el efecto protector inicial. Así es como probamos con éxito sustancias como el piruvato de etilo y el butirato de sodio, que demostraron ser suplementos eficientes para una dosis baja de amifostina. Los resultados publicados recientemente por nuestro laboratorio generan un antecedente valioso sobre esta hipótesis de trabajo y abren el panorama para las alternativas terapéuticas radioprotectoras y de mitigación. El potencial de uso clínico de estos tratamientos es alto debido a su baja toxicidad, lo que facilitaría la aprobación para su uso en humanos.

Palabras clave: radiación ionizante; síndrome agudo por radiación; radioprotección; radioprotector; mitigación.

Tipo de trabajo

Artículos basados en informes técnicos finales de proyectos de investigación, desarrollo e innovación tecnológica y proyectos de transferencia.

Energía

Armas de destrucción masiva (ADM), Modelo conceptual para la protección personal de la radiación electromagnética (convocatoria PIDDEF 2016).

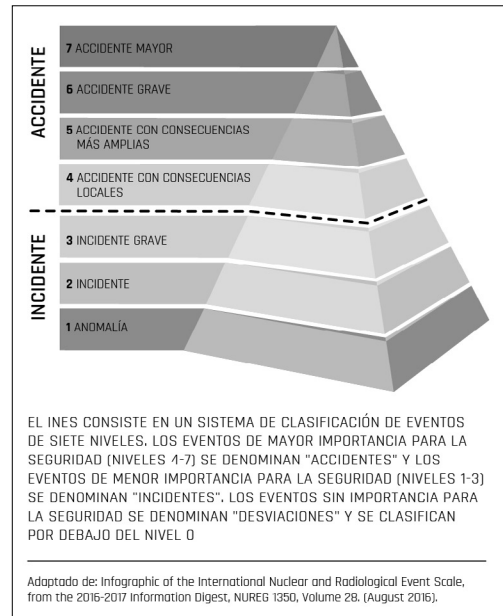
Introducción

La exposición a las radiaciones ionizantes puede resultar en daños graves para la salud, en una contaminación permanente del organismo, e incluso en un trauma psicológico para los afectados. La severidad de los daños dependerá de una variedad de factores, entre los cuales los más importantes comprenden la naturaleza de la fuente radioactiva y el escenario condicionante de la exposición real. Debido a la relevancia que ha alcanzado la industria nuclear como fuente de energía en el mundo (que incluye a nuestro país), existen hoy controles y regulaciones estrictos para la actividad, lo que minimiza el riesgo de accidentes e incidentes (Autoridad Regulatoria Nuclear, ARN, 2019; International Atomic Energy Agency, IAEA, 2013). Sin embargo, existe una ventana relativamente amplia de circunstancias de exposición a este tipo de radiaciones que no son fáciles de controlar y que derivan del uso de fuentes radioactivas por parte de otras industrias y también del riesgo de que las mismas puedan llegar a manos del terrorismo. La preocupación sobre este tipo de exposiciones ha motivado detallados análisis sobre las falencias y estrategias a implementar para contener el problema (Barnett, Parker, Blodgett, Wierzba y Links, 2006; Gale y Armitage, 2018; IAEA, 2013; Moulder, 2002). Un primer paso fue la clasificación de los incidentes radiológicos en función de la gravedad de sus consecuencias (ver Figura 1).

El INES consiste en un sistema de clasificación de eventos de siete niveles. Los eventos de mayor importancia para la seguridad (niveles 4-7) se denominan "accidentes" y los eventos de menor importancia para la seguridad (niveles 1-3) se denominan "incidentes". Los eventos sin importancia para la seguridad se denominan "desviaciones" y se clasifican por debajo del nivel 0.

En el año 2000 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, realizó una valiosa evaluación sobre los efectos de la radiación ionizante, que detalló exhaustivamente los eventos de exposición y sus efectos nocivos con su grado de intensidad (IARC-WHO, 2000). Se evaluaron diferentes eventos en los que pudo verificarse la exposición a la radiación ionizante, que causa efectos nocivos de intensidad y consecuencias variables, en muchos países. Hay

FIGURA 1. LA ESCALA INTERNACIONAL DE EVENTOS NUCLEARES Y RADIOLÓGICOS (INES).



ejemplos derivados de incidentes en instalaciones de la industria nuclear (en plantas de generación de energía como Chernobyl, Fukujima o Three Miles Island); para usos militares de la energía atómica (bombas de Hiroshima y Nagasaki, pruebas de armas nucleares y las consecuencias radioactivas resultantes, en la fabricación de los materiales involucrados); de accidentes durante el uso de fuentes de medicina nuclear; ocupacional (minería de uranio, exposición al radón, personal de aeronaves y vuelos espaciales, otros usos industriales). Además, en los últimos tiempos ha habido una creciente preocupación por el uso de fuentes radioactivas para acciones terroristas (Coleman et al., 2003; IARC-WHO, 2000; Riley, 1994).

