

LOS ISOTOPOS COMO REVELADORES DE LOS PROCESOS BIOLOGICOS

por

Luis R.-Chaves Lavín

Licenciado en Ciencias químicas

A nadie se le escapa la profunda revolución que se ha llevado a efecto en el terreno de la física atómica en el último decenio, al conseguir el genio humano la transmutación a voluntad de los elementos—dorado sueño de los alquimistas medievales—y al lograr en parte, al menos por ahora, el dominio de las fabulosas energías contenidas en el átomo.

Pero es forzoso advertir, en descargo de la responsabilidad de los gigantes de la Ciencia, que al mismo tiempo que se ha revolucionado el arte de la guerra con la adopción de las mortíferas armas atómicas se ha producido un formidable avance en el campo de la Biología y Medicina experimentales mediante nuevos y poderosísimos métodos de trabajo, lo que permite augurar en un futuro próximo muy grandes aportaciones para el bienestar de la Humanidad.

Tal vez ninguna entre las ciencias experimentales cele sus secretos e íntimos mecanismos en el grado en que lo hace la ciencia biológica; y por otra parte, en pocas o tal vez en ninguna de dichas ciencias las transformaciones, cambios energéticos, síntesis, degradaciones, etcétera, que se realizan en los seres vivos, tanto vegetales como animales, sean superados en magnitud y trascendencia.

Puede muy bien afirmarse que el portentoso laboratorio del quimismo vital ha tenido sus puertas cerradas hasta estos últimos años, a pesar de tantos y tan notables investigadores que noble y desinteresadamente dedicaron su vida a la casi sagrada misión de mostrar a los demás mortales los arcanos y maravillas del mundo orgánico.

De ahí que cuando el hombre se adentra en la consideración de tantos y tan profundos misterios como plantea la materia viva queda como absorto, e inconscientemente se detiene a considerar la grandeza del Divino Hacedor, que con un derroche de sabiduría y poder trazó a la materia organizada las leyes que nos asombran por conocerlas

ya, y las que aun quedan ocultas y como dormidas, esperando que el genio del investigador las saque al mundo de la realidad.

Esta consideración explica las ingenuas palabras del célebre Pasteur, tan eminente por sus creencias católicas como por la autoridad de su doctrina, al declarar sin ambages que a la Ciencia debía el haber recobrado la fe un bretón.

Sin embargo, en la época actual, que varios autores han apellidado "la era atómica", se ha dado un paso gigantesco en las investigaciones químico-biológicas, siendo las novísimas técnicas de desintegración atómica las que con el aislamiento y producción de isótopos radiactivos en cantidades relativamente notables abren enormes horizontes y acrecientan las posibilidades a la investigación biológica.

Desde las tremendas hecatombes que pasarán a la Historia con los nombres de Hiroshima y Nagasaki (6 y 9 de agosto de 1945), en que las fantásticas energías atómicas, desatadas por la mano cruel del hombre, causaron la desolación y la muerte a tantos miles de seres humanos, la energía atómica, o mejor, los hombres que la manejan han retrocedido y, acosados por un cruel recordimiento, han ofrecido sus recursos casi diabólicos a los hospitales, universidades, laboratorios biológicos y de investigación, con objeto de reparar, en parte al menos, el mal y servir única y exclusivamente a la causa de la paz y bienestar, por los que suspira el mundo, como enloquecido y fuera de sus cauces naturales.

Efectivamente, las nuevas técnicas de desintegración atómica ponen en mano de los investigadores poderosísimos medios de aclarar multitud de problemas hasta hoy completamente en el secreto y que han de contribuir en un mañana próximo a la mejora de las condiciones de la vida y, lo que es aún más importante, al tratamiento racional de muchas dolencias hoy casi incurables, como el cáncer, numerosos trastornos nerviosos, sanguíneos, tiroídicos, tuberculosis y otras terribles lacras de la humanidad doliente.

Los métodos tradicionales de análisis apenas permiten franquear los umbrales de la bioquímica estática; en el mejor de los casos llegan a estructurar las sustancias que forman parte del organismo animal, mostrando los elementos biogénicos existentes en ellos, a veces en cantidades ínfimas; mas en modo alguno el análisis químico está en disposición de resolver los problemas que la bioquímica dinámica plantea, ya que aquél nada nos dice sobre el íntimo mecanismo de los

procesos metabólicos y energéticos que simultáneamente y sin interrupción se producen en el seno de los tejidos y células.

Los métodos de experimentación puestos en marcha recientemente van dando ya sazonados frutos y son una consecuencia de la feliz combinación de dos ciencias que mutuamente se complementan en su labor: la química y la biología.

Expondremos a grandes rasgos los diversos métodos que hoy pone en juego la bioquímica para lograr esclarecer en lo posible los oscuros procesos metabólicos, deteniéndose sobre todo en el empleo de isótopos estables y radiactivos, lo que entraña, aparte del interés teórico, una enorme importancia práctica, pues los conocimientos que de aquí dimanen pueden ser excepcionalmente útiles en terapéutica y farmacia.

Comenzaron esta clase de estudios *in vivo* verificando balances nutritivos y coeficientes respiratorios con la mayor exactitud y fidelidad posibles. Fácilmente se comprende que este método, de eficacia no despreciable, no consiguiera adentrarse en los secretos del metabolismo intermediario.

Para sorprender estos estados intermedios fué preciso acudir a otra metódica que vamos a exponer.

Lo primero que se nos ocurre para conseguir nuestro intento es administrar al organismo en estudio determinadas sustancias y aislar e identificar los productos de degradación metabólica que aparecerán en la sangre, en la orina o localizados en determinada región de su organismo. Esto es cabalmente lo que se ha realizado, y ampliando este punto de vista se han estudiado los "sistemas alterados", así llamados porque aprovechando una perturbación patológica ya natural, ya provocada de intento en el organismo estudiado, los productos intermedios del proceso metabólico no alcanzan su meta final, y así pueden ser sorprendidos por el atento observador.

También se han conseguido a veces buenos resultados operando *in vitro* sobre órganos y tejidos aislados puestos en contacto con extractos separados de la célula.

Mediante estos métodos se han esclarecido, en parte, mecanismos de tanta importancia como la fermentación alcohólica, la oxidación celular, etc.

