

ISOTOPOS EN MEDICINA Y BIOLOGIA (*)

por

J. Sanz Ibáñez

Director del Instituto Nacional del Cáncer

ENTRE los avances científicos de estos últimos treinta años es el de física nuclear uno de los más fructíferos e interesantes. Los datos obtenidos son extraordinarios y trascienden, por su importancia, a las más variadas ramas del conocimiento humano. La aplicación de sus métodos de trabajo ha repercutido bien pronto sobre la investigación biológica en general y la médica en particular.

Es mi propósito llamar la atención sobre una serie de hechos de gran interés, científicos y terapéuticos, sin que este artículo, tenga de por sí otra pretensión. Por ello es útil hacer, a modo de introducción, un recordatorio de la estructura del átomo en el estado actual, por considerarlo imprescindible para la mejor comprensión del conocimiento y empleo de los isótopos.

Un átomo está compuesto de cargas eléctricas o partículas; el número total de ellas determina la naturaleza del elemento del que el átomo forma la parte más pequeña. Las cargas eléctricas son de dos clases: positivas y negativas. El átomo del hidrógeno, que es el cuerpo más simple, está formado por una carga positiva y otra negativa. De modo análogo, la combinación de 12 cargas positivas y 12 negativas forma un átomo de carbono. Las cargas o partículas de electricidad se disponen en una forma definida que recuerdan al sistema solar. Las cargas positivas se denominan protones y las negativas electrones; estos últimos se mueven en sus órbitas respectivas alrededor del protón o núcleo atómico. Si se neutraliza un protón (cargado positivamente) con un electrón (cargado negativamente) se forma un elemento neutro o neutrón.

Cuando en un átomo normal todas las cargas eléctricas son iguales y opuestas, entonces se dice que el átomo está en equilibrio. La posición relativa en la estructura de cada componente cargado está determinada por leyes especiales cuánticas; los electrones, en las órbitas, se disponen a modo de cáscaras alrededor del núcleo principal.

(*) B. del C. G. de C. Médicos, Madrid, 1948.

A pesar de que sus cargas eléctricas se equilibren exactamente unas a otras, la masa de un protón es unas 1.800 veces mayor que la del electrón; así que todo el peso de un átomo está concentrado en el núcleo.

El número de protones del núcleo del átomo, incluso los que están unidos a electrones para formar neutrones, se denomina peso atómico. El número de protones, sin contar el de neutrones, es el número atómico. Este número atómico determina el número de electrones en las capas extranucleares y las propiedades químicas del átomo. Cada átomo tiene, por tanto, su propio número atómico, y todos los átomos que tienen el mismo número atómico son necesariamente del mismo elemento.

Hasta 1930 no comienzan a proporcionarse los datos experimentales que apoyan la equivalencia entre masa y energía. Hoy día es perfectamente sabido que la energía puede, algunas veces, transformarse en materia y la materia en energía. Bien es verdad que esta transformación se ha conseguido únicamente en un décimo de un 1 por 100 de la masa total; pero esta energía bastó para destruir Hiroshima y Nagasaki.

Einstein sugirió que la equivalencia entre masa y energía puede encontrarse en el estudio de las sustancias radiactivas. En todo núcleo atómico actúan dos fuerzas: unas eléctricas, de repulsión entre los protones, y otras, muy pequeñas, de atracción entre todas las partículas. Los efectos combinados son tales que sólo son estables ciertas combinaciones de protones y electrones. En el átomo de peso atómico pequeño, con igual número de protones y neutrones, la estabilidad puede establecerse; pero cuando el núcleo es grande también es mayor la proporción de neutrones que se necesitan para la estabilidad nuclear. Cuando el peso atómico es mayor de 90 y el número de neutrones cerca de 150, la estabilidad del núcleo no es completa.

La inestabilidad en estos núcleos atómicos se manifiesta por una desintegración espontánea en la que los núcleos individuales pueden sobrevivir por períodos de tiempo que varían de fracciones de segundo a miles de millones de años; las sustancias que presentan estas propiedades atómicas se denominan "radiactivas".

La desintegración de las sustancias radiactivas se efectúa por emisión de tres tipos de radiaciones. Las partículas alfa, que son los núcleos de átomos de helio (dos neutrones y dos protones) a gran velocidad; las partículas beta, que son electrones a gran velocidad, y

los rayos gamma, similares a los rayos X. En general, los rayos gamma, que son una verdadera radiación, son muy penetrantes; los alfa y beta, o partículas alfa y beta, los son menos. La pérdida por radiación de partículas alfa y beta da lugar a cambios en el número atómico y, por tanto, el átomo que resulte será un átomo de un elemento diferente al de antes de la emisión. La pérdida de una partícula beta da lugar a un cambio en el número atómico, conforme a nuestra definición, por ir acompañada de un intercambio entre los protones y los neutrones. Este intercambio no causa cambio del peso atómico. En algunos casos los cambios se acompañan de emisión de rayos gamma; con frecuencia el núcleo que resulta después de la radiación inicial es también radiactivo, repitiéndose este fenómeno en varias generaciones antes de que se alcance la estabilidad nuclear; es o es, el elemento original se transmuta en muchos elementos sucesivamente.