En 2001, una comisión de expertos en radiaciones ionizantes pertenecientes a diferentes áreas del gobierno de Estados Unidos (por ejemplo, Instituto Nacional del Cáncer, Departamento de Energía, NASA, EPA, Universidad de Servicios Uniformados para las Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación en Radiobiología de las Fuerzas Armadas) se reunió con el propósito de analizar los problemas derivados de estas exposiciones accidentales y las alternativas de protección o tratamiento (Coleman et al., 2003; Moulder, 2002). En la ocasión se definieron también aquellos aspectos más importantes a profundizar en el conocimiento del problema. Entre otros se otorgó una relevancia crítica a la comprensión de los mecanismos subyacentes en la toxicidad de las radiaciones ionizantes (aguda y crónica) y en los modos disponibles para revelar de un modo cuantitativo la exposición. La importancia de lo primero puede parecer obvia, ya que difícilmente pueda diseñarse una terapéutica eficaz si no se conocen aspectos fundamentales del desarrollo de la patología. En este sentido, debe remarcar que la toxicidad aguda ocasionada por la radiación ionizante difiere bastante de cualquier intoxicación de origen químico. Este tema se desarrollará en detalle en la sección siguiente. El segundo aspecto tiene que ver con las metodologías aplicables al reconocimiento temprano y específico (e idealmente disponibles con facilidad en campo) de una exposición, cuestión que permitiera establecer prioridades en la atención de las víctimas junto con un pronóstico de gravedad. Una primera definición elaborada en esta reunión de especialistas estableció las dosis entre 1 y 10 Gy como las de una exposición factible en tratamientos de pacientes con cáncer, poblaciones potencialmente expuestas a situaciones accidentales o intencionales (terrorismo) y a trabajadores de la industria nuclear. Este rango de exposición entre 1 y 10 Gy implica consecuencias perjudiciales para la salud conocidas como el síndrome hematopoyético y una parte del llamado síndrome gastrointestinal (Coleman et al., 2003; Moulder, 2002).

Síndrome agudo por radiación: una patología toxicológica compleja con múltiples blancos

El síndrome agudo por radiación (SAR), también conocido como toxicidad por radiación o enfermedad por radiación, es un nombre que se usa para describir una enfermedad aguda causada por la irradiación de todo el cuerpo (o de una porción significativa del cuerpo) por una dosis alta de radiación penetrante administrada a una tasa de dosis alta (generalmente en unos minutos). La causa principal de este síndrome es el agotamiento de las células madre parenquimatosas inmaduras en tejidos específicos. El SAR puede subdividirse en tres subsíndromes: el síndrome hematopoyético, el gastrointestinal y el neurovascular, pero muchos otros tejidos pueden dañarse también. Tanto en humanos como en animales experimentales, el curso temporal y la gravedad de los signos y síntomas clínicos son una función del volumen corporal total irradiado, la falta de homogeneidad de la exposición a la dosis, el tipo de partícula, la dosis absorbida y la tasa de dosis (Costantini, Maciel y Castro, 2019b).

El síndrome hematopoyético es causado por la destrucción de la médula ósea, lo que resulta en un agotamiento severo de los leucocitos, infección y hemorragia. Esta es la primera expresión de la

toxicidad de la radiación ionizante porque las células de la médula ósea son extremadamente sensibles a este tipo de daño oxidativo.

El síndrome gastrointestinal ocurre a dosis de entre 6 y 15 Gy. Los signos y síntomas clínicos se deben a la falta de reemplazo de células en la superficie de las vellosidades porque las células madre y proliferantes ubicadas en las criptas son dañadas por la radiación y mueren en la mitosis. La destrucción de la mucosa intestinal produce diarrea acuosa, deshidratación y pérdida de electrolitos, sangrado gastrointestinal y perforación. La descomposición de la barrera mucosa facilita la entrada de bacterias en el torrente sanguíneo. La inmunodepresión severa asociada con el síndrome hematopoyético favorece las infecciones oportunistas y la trombocitopenia favorece la hemorragia. La muerte por el síndrome gastrointestinal se debe a sepsis, sangrado, deshidratación e insuficiencia orgánica multisistémica (Costantini et al., 2019b).