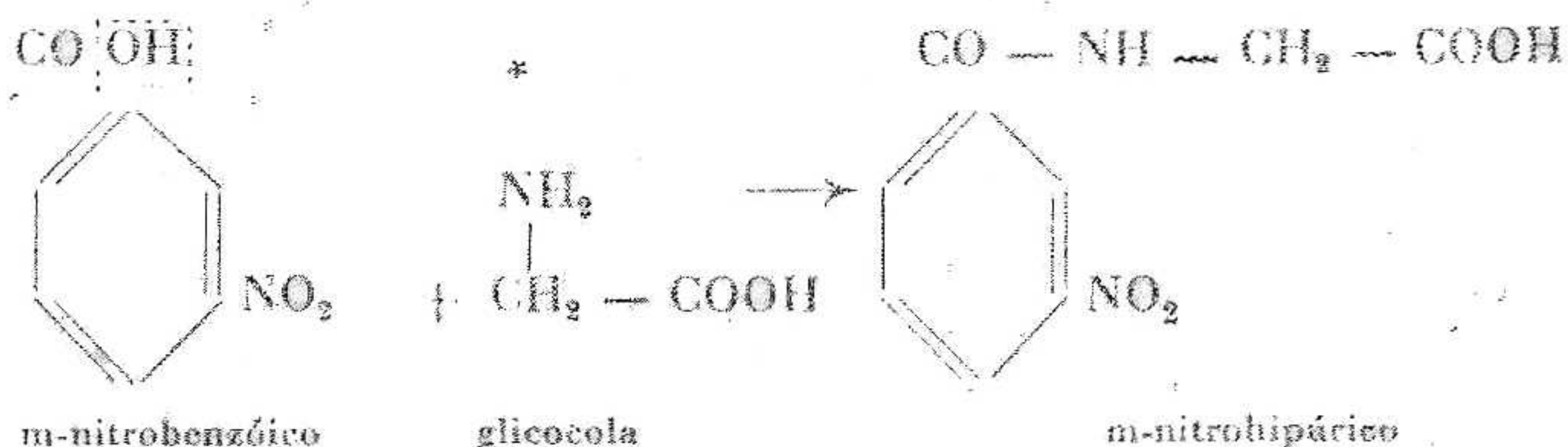
Claro está que estos métodos tienen una laguna, pues cabe abrigar la duda de si las sustancias aisladas son compuestos que derivan del producto ingerido o, por el contrario, provienen de otras fuentes fisiológicas. Esta duda sólo quedará subsanada si conseguimos sellar

las moléculas administradas en la dieta de forma inconfundible, "como se marcan al fuego los becerros", dice en gráfica frase Hurt Jacobsen (1).

Este fué el camino seguido por Bertagnini ya en el año 1856, al estudiar la forma cómo el organismo animal se desembaraza del ácido benzoico, que resulta para él tóxico.

Este autor administraba a un organismo el citado ácido, en el que previamente había introducido un grupo nitro, y cuando investigaba en la orina del animal la presencia del benzoico lo encontraba unido a un aminoácido en forma precisamente de nitrohipúrico; prueba evidente de que el producto eliminado se derivaba directamente del ácido injerido.

El proceso de esta autodesintoxicación en el organismo estudiado se llevaba a efecto según la igualdad.



Esta técnica es, sin embargo, limitada, pues a las sustancias administradas que van selladas con determinados radicales las asignamos *a priori* unas transformaciones metabólicas propias de los compuestos normales, y que por lo mismo pueden inducirnos a errores de bulto.

Para obviar este inconveniente era preciso marcar los compuestos administrados, de tal suerte que aun sellados se comportaran en el organismo como auténticos compuestos normales, y al mismo tiempo fuera factible seguir su transporte y metabolismo en el organismo animal.

Esta idea, que parecía un poco menos que utópica, es hoy una realidad tangible y soluciona a la bioquímica dinámica multitud de puntos oscuros gracias al empleo de isótopos.

Es sabido que reciben el nombre de isótopos los elementos químicos que teniendo idéntico número atómico y, por ende, ocupando el mismo lugar en la serie periódica de los elementos, establecida sobre la clásica ordenación de Mendeleieff, poseen, sin embargo, dife-

rente peso atómico; y si bien en ellos las propiedades químicas no varían, las derivadas de la masa naturalmente discrepan.

La palabra isotopo fué introducida por Soddy, y fué J. J. Thomson quien realizó la primera separación de isotopos, logrando separar del gas neón, de peso atómico 20,2, dos isotopos de masas 20 y 22, de que está formado, en las proporciones de 90 y 10 por 100, respectivamente.

El estudio de los isotopos se incrementó desde aquel momento, y el número de estos “mellizos atómicos” creció rápidamente, hasta tal punto, que apenas hay elemento que no esté integrado por varios isotopos (pléyade).

Los isotopos pueden separarse del elemento normal a quien acompañan en diversas proporciones, teniendo en cuenta sus diferencias másicas. Esta separación entraña enormes dificultades técnicas, pues a veces las diferencias de masa entre los isotopos a separar es insignificante.

Tal es el caso de la separación de los isotopos del uranio: U 238, U 235, U 234, pues sus respectivas proporciones en el uranio ordinario son: 993, 0,7 y 0,0006 por 100.

La técnica de esta separación, que han realizado de un modo satisfactorio los sabios norteamericanos, constituye precisamente uno de los principales secretos de la bomba atómica.

Los bioelementos van acompañados de sus isotopos en las proporciones que se indican en la tabla siguiente (2):

BIOELEMENTO	% de isotopo
Hidrógeno (H ¹)	0,2 de H ²
Carbono (C ¹²)	0,7 " C ¹³
Nitrógeno (N ¹⁴)	0,36 " N ¹⁵
Oxígeno (O ¹⁶)	0,04 " O ¹⁷
	0,02 " O ¹⁸
Potasio (K ³⁹)	Indicios

Hay que distinguir entre los isotopos dos categorías: los no radiactivos o estables, como el deuterio, y los radiactivos o radioisotopos; estos últimos fueron descubiertos al estudiar las transmutaciones que los elementos radiactivos van experimentando a través de su

existencia. Su vida es muy variable: desde unas fracciones de segundo hasta millones de años; de unos y de otros nos ocuparemos seguidamente.

Dos son las principales tareas confiadas a los isotopos principalmente radiactivos:

1) La de servir de "espías atómicos" o detectores para seguir el curso de muchos elementos ordinarios en los procesos médicos, químicos y metalúrgicos. Tal sucede con el carbono de peso atómico 14, llamado carbono pesado, que se emplea como guía para descubrir el papel que desempeña en los procesos biológicos el carbono corriente de peso atómico 12.

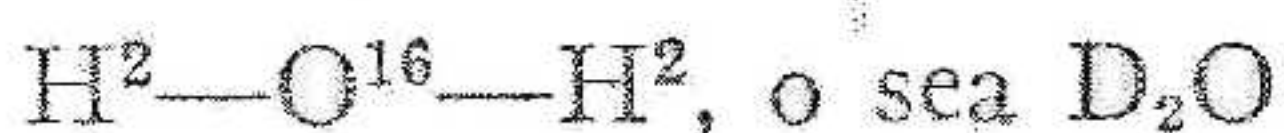
2) Como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de varias dolencias, desempeñando en este caso los isotopos el papel de verdadera "artillería atómica", pues lanzan diversas radiaciones que influyen sobre las células y tejidos, siendo esperanzadoras las investigaciones iniciadas.