Los protones aislados no aparecen en los procesos radiactivos naturales, si bien puede sacarse artificialmente del núcleo. De modo análogo la Naturaleza no proporciona neutrones libres, pero pueden también ser sacados artificialmente del núcleo. Las partículas cargadas—protones y partículas alfa o beta o los rayos gamma—pierden energía al pasar a través de sustancias que se ionizan. Ahora bien: los neutrones, al no estar cargados, no son afectados por fuerzas eléctricas y son muy penetrantes. La demostración de los neutrones libres se hace únicamente por colisión con núcleos atómicos, y como éstos son muy pequeños, resulta que entre ellos existen grandes espacios vacíos, en relación a su pequeñez, por lo que las colisiones son raras. El impulso comunicado al núcleo colisionado por el neutrón libre depende de su peso, y es muy pequeño si el núcleo es pesado; si el núcleo es un protón, que tiene una masa aproximadamente igual a la del neutrón, entonces es proyectado hacia adelante con una parte de la velocidad original del neutrón, que a su vez se retarda. Esta radiación secundaria de los protones, que son partículas cargadas, puede ser acelerado, retardado o desviado por fuerzas magnéticas y eléctricas, mientras que los neutrones, que no están cargados, no están sujetos a estas fuerzas. La única manera que tenemos de controlar neutrones libres es la de poner núcleos en su trayectoria para que sean retardados o absorbidos por colisión.

Desintegración del átomo

¿Cómo puede reducirse la masa total de un núcleo atómico para que pueda usarse la energía liberada en el proceso de reducción? Para ello es necesario que la energía que se obtenga sea mayor que la aplicada para iniciar la reacción. Para provocar un incendio con una cerilla es necesario que ésta proporcione el calor suficiente para iniciar la combustión y que ésta, a su vez, proporcione el calor necesario para que la combustión continúe. En otras palabras: hace falta una autopropagación de la combustión.

Para que el núcleo atómico pueda ser empleado como fuente de energía es también necesario que la desintegración nuclear, iniciada por un agente externo, se propague espontáneamente a los núcleos vecinos; esto es, que los mismos núcleos atómicos emitan en mayor número partículas de la misma clase que las usadas para iniciar la reacción; de esta manera se produce una autopropagación de la desintegración, que se denomina "reacción en cadena", a través de los núcleos atómicos que forman el elemento.

Cuando el núcleo de un elemento radiactivo natural, como el uranio, absorbe un neutrón, producido artificialmente, da lugar muchas veces a que el núcleo se divida en dos partes, con producción de cantidades enormes de energía. Se denomina "fisión nuclear" a este proceso de ruptura. Posteriormente se ha demostrado la posibilidad que, en el proceso de fisión, el núcleo atómico pueda emitir naturalmente otros neutrones. De este modo se iniciaría una serie de fisiones, esto es, una reacción en cadena. Esto hace realidad el sueño de los alquimistas de la transmutación de los metales, porque en la fisión del átomo de uranio se producen núcleos de dos átomos de otro elemento en el caso en que la fisión sea en partes iguales, o dos elementos diferentes en el caso que las partes sean desiguales.

El proceso de fisión del uranio 235 por neutrones de pequeña velocidad da lugar a la producción de una serie de isotopos y de neutrones libres, producidos ambos componentes por la desintegración del núcleo del uranio 235. Los neutrones liberados en este proceso son neutrones de alta velocidad, y hoy día se poseen procedimientos para disminuir esta velocidad y transformarlos en neutrones lentos o termalés, que, a su vez, al chocar de nuevo con otras partículas del uranio 235, producen la fisión de su núcleo, dando lugar a un proceso análogo al descrito.

Hoy se poseen procedimientos para moderar a voluntad la velocidad de los neutrones y reducirla a velocidad termal, para favorecer la reacción en cadena.

Entre los elementos que se usan como moderados tenemos el carbón y el grafito; este último, por ejemplo, reduce la velocidad de los neutrones de rápida a lenta, cuando pasa a través de un espesor de 40 centímetros de grafito.

