

Excmo. Sr. Director  
Excmos. Sres. Académicos  
Señoras y Señores:

Si todo acto solemne encierra dentro de su particular significado influencias en el ánimo de sus protagonistas, el honor de ser recibido en una Corporación tan prestigiosa como la Real Academia de Farmacia, conlleva para mí, en este momento que estoy viviendo, una profunda emoción difícilmente ponderable, porque valoro su causa en el más alto grado.

Ante la gran consideración de que soy objeto, quiero dar cumplido testimonio de gratitud, especialmente hacia quienes, sin duda movidos por una benévola y generosa interpretación de mi vida científica y profesional, han querido ver en mí méritos adecuados a tan distinguido honor.

Ya en múltiples ocasiones me encontré, como ahora, ante un auditorio de la más alta preparación científica, con la más cualificada titulación y con eminente dignidad personal. Ello no es óbice para que sepa estimar justamente esta efemérides como algo perfectamente diferenciado, que afecta hondamente mi vida, que mueve mi sentimiento íntimo y que sitúo en la cima de mi actividad profesional.

A todo ello sólo puedo corresponder con mi propósito de entrega total a la Academia, a sus fines y a las actividades que le son propias. Quiero también expresar mis sentimientos de afecto y amistad a quienes me honrais con vuestra presencia, llenándome de satisfacción y felicidad; felicidad que de modo especial, comparten mis allegados y tantos entrañables amigos y compañeros.

Pero, permitidme, señores académicos, que haga una mención especial a las respetadas y muy queridas autoridades de mi pueblo, Mazo, de mi isla de La Palma y de mi provincia de Santa Cruz de Tenerife, con su Excmo. Sr. Gobernador Civil al frente, y a mis

paisanos, que han interrumpido el valioso quehacer de sus obligaciones profesionales y superado las molestias e incomodidades inherentes a un largo viaje, como representantes del resto de los queridos hijos de Mazo y, en general, de La Palma.

Por razones protocolarias, a cuya fría reglamentación acompaña el calor de mis sentimientos, debo ahora evocar la figura del Profesor Dr. Florencio Bustinza Lachiondo, al corresponderme ocupar su lugar numerario en esta Real Academia. Pero hacer una semblanza, siquiera sucinta, de tan eminente figura, es un deber que, si por una parte me llena de gozo, por mis recuerdos personales de él, por otra parte me abruma el pensamiento de que le sustituyo en un puesto que fue honrado con su excepcional valía de maestro, de investigador y de hombre fundamentalmente bueno.

Sin pretender establecer rígidos parangones ni paralelismos, creo que está dentro de un aquilatado juicio de valor el afirmar que, en nuestro añorado Profesor Bustinza, se encuentran los factores más definatorios de lo que podemos designar como «fenómeno Cajal».

En primer lugar, debemos admitir que el Profesor Bustinza fue una figura de proyección internacional, es decir, universal. Confirman lo dicho las opiniones emitidas por Fleming, Florey, Chain, Waksman y otros premios Nobel, glosando la labor de nuestro querido D. Florencio.

Numerosos científicos nacionales y de otros países lo mencionan con gran frecuencia, y ello constituye hoy el índice más representativo para valorar su figura a escala mundial.

El Profesor Bustinza fue paladín del prestigio de la Ciencia española frente al exterior, nexa con los países más avanzados científicamente y el mejor embajador en España de los logros alcanzados en el campo de la Antibiótica.

Destacada faceta de Bustinza-Investigador fue el huir de toda improvisación en el planteamiento de sus trabajos. Su infatigable dedicación vocacional despreciaba todo espíritu de genialidad y su método científico se basó en la labor paciente, reforzada por unas dotes privilegiadas de observador profundo y capacidad de síntesis.

Creo oportuno citar aquí una frase de Cicerón que le era muy grato repetir: *volo esse et haberi gratus*, y hago mía la de *Vir bonus physiologizandi peritus*, con la que le calificó otra gran español.

Su generosidad hacia los demás tuvo una consecuencia inmediata en su entorno próximo: la de su trabajo en equipo. Carente

de todo espíritu individualista, su línea era la de hacer partícipes a quienes se distinguían por su capacidad de investigación; el resto de su tarea consistía en formar, alentar y promover. Los frutos obtenidos en su actividad docente, han sido muy significativos, especialmente al frente de su Cátedra de Fisiología Vegetal, en la que comenzó su trabajo sobre la acción antibiótica de los líquenes; muchos de sus colaboradores han alcanzado la máxima categoría en la Ciencia Botánica Española.

Sería inoportuno, en este momento y lugar, presentar un catálogo de los numerosos trabajos editados o de las conferencias dictadas por el Profesor Bustinza en España o en el extranjero. Pero no puedo dejar de hacer explícita su labor investigadora, en la que fue primerísima figura, dentro del campo de la Antibiótica. Bustinza, no es un simple heraldo de la transcendental importancia de la penicilina, sino pionero, promotor y continuador, junto con sus descubridores, del empleo de otros antibióticos, como la Neomicina, la Terramicina, la Hidracida, la Polimixina, la Bacitracina, etcétera.

Sus libros son joyas de la ciencia y de la Didáctica española; así, por ejemplo: «De Pasteur a Fleming», «Les antibiotiques antimicrobiennes et la Penicilline», «De Koch a Waksman», «Diez años de amistad con Sir Alexander Fleming», etc.

Mis relaciones con el Profesor Bustinza se refieren a momentos cronológicamente un tanto distanciados. Fue, el primero, como alumno suyo, en la asignatura de Fisiología Vegetal que él regía en la Facultad de Ciencias de Madrid, allá por los años treinta. Más tarde, lo volví a encontrar en el Tribunal que juzgó mi tesis doctoral, y, en muchas ocasiones, con motivo de visitas mías al Jardín Botánico. Finalmente, mucho más adelante: caminaba yo cierto día por la Avenida Marítima de Santander, junto con el Profesor y querido compañero D. Manuel Ortega y Mata, camino de la Universidad Menéndez Pelayo, cuando advertí que alguien, en dirección opuesta, se acercaba hacia nosotros: parecía el Profesor Bustinza. ¿Sería él? La alegría que reflejaron nuestros rostros lo confirmaba. D. Florencio, al reconocernos, salía a nuestro encuentro. Después de un cariñoso saludo, y de inquirir por nuestros problemas y proyectos, nos expuso su intención de viajar a Londres para participar en un homenaje póstumo a Fleming. El día estaba oscuro, el aire era frío, se hacía sentir un ambiente desapacible. Con un estado físico ya precario, D. Florencio dudaba de poder

asistir a un homenaje al que le llevaban sus sentimientos de amistad con fuerza de prioritaria obligación. D. Florencio, en efecto, no pudo ir a Londres. La Providencia había determinado que, pocos meses después, pasaría la definitiva frontera de esta vida mudable, para incorporarse a los otros grandes bienhechores de la Humanidad. ¡Cuán lejos estaba yo de sospechar que esa misma Providencia, ya en aquellos instantes, me tenía destinado un servicio del más alto honor: iniciar el camino que me habría de conducir a ostentar sobre mi pecho la medalla que él ostentó y ocupar su lugar en esta Real Academia.