Se ha observado, por ejemplo, que los radioelementos introducidos en el interior de las nefastas "células locas" de los tejidos neoplásticos gozan de la propiedad de calmar o rectificar la proliferación celular.

Como dato curioso mencionaremos el experimento realizado en el Instituto Franklin, de Estados Unidos, por un profesor del mismo, quien bebió el contenido de un vaso de agua salado con algo de CNa radiactivo y pudo, mediante una cámara de ionización unida a un contador eléctrico, determinar el momento en que llegaba a la extremidad de la mano el elemento radiactivo asimilado y arrastrado por el torrente circulatorio.

Lewis en 1933 aisló en estado puro un isotopo del hidrógeno de peso atómico 2, y que llamó deuterio D, y que acompaña al hidrógeno corriente en proporción aproximada de 1:5.000.

El mismo autor obtuvo la llamada agua pesada, formada por oxígeno y deuterio, asignándole la siguiente fórmula:



Claro está que puesto que existe oxígeno de peso atómico 17 y 18 y el hidrógeno puede ser ligero o pesado, se puede suponer la existencia en el agua ordinaria de hasta ocho clases de moléculas (3).

El deuterio y el agua pesada son dos sustancias muy curiosas desde el punto de vista de sus propiedades físico-químicas, y puesto

que el hidrógeno y el agua están tan universalmente repartidas en la materia viva, se comprende que tanto el deuterio como sus derivados tengan su papel predominante en estas experiencias.

El hecho de que el deuterio tenga doble masa que el hidrógeno hace de él un elemento de gran interés, pues su separación e identificación no ofrece las dificultades casi insuperables que salen al paso con otros isótopos cuyas masas no son tan diferentes.

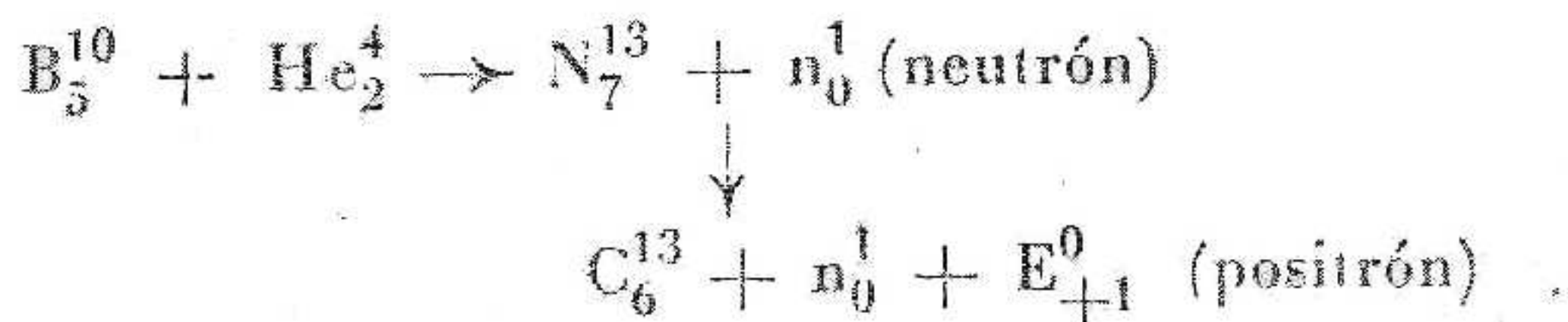
Pero el avance de la Física atómica que ya indicábamos ha eliminado en parte estas técnicas tan difíciles y engorrosas para identificar muchos isótopos al descubrir y aislar en 1933 Irene Curie y Frédéric Joliot los isótopos radiactivos artificiales.

La preparación de estos isótopos se hace mediante el bombardeo de los núcleos atómicos con diversos proyectiles, protones, heliones, deuterones o neutrones, a los que se imprime una formidable energía cinética.

El núcleo bombardeado responde liberando diversas partículas o escindiéndose en núcleos de masas más pequeñas y pasando a un estado de menor estabilidad, que desde ese momento inicia una progresiva desintegración.

Al bombardear, por ejemplo, boro con partículas α , o sea con núcleos de helio (heliones) emitidos por el radio, se ha comprobado la formación de nitrógeno de peso atómico 13, a la vez que se libera un neutrón. El nitrógeno así sintetizado es un isótopo radiactivo que comienza su desintegración originando un isótopo natural y estable del carbono, de masa 13.

Este proceso se representa así:



en donde los superíndices representan masas atómicas y los subíndices cargas nucleares que deben igualarse en ambos miembros de la ecuación.

El empleo de proyectiles α del radio o de los demás elementos radiactivos se ha restringido, empleando hoy el denominado "ciclotrón" ideado por Lawrence, el que la energía cinética de las partículas está incrementada por acciones eléctricas sucesivas de altísima frecuencia en un fortísimo campo magnético, consiguiéndose me-

diante esta poderosa máquina sorprendentes resultados por simple bombardeo con proyectiles procedentes de átomos radiactivos (4).

Consta en esencia el ciclotrón de un colosal electroimán de 2.50 metros de alto, y cuyos polos tienen una superficie de unos tres metros cuadrados, distantes entre sí 10 centímetros, en cuyo espacio se aloja la llamada cámara de ionización (5).

Uno de los últimos modelos construídos pesa unas 4.000 toneladas, cifra que da idea de la magnitud de estos colosos rompedores de átomos.

Estas poderosísimas máquinas se han ido multiplicando hasta tal punto, que ya en 1942, y sólo en Norteamérica, funcionaban 13 ciclotrones, perfeccionándose de día en día, surgiendo poco tiempo ha un émulo del ciclotrón denominado "batatrón", que se diferencia en esencia de aquél en que las partículas aceleradas por el segundo no interesa se comporten o no según los principios de la Relatividad (6).