A dosis más altas, el daño también puede expresarse a nivel cardiovascular y en el sistema nervioso central. Sin embargo, es importante tener en cuenta que cualquiera de estos subsíndromes puede ser la causa de la mortalidad, aunque la probabilidad de un tratamiento efectivo es mayor cuanto menor es la dosis y, por lo tanto, los blancos involucrados.

Independientemente de la fuente, la exposición a la radiación ionizante (rayos X o rayos gamma) tendrá consecuencias graves y generalmente irreversibles. Estas se originan en la transferencia de la energía radiante a las moléculas celulares, lo que provoca su ionización. El agua corporal, debido a su abundancia, es el blanco principal de la radiación, pero el ADN, el ARN, las proteínas y los lípidos celulares también son muy susceptibles. En la fracción de milisegundos, todas las reacciones de los radicales libres generados por el agua ya están completas. A partir de ese momento y en diferentes tiempos, se habrán completado todos los procesos bioquímicos que conducen al daño celular. Durante estos procesos se generan especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) y también nitrogenadas (post-inducción de la enzima óxido nítrico sintetasa) (Riley, 1994). Estas moléculas reactivas atacan componentes celulares críticos como el ADN, proteínas, lípidos, etc. En el curso de estas interacciones, también se producen radicales libres en las macromoléculas, lo que conduce a su degradación. Un claro ejemplo es la formación de 4-hidroxinonal a partir de los lípidos. Este compuesto se considera el responsable principal de los daños causados por la peroxidación lipídica mediada por ROS (de Toranzo y Castro, 1994; Riley, 1994). La acción combinada de todos estos productos derivados de la acción de la radiación conduce a la muerte celular en diferentes tejidos. Si el daño no es lo suficientemente intenso, en cualquier caso, muchas de estas alteraciones moleculares pueden conducir, en tiempos más largos, a otras patologías (por ejemplo, mutaciones en el ADN y el cáncer).

Terapéutica radioprotectora: efectividad versus toxicidad

Desde hace décadas, se han sintetizado compuestos con capacidad radioprotectora o mitigante de los efectos de la radiación ionizante. Desde el fin de la Segunda Guerra Mundial, en los Estados Unidos se desarrolló un programa de síntesis de sustancias y prueba de su eficacia radioprotectora. Se llevó a cabo una gran cantidad de estudios preclínicos e incluso clínicos, que incluyen el uso de algunos de estos compuestos en radioterapia contra el cáncer, intoxicaciones, emergencias militares y exposiciones durante vuelos espaciales (Coleman et al., 2003). De esos estudios, la amifostina (WR-2721) surgió como un radioprotector de eficacia aceptable. Este compuesto también encontró aplicaciones radioterapéuticas en la clínica del cáncer, por tener selectividad en su efecto con respecto al tejido tumoral (Kligerman et al., 1988; Rose, 1996; van der Vijgh y Peters, 1994; Winczura y Jassem, 2010). A pesar de estas cualidades interesantes, está lejos de ser un radioprotector ideal debido a su toxicidad (Cairnie, 1983). Esto llevó a la Administración de Drogas y Alimentos de los

Estados Unidos (FDA) a aprobar su uso limitado en pacientes expuestos a radioterapia en dosis altas después de la cirugía para los cánceres de cabeza y cuello y para prevenir la xerostomía (Jensen et al., 2019; Maier, Wenz y Herskind, 2014). La amifostina solo está aprobada para su administración intravenosa, aunque algunos la han usado por vía subcutánea (Maier et al., 2014). Este medicamento tiene una liposolubilidad muy baja y en el pH del estómago su carga iónica positiva hace que sea muy difícil de absorber por vía oral (Bardet et al., 2011; Gu et al., 2014). Por otro lado, un radioprotector ideal debería mantener su efecto durante un tiempo razonablemente largo y esto implica que su toxicidad debería ser baja. El uso de WR-2721 en humanos tiene algunos efectos adversos importantes. Dado que la dosis efectiva de amifostina difiere poco de su dosis tóxica, los pacientes con frecuencia presentan efectos adversos que incluyen hipocalcemia, diarrea, náuseas y vómitos. Algunos de esos síntomas también son típicos de la exposición a la radiación ionizante. Además, otros síntomas son la emesis, hipotensión y alergias (Gu et al., 2014). La existencia de estos efectos adversos impide su administración repetida para lograr un efecto protector sostenido. Lo deseable en un radioprotector es que proteja la mayoría de los órganos expuestos. La amifostina protege una amplia variedad de sitios en el organismo afectado si se la administra poco tiempo antes de la exposición a la radiación, pero mucho menos o nada cuando se administra después de la exposición (Ormsby et al., 2014). Solo cuando este medicamento está presente en el momento de la irradiación es capaz de reducir la mortalidad de una manera muy significativa. Incluso fue capaz de proteger las células normales y no las cancerosas después de la radioterapia. Esta virtud le ha dado aplicaciones extendidas y útiles en la clínica de oncología (Maier et al., 2014).