Pilas de uranio.—Las pilas de uranio consisten en trozos de uranio de tamaño bastante grande incluidos en una masa de material moderador denominado "retícula", que es más ventajosa que la masa homogénea del mismo material moderador. En estas pilas de uranio se inicia la reacción en cadena y se obtienen neutrones libres con los cuales se puede bombardear el material que se quiera transformar en isótopos. Las primeras pilas de uranio que se hicieron eran demasiado grandes para ser transportadas; el descubrimiento de que puede reducirse mucho el tamaño crítico rodeando las pilas con una capa de material moderador, que refleja muchos neutrones de nuevo a la pila, ha permitido el uso de la pila de uranio para muy diversos fines de investigación.

Durante el siglo pasado se admitía, de un modo general, que las propiedades químicas y físicas de los elementos era función de su peso atómico. En 1906, Boltwood descubrió un elemento radiactivo, el ionium, que era idéntico química y físicamente al torio, del que únicamente se diferenciaba por su peso atómico. *A estos cuerpos que tienen el mismo número atómico y diferente peso atómico se denominan isótopos, término empleado por primera vez por Soddy.*

El desarrollo del espectrómetro de masas por Dempster y Aston hizo posible investigar la composición isotópica de los elementos estables. Estos estudios han llegado a la conclusión de que la mayor parte de los elementos tienen, por lo menos, dos isótopos.

El hidrógeno en la Naturaleza contiene 99,98 por 100 de H^1 y 0,02 por 100 de H^2 . Hay dos isótopos del nitrógeno, el N^{14} , que está en la proporción del 99,62 por 100, y el N^{15} , en la de 0,38 por 100. En cuanto al carbono, tenemos dos isótopos naturales, el C^{12} (98,9 por 100) y el C^{13} (1,1 por 100). El hierro tiene cinco isótopos en diferente proporción. Los preparados terapéuticos de hierro los contienen en la siguiente:

Fe	6,04 por 100
Fe	2,11 por 100
Fe	91,57 por 100
Fe	0,28 por 100

Una partícula que contenga seis protones y seis neutrones será un núcleo de carbono que tiene una carga de seis. Si adoptamos la notación de la física nuclear la partícula se señalará C_6^{12} , en la que el número de arriba indica su masa y el de abajo la carga nuclear. Si a esta partícula añadimos uno o más neutrones al núcleo, obtendremos C_6^{13} , esto es, un isótopo del carbono por haberse aumentado la masa (peso atómico) sin aumento de la carga nuclear (número atómico). La introducción de un protón en el núcleo del C_6^{12} dará lugar al $^{13}_7$, un isótopo del nitrógeno en el que se ha aumentado la masa y la carga nuclear en una unidad. En la Naturaleza existe la partícula C_6^{13} . El carbono natural es una mezcla del átomo de C_6^{13} . El carbono natural es una mezcla del átomo de C_6^{13} con 99 átomos de C_6^{12} . Por este procedimiento de introducir o restar neutrones, en el núcleo atómico se han podido elaborar artificialmente los átomos de carbono C_6^{14} y C_6^{11} , que no existen en la Naturaleza, son radiactivos y tienen una vida media de veinticuatro mil años y veintiún minutos, respectivamente.

Durante estos últimos diez años se han preparado artificialmente isótopos radiactivos prácticamente de todos los elementos. La obtención y concentración de los isótopos pesados del hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, carbono y azufre por los químicos, principalmente por Urey, supone un avance extraordinario para los bioquímicos que disponen para sus investigaciones de isótopos, estables o radiactivos de todos los elementos que tienen interés biológico.

A este hallazgo siguieron otros análogos entre los elementos radiactivos, de los que se sacó la consecuencia que las propiedades de un átomo no está determinada por su masa, sino por la carga nuclear, por su número atómico.

Cómo se preparan los isótopos radiactivos.—El empleo de los isótopos para resolver problemas biológicos requiere conocer sus características para escoger el que reúna las condiciones más favorables de resolución. Para el estudio del metabolismo del fósforo, por ejemplo, por la técnica de los isótopos se emplea el P_{16}^{32} radiactivo, que tiene una vida media de catorce días, emite una radiación fácil de medir y es fácil de preparar.

En el caso del oxígeno el isótopo más estable y mejor es el O_8^{18} porque el isótopo radiactivo del oxígeno O_8^{15} tiene una vida media de ciento veintiséis segundo, período demasiado corto para los experimentos biológicos. Para el hidrógeno el más empleado es el hidrógeno pesado estable H_1^2 , porque el isótopo radiactivo H_1^3 emite radiaciones demasiado blandas para ser medidas. En este caso es más fácil medir la concentración del isótopo estable que la radiactividad del radiactivo.