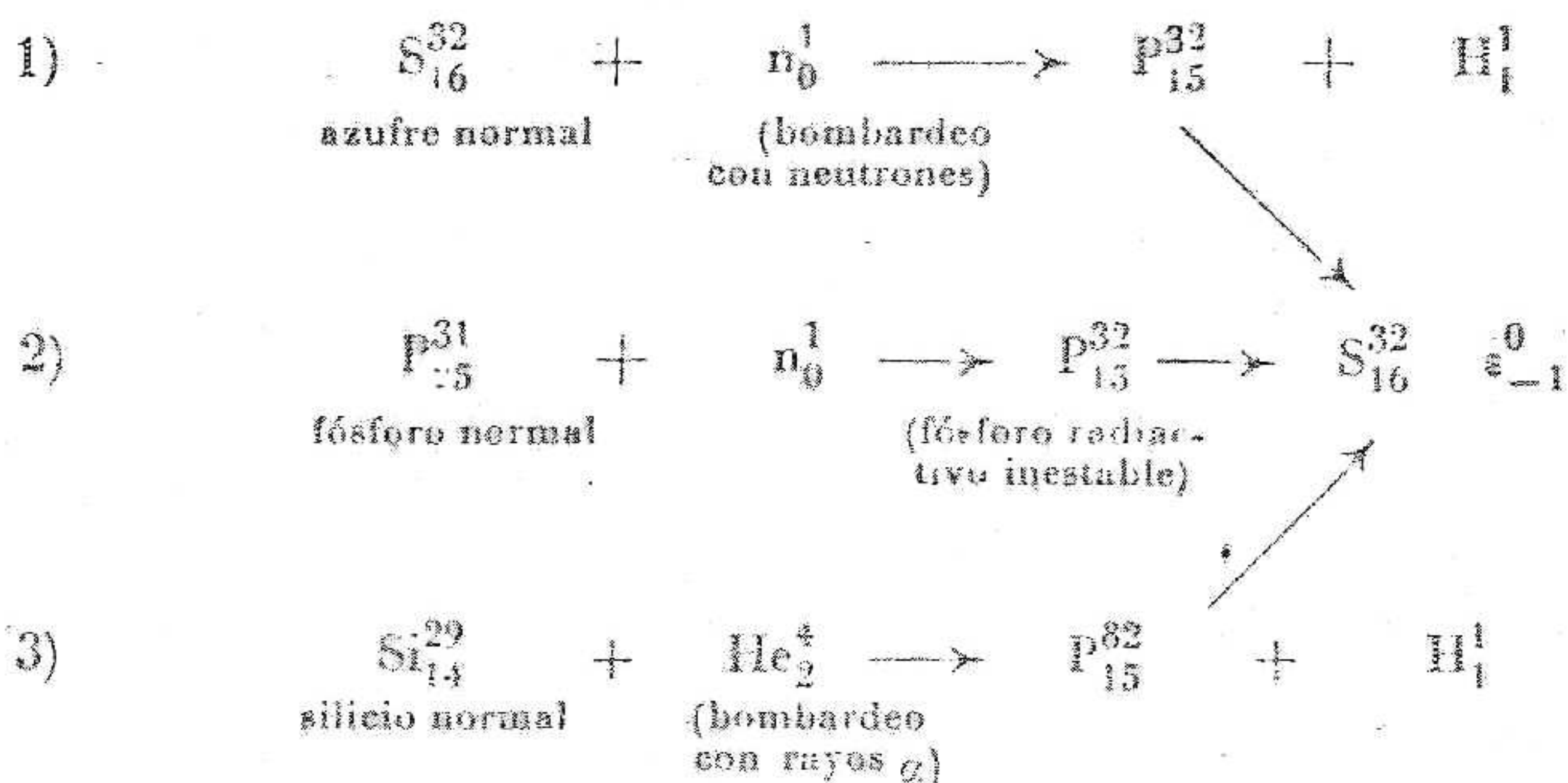
En octubre de 1945 la General Electric Company terminó la construcción del primer betatrón, la más poderosa máquina desintegradora conocida, pues es capaz de funcionar con un generador de 100 millones de voltios.

Su aspecto es el de un minúsculo ciclotrón. Consiste, en esencia, en una ampolla aplastada que se encuentra entre los polos de un poderoso electroimán.

Un filamento metálico desprende electrones que son acelerados en el interior del tubo, consiguiéndose que sigan la curva existente dentro del campo magnético producido por los polos, al mismo tiempo que una fuerte corriente los impele aumentando su velocidad de una manera pasmosa, pues en menos de dos centésimas de segundo los electrones recorren el circuito de la ampolla 230.000 veces, y en la última revolución, y cuando alcanzan una velocidad próxima a la luz, se los desvía y se los hace chocar contra un bloque de tungsteno, que origina un poderoso haz de rayos X.

El betatrón ideado por E. Charlton, W. Westtendrop y D. W. Kerts, que fué algún tiempo un secreto de guerra, dedica hoy sus posibilidades a fines más pacíficos.

Son variados los procesos que conducen a la obtención de isótopos; por vía de ejemplo señalaremos los diversos caminos seguidos en la preparación de uno de los más notables desde el punto de vista biológico: el radiofósforo de peso atómico 32.



El fósforo radiactivo obtenido es inestable y termina en azufre normal, liberando electrones.

Marcadas con estos isótopos las moléculas por el peso anómalo de algunos de sus constituyentes o por su radiactividad, sirven perfectamente como indicadores fisiológicos y pueden ser seguidos en su trayecto a través del organismo vivo.

Es necesario advertir que en la aplicación de los isótopos a los procesos biológicos la técnica será muy diversa según se trate de isótopos estables a radiactivos; así, para la disifación del deuterio se recurre a medida de densidad del agua pesada, y caso de emplear isótopos radiactivos pueden emplearse dispositivos a propósito para la medida de las radiaciones emitidas, como el contador de iones Geiger-Müller o los llamados contadores proporcionales.

No pudiendo abarcar el inmenso campo de aplicación de los isótopos a la bioquímica dinámica, nos contentaremos con hacer algunas someras consideraciones sobre algunos de los principales bioelementos, abordando finalmente el estudio del agua pesada, sin pretender, naturalmente, agotar tema tan sugestivo.

Elementos

Es muy voluminosa la literatura que a este punto se refiere, pues se cuenta por centenares los trabajos dedicados a ello. Gran parte de los elementos han sido estudiados ya, los isótopos del C, O, N, P, Br, Na, Mg, Fe, Zn, etc.

Salta a la vista que la primera condición que el isótopo debe cumplir, aparte de su fácil identificación, ha de ser que el período de su vida media sea lo suficientemente largo para que en el transcurso de la experiencia, que a veces puede durar varias semanas y aun meses, no sufra transformaciones profundas.

Esta condición limita algún tanto el número de isótopos de que se dispone para la experimentación.

A continuación se pone una tabla en la que pueden apreciarse algunas características de los isótopos más útiles en las experiencias bioquímicas.

Número atómico	Radioelemento	Radiaciones emitidas		Período
1	H ²	β—		150 días
6	C ¹¹	β+		21 minutos
11	Na ²⁴	β+	γ	14,8 horas
15	P ³²	β—		14,3 días
16	S ³⁴	β—		88 días
19	K ⁴²	β—		12,4 horas
26	Fe ⁵⁹	β—	γ	47 días
53	I ¹²⁶	β—	γ	13 días
	I ¹²³	β—	γ	25 minutos
	I ¹³¹	β—	γ	8 días

Carbono

Siendo este elemento el esencial de los compuestos orgánicos, su importancia en el terreno que nos ocupa ha de ser enorme, y puede decirse que ha surgido como consecuencia de los recientes trabajos sobre la desintegración atómica.

Anteriormente se formuló un proceso en el que resultaba como elemento final el carbono de peso atómico 13, llamado por esta razón carbono pesado.