El mecanismo de la acción radioprotectora de la amifostina está relacionado básicamente con su capacidad para atrapar radicales libres, para destruir algunos productos muy reactivos que se forman a partir de moléculas biológicas alteradas, como lípidos y proteínas, a través de la donación de hidrógeno, o al reaccionar con ellos, como es el caso con el 4-hidroxinonenal (de Toranzo y Castro, 1994). Esta capacidad depende de su conversión previa por desfosforilación enzimática a su metabolito activo, el WR-1065. Este proceso está mediado por una fosfatasa alcalina presente en las células de diferentes órganos y en el suero de diferentes especies y el ser humano (Maier et al., 2014; Valles, de Castro y Castro; 1995). Este proceso de activación es muy rápido, pero aún así debe ocurrir antes de la irradiación, para tener el metabolito sulfhidrílico en concentración suficiente cuando se generan los radicales libres de una vida tan corta.

La amifostina también tiene algún efecto protector cuando se administra después de la exposición a la radiación ionizante. Este aspecto fue menos estudiado y su relevancia no ha sido establecida (Ormsby et al., 2014). El hecho de que la acción protectora de la amifostina requiera la activación previa de su metabolito sulfhidrílico mediado por la enzima es crítico y se supone que está relacionado con su utilidad en oncología clínica. Se ha demostrado que la amifostina protege el tejido normal que rodea al canceroso porque este último tiene un pH más ácido (efecto Warburg).

En consecuencia, se vuelve muy importante el desarrollo de nuevos radioprotectores o fórmulas de ellos que actúen previniendo o mitigando los efectos nocivos de una exposición. Esto incluye todos los ensayos necesarios para la aprobación de su uso en humanos. Este problema y el ensayo de una terapia coadyuvante con otros compuestos no tóxicos se informaron ampliamente en la literatura científica (Weiss y Landauer, 2009). La estrategia de algunos estudios fue aprovechar la capacidad radioprotectora de la amifostina administrada en una sola dosis baja antes de la radiación y continuar con otras sustancias de baja toxicidad que reforzarían el efecto protector inicial. Parece claro que apenas una sola sustancia pueda bloquear o mitigar los efectos nocivos agudos de la radiación ionizante y que es más factible utilizar formulaciones donde cada componente aporte propiedades que son cooperativas o complementarias. Esto implica ensayos para los nuevos com-

ponentes con características muy diferentes en su potencial terapéutico y que, si son efectivos, deberían estudiarse debido a su compatibilidad con los existentes.

Aportes de los proyectos de investigación PIDDEF al tema

La toxicología puede aportar mucho para la terapéutica del síndrome y también para el biomonitorio de la exposición a las radiaciones y de los efectos tempranos que se desencadenan. Esto se debe a que el problema en cuestión es esencialmente una intoxicación, aunque también es cierto, con características que la hacen muy difícil de diagnosticar y tratar. En nuestro laboratorio, se han ensayado diferentes sustancias con el propósito de diseñar fórmulas en combinación con la amifostina, que preserven la eficacia radioprotectora pero sin aumentar la toxicidad. Para lograr este objetivo, se seleccionaron compuestos naturales o sus derivados que podrían administrarse conjuntamente con amifostina o posteriormente a la exposición. Este último es un aspecto de particular relevancia, ya que cualquier terapia que pueda mitigar algunos de los efectos nocivos causados por la radiación ionizante contribuirá a mejorar la supervivencia y porque la amifostina ya no es útil para este propósito.

El objetivo de un tratamiento radioprotector ideal está aún lejos de alcanzarse. Se pueden identificar varias causas para explicar la dificultad para lograrlo. En primer lugar, la naturaleza del proceso tóxico del síndrome, muy intenso y con varios órganos críticos afectados, dificulta la elección de sustancias radioprotectoras que puedan alcanzar concentraciones efectivas en tiempos cortos. Por ejemplo, muchos compuestos conocidos por su capacidad antioxidante y su eficacia para reaccionar con los radicales libres no fueron efectivos cuando se ensayaron *in vivo* (Castro et al., 2017a,b; Maciel et al., 2015a,b; Weiss y Landauer, 2009). Detrás de esto pueden encontrarse razones tales como una pobre biodisponibilidad, una vía de administración inadecuada (pero condicionada por la droga), inestabilidad en los medios biológicos y, por supuesto, la propia toxicidad. En segundo lugar, que el efecto radioprotector ideal debe mantenerse durante un tiempo después de la exposición. Esto a su vez está vinculado con dos aspectos: la contención de los procesos de daño celular que siguen a la acción de los radicales libres y la reparación de las estructuras y funciones celulares afectadas. Esta etapa, que en la terapéutica de protección radiológica se denomina mitigación del daño, tampoco es fácil porque existen varios procesos nocivos críticos en curso que condicionan la supervivencia.