Como final de este recuerdo de afecto y homenaje al Profesor Bustinza quiero dedicar un respetuoso saludo a su Sra. viuda (que nos honra con su presencia y me escucha), la cual, desde la firme base del hogar y amor conyugal, noble y calladamente, participó de manera entrañable en los entusiasmos y afanes del quehacer científico del compañero de su vida.

El Profesor Bustinza había dedicado gran parte de su tiempo al estudio de diferentes problemas de la Biosfera que le permitieron desde el *mundo orgánico* contribuir en alto grado al conocimiento de unos fármacos que abrieron una nueva era en el campo de la Biología y de la Terapéutica. Ello me ha sugerido que, continuando en esa línea, podría yo entretener vuestra atención en este acto, recordando, dentro de la concisión que el tiempo impone, igual atención biológica y terapéutica, también nueva y trascendental, otro tipo de sustancias naturales, inorgánicas en este caso, procedentes del mundo mineral. Habréis ya adivinado que me refiero a los elementos radiactivos.

## EL ATOMO RADIOACTIVO

No debe avergonzarnos tener la capacidad de admiración suficiente para apreciar el hecho de que podamos presenciar fenómenos que, durante centenares de millones de años, ha tenido escondidos la Naturaleza. Frente a ese cómputo de tiempo, puede decirse que fue ayer, es decir, hace 2.500 años, cuando «inventaron» los griegos Demócrito, Anaxágoras... el átomo, la más pequeña porción de materia que ya no puede dividirse más.

Su secreto perduró hasta nuestros días, conocido solamente por la infinita sabiduría de su Creador. Pero, aún no hace un siglo, el átomo se despertó y, tras un lento desperezamiento de dos o tres decenios, ha permitido que el hombre indague y consiga desentrañar algo de su íntima naturaleza. Y aparecen misteriosas radiaciones actínicas, al través de papeles negros, para sorpresa de Becquerel cuando se asoma al uranio (1896); poco después (1898), los esposos Curie descubren el radio, y, sucesivamente, entrando ya el siglo actual, Thomson, Rutherford y Bohr, principalmente, idean modelos microsiderales para explicar la estructura de lo que ha dejado de ser «a-tomo» y que constituyen la base del conocimiento que hoy tenemos de los componentes del átomo: un núcleo formado por *protones* con cargas positivas, *neutrones* y un número de *electrones* periféricos equivalente al de cargas positivas del núcleo.

La estabilidad del núcleo exige un cierto equilibrio entre el número de protones y neutrones. Los protones tienden a repelerse, por tener cargas del mismo signo, por lo cual, en los elementos de gran masa, hay la tendencia a desintegrarse si se altera un cierto equilibrio con la cantidad de neutrones. Y surge la radiactividad, o expulsión de protones o núcleos de helio con dos cargas positivas, el correspondiente flujo de electrones (cargas negativas) y liberación de energía electromagnética, es decir, radiaciones alfa, beta y gamma.

En los elementos radiactivos, los átomos pierden así un núcleo y, correspondientemente, dos electrones, su número atómico desciende en dos unidades y el nuevo átomo se sitúa dos casillas a la izquierda en el sistema periódico, con lo cual coincide en sus propiedades químicas con el elemento que ocupa normalmente esa casilla; ya que las propiedades químicas dependen de los electrones periféricos. Al ocupar el mismo lugar se convierten en los llamados *isótopos*, es decir igual-lugar.

Posteriores estudios han enriquecido estos conocimientos describiendo una larga teoría de protones, neutrones, neutrinos, fotones, elementos Xi, sigma, landa, mesones K, piones, positrones, muones... ¡Qué riqueza de microseres se desprenden del átomo cuando se le ataca con verdaderas bombas microatómicas! La mayoría desaparecen fugazmente, casi instantáneamente, en tanto que perduran para su estudio y muy útiles aplicaciones los que forman la clásica triada de radiaciones alfa, beta y gamma.

Nuestra admiración debe crecer cuando se nos ha demostrado la armónica complejidad de su íntima estructura, y cuando ya casi se nos anuncia como seguro que la materia, el átomo y todas sus partes, tal como la concebimos hasta ahora, es una ficción, es algo cuyas propiedades conocemos y dominamos para nuestro progreso material, pero cuya intimidad se nos escapa, y a la que llamamos genéricamente *energía*.

Como quiera que sea, ese átomo que se nos va evaporando «vía electrónica», «vía radiaciones inmateriales»..., se deja conocer y nos entrega sus cualidades para que las explotemos utilitariamente, entre otros fines, para el más noble de restablecer la salud averiada. El átomo que, íntegro, en infinidad de compuestos químicos, compone la totalidad de los medicamentos se presta también, generosamente desintegrado, para actuar de forma beneficiosa en muchas dolencias, hasta ahora incurables.

En 1895, es decir, un año antes de que Becquerel se sorprendiera con la misteriosa radiación del uranio, descubrió Roentgen sus rayos X. Es verdaderamente curioso que, en el breve espacio de tres años, y con total independencia, se produjera el triple hallazgo de Roentgen, de Becquerel y de los esposos Curie, abriendo, con ello, las puertas de los maravillosos secretos de la estructura de la materia, velados hasta ahora al conocimiento humano.

Al año de su descubrimiento, ya encontraron los rayos X una aplicación en la Medicina: Crane introdujo el poder observar radio-

lógicamente los procesos mecánicos digestivos, haciendo ingerir un compuesto de bismuto, opaco a los rayos X. Habría de ser más tarde, en 1913, cuando Coodlige estudió cierta acción curativa sobre tumores, bocio, adenitis tuberculosa y miomas.

Las radiaciones de origen químico tardaron más en comenzar su aplicación médica. Los procesos no trascendían de los estudios científicos puros. Thomson, que ya había descubierto la existencia de los electrones en el átomo, encuentra en 1913 que el neon consta de dos componentes de números 20 y 22.