Son tres los isótopos del carbono: el C¹³ estable y los de peso atómico 11 y 14, éstos radiactivos; el primero con una vida media de veintidós minutos y el segundo más larga, lo que permite su utilización biológica.

El C¹³ fué aislado poco ha por dos empresas de Estados Unidos, la Oil Company y la Hondry Process Corporation, en colaboración con varios ilustres hombres de ciencia que trabajaron en la realización de la bomba atómica. La localización de este isótopo y su di-

ferenciación con el carbono ordinario o C^{12} se llevaba a cabo siguiendo métodos eléctricos o espectrométricos.

Mucho más importante para resolver problemas de índole biológica es el C^{14} , aislado con posterioridad precisamente en los hornos atómicos de reacción en cadena de urania. Tan pronto como fueron producidas cantidades apreciables de este radioisótopo se distribuyeron en lotes de 1 mgr., cuyo precio se aproximaba a 400 dólares, y fueron seguidamente enviados, con las debidas precauciones, a las instituciones siguientes con fines eminentemente experimentales:

1.º) Al hospital Bamard, de S. Luis, para el estudio del cáncer y enfermedades de la piel.

2.º) Al doctor Franck, de la Universidad de Chicago, premio Nóbel, quien se propone investigar el mecanismo de la fotosíntesis vegetal.

3.º) Al doctor Wilson, de la Facultad de Medicina de Pensylvania, para estudiar el metabolismo glucídico en la diabetes.

4.º) A los doctores Chaikoff, de la Universidad de California, y a W. D. Armstrong, de la Minsoneta, que investigarán la distribución del carbono en los huesos, el primero, y el aprovechamiento de las grasas por el hígado, músculos y sangre, el segundo.

Recientemente el Gobierno de los Estados Unidos ha autorizado la venta libre de isótopos a precios razonables, exigiendo en cambio que los centros que los adquieran comuniquen a sus colegas americanos los resultados de sus investigaciones.

Sería excesivamente prolijo el detallar los múltiples estudios efectuados con los isótopos del carbono, por lo que sólo mencionaremos algunos trabajos realizados.

Estudios realizados por C. H. Werkman y H. Wood han demostrado que el anhídrido carbónico puede servir a las células animales para sintetizar la urea, lo que derrumba ideas hasta ahora sustentadas sobre esta misión como atributo exclusivo de los seres autótrofos.

También se ha llegado a comprobar la formación de glicógeno en determinadas circunstancias a partir del carbono del bicarbonato sódico, hecho realmente insólito.

Otros interesantes trabajos de Solomón y colaboradores demuestran que el anhídrido carbónico es fijado *in vivo* por ratas en ayuno previo, a las que se suministraba en la dieta lactato, a la vez que por vía intraperitoneal se les inyectaba solución de bicarbonato que lle-

Los citados autores llegaron a la consecuencia lógica que el origen del glicógeno del hígado y el de los músculos no es enteramente idéntico, puesto que el carbono radiactivo injerido, como detector del proceso, se almacena en el glicógeno hepático, no encontrándose, por el contrario, en el glicógeno muscular.

En lo que atañe a las investigaciones biológicovegetales, que tanta importancia puedan alcanzar, son ya varios los éxitos alcanzados.

Con carbono radiactivo se ha revelado que aun en la oscuridad el vegetal absorbe el CO_2 , formándose a sus expensas moléculas de fórmula $\text{R}-\text{COOH}$, en las que R representa un radical de peso molecular superior a 1.000 y que luego, bajo el influjo de la luz solar, se combinan con el agua y se reducen, eliminando oxígeno.

Asimismo se ha comprobado, empleando idénticos métodos de trabajo, que ya a las dos horas un 20 por 100 del CO_2 absorbido por el vegetal se halla constituyendo moléculas de azúcar.

Estos estudios preludian seguramente un día cercano en que la trascendental función clorofílica nos muestre sus secretos y nos enseñe sus complicados mecanismos y acaso nos dé la pauta para imitar a la naturaleza en sus magníficas síntesis, lo que supondrá para la economía de las naciones un hallazgo de primera magnitud.

Otros problemas de no menor interés han sido abordados con grandísimo entusiasmo por numerosos centros de investigación, y es fácil que pronto dejen de ser incógnitas ciertos hechos biológicos, ya normales, ya patológicos, tales como la formación del glicógeno, de los ácidos cetónicos, el mecanismo de la fermentación, la acción de las vitaminas, hormonas y enzimas.

D e u t e r i o

Numerosos son los procesos bioquímicos en los que el deuterio, en sustitución del hidrógeno, presta eminentes servicios; tal es el caso de los aminoácidos, los que también suelen emplearse sellados con nitrógeno de peso atómico 15.

De particular interés son las aportaciones experimentales del empleo del deuterio en el metabolismo lipídico, habiéndose logrado seguir las diversas etapas de degradación de los ácidos grasos.

La teoría y mecanismo de la α -oxidación de los ácidos grasos, debida a Verkade, ha encontrado sus más sólidos puntales en estos ensayos.

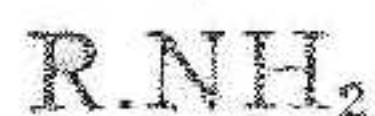
A Schoenheimer y Rittenberg se deben interesantes trabajos, ejecutados principalmente sobre ratones.

Estos autores administraban a dichos animales ácidos grasos saturados marcados con deuterio, y luego conseguían aislar de los mismos ácidos insaturados deuterionados, prueba evidente de la capacidad del organismo animal para producir la insaturación.

La inversa, o sea el poder de saturación, también ha sido demostrado siguiendo análogo camino.

Cuando se administra a ratones ácido deuterioesteárico, los ácidos saturados que de ellos luego se aíslan contienen deuteropalmítico, lo que ilustra sobre la degradación de esteárico a palmítico. No sucede lo mismo con los ácidos deuterocaprónico y deuterobutírico, pues en este caso el deuterio no aparecía en los ácidos grasos superiores extraídos del animal, y sí íntegramente en los líquidos orgánicos en forma de agua pesada, lo que indica la rápida desaparición de los ácidos.

Los citados autores advierten que en estas investigaciones con deuterio no debe introducirse en la molécula este isótopo en posición intercambiable con el hidrógeno normal; tal sucedería al sustituir por deuterio el H de los siguientes cuerpos:



pues entonces reaccionarían con el agua ordinaria, pasando ésta a pesada.

Para la valoración del deuterio se precisa oxidar y destruir la materia orgánica, empleando oxidantes que carezcan de hidrógeno; seguidamente se destila a baja temperatura y se procede a la determinación de la densidad del destilado, que no es otra cosa que agua pesada.