Lo fundamental en la técnica por isótopos, en las investigaciones biológicas, es la preparación de compuestos en los que uno o más de los componentes atómicos tengan una concentración anormal de isótopos; de esta manera se obtienen sustancias que se pueden descubrir y determinar cuantitativamente por el análisis de sus isótopos, o de sus análogos normales, o de otros compuestos, y cuyo comportamiento en los sistemas biológicos es como el de sus análogos normales.

La técnica bioquímica de los isótopos se ha empleado en cuatro direcciones: primero, para descubrir la conversión de un componente en otro; segundo, para estudiar el mecanismo de las reacciones biológicas; tercero, para medir la cuantía de las reacciones, y cuarto, para determinar la cantidad de un componente en una mezcla.

Por las razones expuestas se emplean los isótopos estables para los estudios del hidrógeno, nitrógeno y oxígeno, y los radiactivos para las del sodio, fósforo, calcio, hierro y yodo. En el caso del carbono es más difícil la elección del isótopo, por depender del proveedor y del coste de preparación. Es probable que en los próximos cinco años se prefiera el C^{13}_6 al C^{14}_6 . Con el azufre tampoco es fácil la elección, porque el S^{34}_{16} y el S^{35}_{16} no tienen ventajas uno sobre otro.

En la elección de isótopos estables o radiactivos hay que tener además en cuenta que para las primeras, excepto para los isótopos estables del H, es necesario para su medida el espectrógrafo de masas, aparato complejo y costoso que requiere personal muy especializado.

El primer experimento biológico con isótopos fué hecho por Hevesy, en 1923, al estudiar el paradero del plomo en las plantas que tenían sumergidas sus raíces en un medio que contenía un isótopo radiactivo del plomo. Este tipo de experimentación inicia una época que termina en el descubrimiento del agua pesada por Urey, en 1933, y el de la radiactividad artificial por Curie-Joliot (1934). Estos dos descubrimientos proporcionaron a los investigadores en bioquímica concentrados de isótopos pesados y de isótopos radiactivos.

Los isotopos estables y los radiactivos se emplean en bioquímica como indicadores fisiológicos para *marcar*, por su masa normal o por su radiactividad, aquellas sustancias fisiológicas que se desea seguir en su marcha a través del organismo. Como ejemplo podemos mencionar el empleo del deuterio o del fósforo radiactivo o sus compuestos para marcar grandes cantidades de alimentos que contienen isotopos naturales, y en los que se conoce la relación entre estas sustancias indicadoras y la totalidad de la materia administrada. Siempre que se encuentra en una excreción o tejido un isotopo estable en una concentración mayor que la natural o un indicador radiactivo, hay que suponer que se trata de un derivado de las moléculas marcadas que fueron administradas, que han experimentado una serie de transformaciones metabólicas de sus isotopos naturales.

Para poder hacer factibles experimentalmente estos hechos es necesario que las moléculas marcadas se comporten como las sustancias fisiológicas y que sea posible su determinación cuantitativa, aun en pequeñas cantidades. La primera condición es indudable, y hoy día se acepta de modo general que las sustancias marcadas pueden considerarse como *sustrátum* fisiológico. Así vemos que los isotopos pesados del deuterio y nitrógeno se encuentran en las células vivas en las mismas concentraciones que los elementos normales, lo que demuestra que los diferentes isotopos de estos elementos son asimilados con la misma facilidad que los naturales. También podemos admitir lo mismo para los otros isotopos estables o radiactivos, si bien estos últimos hay que emplearlos en pequeñas cantidades para no perjudicar con sus radiaciones la vida celular. Por otra parte, los compuestos "marcados" no deben alterarse por simple intercambio. Esto hace que no se pueda "marcar" el amoníaco con deuterio (H^2_1) o tritium (H^3_1); es un sistema acuoso, porque los átomos de hidrógeno del agua reemplazan con gran facilidad a los átomos de hidrógeno del amoníaco.

Entre los numerosos problemas estudiados con estos métodos hay uno de singular significación por tratarse de un fenómeno fundamental en la materia viva, como es el del estado dinámico de los tejidos. Por estos experimentos se ha demostrado que prácticamente todos los componentes del cuerpo animal son constantemente degradados y vueltos a sintetizar con gran rapidez y que la distinción que se hacía entre componentes estructurales y metabólicos de las células o metabolismo endógeno y exógeno es inexacta. La forma y estruc-