La atomística se sigue enriqueciendo con el estudio de la estructura atómica y la incesante aparición de isótopos, pero hasta 1927 no se mencionan experiencias biológicas. En esta fecha, Baumgart y Yens, inyectando una solución salina irradiada con radón-22, pueden medir el ritmo circulatorio de la sangre.

El número de isótopos conocidos era ya muy apreciable, pero su escasa cantidad y energía radiactiva, en comparación con los potentes rayos X, no permiten relevantes estudios «in vivo». Pero el matrimonio Joliot-Curie descubre en 1914 el primer isótopo artificial, bombardeando núcleos de aluminio con partículas alfa, y obtienen así el radiofósforo. Abrieron el camino de la síntesis; a los pocos años ya existían más de 1.000 radiactivos artificiales... Surgen verdaderas genealogías de elementos que se transforman en elementos hijos, y hasta nietos... Del uranio-238, se llega al torio, que llega a transformarse en radio y, de éste, se avanza hasta el radón, y se engendra el polonio y, por fin, todo acaba en el plomo-206, término final de estas transformaciones y cadáver definitivo de la serie.

Con esta riqueza de isótopos, cada vez mejor conocidos y abundantes, era lógico abordar los estudios de sus acciones intraorgánicas, bien de una manera pasiva, indicando anomalías y disfunciones que no se podían ver desde fuera, bien actuando bioquímicamente sobre tejidos alterados y disfunciones, como verdaderos medicamentos. Se habían logrado energías mayores, y ya se podía imitar la conducta de los rayos X, pero indicando su mensaje, no sólo *al través* del cuerpo, como sucede en las radioscopías y radiografías, sino *desde el interior* del cuerpo. Y se idearon los instrumentos medidores necesarios. Ya se podría hacer realidad el pensamiento profético del gran fisiólogo Claudio Bernard, cuando decía: «Sabremos fisiología cuando podamos seguir paso a paso un átomo de carbono o de azufre, hacer su historia y relatar su

viaje en el *cuerpo de un perro, desde su ingreso, hasta su salida.*»

En relación con el cuerpo humano, las sustancias radiactivas pueden tener una triple acción.

- 1.º Pueden servir como auxiliares muy útiles para estudiar fases de procesos fisiológicos, difícilmente observables directamente por otros métodos clásicos.
- 2.º En igual forma, ayudan a establecer un diagnóstico.
- 3.º Por acción directa modificadora del estado de tejidos y órganos, pueden ejercer una acción curativa. Son aquí los verdaderos radiofármacos.



## POSOLOGIA

Pero la radiactividad (ya se sabía por los rayos X) es una cualidad que puede comportarse como arma de dos filos. Habría que estudiar cómo se utilizaría el bueno y cómo se eliminaría el malo. Había que ensayarlas y, para ello, administrarlas. ¿Cómo? ¿En qué forma farmacéutica? ¿A qué dosis y ritmo?

¡Dosificar! No es tan fácil. No se trata de *pesar*, sino de *medir*. Pero emiten electrones y fotones, radiaciones beta y gamma. Pronto se descubrieron varios dispositivos:

La cámara de Geiger Müller es un cilindro metálico que hace de cátodo. Un alambre interior central, coaxial, sirve de ánodo. En la cámara se dispone de una atmósfera de helio o argón, con algo de alcohol o isobutanol. Se conecta a un alto voltaje. Si en estas condiciones actúa sobre el contenido una radiación, se forman por la acción de las partículas radiactivas pares iónicos que, bajo la influencia de la alta tensión (p. ej., 1.800 voltios) se precipitan a sus respectivos electrodos, con los que chocan. Estos choques o «impulsos» son recibidos por un amplificador y se registran en un contador. Se tienen en cuenta el número de impulsos por unidad de tiempo. Un impulso por segundo constituye la unidad elemental de medida llamada Becquerel (Bq). La unidad práctica es el Curio (Ci), igual a  $3,7 \times 10^{10}$ , es decir, 37.000 millones por segundo. Se emplean unidades submúltiples: el mCi (milicurio) y el  $\mu$ Ci (microcurio).

Los aparatos de «centelleo» son más prácticos y completos porque registran también las radiaciones gamma. En ellos se hacen incidir éstas sobre unos cuerpos llamados «fósforos», que pueden ser sólidos, como el ioduro sódico, o líquidos (p. ej., con difeniloxazol y compuestos suyos, disueltos en tolueno). El fundamento es análogo: registrar el número de impulsos por unidad de tiempo.

Existen también otros dispositivos de uso análogo, como la «cámara de ionización», y el «contador proporcional».

El radiofármaco es una sustancia *medicamentosa*, esto es, bioactiva, que introducida en el organismo ayuda a establecer un diagnóstico o a ejercer una acción curativa, pero que, con el fin de poder observar continuamente el proceso de su acción en el organismo, lleva incorporado un elemento radiactivo que recibe el nombre de *marcador*. Mediante los aparatos de registro mencionados, pueden observarse desde el exterior las circunstancias del órgano en el que se deposita el radiofármaco, que actúa así como un aparato de rayos X colocado en el órgano que se estudia. Conviene recordar que las partículas *alfa* no tienen valor alguno para estas observaciones, porque quedan frenadas a menos de medio milímetro de espesor del tejido. Las *beta*, que al aire libre no se extinguen sino hasta unos tres metros, pueden atravesar tan sólo un milímetro de tejido. En cuanto a las *gamma*, se manifiestan incluso a través de treinta centímetros del tejido.

Varias son las causas que se consideran cuando se elige un radiofármaco, que guardan relación con cada caso particular; principalmente, la *semivida* del radiactivo incorporado y su energía.

La *semivida* indica el tiempo que transcurre desde que se hace su valoración hasta que pierde la mitad de su valor. Esto orienta en la selección, porque permite elegir, de acuerdo con el tiempo que haya de durar la observación. La «semivida» se calcula conociendo la «constante de semidesintegración»  $\lambda$  (lambda), que es el tanto por ciento de sustancia desintegrada por unidad de tiempo. Esta constante se conoce ya para todos los radiactivos corrientes y figura en la bibliografía de esta materia. La fórmula para la «semivida»  $t_{1/2}$  es:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda}$$

Igualmente hay que considerar la *energía de la radiación*, que completa, con la «semivida», el criterio que seguir en la elección correcta del radiofármaco. Tiene como unidad de medida el electrovoltio (eV), que es la energía de un electrón cuando se acelera con un potencial de un voltio, igual a  $3,8 \times 10^{-14}$  cal/g =  $1,6 \times 10^{-16}$  ergios. Un MeV (mega-electrón-voltio) es así un millón de electrones-voltio:  $1\text{MeV} = 10^6$  electrones-voltio.