Hoy se emplea a este fin una técnica sumamente ingeniosa, debida a Lindenstön-Land, y que en esencia consiste en un tubo vertical, en el que se van superponiendo por capas, según sus densidades, mezclas variables de petróleo y bromobenceno, estableciéndose así una escala que permite fácilmente determinar la densidad del destilado, pues una gota de éste que no se mezcle con el líquido escalar va descendiendo lentamente hasta llegar a cierta altura, en la que su densidad se iguala con la del líquido. Con este procedimiento se consiguen resultados bastante rigurosos.

Y o d o

Notables son los estudios efectuados sobre el metabolismo de este elemento con la ayuda del yodo radiactivo, obtenido en estado de gran pureza por bombardeo de telurio. También se ha conseguido la preparación de I^{128}_{53} por Süe, mediante la irradiación en la oscuridad del yoduro de etilo puro, empleándose como fuente de neutrones un tubo de rayos X penetrantes que incidían en una plancha de berilio.

Los estudios preliminares fueron hechos por Evans, Hart y otros, los cuales, basándose en técnica ya mencionadas, llegaron a la consecuencia de que el tiroides llega a acumular 80 veces más cantidad de yodo que el resto del organismo, supuesta una distribución equitativa, señalando además que a los diez minutos de la administración por vía intravenosa el acúmulo del yodo alcanza el máximo.

Se ha veriguado también que el tiroides normal queda saturado de yodo al cabo de dos días con una concentración media de 4 por 100; en cambio, en los que padecen la enfermedad de Basedow la absorción, que tiene lugar en pocas horas, alcanza un 15 por 100.

También ha sido abordada con éxito la cuestión de si la hormona tirotrópica influye en la distribución del halógeno, tanto en el tiroides como en el plasma sanguíneo, comprobándose que la administración de la citada hormona coincide con un aumento de yodo en sangre y en tiroides, bajo la forma de diyodotirosina y tiroxina, esta última en menor proporción.

La asimilación del yodo por la mencionada glándula en la especie humana ha sido seguida por Hamilton mediante la autografía de cortes glandulares y midiendo las radiaciones con un contador Geiger; el autor llega a interesantes conclusiones sobre la absorción y eliminación del elemento, tanto en el metabolismo normal como en casos patológicos.

F ó s f o r o

Es éste uno de los bioelementos isotópicos más interesantes desde el punto de vista que nos ocupa, pues aparte de que el radiofósforo emite radiaciones análogos a los rayos Röntgen, produciendo ionización, y de poder dosificar con gran exactitud, interviene de manera notable en la oxidación celular de los hidratos de carbono, de los lípidos y en varios otros interesantísimos procesos fisiológicos.

Son numerosos los trabajos de esta índole, destacándose los estudios de Hevesy y colaboradores, en Copenhague.

Se ha observado, por ejemplo, que al inyectar en el torrente circulatorio fosfato sódico de peso atómico 32, este compuesto abandona rápidamente el plasma sanguíneo y va a localizarse, aproximadamente, la mitad a los huesos, una cuarta parte a los músculos, la octava al hígado y el resto se acumula en otros órganos.

El siguiente cuadro detalla la mencionada distribución del fósforo radiactivo a partir del plasma sanguíneo, después de una inyección intravenosa:

LOCALIZACION	% de P^{32} a las 4 horas
Sangre	2,4
Huesos	48
Músculos	25
Tracto digestivo	10,8
Hígado	9,8
Riñón	2,3
Piel y pelos	1,2
Orina	—
Heces	—

Esta tabla, aparte de otros puntos, demuestra que el fósforo que se elimina por vía digestiva en cantidades despreciables no tiene como fuente directa la dieta, sino que es de procedencia endógena.

Otros varios problemas biológicos han sido resueltos con este elemento.

Erf y Lawrence tuvieron la idea de emplear el fósforo radiactivo para estudiar clínicamente la leucemia, ya que, depositándose este elemento en los huesos y médula, donde son generados los leucocitos, parecía lógico estudiar y tratar con este agente la mencionada dolencia, ligada, como es sabido, al funcionamiento anormal de los glóbulos blancos.

Las experiencias efectuadas sobre ratones leucémicos, a los que se administraba en la dieta alimentos conteniendo radiofosfato sódico, de muestran que dicho isótopo se concentra en las zonas de acumulación de leucocitos, hecho éste importante, que alentó y fué el punto de partida para el tratamiento clínico de la leucemia linfóide y mielóide, con buenos resultados, aun cuando estos estudios se hallen todavía en sus principios.

Otras varias enfermedades de la medula ósea se han tratado con radiofósforo en forma de fosfato sódico, siendo preciso vigilar al paciente mediante un contador Geiger para, en el momento en que el fósforo apareciera accidentalmente en el hígado, suspender el tratamiento.

En el estudio de la estructura ósea se impone el empleo del calcio y del fósforo radiactivos. El primero posee una vida media bastante larga, y resulta curioso el hecho de que el Ca y el Sr posean propiedades bioquímicas casi iguales, como lo ha demostrado el doctor Pecher, incorporándose de un modo selectivo casi exclusivamente en el esqueleto, al paso que el fósforo se distribuye por todo el organismo con bastante uniformidad.

Estas afirmaciones hácese mediante la llamada radioautografía, que a pesar de su sencillez da resultados no despreciables: cortes de tejidos de animales y vegetales separados de organismos sometidos a experiencia con isotopos radiactivos adquieren la propiedad de emitir radiaciones capaces de impresionar las emulsiones fotográficas.

En los negativos, las partes oscuras corresponden entonces a regiones tisulares en que existe acumulación de sustancia indicadora.

La aplicación de esta radioautografía a la moderna técnica histológica consigue resultados de interés en el estudio del metabolismo de organismos de dimensiones reducidas, tales como los insectos, gusanos, etc.

Otro punto aclarado ha sido la diversa capacidad de formación de los fosfátidos a partir de los fosfatos administrados en la dieta. Tanto en el caso de los fosfátidos como de los fosfolípidos se ha empleado radiofósforo en el estudio de su metabolismo.

Regularmente, el hígado e intestino sintetizan lecitina en cantidad superior a cefalina, lo que parece autorizar la hipótesis de la formación de ésta a partir de aquélla por un proceso de desmetilación. A esta conclusión se ha llegado merced a los trabajos de Chargranff, Partington, Olson y otros, quienes mediante la administración de P^{32} estudian la velocidad de formación de lecitina y cefalina, y salvo en el cerebro, comprueban que la mayor velocidad generativa corresponde a la lecitina.

En el sistema nervioso central, la regeneración de fosfolípidos tiene lugar con acusada lentitud, estipulándose que aproximadamente un 25 por 100 del fósforo radiactivo que contiene halla su origen en los fosfolípidos.

A g u a

Ya dejamos apuntadas algunas características del agua pesada; ésta podía adquirirse antes de la última contienda bélica a precios razonables en Noruega, donde se obtenía como residuo de la electrolisis del agua, pues en dicha operación el agua que va quedando en las cubas se va enriqueciendo de moléculas de agua pesada.