tura de la célula o tejido adulto no resulta de un estado estático en el que hay reacciones, sino que más bien es un equilibrio dinámico en el que los procesos de síntesis y degradación se realizan en la misma cuantía. La existencia de este estado estacionario se ha demostrado por experimentos con varios isótopos y en toda clase de tejidos, excepción hecha del tejido nervioso del cerebro adulto. La cuantía de la síntesis y degradación de sus constituyentes no sólo gobiernan la forma y estructura del órgano, sino también su composición. Antes se consideraba que la autólisis que tiene lugar en los tejidos después de la muerte era debida a una serie de reacciones que comienzan a la muerte del animal; hoy se admite que muchas de estas degradaciones ocurren continuamente. Durante la vida los efectos de estos procesos degradativos son anulados por la síntesis inmediata, que rehace tantos constituyentes tisulares por unidad de tiempo como son destruidos por la autólisis; a la muerte, las reacciones de síntesis acopladas generalmente con procesos de oxidación, cesan, y entonces observaremos sólo las de desintegración.

La técnica de los isótopos ha encontrado gran aplicación en la determinación exacta de la proporción de los componentes de una mezcla por medio del método de análisis de la dilución de isótopos. La técnica se basa en el hecho que un compuesto que contiene isótopos en más cantidad que la normal no puede separarse de sus análogos normales por los métodos corrientes de laboratorio. Con el proceder de dilución de isótopos se añade, por ejemplo, una pequeña cantidad de ácido glutamínico isotópico a un hidrolizado de proteína y se aísla una muestra de ácido glutámico de la mezcla. La cantidad de ácido glutamínico que existe en la mezcla natural (B) se calcula por la cantidad de ácido glutamínico añadido (A) y su N^{15} concentración (Co) y el contenido en N^{15} del ácido glutamínico aislado (C), según la fórmula:

$$B = A [(Co) (C) -]$$

Métodos para la demostración de isótopos radiactivos

Para poder seguir la marcha y localización de las sustancias marcadas con isótopos se emplean los procedimientos siguientes: la autorradiografía, el método "in vitro", el tercero, el método "in vivo" y el contador de Geiger.

Método autorradiográfico.—Se funda en la impresión de una placa fotográfica por las radiaciones del isótopo empleado. Para ello se

administra a los animales o plantas el isótopo radiactivo y, pasado un tiempo, se sacrifican o extraen y se hacen cortes del material *marcado*, que se coloca sobre una placa fotográfica que será impresionada por las radiaciones del isótopo. Reveladas las placas, las partes oscuras, que serán las impresionadas, corresponderán a las regiones tisulares en la que se acumulan las sustancias indicadoras. En este procedimiento se han empleado mezclas de oxígeno y criptón radiactivo, soluble en las grasas, que permite demostrar su acúmulo en la médula espinal y en la grasa perirrenal. También se han empleado por Axelrod y Hamilton gas mostaza que contenía en su estructura azufre radiactivo y gas lewisita con arsénico radiactivo. Con estos gases, marcados, se pintó una pequeña área de la piel, hasta producir una vesicación, de la que se hizo una biopsia, cuyos cortes se pusieron sobre una placa fotográfica para que fuese impresionada por los elementos radiactivos. Revelada la placa se observó que el gas mostaza se localiza preferentemente en el corión y el lewisita en la epidermis.

Método "in vitro".—Es el más usado, y consiste en medir la actividad del material marcado, previa incineración y ponderación. Con este método se ha conseguido demostrar, con el empleo de hematíes marcado con hierro radiactivo, que las sales ferrosas se absorben mejor que las férricas.

Método "in vivo".—En éste se localiza la radiactividad de diferentes partes del cuerpo por medio del contador de Geigy. Para ello se pasa el contador por la superficie del cuerpo del animal al que se le ha administrado el isótopo radiactivo, y se registran las variaciones en concentración por el aumento o disminución observado al acercar o separar el contador. Este procedimiento se ha empleado, entre otros experimentos, para determinar el tiempo que tarda una sustancia en llegar al corazón cuando se le inyecta en una vena del antebrazo. También se ha empleado para determinar la circulación en las extremidades y actualmente se emplea, asociada con la medida de la temperatura de la piel, para el estudio de las enfermedades vasculares.

Contador de Geiger.—Para determinar la cantidad de isótopos, por la medida del número de rayos emitidos en unidad de tiempo.

Empleo terapéutico de los isótopos

Los isótopos radiactivos artificiales tienen, además de sus propiedades radiactivas, las de localizarse selectivamente en determinados

componentes o elementos de los tejidos, propiedad que permite emplearlos en el tratamiento de algunas enfermedades.

En glándulas tiroides absorbe selectivamente yodo radiactivo y es el mejor ejemplo de localización selectiva de esta clase de isotopos.

