

# ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXXIII N° 1

LIMA, PRIMER TRIMESTRE DE 1950

## ISOTOPOS RADIOACTIVOS EN MEDICINA \*

JOHN H. LAWRENCE, M. D., D. Sc.

Director del Laboratorio de Física Médica Donner  
Universidad de California, Berkeley

Señor Presidente, señoras y señores:

El profesor Hurtado me ha invitado gentilmente a que les hable de algunas de las investigaciones que hemos llevado a cabo, en años recientes, sobre la aplicación de la radioactividad artificial a los problemas médicos. El autor desea agradecer al Profesor Alberto Hurtado de la Universidad de San Marcos, Lima, la amable invitación y agradable oportunidad de hablar en la Academia de Medicina de Lima, Perú. Pero, antes de hacerlo, deseo expresar que conjuntamente con mis colegas, los doctores Huff, Hennessy, Siri y Wasserman, no estaríamos en Lima ahora si no fuera por el notable trabajo que el Dr. Hurtado y sus colaboradores han realizado sobre la fisiología de la altitud. Hemos venido aquí para familiarizarnos más con su trabajo y, al mismo tiempo, trabajar en los laboratorios de Lima y de Morococha —los cuales gozan de renombre mundial— y que el Dr. Hurtado ha tenido la amabilidad de facilitarnos.

En el año 1935, poco después del descubrimiento de los isótopos radioactivos por los esposos Joliot-Curie, dichos isótopos fueron aplicados a problemas biológicos. La invención y construcción del ciclotrón por mi hermano el doctor Ernest O. Lawrence y sus colaboradores, facilitó en aquella época la producción de los isótopos radioactivos. Ha sido posible inducir la radioactividad a casi todos los elementos de la tabla periódica por medios artificiales. Ello nos ha permitido tener a nuestra disposición

\* Conferencia pronunciada en la Facultad de Medicina de la Universidad de San Marcos en Lima, Perú, el día 21 de Marzo de 1950.

todos los elementos en forma radioactiva, además de aquellos elementos radioactivos naturales ya conocidos, como ser el uranio, el radio y el torio. Durante la última guerra se construyó lo que ha sido llamado la pila atómica y esto proporcionó al mundo otra gran fuente de producción artificial de elementos radioactivos.

Las formas radioactivas presentan las mismas características que sus respectivos elementos, pero se diferencian de ellas sólo en la propiedad de emitir radiaciones tales como los rayos alfa, beta y gama entre otros. De esta manera el sodio o el hierro radioactivos no pueden ser distinguidos del sodio o hierro comunes excepto por medio de instrumentos detectores de radiaciones.

Las características de los isótopos radioactivos han permitido que ellos sean usados en medicina con diferente propósito. Sin embargo, en términos generales, su uso puede agruparse en dos categorías. En un primer grupo los isótopos son utilizados en técnicas "tracer" o "indicadoras" comúnmente para estudios metabólicos y en un segundo grupo como fuente de radiaciones en el tratamiento de ciertas enfermedades hiperplásicas y neoplásicas.

Con la técnica "indicadora" se utilizan ínfimas cantidades de material radioactivo, pero la acumulación y distribución de las sustancias radioactivas en el organismo puede ser seguida mediante la detención de las radiaciones emitidas por los isótopos radioactivos. En terapéutica las dosis utilizadas son mucho mayores pues, en este caso, la finalidad es destruir los procesos patológicos en forma similar a la destrucción producida por los rayos X y el radio.

Tan pronto como los isótopos radioactivos fueron puestos a nuestra disposición, allá por el año 1935, iniciamos su aplicación a la biología en la Universidad de California. Sin embargo, esta noche desearía relatarles algunas de las últimas investigaciones que han sido llevadas a cabo en el Laboratorio Donner de Física Médica, perteneciente a dicha universidad. En varias oportunidades he de referirme el trabajo de mis colegas, algunos de los cuales se encuentran ahora gozando de una corta, pero agradable estadía en el Perú.

Con esta breve reseña de nuestro trabajo espero que ustedes, al igual que nosotros, reciban la impresión de las grandes

posibilidades que la aplicación de los isótopos radioactivos tienen en el futuro de la medicina experimental. Recuerdo que cuando el fisiólogo inglés Hill nos visitó en 1937, nos decía que en un futuro los isótopos serían tan importantes en el laboratorio como lo había sido el microscopio. En efecto, en muchos estudios e investigaciones si los isótopos son usados correctamente constituyen un instrumento tan o más útil que el microscopio.

Algunos isótopos radioactivos se producen en el ciclotrón, mientras que otros se obtienen de la pila atómica. El hierro radioactivo —hierro 59— se produce en el ciclotrón mediante el bombardeo del cobalto con el núcleo del hidrógeno pesado. Estos núcleos son los proyectiles que chocan contra el cobalto. La mitad de un proyectil es capturada por el cobalto y este último se transforma en hierro. Este isótopo del hierro tiene un núcleo inestable el cual pasa a la forma estable mediante la emisión de rayos beta y gama. La duración de los isótopos radioactivos artificiales, al igual que la de los naturales suele expresarse en "vida media", lo cual significa el tiempo necesario para que se desintegre una mitad de los átomos. La "vida media" en el caso del hierro 59 es de 47 días, relativamente corta si se la compara con la del radio que es de 1500 años. El fósforo radioactivo se produce en la pila atómica. En este caso, los neutrones son utilizados como proyectiles para bombardear el azufre. El neutrón no tiene carga eléctrica y su peso equivale al de una unidad de masa. El núcleo del azufre captura un neutrón y se transforma en fósforo 32. En estas circunstancias el fósforo 32 es inestable y se convierte en estable emitiendo rayos beta solamente. Este es el fósforo radioactivo que tanto se ha usado en las investigaciones médicas. Su "vida media" es de 14,3 días. Con el propósito de ser utilizado en biología el  $P^{32}$  puede ser incluido en varios compuestos de los cuales el más común es el fosfato de sodio.

Muchos son los isótopos radioactivos que han sido utilizados en las investigaciones médicas. Así, en estudios con agua radioactiva, hemos usado el hidrógeno radioactivo ( $H^3$ ) el cual tiene una "vida media" de aproximadamente unos 10 años y que ahora es muy fácil de conseguir para propósitos de investigaciones, en grandes cantidades, gracias a la pila atómica (1). Estudios preliminares indican que el  $H^3$  se ha de convertir posiblemente en un isótopo sumamente útil en el estudio de ciertas enfermedades del riñón e insuficiencia cardíaca, en varios tipos de enfermedades

vasculares y otras enfermedades en las cuales existe un desequilibrio del metabolismo del agua (2). Actualmente se posee un método para determinar rápidamente la cantidad total de agua en el organismo. Dicho método consiste en inyectar agua radioactiva por vía endovenosa y mediante la obtención de una muestra de sangre —1 a 3 horas más tarde— puede determinarse cuál es la dilución del agua radioactiva.

El carbono radioactivo es otro elemento que ha demostrado ser de utilidad. Con él hemos estudiado los efectos tóxicos del óxido de carbono en los seres humanos (3). En estos experimentos el problema que nos interesaba era investigar la posibilidad de que el óxido de carbono se oxidase en el organismo humano formando anhídrido carbónico. El Dr. Fenn de la Universidad de Rochester, descubrió que las ranas pueden oxidar una cierta cantidad de óxido de carbono en anhídrido carbónico. En nuestros experimentos, los sujetos inhalaban una mezcla de óxido de carbono radioactivo y aire, en cantidad suficiente para que la sangre tuviese una concentración aproximada del 10% de carboxihemoglobina. El aire exhalado se hizo pasar por un recipiente conteniendo un absorbente del anhídrido carbónico en el cual se trató de determinar la existencia de radioactividad. Diez sujetos fueron estudiados con este propósito no encontrándose radioactividad en el recipiente de anhídrido carbónico, con lo cual llegamos a la conclusión de que el cuerpo humano no tiene la facultad de oxidar el óxido de carbono en anhídrido carbónico.