En nuestro laboratorio se probaron distintas sustancias y productos naturales para determinar su potencial radioprotector, por separado o constituyendo mezclas con amifostina. Varios de esos ensayos fallaron, ilustrando lo que se mencionó anteriormente. Las sustancias que son atrapadores eficientes de radicales libres *in vitro* no pudieron mejorar la supervivencia, aún administradas antes de la irradiación (Castro y Castro, 2002; Castro et al., 2017a,b; Maciel et al., 2015a,b). Otras, con capacidad mitigante conocida contra los efectos nocivos que muchas sustancias tóxicas comparten con la radiación ionizante, revelaron toxicidad per se, algo que es indeseable particularmente en aquellos órganos más afectados por la radiación (por ejemplo, agentes quelantes de calcio y el daño sobre el epitelio intestinal) (Castro et al., 2017c). Dos de los tratamientos probados fueron exitosos y prometedores y comparten características que son obviamente críticas para la eficacia terapéutica, esto es, una toxicidad muy baja, una buena biodisponibilidad y la capacidad para mitigar el síndrome gastrointestinal debido a sus propiedades antibióticas. Este parece ser un paso crítico en el desarrollo del SAR, al dar tiempo para la recuperación de la capacidad inmunogénica de la médula ósea. Fue así que tanto el piruvato de etilo como el butirato de sodio pudieron cooperar con la acción radioprotectora de una dosis baja de amifostina para mejorar significativamente la supervivencia frente a dosis importantes de radiación.

En estos estudios experimentales pudo verificarse que la administración de amifostina en dosis bajas y junto con el piruvato de etilo disminuyó la toxicidad manteniendo su eficacia (Maciel et al., 2016). El piruvato de etilo es un compuesto con muy baja toxicidad, que mostró capacidad para impedir de modo significativo el daño sobre el ADN que evidencia el ensayo Cometa, así como el daño por estrés oxidativo (Maciel et al., 2016). Este tratamiento resultó en una protección de los eritrocitos en ambos sexos. El daño genético disminuyó significativamente por el tratamiento con piruvato de etilo solo o combinado con amifostina, y en las ratas hembras se observó una mayor supervivencia solo con el tratamiento combinado. En resumen, el piruvato de etilo mostró una acción radioprotectora significativa, que podría mejorarse aumentando la dosis o el tiempo de tratamiento, ya que tiene muy baja toxicidad. El piruvato de etilo también es un atrapador de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, que tiene algunas propiedades que pueden compensar problemas y limitaciones del uso de la amifostina como radioprotector. Es una sustancia que puede administrarse por distintas vías, tiene una muy baja toxicidad, lo que permite su administración repetida durante periodos de tiempo más largos en relación con la supervivencia que se busca determinar luego de una exposición a dosis importantes de radiación ionizante. Por otra parte, el piruvato de etilo mostró ser un protector eficaz para una variedad amplia de patologías y particularmente beneficioso en el manejo de los modelos animales de sepsis y procesos inflamatorios. Justamente, los procesos inflamatorios severos y los daños en las células de las criptas intestinales que se observan posteriormente a la exposición a las radiaciones ionizantes son muy relevantes en sus efectos letales. Debido a su solubilidad en medios hidro y lipofílicos y rápida absorción, el piruvato de etilo puede llegar a todos los tejidos fácilmente y así ejercer su acción protectora, incluso al sistema nervioso central (Maciel et al., 2016). No obstante, se concluyó que no era posible prevenir todos los efectos tóxicos de las radiaciones con la combinación de estos dos compuestos, lo cual se hizo evidente con los estudios de supervivencia en los animales expuestos y tratados. Esto sugería claramente que es conveniente desarrollar “cocktails” integrados por sustancias compatibles entre sí y que aporten propiedades protectoras atendiendo a distintos aspectos del proceso que conduce al daño.