Los isotopos radiactivos empleados en el tratamiento de algunas enfermedades del tiroides son el I^{130}_{53} y el I^{131}_{53} . Los primeros ensayos se hicieron en 1942 por Hertz y Roberts, que estudiaron la acción del yodo radiactivo en la enfermedad de Graves; Hamilton y Lawrence, en el hipertiroidismo, y Chapman y Evans, en el Basedow.

La forma de administración del yodo radiactivo por vía oral es en una solución acuosa de yoduro sódico, en el que están mezclados los isotopos I^{130}_{53} y I^{131}_{53} , que es el más importante de los dos.

Hertz y Roberts encontraron que en el 80 por 100 de sus pacientes tenía el tiroides un peso de 60 a 75 gramos y el buen resultado del tratamiento. Como complicación del tratamiento se mencionan algunos casos en los que existieron síntomas de mixedema por una acción demasiado intensa sobre la función tiroidea.

El ser la concentración del I^{130}_{53} y el I^{131}_{53} en la glándula cientos de veces mayor que en los otros tejidos hace posible la destrucción experimental del tiroides por los isotopos del yodo, sin alteraciones apreciables en los tejidos que lo circundan.

Marne i ha tratado con éxito un caso de carcinoma del tiroides, con metástasis en hueso, con el yodo radiactivo. El paciente respondió favorablemente a la terapéutica yodorradiactiva hecha en tres ocasiones durante tres años consecutivos.

También se han empleado los isotopos radiactivos del yodo para fines diagnósticos para determinar el estudio funcional del tiroides. Hertz y Roberts han demostrado la posibilidad de distinguir con su empleo el hipertiroidismo simple del tipo oftalmopático.

Tratamiento de las leucemias con isotopos radiactivos

Los estudios experimentales en animales han demostrado que el fósforo radiactivo se localiza con preferencia en los huesos, bazo, hígado y ganglios linfáticos.

En los procesos patológicos se encuentra mayor cantidad de fósforo radiactivo en los tejidos patológicos que en los normales. En la leucemia, linfoma y linfosarcoma existe un tanto por ciento; el P^{32}_{15} se encuentra en más cantidad en los tejidos alterados que en los normales, excepto en el hueso.

El aumento de P^{32}_{15} en los tejidos tumorales es debido a que las células se dividen rápidamente y emplean mayor cantidad para las síntesis de los núcleoproteidos normales que las células en descenso.

El fósforo radiactivo P^{32}_{15} se obtiene en el "cyclo-ron", bombardeando con neutrones el fósforo rojo estable (Achershhold).

Tiene una vida media de 14,2 días y en pocos meses llega casi a desaparecer. Emite únicamente rayos β con una energía de 1,8 mil. y su comportamiento químico en el metabolismo del cuerpo es el mismo que el del fósforo ordinario.

El P^{32}_{15} tiene dos propiedades que le hacen especialmente adecuado en el tratamiento de los procesos patológicos del tejido linfoide; éstas son: emitir sólo rayos β y acumularse preferentemente en el tejido linfoide normal o patológico. Esta última propiedad facilitará la irradiación interna uniforme en los casos de leucemia y enfermedades afines.

Los métodos de aplicación son tres: el de saturación simple, el de saturación fraccionada y el fraccional (Low-Beer, Lawrence y Stone). En los tres métodos, lo que se busca es mantener lo más constante posible el nivel deseado de $^{32}_{15}$.

En el método de saturación simple se da una dosis inicial grande al empezar el tratamiento, y cada tres días se restablece el nivel original por nueva administración de P^{32}_{15} . La cantidad de P^{32}_{15} que hay que administrar se determina por la diferencia que existe entre el nivel actual y el original debida a la pérdida espontánea de la radiación y la ocasionada por la eliminación de sustancias en las que entra el P^{32}_{15} en su constitución.

En el método de saturación fraccionada el fósforo radiactivo se suministra de dos maneras: con dosis pequeñas e iguales o aumentándolas progresivamente hasta conseguir el nivel deseado, que se mantiene durante más o menos tiempo.

En el tercer método, la dosis de P^{32}_{15} radiactiva que se administra cada vez es siempre la misma, así como el intervalo de tiempo de una dosis a otra. El tratamiento se prolonga lo necesario para alcanzar el efecto deseado.

Con ninguno de los tres métodos se consigue una exposición radiactiva continuamente uniforme, por reflejarse en el nivel de las radiaciones las variaciones en la utilización de las mismas. "Clínicamente, el método mejor es el fraccional, administrando el fósforo radiactivo por inyección intravenosa. La dosis varía entre 0,5 y tres

milieuries, dada una vez por semana, hasta que el recuento globular demuestra la disminución de los glóbulos a su número normal."