La propiedad de los isótopos radioactivos de emitir radiaciones que pueden medirse a cierta distancia, ha hecho posible el estudio de la absorción y distribución de varias sustancias en los organismos vivientes, mediante la medición externa con instrumentos detectores de radiaciones. Dicho método de medición ha sido llamado la técnica *in vitro*. Dos de mis colegas, los doctores Pace y Strajman, han hecho numerosas investigaciones con esta técnica. Como ejemplo he de describir un experimento que ellos realizaron utilizando varios contadores Geiger blindados con cilindros de plomo colocados sobre varias partes del organismo humano como ser el corazón, el hígado y las extremidades inferiores. Una vez que el sujeto ha inhalado óxido de carbono radioactivo, los contadores Geiger registran la distribución de dicho gas en varios tejidos y en la sangre. Un hallazgo muy interesante ha surgido de este trabajo: los doctores Pace y Strajmen han

observado que los músculos de las extremidades inferiores absorben cantidades considerables de óxido de carbono. Respecto a ésto es interesante recordar que las determinaciones del volumen sanguíneo utilizando el método del óxido de carbono da valores aproximadamente 20% más altos que si se utiliza el método de los glóbulos rojos marcados. Los resultados con el óxido de carbono radioactivo parecerían explicar la razón de valores del volumen sanguíneo tan altos.

En relación a los gases radioactivos, hemos encontrado que puede obtenerse una idea aproximada del estado de la red vascular mediante el uso de gases radioactivos inertes como el argón o el criptón (4). El paciente aspira una mezcla de ese gas y aire al mismo tiempo que sostiene un contador con la mano. El gas radioactivo fué inhalado bajo diversas condiciones ambientales obteniéndose cuatro curvas de absorción: cuando la temperatura de la piel fué de 24°C., la curva obtenida fué muy plana, indicando que la mano absorbe poco gas; cuando la temperatura de la piel fué 31°C., la absorción fué mayor; después de exponer la mano durante 10 minutos a tratamientos diatérmicos o ejercicios fatigantes, las curvas de absorción son mucho más marcadas, demostrando que bajo estas condiciones la mano absorbe mayor cantidad de criptón radioactivo. Este método para medir el estado de la red vascular es conveniente para estudiar pacientes con enfermedades vasculares periféricas, ya sea antes o después del tratamiento médico o quirúrgico.

Otra aplicación de los isótopos es su uso en el estudio de enfermedades cardio-vasculares (5). En nuestros estudios, el sodio radioactivo incluido en cloruro de sodio isotónico fué inyectado en la vena del pliegue del codo colocándose contadores Geiger sobre el corazón, uno sobre el lado derecho y otro sobre el izquierdo. La aparición del sodio en ambas partes del corazón da una curva con dos ondas. La onda R indica la llegada de la sal al lado derecho del corazón y la onda L, la llegada al lado izquierdo, después de haber pasado la sangre por los pulmones. En el caso de una comunicación interauricular es interesante observar que las ondas R y L se fusionan formando una sola onda. Esta técnica es a menudo útil en el diagnóstico de enfermedades congénitas del corazón y de otro tipo.

Un último ejemplo de la aplicación de los gases radioactivos en la investigación clínica son los trabajos realizados para es-

tudiar el proceso del envejecimiento. Varios sujetos de diferentes edades fueron saturados con gases radioactivos, tales como el argón o el criptón, midiéndose a continuación el ritmo de eliminación de dichos gases. A medida que la edad va aumentando el ritmo de eliminación disminuye. El envejecimiento, determinado por el método del intercambio de gases, parece comenzar a la temprana edad de 15 años. Durante la guerra teníamos especial interés en estudiar los "bends" producidos en los aviadores cuando vuelan a gran altura y para ello medimos, en gran número de jóvenes, el ritmo de eliminación del gas inerte. Se llegó a la conclusión de que si las fuerzas aéreas americanas pudieran usar tripulaciones de bombardeo que tuviesen 15 años de edad como término medio, podrían resistir los "bends" o enfermedad de compresiva, y por lo tanto no se necesitarían las cabinas a presión. Sin embargo, ésta no era por cierto una solución satisfactoria para ese problema, pues las tripulaciones compuestas por jóvenes de 15 años hubiesen sido inconvenientes.

Uno de los isótopos más utilizados en las investigaciones clínicas es el fósforo radioactivo. Este ha sido especialmente valioso en la determinación del volumen sanguíneo por medio de la técnica de los glóbulos rojos marcados con  $P^{32}$  (6, 7). En este caso se toma una muestra de sangre (10 centímetros cúbicos) del paciente y se la incuba durante dos horas a  $37^{\circ}C$ . con una solución isotónica de sodio radiofosfato. El fósforo radioactivo se intercambia con el fósforo de los glóbulos rojos y en esta forma los marca. Estos glóbulos son reinyectados por vía endovenosa en el mismo paciente, y 15 minutos más tarde se toma otra muestra de sangre. Tanto un control obtenido de la sangre marcada como la muestra tomada 15 minutos más tarde son analizados, y por un simple cálculo puede estimarse el volumen de la sangre. Con la ayuda del hematocrito se calcula la masa de glóbulos rojos y también el volumen del plasma.

Se ha llevado a cabo un estudio del volumen de la sangre en varios tipos de policitemia. En los casos de policitemia, ya sea esta primaria, secundaria o relativa, el hematocrito es, desde luego, elevado. Sin embargo, y ésto resultó muy interesante, se descubrió que no se podía confiar en el hematocrito para la determinación de las masas de glóbulos rojos. Un hematocrito alto y una masa de glóbulos rojos normal o baja podía ser debido a un volumen bajo de plasma, o un hematocrito bajo y una masa nor-

mal o alta de glóbulos rojos podía ser ocasionada por un volumen alto de plasma. En la policitemia primaria, o policitemia vera, encontramos también que, con una masa de glóbulos rojos extremadamente elevada había, por lo general, una cierta reducción en el volumen del plasma, lo cual indicaba que el mecanismo homeostático de Cannon aparece en escena tratando de mantener normal el volumen total de la sangre. Una serie de determinaciones del volumen sanguíneo fué analizado en un grupo de pacientes del Dr. Hurtado, que sufrían de policitemia de altura, pero los resultados no han sido todavía verificados completamente como para ser presentados ahora.

La determinación del volumen de la sangre ha sido útil en cirugía para determinar la pérdida de sangre durante una operación y la necesidad de transfusiones. Han sido útiles para el cirujano en el tratamiento de los pacientes durante la operación y también antes o después de la operación. La figura 1 muestra la relación del hematocrito con respecto a la masa de glóbulos rojos en diferentes situaciones médicas o quirúrgicas.

Un último ejemplo de la aplicación del  $P^{32}$  en la clínica es el trabajo de mi colega el Dr. Berlin (8) sobre la punción de la médula ósea. Por mucho tiempo fué sostenido por varios hematólogos que la sangre obtenida mediante punciones en la médula ósea del esternón puede ser diluída con la sangre periférica, tanto que muchos han dudado de las interpretaciones basadas en las determinaciones cuantitativas. Esta dilución ha sido medida por primera vez con la técnica de los glóbulos rojos marcados con  $P^{32}$ . Se inyecta al paciente sus propios glóbulos rojos marcados con fósforo radioactivo, como en el caso de las determinaciones del volumen sanguíneo. Luego se hace una punción en el esternón y se compara la radioactividad de la sangre medular con la radioactividad de la sangre periférica y así se determina el porcentaje de dilución. Hemos comprobado que en todas las punciones de la médula ósea existe una mayor o menor dilución de la sangre medular con la periférica, y con la técnica de los glóbulos rojos marcados se puede determinar exactamente cual es la cantidad de sangre que ha diluído la muestra medular.