En el colon, los ácidos grasos de cadena corta son producto de la degradación bacteriana del almidón no absorbido y el polisacárido (fibra) que no contiene almidón. Son moléculas importantes en la luz colónica, que afectan tanto a la morfología como a la función de los colonocitos. Los estudios experimentales en animales han demostrado que promueven respuestas adaptativas a la resección del intestino delgado y la anastomosis colónica. En particular, se ha demostrado que el butirato es el sustrato de energía preferido para el colonocito y que es un agente de diferenciación potente en el cultivo celular. El anión butirato también puede tener un papel en la prevención de ciertos tipos de colitis (Costantini et al., 2019a). El síndrome agudo por radiación involucra, entre otros blancos, la médula ósea y los epitelios gastrointestinales. La combinación de una falla en el sistema inmune con una alteración de la absorción de nutrientes y la permeabilidad a las bacterias lleva a un cuadro agudo que es causa de una mortalidad elevada. En tal sentido, se consideró que el anión butirato podría constituir un agente mitigante efectivo para reducir el impacto tóxico.

El tratamiento con amifostina combinada con butirato de sodio resultó efectivo para la recuperación del número de eritrocitos, con valores comparables a los de los controles a partir del mes en las hembras y más adelante en el caso de los machos (Costantini et al., 2019a). El tratamiento sin embarco no fue capaz de impedir la disminución violenta que las radiaciones produjeron sobre el número total de leucocitos en los primeros días. A pesar de esto, permitió la supervivencia y la lenta recuperación de los niveles leucocitarios hasta alcanzar los valores del control a los 21 días en machos y 28 días en hembras. Respecto de la fórmula leucocitaria relativa, en ambos sexos pudo observarse una recuperación completa en los sobrevivientes al día sesenta (Costantini et al., 2019a). El tratamiento

combinado también logró mejorar significativamente la supervivencia en ambos sexos. También se consideró importante estudiar el comportamiento del tratamiento sobre la variación de peso de los animales de ambos sexos por posibles interacciones adversas o favorables, teniendo en cuenta que las mismas radiaciones ionizantes afectan severamente el peso corporal. En las hembras, el tratamiento con amifostina y butirato de sodio logró compensar la pérdida de peso a partir de los 20 días posteriores a la irradiación mientras que los machos pudieron recuperarse antes (a partir del día 9). Es probable que estas variaciones en el peso se deban a varios factores: la malabsorción provocada por el daño en el epitelio intestinal, el decaimiento general de la salud de los animales, la pérdida de fluidos por diarrea y el efecto protector del tratamiento. En particular, fue notoria la ausencia de diarrea en los animales tratados, lo que puede relacionarse con el efecto protector del butirato, sumado al hecho de que esta sustancia aporta calorías útiles en una forma rápidamente absorbible. Los resultados muestran que el tratamiento combinado de amifostina con butirato de sodio logró recuperar el número de criptas de modo significativo en ambos sexos, aunque sin alcanzar los valores del control. Por otra parte, las alteraciones histológicas observadas y descritas también por otros autores, como la menor altura de las vellosidades, el edema o el daño vascular, también fueron reducidas por el tratamiento, como pudo observarse en los especímenes tomados de los animales sobrevivientes a sesenta días (Costantini et al., 2019a).

Conclusiones

Más allá de la efectividad de cada uno de estos compuestos para prevenir o mitigar los efectos nocivos agudos de la radiación ionizante, parece claro que apenas una sola sustancia pueda lograrlo y que entonces sea más conveniente el uso de fórmulas cuyos componentes proporcionen propiedades cooperativas o complementarias (Berger, Christensen, Lowry, Jones y Wiley, 2006; Shadad, Sullivan, Martín y Egan, 2013; Weiss y Landauer, 2009). Esto no solamente permite abordar el problema desde diferentes aspectos de la patología, sino que en la práctica puede significar una disminución en la dosis de cada uno, si es que tienen alguna toxicidad. Nuestros estudios de protección radiológica han buscado desarrollar tratamientos que reducen o previenen los daños observados, a pesar de que en la experiencia humana para dosis entre 1 y 6 Gy el pronóstico de recuperación es razonablemente bueno (IAEA, 1997). Todo el personal involucrado en la contención de un incidente radiológico debe tener una alternativa terapéutica temprana para la exposición eventual a dosis relevantes de radiación ionizante. En este sentido, es obvio que la baja toxicidad del tratamiento es crucial para no causar un problema adicional al que se pretende resolver (Weiss y Landauer, 2009). En nuestra hipótesis de trabajo se consideró relevante desarrollar y profundizar estudios relacionados con el uso conjunto de amifostina con adyuvantes frente a situaciones de exposición aguda a la radiación ionizante. El objetivo fue identificar y caracterizar moléculas naturales (o sus derivados) con muy baja toxicidad, lo que permite reducir sustancialmente la dosis de amifostina como radioprotector (o eventualmente reemplazarla por completo) y continuar con una terapia de mitigación. Estos tratamientos tienen un alto potencial de transferencia a la clínica debido a su baja toxicidad, lo que facilitaría su aprobación para su uso en humanos (Costantini et al., 2019b).