Ejemplos:

	Semivida	MeV
Co-60 ... ..	5,27 años	0,31
Co-58 ... ..	70 días	0,47
Co-57 ... ..	270 días	muy débil
I-125 ... ..	60 días	0,027
I-131 ... ..	8 días	0,608

Como ejemplo de dos casos extremos citaremos que, mientras el Co-60 tiene una «semivida» de unos cinco años, y 0,30 megaelectrovoltios de intensidad, el I-131 tiene sólo ocho días de «semivida» y doble cantidad de energía.

## INVESTIGACIONES PREVIAS

Las mejores contribuciones a la aplicación de los isótopos radiactivos en Medicina se derivan de *investigaciones biológicas previas*, aplicables al diagnóstico. Prácticamente han sido estudiados todos los aspectos del metabolismo intermediario, con resultados de gran utilidad clínica. Por ejemplo, el estudio del metabolismo del agua y sus fluctuaciones en el cuerpo, como consecuencia de distintos estados patológicos, no serían fácilmente observables si no se utilizara agua isotópica; por ser el tritio más fácilmente detectable y medible que el deuterio, se emplea agua enriquecida con él.

Mediante el uso de I-131 se demostró que las proteínas del fluido ascítico se encontraban en equilibrio con las proteínas del plasma en enfermos con carcinomas o con cirrosis.

Otro ejemplo ofreció Prentice, en sus investigaciones sobre la formación de ascitis, demostró que la acumulación del fluido no es estática, sino que había un considerable y rápido intercambio de agua entre el fluido ascítico y el plasma sanguíneo.

En los casos de nefrosis se vio que la hipoproteinemia era debida, no sólo a la pérdida por albuminuria, sino al aumento catabólico de la albúmina.

Otro ejemplo, lo tenemos con las medidas del anhídrido carbónico expulsado en la espiración respiratoria, usando C-14, con lo que queda marcado un cierto porcentaje de CO<sub>2</sub> en forma <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>, fácilmente mensurable por radiometría.

Otros métodos para aumentar por contraste una mejor localización de elementos o moléculas, es el uso de As-72 y As-74, que producen fotones gamma por colisión entre los positrones que emite y los electrones de las sustancias en que se fijan.

El P-32 ha sido usado para localizar tumores cerebrales. Pero, dado que es un emisor de gamma, la operación de medida ha de

realizarse directamente sobre cerebro al descubierto, lo cual supone una previa trepanación, no siempre aconsejable, salvo tener una alta seguridad sobre la situación efectiva del tumor.

Por separación bioquímica y análisis del tipo de radiación emitida se puede calcular la cantidad de cualquier elemento presente en un organismo vivo: así, por ejemplo, se demostró que la sangre contenía indicios de oro; igualmente la presencia de yodo en el tiroides, de sodio y potasio en los músculos y de cobalto, hierro y zinc, en distintos tejidos humanos. La sensibilidad de estos métodos es muy superior a la alcanzada con técnicas microquímicas, gracias al alto grado de perfección conseguida en el desarrollo y diseño de los aparatos de detección radiométrica.

Hevesy, en Dinamarca, fue el primero que marcó los eritrocitos de la sangre con fósforo radiactivo P-32 obtenido en un ciclotrón. El procedimiento consistió en incubar glóbulos rojos humanos en una disolución de fosfato sódico (que contenía el P-32) a 37° C durante una hora, y lavar estos hematíes varias veces con solución salina... Una suspensión de estos hematíes, ya marcados con el P-32, se inyecta en un paciente. Al cabo de un cierto tiempo se extrae una muestra de sangre y se calcula el número de eritrocitos midiendo la radiactividad y calculando el resultado en función de las diluciones practicadas. Posteriormente se sustituyó el P-32 por el Cr-51, que es más estable.

## DIAGNOSTICOS

### Circulatorio

Los ensayos fueron multiplicándose rápidamente y pronto se generalizaron técnicas que permitieron establecer diagnósticos en gran parte del campo de la Patología. Mencionaremos algunos ejemplos.

El hierro radiactivo ha tenido utilidad en las medidas cuantitativas de la síntesis hemoglobínica. Hay algunas interesantes discusiones sobre el movimiento del hierro dentro y fuera de varios compartimentos corporales, y se han realizado intentos para cuantificar estos procesos. Pollycove y Mortimer efectuaron un análisis matemático de las curvas del hierro radiactivo en el plasma y descubrieron un sistema de cinco compartimentos para el transporte «in vivo» y utilización del hierro. Llegaron a una estimación cuantitativa de la intensidad de síntesis de hemoglobina, utilizando las fórmulas derivadas de su modelo.

Se ha encontrado, también, que se puede obtener mucha información, si las medidas se realizan en varios lugares del cuerpo, al tiempo que se realizan los estudios sobre retorno del hierro del plasma. Se puede obtener una visión dinámica del movimiento del hierro en el cuerpo mediante mediciones en el hígado, bazo y sacro (para conocer el funcionamiento de la médula ósea). En ciertos problemas de anemia, el proceso básico de la enfermedad se puede descubrir investigando el hierro radiactivo. En el caso de un paciente con una anemia severa y gran bazo, es importante determinar si éste es un lugar de producción o destrucción de células rojas, y ello sólo puede conocerse utilizando marcadores.

En un paciente con mielofibrosis e hiperplasia eritroidea en el bazo, los estudios con Fe-59 pueden demostrar un paso rápido del hierro del plasma hacia el bazo, menos una pequeña cantidad que

va a la médula ósea. Habría entonces una pérdida *gradual* desde el bazo hacia la sangre circulante, hasta que todos los glóbulos formados en el bazo pasaran a la circulación.

Igualmente el Fe-59 impide la medida de la vida de los eritrocitos, al mismo tiempo que se realizan estudios sobre la producción de glóbulos rojos y hemoglobina. Después de una inyección intravenosa de F-59 en pacientes normales, de un 90 a un 100 por 100 del marcador, aparecerá en la sangre periférica, en los eritrocitos de nueva formación, al cabo de 7 a 10 días. Si se miden frecuentemente los eritrocitos ferrorradiados, durante un largo período de tiempo, la cantidad observada permanecerá constante durante 100 a 120 días. Entonces tendrá lugar un gradual decrecimiento en actividad, debido a la muerte de algunas de las células. Puesto que el Fe-59 de las células destruidas es reutilizado al cabo de un tiempo, la curva de actividad de los eritrocitos no continúa disminuyendo, sino que empieza a subir de nuevo, en tanto en cuanto el Fe-59 es absorbido por las nuevas células formadas. Mediante análisis matemático de esta caída, y subsecuente subida de la curva de radiactividad eritrocítica, Pollycove ha calculado la distribución de la vida completa de la población de glóbulos rojos en pacientes normales y ha obtenido resultados de acuerdo excelente con los logrados por otros métodos.