Uno de los estudios más interesantes ha sido el de determinar la toma selectiva del fósforo radiactivo por los tejidos leucémicos humanos. Warren demostró que el hígado, bazo, riñón y médula ósea contienen mayor cantidad de fósforo radiactivo que el cerebro, tejido adiposo y cartílago. Los resultados obtenidos en 81 casos de leucemia, mieloma, enfermedad de Hodgkin y policitemia vera, tratados por Warren con fósforo radiactivo, fueron el de haber alcanzado alguna mejoría en el 47 por 100 de los pacientes con leucemia crónica mieloide y en el 63 por 100 de los casos de leucemia linfóide crónica, junto con la interesante observación que rara vez aparece la enfermedad de la radiación.

Reihard, Moore, Bierbaum y Moore han analizado los resultados que obtuvieron en el tratamiento de 155 casos y los de otros autores y llegado a la conclusión de que el fósforo radiactivo no es eficaz en la leucemia mieloide aguda. En las leucemias se obtiene, con el P^{32}_{15} , una disminución del número de leucocitos, que llegan casi a su tasa normal; esta disminución va acompañada de una remisión de los síntomas.

En cuanto al resultado final, no se pueden dar datos precisos; no obstante, en los casos que ya murieron el tiempo transcurrido desde la iniciación de los síntomas hasta la muerte fué de 3,64 años. En los que todavía viven, la duración media es de 31,1 meses; tres casos fueron tratados más de tres años.

En la leucemia linfóide, los resultados son análogos. Esto es, ineficacia de tratamiento con fósforo radiactivo en las leucemias agudas. En los casos de leucemia linfóide crónica el término medio de duración del tratamiento fué de 31,8 meses en los que murieron y de 36,3 meses en los que sobrevivieron.

Como complicaciones del empleo del fósforo radiactivo señalaremos leucopenia, a veces grave; trombocitopenia y anemia. La remisión se inicia por la disminución de los leucocitos, sigue la de los trombocitos y, por último, la de los hematíes.

Los experimentos hechos en ratones con linfomas transmisibles han demostrado que cuando el fósforo radiactivo se localiza en el tejido linfomatoso, bazo e hígado, en la concentración necesaria para destruir el tejido linfóide disminuyen todos los elementos del sistema

hematopoyético, y si se aumenta la dosis destruye también la médula ósea.

Si se comparan los resultados obtenidos en el tratamiento de las leucemias con el fósforo radiactivo, con lo que se consigue en la radioterapia o radiumterapia, se ve que los resultados en el fósforo radiactivo son a veces tan satisfactorios como los de los rayos X, pero no mejores, sobre todo en lo que se refiere a la disminución de la sintomatología y a la prolongación de la vida. Los valores medios de tiempo transcurridos entre la aparición de los síntomas y la muerte son de 3 a 4,1 años en la leucocemia mieloide crónica, en los tratados con P^{32}_{15} , y de 2,75 a 4,33 años en la linfocítica de tratados con rayos X.

También se ha empleado para el tratamiento de las leucemias crónicas el sodio radiactivo Na^{24}_{11} bajo la forma de cloruro sódico "marcado" (Thygesen, Videbaek y Villaume-Lindgren). En los casos tratados se ha comprobado también una disminución del número de leucocitos. Estudios experimentales hechos en ratones leucémicos (Evans y Quimby) han proporcionado datos satisfactorios que son comparables con los obtenidos con radiación total del organismo; la disminución del número de leucocitos es rápida y pronto alcanza su nivel normal.

El manganeso radiactivo Mn^{52}_{25} se emplea para "marcar" el dióxido de manganeso coloidal en solución acuosa con gelatina como coloide protector.

Según Hahn y Sheppard, el Mn^{52}_{25} se localiza preferentemente en el retículo-endotelio de los órganos linfoides. De estos isotopos del manganeso poseemos solamente por ahora datos experimentales. No se conocen aplicaciones terapéuticas.

En el tratamiento de tumores malignos óseos, incluso de las metastasis óseas, por ejemplo, las del carcinoma de próstata, se han empleado el estroncio radiactivo Sr^{89}_{38} , por concentrarse en el hueso selectivamente.

Los datos que poseemos sobre los resultados obtenidos con estos isotopos del estroncio son imprecisos. Uno de los inconvenientes que tiene el Sr^{89}_{38} es que al concentrarse en los huesos irradian también la médula ósea.

Policitemia vera.—Los primeros ensayos de tratamiento de esta enfermedad con el fósforo radiactivo se hicieron en 1939 por Lawrence; posteriormente se ha empleado por Erf y Jones, Hall y otros

con resultados satisfactorios. El fósforo se emplea a dosis pequeñas e intercurrentes. En los casos más favorables remiten los síntomas después de la primera cura, y a veces es necesario repetirla varios años después.