Es mucho lo que queda por hacer en el campo de la radioprotección para el síndrome agudo por radiación. El gran desafío será encontrar una o varias sustancias con baja toxicidad que puedan resultar eficaces durante una brevísima ventana de tiempo que sigue al comienzo de la irradiación, ya que ni la amifostina resulta útil en tal situación. La terapia mitigante ofrece, en cambio, más posibilidades de éxito, como bien lo demuestran los resultados de nuestro laboratorio. =====

Agradecimientos: Al soporte de financiación de MINDEF (PIDDEF 11/12 y PIDDEF 03/16), CITEDEF y UNIDEF.

Referencias

- > Autoridad Regulatoria Nuclear (2019). Norma básica de seguridad radiológica, revisión 4, NORMA AR 10.1.1., pág. 21.
- > Bardet, E., Martin, L., Calais, G., Alfonsi, M., Feham, N.E., Tuchais, C., Boisselier, P., Dessard-Diana, B., Seng, S.H., Garaud, P., Aupérin, A. y Bourhis, J., (2011). Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: Final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 127-133.
- > Barnett, D.J., Parker, C.L., Blodgett, D.W., Wierzbza, R.K. y Links, J.M., (2006). Understanding radiologic and nuclear terrorism as public health threats: preparedness and response perspectives. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 1653-1661.
- > Berger, M.E., Christensen, D.M., Lowry, P.C., Jones, O.W. y Wiley, A.L., (2006). Medical management of radiation injuries: current approaches. *Occupational Medicine (Lond)*, 56, 162-172.
- > Cairnie, A.B., (1983). Adverse effects of radioprotector WR2721. *Radiation Research*, 94, 221-226.
- > Castro, G., Maciel, M., Díaz Gómez, M., Costantini, M., Formosa Lemoine, F., Montalto de Mecca, M., López, D., y Castro, J., (2017a). Radioprotective effect of vegetable oils in an experimental model of acute radiation syndrome. *Medicina*, 77 (Supl. 1), 456.
- > Castro, G., Maciel, M., Díaz Gómez, M., Costantini, M., Montalto de Mecca, M., Formosa Lemoine, F., López, D. y Castro, J., (2017c). Radioprotective effect of sodium alizarinsulfonate in an experimental model of acute radiation syndrome. *Medicina*, 77 (Supl. 1), 349.
- > Castro, G., Montalto de Mecca, M., Maciel, M., Díaz Gómez, M., Costantini, M., Formosa Lemoine, F., López, D. y Castro, J., (2017b). Radioprotective effect of lipoic acid in an experimental model of acute radiation syndrome. *Medicina*, 77 (Supl. 1), 296.
- > Castro, J., y Castro, G., (2002). *Methods in Molecular Biology, "Oxidative stress biomarkers and antioxidant protocols"*, D. Armstrong (Ed.), Human Press Inc., Totowa, 88-98.
- > Coleman, C.N., Blakely, W.F., Fike, J.R., MacVittie, T.J., Metting, N.F., Mitchell, J.B., Moulder, J.E., Preston, R.J., Seed, T.M., Stone, H.B., Tofilon, P.J. y Wong, R.S., (2003). Molecular and cellular biology of moderate-dose (1-10 Gy) radiation and potential mechanisms of radiation protection: report of a workshop at Bethesda, Maryland, December 17-18, 2001. *Radiation Research*, 159, 812-834.
- > Costantini, M.H., Díaz Gómez, M.I., Formosa Lemoine, F., Montalto de Mecca, M., López, G.D., Castro, J.A. y Castro G.D., (2019a). Butirato de sodio como coadyuvante de la acción radioprotectora de la amifostina. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 53, 397-408.
- > Costantini, M.H., Maciel, M.E. y Castro, G.D., (2019b). In the search for better radioprotective treatments: a risk-benefit equation between effectiveness and toxicity. *Currents Topics in Toxicology*, 15, 81-93.
- > de Toranzo, E.G.D. y Castro, J.A., (1994). Reaction of 4-hydroxynonenal with some thiol containing radio protective agents or their active metabolites. *Free Radical Biology and Medicine*, 17, 605-607.
- > Gale, R.P. y Armitage, J.O., (2018). Are We Prepared for Nuclear Terrorism? *New England Journal of Medicine*, 378, 1246-1254.
- > Gu, J., Zhu, S., Li, X., Wu, H., Li, Y. y Hua, F., (2014). Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*, 9: e95968. doi: 10.1371/journal.pone.0095968. eCollection 2014.
- > IARC-WHO, (2000). *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Volume 75. Ionizing radiation. Part 1: X- and gamma-radiation and neutrons*. Lyon: IARC Press, pp. 59-101.