De esta forma, aunque inicialmente el hierro radiactivo fue utilizado estrictamente en investigación, se ha convertido en un elemento de gran valor clínico en hematología.

También se ha utilizado el Cr-51 en el estudio de la supervivencia de los glóbulos rojos. Dado que la pérdida de Cr-51 de los glóbulos rojos por elución es sólo de uno por ciento por día, se pueden realizar series de medidas de la radiactividad presente en ellos durante un largo período de tiempo, con el fin de estimar la tasa de desaparición de la sangre circulante. Es de notar que la forma de la curva así obtenida no es la misma que la obtenida por Ashby mediante el método de aglutinación diferencial, debido a la pérdida de radiactividad por elución. Sin embargo, si se realiza una corrección de esta pérdida, los resultados obtenidos son similares. Dado que mediante esta técnica los hematíes de todas las edades quedan marcados, no puede ser utilizada para medir la vida de las células formadas en el momento de realizar el estudio, tal y como se obtenía con el hierro radiactivo o con glicina marcada con C-14. En los últimos procedimientos, las células marcadas

son aproximadamente de la misma edad, y consecuentemente su vida puede ser calculada. Sin embargo, si comparamos las curvas de actividad del Cr-51 en pacientes normales y con distintos desórdenes hematológicos, puede determinarse aproximadamente quién presenta una supervivencia de glóbulos rojos acortada o normal.

Otra ventaja de la técnica de marcado de los glóbulos rojos con Cr-51 es que puede ser usada para determinar cuándo un decrecimiento de la vida de los hematíes es debido a un defecto propio en los mismos, o a un proceso hemolítico. Si marcamos los glóbulos rojos de un paciente, y estudiamos su supervivencia después de una inyección, en un recipiente normal, está claro que si hay una anormalidad básica de estas células, el tiempo de supervivencia se verá acortado. Sin embargo, si la disminución de vida es debido a un proceso, tal como el hiperesplenismo, el tiempo de supervivencia será normal. De una manera similar, los glóbulos rojos de un sujeto normal marcados con Cr-51 pueden ser inyectados en un paciente con anemia hemolítica y realizar el estudio de su supervivencia. De esta forma se puede descubrir qué es una anormalidad intrínseca en los hematíes o un proceso hemolítico no específico.

Spragne y Pateson estudiaron los tiempos de supervivencia de los glóbulos rojos en pacientes normales y en pacientes con hemoglobinopatías, utilizando eritrocitos marcados con Cr-51. En los individuos normales se encontró una vida media de 27 días, mientras que, en las células enfermas, los valores eran mucho más cortos. Esto es válido tanto mediante autotransformaciones como tratando muestras en recipientes con sangre normal. Strumia señaló que hay un postulado fundamental en estos estudios de supervivencia, que es suponer que la masa de eritrocitos, en dichos recipientes, se mantiene constante. Por tanto, habrá que hacer correcciones en los cálculos si esta masa aumenta o disminuye.

Jandl estudió el destino de los glóbulos rojos marcados con Cr-51 inyectados a pacientes con desórdenes hematológicos, utilizando una técnica de recuento «in vivo» en la superficie del cuerpo similar al empleado en el experimento con Fe-59. En los casos con anemia hemolítica, encontró de nuevo que la radiactividad desaparecía de la sangre más rápidamente que en los pacientes normales y se concentraba en el bazo, indicando así una destrucción esplénica de los glóbulos rojos.

Mollison ha sugerido que pueden existir dos procesos de elimi-



nación de células incompatibles de la corriente sanguínea: uno rápido, por el hígado, y otro lento, en un tiempo medio biológico de 20 minutos, por el bazo.

Miescher, de Suiza, en algunos estudios extremadamente precisos con células marcadas con Cr-51, encontró que en la edad normal de los eritrocitos la medula ósea es el lugar de destrucción más importante de los mismos, mientras que, en pacientes patológicos, la destrucción se realiza principalmente en el bazo y en el hígado.

El marcado con Cr-51 ha sido también usado para estudiar la viabilidad de transfusión de células sanguíneas, que han sido almacenadas durante variados períodos de tiempo, y bajo distintas condiciones. Las técnicas de transfusión quedan mejoradas en gran medida con estos estudios.

Podría observarse que, aunque el marcado de glóbulos rojos con Cr-51 provee una manera fácil de medir su volumen para el estudio de algunos de los procesos de su destrucción, no puede ser utilizado para medir su producción ni la síntesis de hemoglobina. El Fe-59 provee el único método satisfactorio para este propósito. Puesto que podemos obtener información sobre la producción de eritrocitos y síntesis de hemoglobina, así como su destrucción con Fe-59, se ha preferido su uso en la evaluación de pacientes con anemias inexplicadas. Los estudios con Fe-59 son más difíciles, pero nos dan una más completa información de la dinámica de los procesos patológicos.

Aunque este componente se fija rápida e irreversiblemente en las enzimas intracelulares, la actividad del P-32 en glóbulos rojos de sujetos normales decrece linealmente, como en los estudios de Ashby.

Más recientemente se ha utilizado el diisopropil-fluorofosfonato con P-32 (DFP-32) como agente marcador en el estudio de la supervivencia de los glóbulos rojos.

Los resultados obtenidos muestran que, con las cantidades usadas, el DFP-32 es una marca permanente y no acorta significativamente la vida de los eritrocitos. Debido a las ventajas adicionales del fácil marcado «in vivo» y la simplicidad de la medida de eritrocitos intactos, el método DFP-32 puede ser ahora el método de elección para el estudio de su supervivencia.

## Anemia perniciosa

En 1950, Chalet y colaboradores publicaron el primer informe sobre la síntesis de la vitamina B<sub>12</sub> que contenía el isótopo radiactivo Co-60. Este primer material tenía una baja actividad específica y las primeras pruebas de absorción de esta vitamina fueron dudosas debido a que grandes cantidades de vitamina B<sub>12</sub> no radiactiva fueron incluidas en la dosis de prueba. Dada la necesidad, como factor intrínseco, de la secreción de mucosa estomacal para la absorción de vitamina B<sub>12</sub> se predijo que, en pacientes con una verdadera anemia perniciosa, una prueba con dosis de vitamina B<sub>12</sub> radiactiva podría no ser absorbida, y evacuada. Heinle describió tal prueba en 1952 y al año siguiente Schilling introdujo una modificación en la que se midió en la orina la cantidad absorbida.