Existe un gran campo de aplicación de los isótopos, una vez que ellos son utilizados para marcar ciertos compuestos orgánicos, tales como los amino ácidos, hidratos de carbono, proteínas, hormonas, antibióticos y otros, especialmente con el carbono 14, que

es una forma de carbono radioactivo con una "vida media" de varios miles de años. La figura 2 muestra varios compuestos marcados con carbono 14. La larga "media vida" de este isótopo ofrece ventajas al ser usado. No es necesario analizar las muestras inmediatamente porque no hay un decrecimiento apreciable en su radioactividad en el término de una vida normal.

Algunos elementos radioactivos tienen "vidas medias" breves. Por ejemplo, el carbono 11, tiene una "vida media" de sólo 21 minutos, por lo tanto, cuando se usa este isótopo es necesario trabajar muy rápidamente.

El Dr. Calvin, usando carbono 14, ha tomado el anhídrido carbónico radioactivo y mediante un proceso sintético ha producido glicina radioactiva. Este amino ácido puede ser seguido y medido en el organismo. Se ha descubierto que la glicina, además de otras funciones metabólicas, penetra en la hemoglobina de los glóbulos rojos y permanece allí todo el tiempo que vive el glóbulo rojo. En esta forma, midiendo la radioactividad de unos pocos centímetros cúbicos de glóbulos rojos, es posible medir la duración de la vida del glóbulo rojo en condiciones normales o patológicas (9). En personas normales el promedio de vida de un glóbulo rojo es de 120 días (10), pero en ciertas enfermedades, como la anemia perniciosa, la leucemia y probablemente en la policitemia vera, el término de vida de los glóbulos es más corto que el normal.

La tirosina radioactiva, otro compuesto marcado con carbono 14, ha sido utilizada en el estudio de melanosarcomas en ratas y en seres humanos (11). Se pensó que la radio-tirosina se concentraría en el tumor y en esta forma se podría irradiarlo selectivamente. Los experimentos demostraron, sin embargo, que si bien la tirosina, que es un precursor de la melanina, penetra en estos tumores, también lo hace en la glándula tiroides y suprarenal, porque al mismo tiempo es un precursor de la tiroxina y de la adrenalina. Muchos de estos compuestos se están haciendo actualmente en forma sintética y se utilizan con éxito en investigaciones metabólicas.

Mi colega el doctor Huff ha utilizado el hierro radioactivo en algunas investigaciones importantes (12). Parte de nuestro programa de trabajo tanto en Lima como en Morococha ha sido utilizado también el hierro radioactivo. Este isótopo tiene una "vida media" de 47 días y emite rayos beta y gama. La mayor parte del hierro en el organismo —alrededor de 3 a 4 gramos— se

halla en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Cuando se da una pequeña dosis de hierro radioactivo a un sujeto, si se obtiene periódicamente muestras de sangre, la medición de su radioactividad permite estimar el ritmo de desaparición del hierro del plasma. Si en días subsiguientes se mide la radioactividad de los glóbulos rojos, en un sujeto normal se encontrará que alrededor del 85% del hierro inyectado se halla en los glóbulos rojos. El hierro desaparece gradualmente del plasma y aparece en la misma proporción en la médula ósea. En esta forma es posible medir tanto el ritmo como la cantidad de hierro que son necesarios en la producción de la hemoglobina y de los glóbulos rojos.

La figura 3 ilustra el ritmo de desaparición del hierro del plasma en diversos estados normales y patológicos. Conociendo el total de hierro que existe en el plasma y en los glóbulos rojos, es posible calcular la cantidad de miligramos de hierro necesaria en la producción de glóbulos rojos durante el mismo período de tiempo. En sujetos normales, aproximadamente la mitad del hierro del plasma desaparece en un período de dos horas. Resulta interesante observar el hecho que los pacientes con leucemia poseen un ritmo normal tanto en la eliminación del hierro del plasma como en la producción de glóbulos rojos. Sin embargo, dichos glóbulos rojos parecen poseer una vida extremadamente breve, lo cual justifica la anemia que se observa en estas condiciones. Es sorprendente comprobar que en casos de anemia perniciosa hay una rápida eliminación del hierro del plasma y una vez más, la producción de glóbulos rojos, parece ser normal, pero los glóbulos rojos no viven por largo tiempo con lo cual se produce la anemia. Como es de esperar en la anemia aplásica existe una lenta desaparición del hierro del plasma y penetración en los glóbulos rojos, y en la policitemia vera, a la inversa, la eliminación de hierro del plasma y la producción de glóbulos rojos son muy rápidas.

Este tipo de estudios constituye, por lo tanto, una "prueba funcional de la médula ósea", y permite, a veces, predecir la aparición de la anemia antes de que realmente exista. Alrededor del 0.85% de la masa de los glóbulos rojos se renueva diariamente en condiciones normales y esto está de acuerdo con el hecho conocido que la vida normal de un glóbulo rojo es aproximadamente de 120 días (10).

En la policitemia vera alrededor de un 4% de los glóbulos rojos se renovarían diariamente y en la anemia aplásica sólo un 0.01%, lo cual indica una producción muy baja de glóbulos rojos. En las investigaciones de altitud realizadas en Lima y en Morococha, se han hecho estudios semejantes sobre la producción de glóbulos rojos. Es nuestra impresión que dichos estudios utilizando el hierro radioactivo han de resultar en una gran ayuda para el diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades de la sangre, en la misma forma que las pruebas funcionales de tolerancia del azúcar lo son en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes.

Los isótopos radioactivos han sido utilizados, no sólo en el estudio y diagnóstico de las enfermedades, sino también han sido ensayados en el tratamiento de enfermedades hiperplásicas y neoplásicas. Hasta el presente, desgraciadamente, es poco lo que sabemos acerca de las causas y prevención de las enfermedades neoplásicas y, es sólo nuestra inseguridad en una pronta solución del problema lo que nos ha impulsado a mis colegas y a mí a realizar ensayos terapéuticos con isótopos radioactivos. En la búsqueda de aplicaciones terapéuticas para estos isótopos radioactivos artificiales, el problema que se presentaba era el mismo que en el uso de los rayos X y el radio, es decir: concentrar en el tejido patológico deseado la mayor cantidad posible de radiaciones y al mismo tiempo con un daño mínimo a los tejidos normales que lo circundan. Ello forzó a los investigadores a buscar elementos y compuestos radioactivos que tuviesen una localización selectiva. Después de experimentar durante unos 15 años con dichos compuestos, existen actualmente sólo unos pocos ejemplos en los cuales dicha localización ha resultado beneficiosa en la terapéutica.

El primer elemento que dió resultados efectivos en estos ensayos terapéuticos fué el fósforo radioactivo. Cuando el fósforo se administra a animales, se localiza en mayor proporción en los tejidos de crecimiento rápido y en los huesos o en la médula ósea. Si se suministra en dosis suficientemente grandes, da como resultados una leucopenia o anemia, o ambas (13). En estas investigaciones preliminares, nos dimos cuenta que si deseábamos encontrar una aplicación terapéutica del fósforo radioactivo, debíamos interesarnos tan sólo en las enfermedades que involucran un crecimiento rápido de los tejidos blandos incluyendo la médula,

puesto que la única irradiación selectiva que se podría obtener sería en la médula y en los tejidos de crecimiento rápido. Utilizamos animales normales para determinar la dosis letal y de tolerancia. Ensayamos dosis moderadas de  $P^{32}$  en ratones con leucemia, con la finalidad de observar si podían ser curados o al menos prolongarles la vida, si bien sabíamos que no podríamos suministrar una dosis letal de las células tumorales utilizando el  $P^{32}$ . Con estos experimentos, descubrimos que de una larga serie de animales tratados con dosis fraccionadas, alrededor de un 15% sobrevivió al tratamiento y se curó. Esto fué bastante sorprendente porque no estábamos en condiciones de demostrar que existiese una sensibilidad selectiva para los glóbulos de la sangre en la leucemia en comparación con los glóbulos normales (14).