Que el agua pesada desempeña un importante papel en la realización de las armas atómicas es claro, puesto que lo demuestra el tesón que los ingleses pusieron en la destrucción de los depósitos que los germanos poseían en Noruega.

El óxido de deuterio o agua pesada rara vez se aplica pura, empleándose más bien a gran dilución, para en lo posible no modificar las condiciones biológicas del medio, y esto no porque sea tóxico en el verdadero sentido de la palabra, pues los efectos venenosos que inicialmente fueron observados en ella deben ser atribuidos a impurezas que la acompañan.

De todos modos varía según el organismo en estudio, siendo para muchas plantas y algunos animales completamente inofensiva; las ratas, por ejemplo, aguantan bien agua pesada de 25 por 100 y aun mayores concentraciones.

Una serie de interesantes experiencias han sido realizadas en el Instituto Tocha Cabral por Kurt Pereira, Tapadinhas, que no podemos siquiera señalar brevemente, y que se orientan al estudio de sistemas enzimáticos sencillos, escogiendo preferentemente reacciones hidrolíticas, hidrataciones, así como sistemas de óxido-reducción donde haya transporte de hidrógeno.

Se ha visto que en los compuestos orgánicos que se encuentran en presencia del agua pesada se verifica un intercambio entre los hidrogeniones y los iones deuterio, y parece ser que el D^+ del agua pesada viene a sustituir al H, tanto del grupo carboxilo como del oxidrilo y amino.

Finalmente, el estudio de la permeabilidad de las membranas se estudia hoy mediante el empleo del agua pesada, pues constituye, sin duda, el líquido ideal para esta clase de investigaciones, dada la facilidad analítica de identificarla por el método indicado de la determinación de densidades.

Otras interesantes y numerosas aplicaciones de isótopos pudiéramos mencionar, como los estudios efectuados sobre el metabolismo del hierro y formación de la hemoglobina empleando hierro radiactivo.

Asimismo se ha tratado, mediante el empleo de isótopos, de modificar la estructura cromosómica del óvulo fecundado, procurando de ese modo ver de extirpar algunos trastornos de tipo hereditario.

De este sencillo bosquejo se deducen las grandes perspectivas que a la ciencia biológica se han abierto al incorporar estos poderosos guías atómicos a su investigaciones.

Y sólo será cuestión de algunos años ver solucionadas algunas importantes cuestiones aun pendiente de aclaración.

R e s u m e n

Se indican algunos métodos clásicos para seguir el curso de los procesos biológicos, deteniéndose en la aplicación de los isótopos, tanto estables como radiactivos. Se insinúa el procedimiento de obtención de isótopos y se pasa revista a los principales biosotopos empleados con fines biológicos, señalando algunas cuestiones aclaradas. (per "Ion", V, 1948. Se incluye una bibliografía.)

RAPKY, H. A., y colaboradores: *Estudio del tenor de caroteno y vitamina A en los viejos* (Gastroenterology, 1947, 8, 612).

Estudio en sujetos normales, entre sesenta y nueve y ochenta y tres años (14 hombres y 15 mujeres).

El caroteno y la vitamina A se estudiaron en el suero.

El caroteno dió valores entre 18 y 156 gamas por 100, con cifras promedio de 80 gamas. En hombres, el valor medio fué de 74,7 gamas, y para las mujeres, de 85 gamas. De los 29 casos, 19 tenían valores por debajo de 100 gamas, que es la cifra mínima normal que se acepta en el hombre joven.

La concentración de vitamina A estaban en seis y 78 gamas por 100, con un valor de 27,1 gamas por 100. El valor medio para los hombres fué de 29,3 gamas por 100, y para mujeres, de 25 gamas.

En 24 de los 29 casos, la vitamina A en el suero fué menor de 40 gamas por 100, que es la cifra que se acepta como mínima normal del adulto joven. ("Sem. Méd.)

LOS ISÓTOPOS Y SUS APLICACIONES

Editorial *The Lancet*, núm. 6.465, pág. 138, 26 julio 1947 [612.(0)]

El descubrimiento de los isótopos de los elementos químicos corrientes permite, utilizándolos como cuerpos *trazadores*, seguir el proceso biológico por los átomos en esta forma "marcados" y ha abierto un nuevo y fecundo camino en el campo de la investigación médica, como en la pasada centuria aconteció con el uso de las técnicas histológicas. Así como el artillero incluye en el tiro algunos proyectiles trazadores para indicar dónde los otros hacen blanco, así el biólogo incluye isótopos fácilmente distinguibles para comprobar el destino que el cuerpo al que se adicionan sigue en el organismo. Los isótopos que son radiactivos pueden también emplearse con fines terapéuticos en virtud de su propiedad de emitir radiaciones *beta* y *gamma* en las zonas donde dichos isótopos se acumulan.

Dos tipos de isótopos se emplean en la investigación biológica. El primero comprende elementos con la misma carga nuclear que el elemento principal, pero con diferente peso atómico. Por ejemplo, hay cuatro isótopos de hierro: Fe^{54} , Fe^{56} , Fe^{57} y Fe^{58} ; el más común es el Fe^{56} (1); también pertenecen a este tipo el hidrógeno pesado o deuterio (H^2), el N^{15} y el C^{13} . Estos isótopos no son radiactivos y son estables. Su presencia en cualquier material se determina por investigación espectrográfica y se puede realizar su distribución en los tejidos, si se pueden obtener muestras de éstos para análisis. El segundo tipo, de manejo mucho más fácil y, por tanto, más ampliamente utilizado, lo constituyen los isótopos radiactivos. Estos isótopos no sólo difieren del elemento principal en su peso atómico, sino por emitir rayos radiactivos. Muchos isótopos de esta clase han sido producidos durante la pasada década mediante el ciclotrón; en la actualidad, el uso de la pila de uranio para su obtención ha permitido el logro de mayores cantidades. Se han conseguido isótopos radiactivos de casi la totalidad de los elementos químicos; pero para su empleo en medicina es necesario que tengan "un período o tiempo

(1) Los números colocados como exponentes en el símbolo del cuerpo representan sus respectivos pesos atómicos (N. del T.).

de semidesintegración" (2) que permita utilizarlo en las investigaciones porque su desintegración no sea extraordinariamente rápida.