Glass midió, con un escintilómetro exterior «in vivo», en la zona del hígado, la radiactividad presente 10 días después de la ingestión de la dosis de B<sub>12</sub> marcada con Co-60. Encontró que individuos normales tenían una significativa actividad en su hígado, al mismo tiempo que pacientes con anemia perniciosa no presentaban ninguna.

Pollycove comparó estas tres pruebas en sujetos normales y en pacientes con anemia perniciosa, y encontró que existía un alto grado de correlación entre ellos.

Posteriormente, ha sido preparada vitamina B<sub>12</sub> marcada con Co-60 de muy alta actividad específica. Con ello es posible, ahora, medir la actividad del Co-60 en la sangre, como prueba de la absorción de B<sub>12</sub>.

Cada uno de estos cuatro ensayos tiene sus propios defensores, pero todos prueban, específicamente, la presencia o ausencia de un factor intrínseco. Pacientes con anemia perniciosa, pacientes con una mayor parte de sus estómagos eliminados u, ocasionalmente, pacientes con úlcera, han dado resultados anormales. La adición de un factor intrínseco a la dosis, puede convertir los resultados de las pruebas de pacientes con anemia perniciosa en normales. Los ensayos se pueden realizar aun si el paciente ha sido tratado y se encuentra en remisión. Una ventaja es que las pruebas pueden realizarse repetidamente en el mismo individuo, y de esta manera el mismo paciente puede servir para ensayar distintas preparaciones. El factor limitante en este caso sería la dosis de radiación suministrada, ya que la B<sub>12</sub> tiene aparentemente una vida

media biológica en el hígado de aproximadamente un año. Sin embargo, si los almacenes corporales de  $B_{12}$  están saturados para bloquear su depósito en el hígado, y la dosis de marcador contiene sólo 1 ó 2 microcurios de Co-60, la cantidad de radiación que cada individuo puede recibir, aun después de muchas pruebas, puede ser despreciable.

### **Paro cardíaco**

Pritchard, utilizando isótopos radiactivos, midió los paros cardíacos de una manera semejante a la técnica de dilución teñida de Hamilton. Con estos procedimientos, no es necesario ni el análisis de gas ni la cateterización cardíaca. Se inyecta una dosis de IHSA y, mediante el análisis de la curva obtenida del registrador con escintilómetro, que mide la actividad en la sangre arterial, se puede calcular la parada cardíaca. Posteriormente se encontró, por Huff y otros, que se podían obtener curvas exactamente similares, sin punción arterial, si se colocaba un escintilómetro sobre el pecho del paciente con el fin de registrar la actividad presente en la aorta. Los resultados de los valores de la parada cardíaca obtenidos por este método son muy similares a los obtenidos por el principio de Fick.

### **Circulación regional**

El sodio ha sido ampliamente usado en los estudios de la circulación humana para medir, tanto los tiempos de circulación, como una circulación correcta; pero se han encontrado muchos problemas en la interpretación de estos resultados. En un reciente informe, la cantidad de sodio radiactivo desaparecido, inyectado intradérmicamente, fue utilizado como un índice de flujo sanguíneo. La prueba se aplicó a una población de extremidades inferiores normales con fuertes problemas circulatorios periféricos, y dio el sorprendente resultado de que no existían diferencias en los coeficientes respecto a los pacientes que sufrían también de fallos cardíacos. Recientemente, Dobson y Warner han propuesto un método de inyección intravenosa e intersticial, y han probado la mayor sensibilidad del método mediante la medida de la circulación en las extremidades. Esto supone la inyección de sodio radiac-

tivo en una arteria y el seguimiento posterior de la limpieza de radiactividad de los tejidos alimentados por la misma.

## **Cerebro**

Varios isótopos son útiles en la localización de tumores cerebrales. Evidentemente, la barrera normal para la sangre (endotelio-cerebro) que previene la migración de ciertos iones desde el plasma al tejido cerebral, es interrumpida en la superficie por el rápido crecimiento de un tumor. Cuando un isótopo adecuado se inyecta intravenosamente, se produce un incremento de radiactividad en la superficie del tumor.

No existe un activo mecanismo de concentración, excepto una pequeña diferencia, y la concentración diferencial no podría nunca aproximarse a la del radio-yodo en el tejido tiroideo. Ordinariamente, las medidas sobre el tumor son 7 ó 10 veces las del resto del cráneo.

Uno de los primeros métodos utilizados para la localización de un neoplasma cerebral fue la inyección intravenosa de diiodofluoresceína con I-131 y su recuento, una vez fijado sobre el cráneo. También se ha utilizado yoduro sódico I-131. De los métodos utilizados para la localización gráfica de la actividad, el más adecuado es el escintiloscopio, con analizador de impulsos para aumentar el contraste. Los fotones emitidos por su radiación direccional se pueden localizar con precisión, gracias a colimadores de calibre muy fino. Los dos escintilómetros se colocan enfrentados a uno y otro lado de la cabeza del paciente.

## **Tiroides**

### *Sobre la glándula tiroidea*

Más de 13.000 informes se han escrito describiendo el uso de I-131 para el diagnóstico, como agente terapéutico o para la investigación.

Debido a la particular capacidad del tiroides para concentrar el yodo, el I-131 ha sido un excelente material *marcador* para el estudio de la fisiología del tiroides y, gracias a él, se ha obtenido mucha información. Se han propuesto más de 35 pruebas diferentes de radioyodo y cada una supone una representación más real de la función tiroidea.

El principal uso diagnóstico del I-131 ha sido medir el estado funcional del tiroides. En general, todas las pruebas están basadas en la avidéz de dicha glándula por el yoduro, y en el hecho de que el residuo no concentrado en el tiroides sea evacuado por la orina.

El sueco Skanse propuso la medida de la cantidad de yodo radiactivo que aparece en la orina en varios intervalos de tiempo después de su administración, y Keating y su grupo abogaron por medir la proporción de I-131 en la excreción urinaria siguiente a la ingestión de la dosis del marcador. Stanley y Astwood midieron la proporción de I-131 retenida por el tiroides.

Werner y sus colaboradores midieron el porcentaje de dosis administrada que se encontraba en el tiroides después de un intervalo de tiempo determinado.

Myant (en Inglaterra) y Berson (en USA) idearon un método para medir la cantidad de I-131 que del plasma pasa a ser retenido por el tiroides. Dado que esta es la única prueba independiente de la función renal, puede darnos una más acertada visión del tiroides y distinguir más claramente el paciente hipertiroideo del eutiroides.