Cuando comenzamos nuestros primeros ensayos terapéuticos, decidimos que el material radioactivo artificial en dosis terapéuticas debería usarse solamente en aquellos pacientes que tuviesen muy pocas probabilidades de vivir por largo tiempo.

La ausencia de un método satisfactorio para el tratamiento de la leucemia en los seres humanos, nos justificó el comenzar nuestras investigaciones con dicha enfermedad. Con la experiencia clínica que teníamos en el tratamiento de la leucemia por medio de la aplicación local y total de rayos X, y con los resultados en los experimentos realizados en animales sobre los efectos del  $P^{32}$  en la sangre y los tejidos, comenzamos estas investigaciones utilizando dosis equivalentes. Desde un principio sabíamos que los glóbulos blancos leucémicos no eran más sensibles que los normales, y además que no obtendríamos una mayor localización del  $P^{32}$  en los glóbulos blancos leucémicos en relación con los normales, por lo tanto no podríamos curar la enfermedad con este tipo de tratamiento. Sin embargo teníamos la esperanza de conseguir una mejoría debido a la relativamente mayor cantidad de radiación administrada a los tejidos patológicos. Hemos comprobado que estos resultados finales son algo mejores que los que se habían conseguido en el pasado mediante otros métodos de tratamiento (15, 16). Como ejemplo puede observarse la figura 4, la cual ilustra la evolución hematológica de un paciente con leucemia linfática crónica.

Conjuntamente con uno de mis colegas, el doctor Moffit, hemos estudiado algunos de esos pacientes con la intención de predecir quienes tenían mayores posibilidades de obtener buenos resulta-

dos con ese tipo de tratamiento. En el curso de esos estudios observamos ciertos hechos interesantes (17). Por ejemplo, en pacientes con leucemia linfática crónica, encontramos que, con la excepción de un solo enfermo, todos los pacientes que vivieron por más largo tiempo fueron hombres. Esto aparece en la figura 5 donde puede observarse que el término medio de vida es de 8,4 años, y algunos de esos pacientes todavía viven actualmente. Aproximadamente el 70% de los pacientes con leucemia linfática crónica pertenecen al sexo masculino, pero el porcentaje de pacientes en este grupo que tienen una supervivencia de más de 5 años es notablemente elevado. Al mismo tiempo hemos encontrado que en los pacientes con leucemia mielógena crónica cuya duración es mayor de 5 años, las dos terceras partes son mujeres. Puesto que esta enfermedad es más común en los hombres, tenemos en este caso lo contrario. No alcanzamos a comprender el significado de este descubrimiento, pero es posible que exista un factor hormonal, lo cual sugeriría la posibilidad de utilizar hormonas como terapéutica auxiliar a la de radiaciones.

Pasaré ahora a comentar los estudios que, desde 1939, hemos realizado en la policitemia vera. Una vez más era el fósforo radioactivo el único elemento que estaba a nuestro alcance al comenzar esos estudios y su uso parecía ser lógico debido a su gran poder de localización en la médula ósea. Además, se agregaba el hecho que cada vez era más frecuente el tratamiento con irradiación a todo el cuerpo en los enfermos con policitemia vera. Aún en ese entonces se presentaba como un elemento más conveniente debido a la posibilidad de exponer los tejidos normales a una dosis de radiación relativamente más pequeña que la que recibirían los tejidos patológicos, y además porque la dosis total suministrada sería menor que con los rayos X. Por consiguiente, tratamos dos pacientes de policitemia vera clásica, que no habían sido tratados con fenilhidrazina y sangrías. Estos dos pacientes han respondido satisfactoriamente a la administración interrumpida del  $P^{32}$  durante los 11 años siguientes. La evolución hematológica de uno de ellos aparece ilustrada en la figura 6.

Hasta el momento actual hemos tratado con fósforo radioactivo alrededor de 150 pacientes con policitemia vera. En muchos casos, la administración de cantidades pequeñas, pero suficientes de  $P^{32}$  ha controlado la enfermedad en forma satisfactoria, en otros casos una sola dosis terapéutica produjo una remisión que

duró por varios años. Por lo general, el tratamiento ha sido necesario repetirlo cada tres años (18).

En esta serie de pacientes con policitemia vera, el término medio de edad en la cual la enfermedad comenzó es de 50 años. El término medio de edad cuando mueren es 67 años, por lo tanto, dichos pacientes tienen una expectación de vida cercana a la normal.

Las perspectivas en el presente para los pacientes con policitemia vera son tan favorables como las de los pacientes con diabetes tratados con insulina o las de los de anemia perniciosa tratados con extracto de hígado. En cuanto a la posible complicación que estos pacientes tienen de adquirir leucemia, la mayoría de los trabajos indican que por lo menos un 20% de los pacientes con policitemia vera contraen leucemia. Es de interés notar que en este grupo de pacientes sólo cinco contrajeron una leucemia terminal, la cual fué la causa de muerte. En realidad, no podemos ver una evidencia definitiva que indique un aumento de leucemias como complicación de las policitemias tratadas con isótopos radioactivos; los resultados observados quizás indicasen una disminución o supresión de esta complicación (18).

Estos son, pues, los resultados del tratamiento de la policitemia y leucemia con isótopos radioactivos artificiales. Ellos fueron obtenidos con un elemento que posee un cierto grado de localización selectiva en la región deseada. Mis colegas, Gofman (19) Jones (20) han dado un paso más adelante para conseguir una localización más selectiva en el tratamiento de la leucemia mielógena y de la policitemia vera mediante el uso de coloides radioactivos. Estos coloides fueron preparados con elementos tales como el cromo, itrio y zirconio, cuyas partículas poseen diferentes diámetros. Pueden localizarse exclusivamente en el hígado, el bazo y la médula ósea en una proporción variable y deseable. La figura 7 muestra la localización en el hígado y el bazo de un ratón, de uno de los coloides estudiados al principio, el radiofosfato crómico. Las células retículoendoteliales, especialmente las del hígado, retienen estas partículas a medida que van pasando por él después de haber sido inyectadas endovenosamente.

En el grupo de enfermedades del sistema hematopoyético se hicieron ensayos preliminares para tratar la enfermedad de Hodgkins, linfosarcoma y mieloma múltiple, y nosotros hemos tratado más de 100 pacientes con ese diagnóstico. Hemos tenido

poco éxito con la enfermedad de Hodgkins, pero en casos de mieloma múltiple y linfoblastoma con folículo gigante, se obtuvieron algunos resultados sumamente favorables siguiendo el tratamiento con  $P^{32}$ . Sin embargo, resultaría difícil probar que estos resultados son significativamente mejores que los obtenidos con rayos X (21).

Otra aplicación más del  $P^{32}$  en terapéutica es su utilización en el tratamiento del cáncer de la piel. El radiofosfato de sodio es absorbido por un pequeño trozo de papel secante recortado según el tamaño del cáncer. El papel se coloca sobre la lesión y se le deja allí durante el período de tiempo deseado. Los rayos beta del fósforo radioactivo penetrarán tan sólo unos pocos milímetros en los tejidos siendo así posible irradiar durante un período de 72 horas, 5,000 a 10,000 roentgens al tumor y hacerlo desaparecer, tal como ocurre después de un tratamiento quirúrgico, o con los rayos X o el radio. Este es otro método para el tratamiento del cáncer más superficial de la piel y ha sido usado en más de 400 pacientes con gran éxito por Low-Beer (22).