Durante los años 1936-46 se han tratado 74 casos de policitemia vera con P^{32}_{15} radiactivo. Algunos de estos casos habían sido tratados con venisección fenilhidracina o radioterapia. La enfermedad suele aparecer, por término medio, a los cuarenta y ocho años de edad; en los casos tratados ha habido diez muertos alrededor de los sesenta y nueve años de edad. Entre las complicaciones más frecuentes tenemos la trombosis de la porta, coronarias y vasos cerebrales, la leucemia y las anemias terminales, aunque todavía son pocos los casos tratados para poder obtener conclusiones definitivas; no obstante, los resultados obtenidos son muy esperanzadores para alcanzar con él una duración de la vida muy próxima a la media normal.

En el tratamiento de las lesiones cutáneas por el proceder de Low-Beer se humedece un papel de filtro en una solución de fosfato crómico anhidro coloidalmente "marcado" y se aplica sobre la superficie de la piel. Los rayos β del P^{32}_{15} tienen una penetración media en los tejidos de un milímetro aproximadamente, esto es, la mitad de las partículas son absorbidas en el primer milímetro; en el segundo milímetro se absorben la media de las que quedan, y así sucesivamente. Esto hace que sea utilizable el P^{32}_{15} en los casos que exista radiosensibilidad superficial de las lesiones cutáneas.

Para la radiación selectiva del hígado y bazo se aprovecha la propiedad que tiene el fosfato crómico anhidro coloidalmente marcado de almacenarse en gran cantidad en el sistema retículo endotelial (Jones, Wobel y Lyons).

Low-Beer trató con este producto un melanocarcinoma en el que consiguió una mejoría pasajera. También se ha empleado el P^{32}_{15} en el tratamiento del carcinoma de mama, sin grandes resultados.

El empleo de los isótopos radiactivos permite una radiación interna del organismo, que en muchos casos podrá sustituir a la externa, hasta ahora corriente, empleada. Hoy por hoy nos encontramos en un momento interesante del empleo de los isótopos para resolver los más diversos y complejos problemas biológicos y para el tratamiento de las enfermedades. Es de esperar que en un plazo no muy lejano se hayan perfeccionado los métodos de empleo y aplicación de los isótopos.

El metabolismo de las proteínas puede estudiarse, con excelentes resultados, con el carbono radiactivo, de larga vida, y el nitrógeno pesado. También puede aplicarse la técnica isotópica al estudio de los genes y de los factores que condicionan la herencia.

Uno de los inconvenientes que presenta es el que se necesita disponer de una perfecta organización y personal especializado para poder realizar con seguridad y sin perjuicios de nadie el transporte de los mismos, así como su manejo.

JANEWAY, C. A.: *Empleo clínico de productos de fraccionamiento del plasma humano* (Nueva York, St. J. of Med., 1947, 47, 1313).

Muestra el autor que la separación de los diferentes componentes funcionales de la sangre hace posible cumplir muchos propósitos terapéuticos. Por ejemplo, si se fracciona el plasma de ocho pintas (3.840 centímetros cúbicos) se obtienen dos botellas de 25 gramos de albúmina, varios envases de globulinas para tipificar sangres, 12 ampollas de cinco centímetros cúbicos de globulina gama, varios envases de espuma y película de fibrina, un sobrante de trombina, y más adelante, según se espera, un número de otros productos útiles. Además, se han obtenido importantes elementos para el estudio de la enfermedad. Ha sido posible hacer cosas que no hubieran sido realizables con la sangre total. Dando albúmina es posible elevar la tasa de albúminas del suero del paciente, y por este medio hemos aprendido mucho sobre la fiscalización del equilibrio hídrico en las enfermedades del hígado y estamos aprendiendo algo sobre las nefrosis, en las cuales la albúmina es probable que no constituya la solución del problema. Surge el problema referente al modo de obtener estos agentes. Fueron producidos para el ejército y la armada, pero no para su empleo civil, aunque algunos productos de excedente, el plasma seco y la globulina gama, están siendo distribuidos por la Cruz Roja. En Massachusetts y Michigán la Cruz Roja coopera obteniendo donantes. La sangre es coleccionada por los estados y sometida a tratamiento en los laboratorios propios de los estados. Se ha planeado la distribución al público de sangre total, glóbulos rojos resuspendidos, plasma, albúmina, globulina gama y toda la gama de derivados de la sangre. Es de esperar que en diferentes partes del país se planearán programas adecuados a las facilidades y necesidades de cada región. ("Sem. Méd.")