Clark y colaboradores midieron la relación de conversión PBI (relación entre el PBI-131 y el I-131 total en el suero) y Silver midió la cantidad de I-131 circulante como yodo en la proteína base al cabo de 72 horas. Zjeve y Blanquet mejoraron el método clásico de precipitación de tricloro-acético utilizando resinas cambiadoras de iones, para las determinaciones de PBI-131. Se ha comprobado que este método es muy útil, rápido y fácil de realizar. Adams y Pueves han sugerido que la diferencia en el contenido de I-131 de tiroides, a las 9 y a las 24 horas después de la inyección intravenosa de la dosis de marcador, es de mayor significación que otras medidas simples sobre el tiroides.

Hamolky describió una prueba «in vitro» de la función tiroidea. Se incubaba una muestra de sangre dos horas con I-131 triiodotiroina, y se compara la actividad aún presente en las células lavadas con la actividad del plasma total. Frecuentemente, los pacientes con hipertiroidismo tienen hematíes destacadamente mayores que los pacientes eutiroides. Este trabajo es de gran interés, puesto que es el único método en que no se suministra el marcador al paciente, sino que se añade a la sangre, una vez extraída.

Las pruebas más sencillas y fáciles de realizar son las medidas tiroideas a las 6, 8 y 24 horas. La mayor dificultad está en que

existe cierto solapamiento en el intervalo de valores entre el hipo y el hipertiroidismo. Consecuentemente, en algunos casos, los resultados no tienen un valor claro para un diagnóstico. Mayor resolución de los estados funcionales se puede obtener mediante la realización de pruebas dobles. Por ejemplo, si la absorción de I-131 de un paciente está en una zona dudosa entre el eutiroidismo y el hipertiroidismo, la absorción de I-131 puede ser medida de nuevo después de una semana de medicación con tiroides desecado, tiroxina o triiodotiroxina. Habría un pequeño cambio en el I-131 absorbido en individuos hipertiroideos, pero el segundo ensayo mostraría una marcada caída en la retención en los pacientes que son verdaderamente eutiroides.

Similarmente, valores de retención de I-131 entre un 10 y un 20 por 100 pueden ser resueltos mediante una nueva prueba 24 horas después de la inyección de 4 ó 5 unidades de *hormona tirotrópica-estimuladora* (TSH). Los pacientes eutiroides o aquellos cuyo tiroides ha sido suprimido, por medicación tiroidea exógena, pueden mostrar un incremento en la segunda toma hasta niveles definitivamente eutiroides. Los pacientes con hipertiroidismo primario mostrarán una pequeña o nula respuesta al TSH.

Stanbury distingue el hipotiroidismo primario del secundario (o pituitario) administrando una serie de inyecciones de TSH y repitiendo después la prueba de retención de yodo. Individuos con un daño morfológico o con ausencia de tiroides, por supuesto, no responderán a las inyecciones, pero aquellos cuyo tiroides ha sido afectado secundariamente por alguna patología pituitaria, aún tienen la capacidad de respuesta al TSH y presentarán mayores absorciones al final de las series de inyecciones. Esta prueba tiene también su valor en la distinción entre estoma linfomatoso y bocio adenomatoso no tóxico. Pacientes con tiroiditis linfocítica no responderán, pero aquellos que tienen un bocio no tóxico presentarán un incremento en la segunda toma.

La radiación en el tiroides queda reducida 30 veces, cuando es utilizado I-132 en lugar de I-131, en niveles de dosis equivalentes. La radiación corporal queda reducida, como mínimo, entre 15 y 30. Yeall, Pearson y Hanley en Inglaterra, describieron métodos para la preparación de suero albuminoideo marcado con I-132 y lo han empleado en estudios del volumen de plasma, paro cardíaco y retorno de albúmina. Este isótopo es útil en estudios de período

corto de la función tiroidea, especialmente en la administración a mujeres y niños, debido a su dosis de muy baja radiación.

Hamilton y sus colaboradores fueron los primeros en publicar un estudio de extirpación de tumores tiroideos con I-131. Desde entonces ha aparecido una voluminosa bibliografía sobre el tratamiento de tumores con iodo radiactivo, como se verá posteriormente en la sección de terapéutica. Sólo un pequeño porcentaje de cánceres tiroideos pueden concentrar radioiodo. Esto es especialmente cierto si el tiroides está aún intacto. Evidentemente, existe una competición entre el tejido tiroideo normal y el tejido del tumor, y en esta competición el tiroides normal usualmente prevalece y captura la mayor parte del I-131. Sin embargo, ha habido algunos casos en los que una metástasis concentraba grandes cantidades de radio-iodo cuando el tiroides todavía existía. En estos pacientes, estudios realizados con marcador, antes de la operación, ayudaban a:

- 1) Establecer el diagnóstico; puesto que el funcionamiento del tejido tiroideo en una localización ectópica es, por definición, una malignidad.
- 2) Limitando el tipo de cirugía practicada, puesto que puede ser conocida la zona a la que se ha extendido.

Si el nódulo tiene menor actividad que el tejido tiroideo que le rodea, la probabilidad de malignidad es mucho mayor que si el nódulo concentra tanto o más actividad que el tejido tiroideo normal adyacente.

Los estudios con radioiodo, como marcador, pueden tener un valor para el diagnóstico de nódulos tiroideos solitarios. Auger, usando el principio de la cámara de «punto de alfiler», ha ideado un interesante dispositivo que fotografía el tiroides de un paciente después de la ingestión de la dosis de marcador I-131. Los clínicos pueden así hablar, tras una simple ojeada, de si el nódulo es «frío» o «caliente».

## **Hígado**

### *Riego sanguíneo del hígado*

Los isótopos radiactivos han contribuido eficazmente al estudio fisiológico y patológico del hígado. Debido a que las células del

hígado separan partículas coloidales de un cierto tamaño, de la corriente sanguínea, el declive de la curva de desaparición de estos coloides de la sangre, da una medida de la circulación en el hígado. Dobson ha demostrado que el flujo sanguíneo en el hígado puede ser determinado, con una gran precisión, mediante la medida de la desaparición de radiofosfato crómico coloidal de la corriente sanguínea. Este principio se ha aplicado clínicamente por muchos investigadores utilizando radiocoloides, especialmente fosfato crómico, albúminas termodesnaturalizadas y oro.