Los isótopos radiactivos más empleados en biología han sido, hasta el presente, los que siguen: radioyodo (I^{131}), con un período de ocho días, que emite rayos *beta* y *gamma*; radifósforo (P^{32}), con período de catorce días, que emite rayos *beta*; radisodio (Na^{24}), con período de 14,8 horas, que emite rayos *beta* y *gamma*; radicarbono (C^{14}), con período de veinticinco mil años, que emite rayos *beta*, y radihierro (Fe^{59}), con período de cuarenta y siete días, que emite rayos *beta* y *gamma*. Con excepción del radifósforo, se han obtenido otros isótopos, menos útiles, de los elementos arriba mencionados, y por esto es preciso, siempre que se designe un isótopo de un cuerpo, mencionar no solamente el elemento, sino su peso atómico. Así, no se debe decir solamente radiyodo, sino indicar entre paréntesis (I^{131}), esto es, el isótopo radiactivo de yodo con peso atómico 131.

La búsqueda y medida de los isótopos radiactivos pueden ser realizadas por tres procedimientos. Uno es reducir los tejidos o muestras de sangre a cenizas y en ellas medir la radiactividad con el contador de Geiger o un electrómetro; otro el atraer al elemento radiactivo a una adecuada placa fotográfica, donde se verifica después la estimación. Un método muy utilizado, *in vivo*, es aplicar el contador de Geiger sobre el órgano cuya concentración de elemento radiactivo se quiere averiguar; con este fin se han construido contadores de distintas formas, que facilitan su aplicación. Finalmente, un tercer método es realizar cortes por congelación del tejido o grupos de tejidos, que, después, son colocados en contacto con una placa fotográfica sensible, la cual es impresionada por las radiaciones del isótopo, y, después de revelada, estudiar la imagen producida.

El primero y tercer métodos dan resultados directos; pero el segundo permite la mecanización del procedimiento, lo que facilita ensayar la radiactividad y el registro de los resultados en docenas de muestras o productos a la vez.

(2) Se llama "período o tiempo de semidesintegración" el tiempo preciso para que se transforme la mitad de una determinada cantidad de la sustancia radiactiva. Así, para el radio éste es de mil quinientos ochenta años, porque en este tiempo se descompone la mitad de los átomos contenidos en un gramo de radio. El uranio tiene un período mucho mayor, de miles de millones de años. Otros, por el contrario, lo tienen muy corto: el C_{14} , de veinte minutos, y algunos, de sólo segundos. Este "período de semidesintegración" es tan característico para cada elemento químico como su peso atómico (N. del T.).

De los isótopos usados hasta ahora con fines de investigación o terapéuticos, se conoce mucho de lo referente al fósforo, hierro, yodo, sodio y carbono (C^{14}) en su aplicación a la bioquímica. La terapéutica por el radifósforo ha dado sus mejores resultados en el tratamiento de la policitemia *vera* y en la leucemia mieloica crónica. Otra posible aplicación de este isótopo se basa en su tendencia a concentrarse, después de introducido en el organismo, en tejidos con rápido crecimiento y, por tanto, en los tumores malignos. En el diagnóstico de los tumores malignos, Low-Beer y otros administran una dosis de radifosfato y entonces miden la concentración del fósforo radiactivo (P^{32}), con un contador de Geiger colocado sobre el tumor. El método está, por el momento, limitado a aquellas tumoraciones próximas a la piel, ya que en las profundas los rayos *beta* emitidos son absorbidos rápidamente por los tejidos, no llegando al aparato detector. No obstante, el método parece tiene otras posibilidades en el porvenir.

El fósforo radiactivo, incorporado a su elemento normal, se está utilizando para explorar la bioquímica de los fosfolípidos y el papel de los compuestos fosforilizados en el metabolismo hidrocarbonado. También se ha "marcado" con radifósforo el bacilo tuberculoso. El metabolismo del hierro mediante el uso del radihierro, ha sido estudiado por Whipple y su escuela, quienes han confirmado que la cantidad de hierro absorbido depende de las necesidades del metal que tien el organismo, y que, una vez absorbido, se excreta en muy pequeña cantidad. También se comprobó que el hierro que se administra a un sujeto anémico es utilizado casi totalmente para la formación de hemoglobina. Vannotti, en Suiza, ha demostrado que el radihierro inyectado intravenosamente es temporalmente almacenado en el hígado, de donde se libera gradualmente para la formación de hemoglobina. También se utilizó el método para la determinación de la supervivencia de los glóbulos rojos.

El radiyodo tiene, como era de esperar, su campo de exploración en el estudio del metabolismo del tiroides, y el isótopo I^{131} se ha empleado en la terapéutica de las lesiones de esta glándula. Una persona normal excreta alrededor del 80 por 100 de la dosis de yodo administrada, y un mixedematoso alrededor del 95 por 100, mientras que en el hipertiroideo la cantidad retenida es mucho mayor. Como el radiyodo emite rayos *beta* y *gamma*, cuando se retiene en la glándula hiperactiva, su acción terapéutica es parecida a la de los rayos X. Por

ello, R. Evans ha indicado que una simple dosis de 40-50 milicurios origina una remisión máxima en dos meses, con prolongación del resultado favorable. También se obtuvieron remisiones en pacientes con bocio hipertiroideo refractario al tiouracilo. Se han tratado unos cuantos pacientes con cáncer del tiroides, algunos con éxito, y, entre éstos, uno con metástasis en huesos, que también respondieron bien a esta terapéutica.

La propiedad del radisodio (Na^{24}), cuando es inyectado, de distribuirse rápidamente entre los líquidos intra y extravasculares se ha utilizado para medir el tiempo que tarda la sangre en circular de brazos a pies, y por ello comprueba la eficacia de la circulación, mediante observación de la cantidad de radisodio acumulada en un determinado lugar del organismo. Smith y Quinby aplicaron esta técnica al estudio de las enfermedades vasculares periféricas de los miembros inferiores. Con ello pudieron predecir si un caso de hipertensión se beneficiaría de una simpatectomía lumbar.

El isótopo del estroncio (Sr^{89}), con un período de cincuenta y cinco días y que emite radiaciones *beta*, es retenido por el tejido osteoplástico, y puede, por tanto, ser aplicado al estudio del metabolismo del hueso. También puede ser útil a estos fines el nuevo isótopo de calcio (Ca^{45}), con un período de ciento ochenta días. De gran importancia en química orgánica y bioquímica es el isótopo de carbono C^{14} , con un período de veinticinco mil años, y el H^3 , con período de treinta años. El radicarbono obtenido previamente era de poco valor práctico, porque su período era sólo de veinte minutos. El disponer actualmente de un isótopo de carbono estable abre un campo de inmensas posibilidades; como Seaborg indica, "este campo es tan vasto que, ciertamente, las mejores ideas están aún por llegar".—*Teófilo Morató*. (per "Bibl. Méd. Int.", 4.319.)

Valor de las distintas penicilinas.—Rotman-Kanka y colaboradores han realizado estudios comparativos con penicilina X, penicilina G común y penicilina G cristalizada, comprobando que la penicilina X alcanza y mantiene mayores concentraciones sanguíneas y que es algo más activa frente a gérmenes susceptibles.

Los efectos terapéuticos fueron, en general, semejantes. (per *Sem. Méd.*)