Otro ejemplo de la aplicación de los isótopos en la terapéutica es el tratamiento con yodo radioactivo del hipertiroidismo o enfermedad de Graves, y también en ciertos casos del cáncer tiroideo. La "vida media" del yodo radioactivo es de 8 días, y el yodo en solución es administrado por vía bucal. El yodo radioactivo está siendo utilizado mucho en el estudio de la fisiología tiroidea normal y anormal con fines diagnósticos. Cuando se da por vía bucal una dosis "indicadora" de yodo radioactivo a una persona normal y se coloca un detector sobre la glándula tiroidea, se observa que la tiroides absorbe alrededor de 20% de la dosis; en los pacientes con mixedema, sólo un 1% es absorbido, y en los pacientes con la enfermedad de Graves alrededor del 60%. Esta diferencia en la absorción ha permitido que se utilice este método como prueba funcional de la tiroides, y en algunos hospitales y clínicas se considera esta prueba más exacta que el metabolismo basal, la cantidad de colesterol en sangre o la prueba del yodo ligado a las proteínas de la sangre.

En los animales, también se observa una marcada localización selectiva del yodo en los tejidos tiroideos, y si se suministra una dosis grande a un conejo, por ejemplo, los rayos beta pueden destruir gradualmente la glándula tiroidea del animal realizando en tal forma una tiroidectomía sin intervención quirúrgica. Estos

hechos constituyen la base y fundamento para el tratamiento del hipertiroidismo con las llamadas dosis inhibitorias de radioyodo. Por vía bucal se dan dosis de 1 a 3 milicurios, y en el 90% de los pacientes el metabolismo basal retorna a la normalidad y los síntomas de la enfermedad desaparecen en el término de unos tres meses.

En muchos hospitales y clínicas de los Estados Unidos casi todos los pacientes de hipertiroidismo son tratados por este método. El análisis de los resultados finales no ha sido completado aún, debido a que los primeros pacientes fueron tratados en 1942. Sin embargo, se puede observar en el presente que este método de tratamiento es muy satisfactorio y que en un futuro evitará posiblemente la necesidad de tiroidectomía quirúrgica en estos pacientes (23).

Algunos pacientes que sufren de cáncer de la tiroides han sido tratados exitosamente con yodo radioactivo, aún cuando haya habido metastasis distantes en los huesos y pulmones (24). Se ha descubierto que las lesiones metastásicas pueden en ciertos casos, absorber selectivamente el yodo administrado por vía bucal, cuando se consigue que dichas lesiones puedan ser estimuladas por varios procedimientos. El más exitoso de ellos es la tiroidectomía, en este caso, las células cancerosas en las metastasis adquieren, en parte, la función de la tiroides normal y por lo tanto concentran el yodo en mayor cantidad que los tejidos normales. En esa forma, dichas lesiones pueden ser irradiadas con miles de roentgens, y en nuestra clínica hemos observado, con este tipo de terapéutica, efectos marcadamente beneficiosos en casos considerados sin esperanzas. Después de una tiroidectomía alrededor del 40% de las metastasis tiroideas absorben yodo. Aún no se sabe si se puede obtener la curación completa de estos casos, pero por lo menos, sabemos que se consigue un alargamiento de la vida y control del dolor.

En nuestro laboratorio todavía se continúa la búsqueda de otros compuestos radioactivos que se localicen en las células cancerosas en un grado suficiente como para permitir su utilización en la terapéutica por irradiación selectiva. Uno de estos compuestos es la estilbamidina radioactiva, que ha sido utilizada en el tratamiento del mieloma múltiple. En los estudios de nuestro primer paciente, se notó sólo una ligera localización de este compuesto en las células del mieloma y por lo tanto, parecía difícil

que se pudiese, en esta forma, tratar positivamente con terapéutica por irradiación. El isótopo utilizado es el carbono 14, el cual se incluye en una compleja estructura de anillos bencénicos múltiples.

Desearía mencionar otro ejemplo de aplicación de la física nuclear y la radioactividad a un problema médico y biológico. Se trata de un método nuevo y muy sensible para determinar la existencia en los tejidos o en materias biológicas de elementos en ínfimas cantidades. Hay muchos elementos en el organismo, que se hallan en muy pequeñas cantidades. Entre ellos, se encuentra el cobre, el zinc, el cobalto, y tal vez muchos otros que nuestros métodos de análisis no son lo suficientemente sensibles para indicar su presencia. Mi colega, el Dr. Tobías, ha ideado un procedimiento especial, con este propósito, utilizando el método de la radioactividad inducida (25). La sangre o muestra de tejido se coloca en un tubo de ensayo en la pila atómica donde la materia es expuesta a los efectos de la irradiación con neutrones. Estos neutrones son capturados por los núcleos de los varios elementos en ínfimas cantidades, incluidos en el material biológico haciendo que ellos se conviertan en radioactivos. Con el contador Geiger se mide la radioactividad inducida y por medio de la cantidad de actividad inducida se puede calcular la cantidad total del elemento que se halla presente en ese tejido. En la mayoría de los casos este método es mil veces más sensible que cualquiera de las técnicas microquímicas o espectrográficas conocidas. Por ejemplo, puede determinarse la presencia de una billonésima parte de gramo del sodio, del yodo, del fósforo o bromo, y puede llegar a medirse una décima billonésima parte de gramo del escandio, rodio u otros elementos raros. Esta técnica ha de encontrar, seguramente, valiosas aplicaciones en el campo de la farmacología y toxicología. El Dr. Tobías ha descubierto que los tejidos normales contienen cantidades infinitésimas de elementos como el escandio y el titanio, cuya presencia no se conocía anteriormente.

En conclusión, después de haber trabajado durante 15 años con estos productos de la física nuclear, todavía seguimos creyendo en las grandes posibilidades futuras de aplicación de los isótopos en el estudio, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. Pese a nuestra impresión que el aspecto más importante de los isótopos es la investigación del origen o naturaleza de las enfermedades, creemos, sin embargo, que la terapéutica

también se beneficiará a medida que se descubran más y más elementos de localización selectiva.

Afortunadamente, la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos aprecia el valor de estas investigaciones y como resultado del apoyo que les dispensa se está llevando a cabo en todo el país un vasto programa de investigación médica con los isótopos. Este es el más importante dentro de los proyectos médicos que se han iniciado hasta el presente en los Estados Unidos. Los isótopos también están a la disposición de los hombres de ciencia de otros países y ellos pueden obtenerse de la Comisión de Energía Atómica en Oak Ridge, Tennessee.

En los Estados Unidos se piensa que estas aplicaciones de la energía atómica, son más importantes que su aspecto destructiva es la razón por la cual se ha iniciado dicho programa de investigaciones médicas.

Muchas gracias por la amable atención que me han dispensado.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—PACE, N., KLINE, L., SCHACHMAN, H. K., and HARFENIST, M. *Studies on body Composition. IV. Use of radioactive hydrogen for measurement in vivo of total body water.* J. Biol. Chem. 168: (2) 459-69, May, 1947.
- 2.—BERLIN, N. I. et al. *The determination of body water in various clinical conditions.* (In preparation).
- 3.—TOBIAS, C. A., LAWRENCE, J. H., ROUGHTON, F. J. W., ROUTE, W. S. and GREGENSEN, M. I. *The elimination of carbon monoxide from the human body with reference to the possible conversion of CO to CO<sub>2</sub>.* Am. J. Physiol. 145: 253-63, Dec., 1945.
- 4.—TOBIAS, C. A., JONES, H. B., LAWRENCE, J. H. and HAMILTON, J. G. *The uptake and elimination of krypton and other inert gases by the human body.* J. Clin. Investigation 28: (5) 1375, 1949.
- 5.—PRINZMETAL, M., CORDAY, E., SPRITZLER, R. J. and FLIEG, W. *Radiocardiography and its clinical applications.* J. A. M. A. 139: 617-22, March, 1949.
- 6.—BERLIN, N. I., LAWRENCE, J. H. and GARTLAND, J. *The blood volume in polycythemia as determined by P<sup>32</sup> labeled red blood cells.* Am. J. Med. (In press).
- 7.—BERLIN, N. I., LAWRENCE, J. H., and GARTLAND, J. *The blood volume in chronic leukemia as determined by P<sup>32</sup> labeled red blood cells.* J. Lab. & Clin. Med. (In press).
- 8.—BERLIN, N. I., HENNESSY, T. G., and GARTLAND, J. *Sternal marrow puncture: The dilution with peripheral blood as determined by P<sup>32</sup> labeled red blood cells.* J. Lab. & Clin. Med., July, 1950.