- > International Atomic Energy Agency, Vienna, 2013. INES. The International Nuclear And Radiological Event Scale User's Manual 2008 Edition
- > International Atomic Energy Agency, (1997). Effects of ionizing radiation on blood and blood components: A survey. Vienna: IAEA, IAEA-TECDOC-934, p. 7-22.
- > Jensen, S.B., Pedersen, A.M., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C.G., Davies, A.N., Dutilh, J., Fulton, J.S., Jankovic, L., Lopes, N.N., Mello, A.L., Muniz, L.V., Murdoch-Kinch, C.A., Nair, R.G., Napeñas, J.J., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., von Bültzingslöwen, I., Weikel, D.S., Elting, L.S., Spijkervet, F.K., Brennan, M.T., Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO), (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 18, 1039-1060.
- > Kligerman, M.M., Turrisi, A.T. 3rd, Urtasun, R.C., Norfleet, A.L., Phillips, T.L., Barkley, T. y Rubin, P., (1988). Final report on phase I trial of WR-2721 before protracted fractionated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 14, 1119-1122.
- > Maciel, M., Quintans, L., Costantini, M., Formosa Lemoine, F., López, G., Montalto de Mecca, M., Díaz Gómez, M., Castro, J., y Castro, G., (2015a). Radioprotection studies with ethyl pyruvate and alpha phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN). *Applied Research in Toxicology*, 1 (Supl), 75.
- > Maciel, M., Quintans, L., Costantini, M., Formosa Lemoine, F., López, G., Montalto de Mecca, M., Díaz Gómez, M., Castro, J., y Castro, G., (2015b). Exposición a radiaciones ionizantes, biomonitorio y radioprotección. Efecto del pretratamiento con alfa-fenil-N-terbutil nitrona (PBN). *Bioquímica y Patología Clínica (Supl. Agosto 2015)*, 114.
- > Maciel, M.E., Quintans, L.N., Díaz Gómez, M.I., Costantini, M.H., Formosa Lemoine, F., Montalto de Mecca, M., López, G.D., Castro, J.A. y castro, G.D., (2016). Efecto radioprotector del piruvato de etilo, solo o como coadyuvante de la amifostina. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 50, 733-744.
- > Maier, P., Wenz, F. y Herskind, C., (2014). Radioprotection of normal tissue cells. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190, 745-752.
- > Moulder, J.E., (2002). Report on an interagency workshop on the radiobiology of nuclear terrorism. Molecular and cellular biology dose (1-10 Sv) radiation and potential mechanisms of radiation protection (Bethesda, Maryland, December 17-18, 2001). *Radiation Research*, 158, 118-124.
- > Ormsby RJ, Lawrence MD, Blyth BJ, Bexis K, Bezak E, Murley JS, Grdina, D.J. y Sykes, P.J., (2014). Protection from radiation-induced apoptosis by the radioprotector amifostine (WR-2721) is radiation dose dependent. *Cell Biology and Toxicology*, 30, 55-66.
- > Riley, P.A., (1994). Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Biology*, 65, 27-33.
- > Rose, P.G., (1996). Amifostine cytoprotection with chemotherapy for advanced ovarian carcinoma. *Seminars in Oncology*, 23, 83-89.
- > Shadad, A.K., Sullivan, F.J., Martin, J.D. y Egan, L.J., (2013). Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 199-208.
- > Valles, E., de Castro, C.R. y Castro, J.A., (1995). Radioprotectors as late preventive agents against carbon tetrachloride induced liver necrosis. Protection by 2-(3-amino propylamino) ethyl phosphorothioic acid (WR2721). *Experimental and Molecular Pathology*, 63, 101-109.
- > van der Vijgh, W.J. y Peters, G.J., (1994). Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (Ethyol): preclinical aspects. *Seminars in Oncology*, 21(5 Suppl 11), 2-7.

- > Weiss, J.F. y Landauer, M.R., (2009). History and development of radiation-protective agents. *International Journal of Radiation Biology*, 85, 539-573.
- > Winczura, P. y Jassem, J., (2010). Combined treatment with cytoprotective agents and radiotherapy. *Cancer Treatment Reviews*, 36, 268-275.