- 9.—BERLIN, N. I. et al. *The life span of the red cell in polycythemia and leukemia.* (In preparation).
- 10.—SHEMIN, D. and RITTENBERG, D. *The life of the human red blood cell.* J. Biol. Chem. 166: (2) 627-36, 1946.
- 11.—REID, J. C. and JONES, H. B. *Radioactivity destruction in the tissues of mice bearing melanosarcoma after administration of DL-tyrosine labeled with radioactive carbon.* J. Biol. Chem. 174: (2) 427-37, June, 1948.
- 12.—HUFF, R. L., HENNESSY, T. G., AUSTIN, R. E., GARCIA, J. F., ROBERTS, B. M. and LAWRENCE, J. H. *Plasma and red cell iron turnover studies in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders.* J. Clin. Investigation, July, 1950.
- 13.—LAWRENCE, J. H., TUTTLE, L. W., SCOTT, K. G. and CONNER, C. L. *Studies on neoplasms with the aid of radioactive phosphorus. Total phosphorus metabolism of normal and leukemic mice.* J. Clin. Investigation 19: 267-71, 1940.
- 14.—GRAFF, W. S., SCOTT, K. G. and LAWRENCE, J. H. *The histologic effect of radiophosphorus on normal and lymphomatous mice.* Am. J. Roentgenol. & Rad. Ther. 55: (1) 44-54, 1946.
- 15.—LAWRENCE, J. H., LOW-BEER, B. V. A. and CARPENDER, J. W. J. *Chronic lymphatic leukemia. A study of 100 patients treated with radioactive phosphorus.* J. A. M. A. 140: 585-8, June 18, 1949.
- 16.—LAWRENCE, J. H., LOW-BEER, B. V. A., DOBSON, R. L., and BROWN, B. R. *Chronic myelogenous leukemia. A study of 129 cases treated with radioactive phosphorus.* J. A. M. A. 136: 672-7, March 6, 1948.
- 17.—MOFFITT, H. C., JR., and LAWRENCE, J. H., *Chronic leukemia of long duration: With a report of 31 cases with a duration of over five years.* Ann. Int. Med. 30: (4) 778-90, 1949.
- 18.—LAWRENCE, J. H. *The control of polycythemia by marrow inhibition. A ten year study on 172 patients.* J. A. M. A. 141: 12-18, Sept., 1949.
- 19.—DOBSON, E. L., GOFMAN, J. W., JONES, H. B., KELLY, L. S., and WALKER, L. A. *Studies with colloids containing radioisotopes of yttrium, zirconium, columbium and lanthanum. II. The controlled selective localization of radioisotopes of yttrium, zirconium and columbium in the bone marrow, liver and spleen.* J. Lab. & Clin. Med. 34: (3) 305-12, 1949.
- 20.—JONES, H. B., WROBEL, C. J. and LYONS, W. R. *The method of distributing beta-radiation to the reticulo-endothelial system and adjacent tissues.* J. Clin. Investigation 23: 783-8, 1944.
- 21.—LAWRENCE, J. H. and WASSERMAN, L. R. *Multiple myeloma: A study of 24 patients treated with radioactive isotopes ( $P^{32}$  and  $Sr^{90}$ ).* Ann. Int. Med. (In press).
- 22.—LOW-BEER, B. V. A. *External therapeutic use of radioactive phosphorus. Radiol. 47: (3) 213-22, 1946.*  
*in the treatment of hyperthyroidism.* Am. J. Med. 7: 731-40, Dec., 1949.
- 23.—WERNER, S. C., QUIMBY, E. H. and SCHMIDT, C. *Radioactive iodine, I-131,*
- 24.—SEIDLIN, S. M., ROSSMAN, J., OSHRY, E., and SIEGEL, E. *Radiolodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: A six-year progress report.* J. Clin. Endocrinol. 9: (11) 1122-37, Nov., 1949.
- 25.—WOLFE, R., DUNN, R. W. and TOBIAS, C. A. *Activation trace analysis.* UCRL Declassified Document N° 480, Sept., 1949.

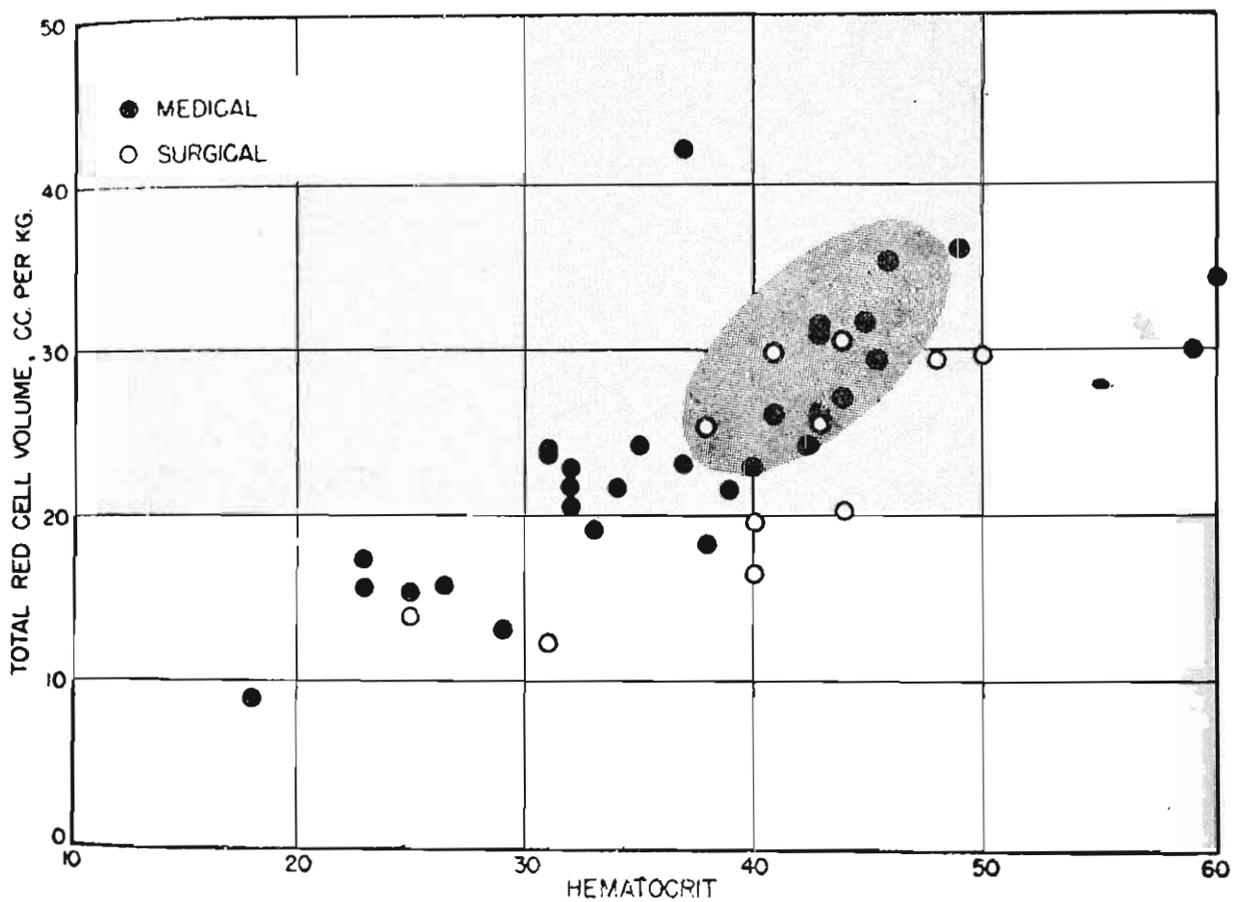
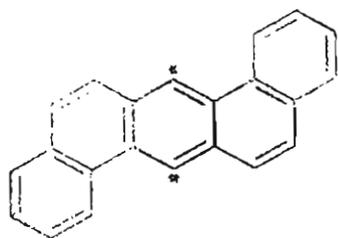
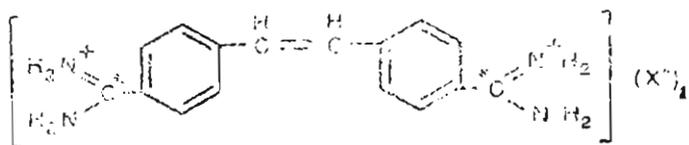


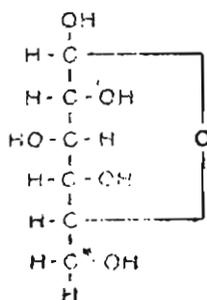
Fig. 1.—Relación del volumen total de glóbulos rojos con el hematocrito en diversas condiciones médicas y quirúrgicas



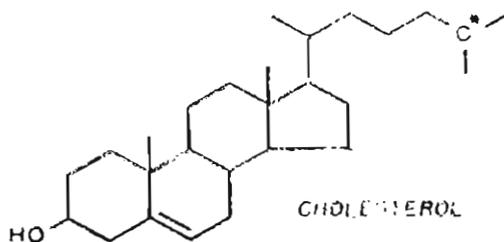
1,2,5,6 DIBENZANTHRACENE



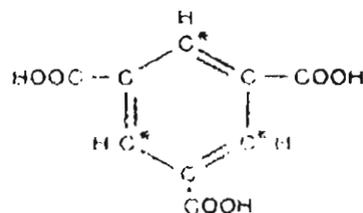
STILBSAMIDINE



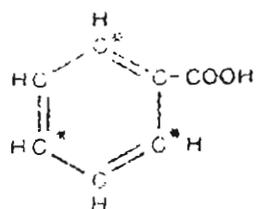
GLUCOSE



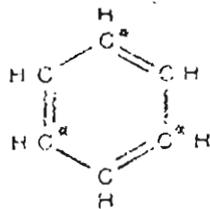
CHOLESTEROL



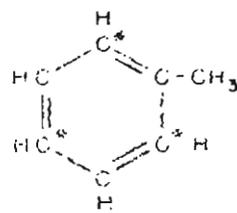
TRIMESIC ACID



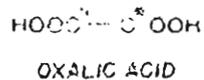
BENZOIC ACID



BENZENE



TOLUENE



OXALIC ACID

Fig. 2.--Grupo de compuestos marcados con Carbono 14.

PLASMA IRON TURNOVER IN NORMAL SUBJECTS  
AND PATIENTS WITH BLOOD DYSCRASIAS

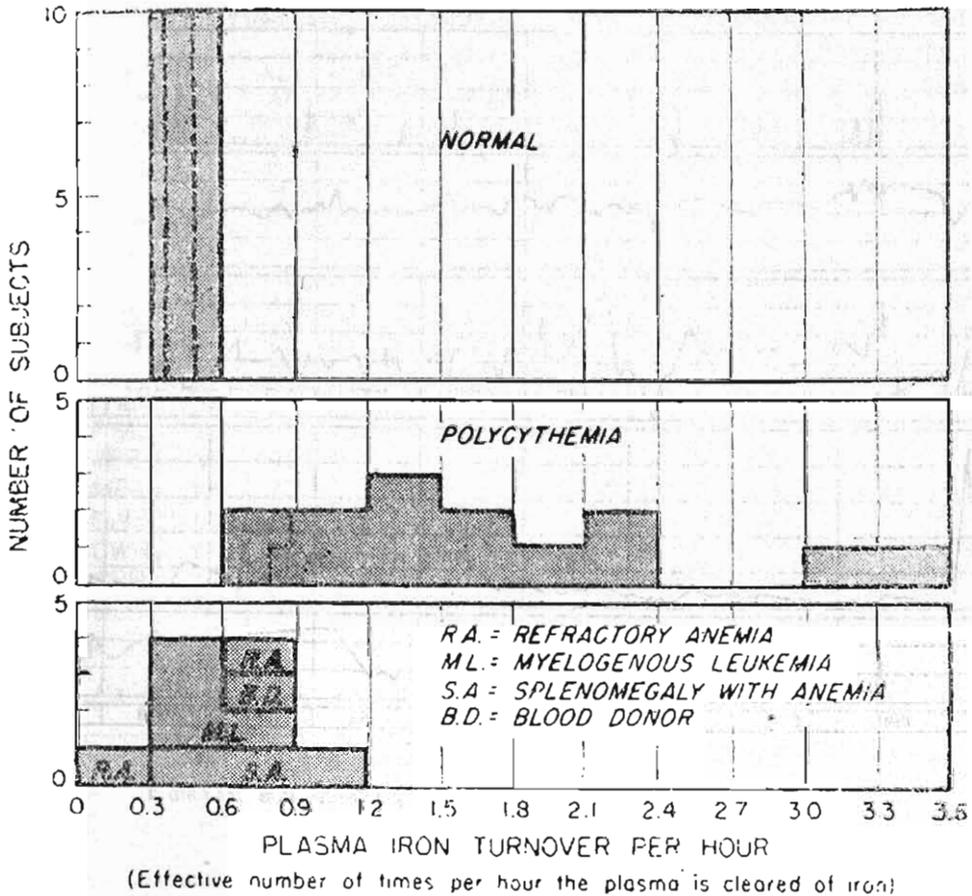


Fig. 3.—Ritmo de desaparición de hierro del plasma en sujetos normales y en pacientes con diversas enfermedades de la sangre. En la abscisa figura el número efectivo de veces por hora, que el hierro desaparece del plasma mientras que en las ordenadas se ha colocado el número de sujetos.

## F H B CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA (Male, Age 40)

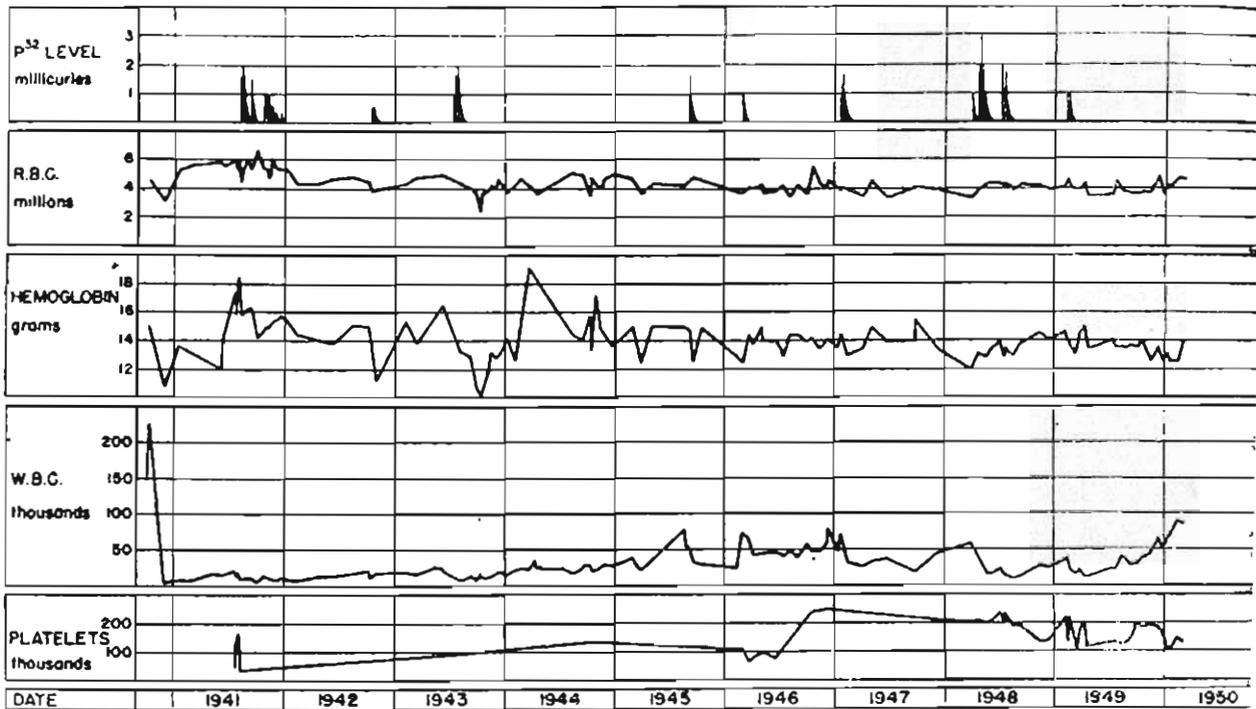


Fig. 4.—Evolución hematológica de un paciente con leucemia linfática crónica.

## CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

CASE	SEX	AGE AT ONSET	AGE AT DEATH	DURATION
FAB	M	39	-	7.6
FMB	M	56	67	11.2
AB	M	49	57	7.8
BC	M	34	40	6.6
LPD	M	50.3	-	19.7
FE	M	40	-	5.3
KCG	M	36	42	5.4
GEH	M	66	73	7.9
FHL	M	65	74	9.0
FWL	M	55	62	7.3
JFP	M	35	-	11.6
MP	F	59	-	7.2
BJP	M	54	-	6.0
CWR	M	50	55	5.4
CRR	M	43	49	6.3
GLS	M	37	-	11.6
AVG.	1 F 15 M	48	57.7	8.44

## CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

CASE	SEX	AGE AT ONSET	AGE AT DEATH	DURATION
IA	F	49	54	5.5
DEF	F	35	40	5.3
MG	M	39	45	5.9
FG	F	20	26	6.0
EH	M	32	36	6.0
MLI	M	43	-	5.6
IJ	F	44	-	6.8
WCJ	F	29	35	5.2
CK	M	27	36	9.0
ALV	F	52	60	8.8
PM	F	11	-	8.3
JM	F	53	59	6.3
MGM	M	26	32	5.5
THM	F	53	59	6.8
EP	F	32	38	6.0
AVG.	10 F 5 M	36.3	43.3	6.47

Fig. 5.—Duración de vida de un grupo especial de pacientes con leucemia crónica, linfática y mielógena. Todos estos pacientes han sido tratados con P<sup>32</sup>.

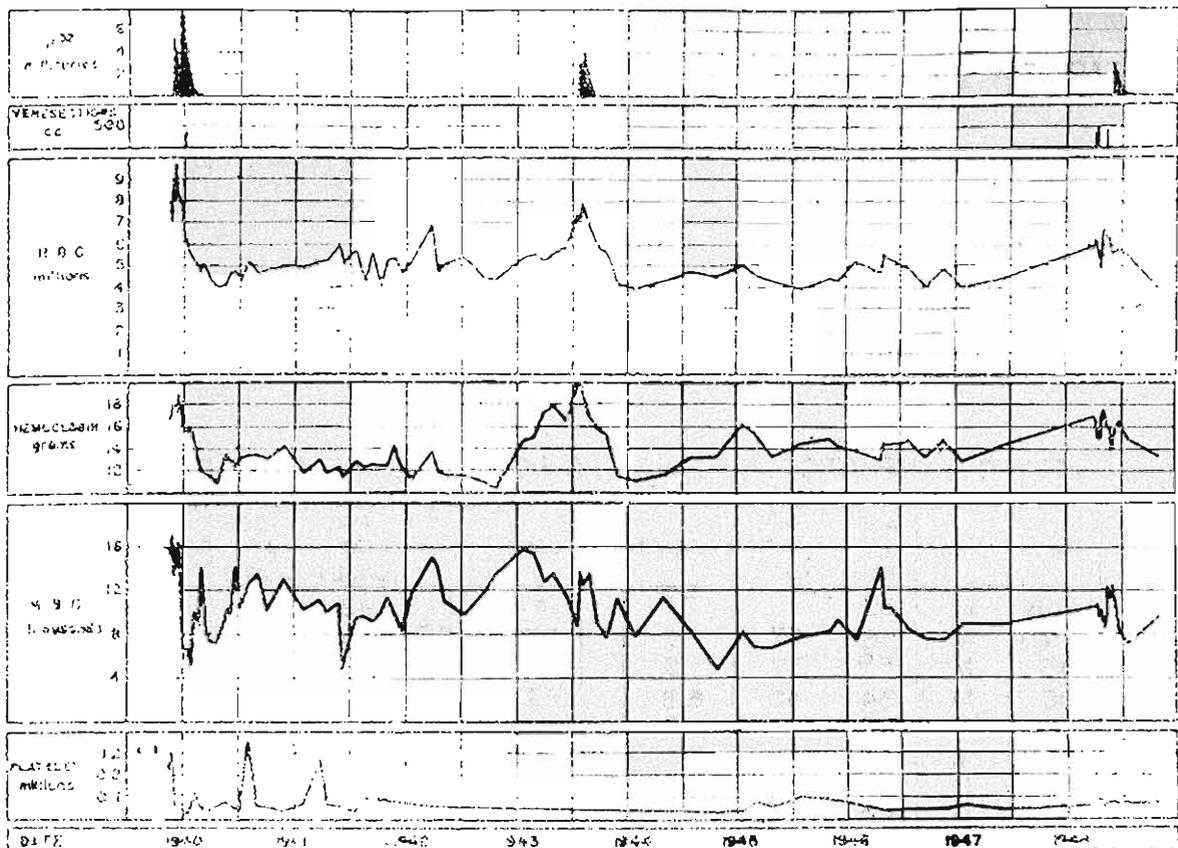


Fig. 6.—Evolución hematológica de un paciente con policitemia vera, tratado con  $P^{32}$ .

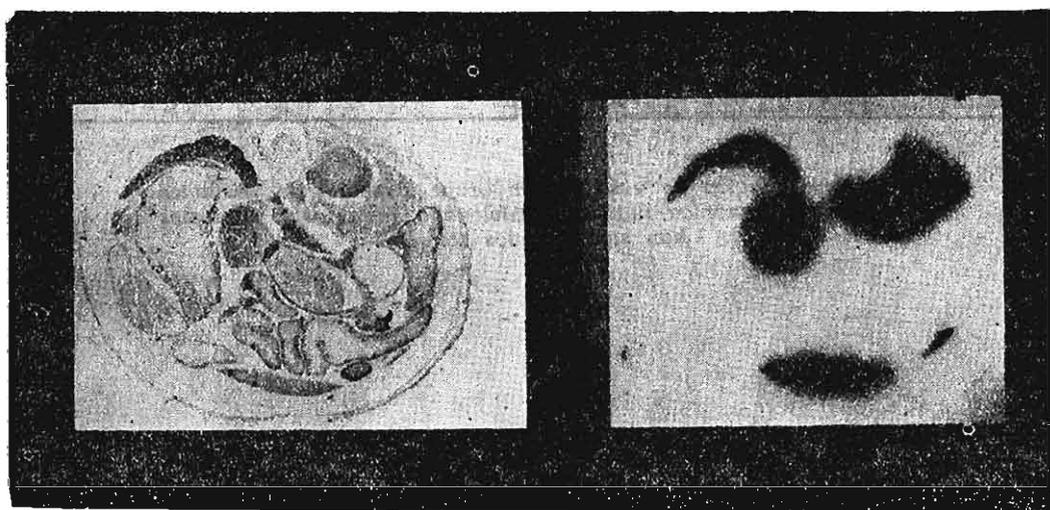


Fig. 7.—Preparación histológica y autoradiografía del hígado y el bazo de un ratón, en los cuales se ha localizado el radioisotopo cromo.