Con isótopos gamma-emisores y el uso de un escintilómetro adecuadamente emplazado, se han realizado experimentos para medir simultáneamente el coeficiente de retención en el hígado. Estas medidas de la circulación en conjunto, con el uso de bromosulfacina, y las pruebas de Rosa de Bengala, son de gran valor para la distinción de la insuficiencia parenquimal, de la insuficiencia circulatoria hepática. Taplin y Brown han descrito una prueba de la función hepática utilizando el marcador I-131 de Rosa de Bengala, la tinción es selectivamente eliminada desde la corriente sanguínea a las células poligonales del hígado y evacuados por la bilis. Rosa de Bengala se inyecta intravenosamente y las medidas se realizan exteriormente con contadores del aumento y caída de la radiactividad sobre el hígado. En individuos normales, la actividad en el hígado alcanza un máximo entre los 15 y 30 minutos y después cae gradualmente. En pacientes con hígado parenquimatoso, hay una disminución en la retención de radiactividad del hígado. En pacientes con obstrucción en los conductos biliares, sin deterioro acentuado en sí mismo de la función de las células del hígado, la retención es normal, pero el coeficiente de pérdida de la tinción es marcadamente inferior. En el presente las curvas son difícilmente evaluables, y no existe siempre una distinción entre las distintas patologías del hígado. Sin embargo, esta prueba llegará a alcanzar un gran valor clínico.

## **Páncreas**

En la insuficiencia pancreática, Stanley, Thänuser y Rutenberg fueron, entre otros, los primeros en la utilización de la absorción del I-131 como marcador e indicador. En 1955, Shingleton y colaboradores publicaron estudios sobre la absorción de proteínas. La



absorción de ambos componentes se ve realmente disminuida por enfermedades pancreáticas. Desde entonces, usando dicho fármaco, se han descubierto muchas pruebas de la función pancreática. También se ha medido el aumento radiactivo de la excreción fecal y el nivel de I-131 en la sangre.

Los individuos normales presentan un pico de actividad en su sangre entre las 3 y 4 horas. También pierden, por excreción, normalmente, menos del 5 por 100 de la trioleína marcada administrada, en sus evacuaciones a las 24 horas, mientras que los pacientes con úlceras o disturbios pancreáticos pierden, por excreción, del 20 al 80 por 100 de la actividad. Cuando ingirieron una pastilla radiactiva en forma de ácido oleico marcado con I-131, la excreción fecal y las curvas de actividad de la sangre fueron normales en pacientes con obstrucción pancreática. En pequeñas afecciones intestinales, tanto usando ácido oleico como trioleína, las excreciones fueron más elevadas. También se han utilizado, en estudios de la función pancreática, proteínas marcadas con I-131. Chin y colaboradores utilizaron caseína marcada con I-131, y estudiaron la excreción fecal de pacientes con el páncreas sano y enfermo. Determinaron que no más del 5 al 10 por 100 de la marca radiactiva era yodo inorgánico separado por la digestión intestinal de la proteína. La excreción fecal de I-131, durante un período de 72 horas, posterior a la inyección de la dosis marcadora, dio el mejor índice de función pancreática (los pacientes normales excretaron menos del 5 por 100 de la dosis administrada, mientras que aquellos que padecían insuficiencia pancreática excretaron por lo general más del 20 por 100). En 1958, Frecark publicó una evaluación de la prueba anterior, pero utilizando IHSA. También estudió los niveles de radiactividad en la sangre de sus pacientes y encontró que, en individuos normales, el pico de nivel de radiactividad era menor del 10 por 100 del de la dosis administrada. En los pacientes con insuficiencia pancreática era menos del 5 por 100. Los pacientes con quistes pancreáticos, pancreatitis aguda, o carcinoma del cuerpo y cola del páncreas, daban resultados normales. De los 22 casos de ictericia obstructiva, no pancreática, sólo uno tenía una prueba anormal. Sugirieron que con ictericia y una prueba anormal de absorción de IHSA era muy posible la existencia de carcinoma de cabeza de páncreas.

## **Función renal**

Winter y Taplin han publicado una nueva prueba de la función renal utilizando diódrasto de I-131 marcado. Se inyecta una pequeña cantidad y las medidas se realizan sobre cada riñón, utilizando dos equipos completos de escintilómetros registradores.

Las sustancias más utilizadas en la prueba de la función renal son productos iodados en los que el yodo normal se sustituye por yodo radiactivo. Podemos citar algunas de ellas, como son: Miokon, Neopax o Hipurán. El más frecuentemente empleado es el último: sal sódica del ácido orto-yodo-hipúrico, marcado con I-131 ó I-132, y que es separado de la sangre por el riñón.

El registro gráfico que se obtiene mediante este sistema se conoce bajo el nombre de *renograma*. En las curvas del mismo se distinguen tres zonas: la de llegada del marcador, la de flujo sanguíneo renal y la de drenaje.

Por medio del renograma se pueden estudiar la función renal, su flujo sanguíneo y diagnosticar enfermos de hipertensión, enfermos con nefropatías, carcinomas, pielonefritis, carcinomas pélvicos, etc. Es muy importante para estudiar el funcionamiento de riñones transplantados y su gran ventaja estriba en que es un procedimiento sencillo e inofensivo.

## **Gammagrafía renal**

La gammagrafía renal proporciona información sobre el tamaño, posición, configuración y funcionamiento de los riñones. En principio se emplearon compuestos iodados marcados con I-131, habiendo sido el de más aceptación el Hipurán, que se administra por vía intravenosa e intramuscular. Sin embargo, tuvo que desistirse de su utilización, debido a su rápida eliminación. En la actualidad, se usan preferentemente compuestos de mercurio, como son el Heohidrín Hg-197 y el Clormerodrín Hg-203, que permanecen más tiempo en el riñón y permiten obtener buenas gammagrafías.

Este estudio permite diagnosticar lesiones renales, riñones poli-  
quísticos, aplasias congénitas, insuficiencias renales, alteraciones vasculares, cálculos, etc.

## **Visión tórax-abdomen**

Existe otra prueba interesante que permite poder observar visualmente los estancamientos en el cuerpo humano. Se realiza un escrutinio del pecho o abdomen, poco después de una inyección intravenosa de albúmina marcada con I-131, y el diagrama o fotografía es después aumentado y superpuesto sobre una radiografía convencional del pecho o abdomen. Se ha dicho que esta técnica da una excelente diferenciación entre tumores sólidos en el mediastino o abdomen y grandes aneurismas aórticos y que evitan los peligros de un angiocardiógrama o aortograma. Es útil también para distinguir efusiones pericardiales y un corazón dilatado, puesto que el área oscurecida por la radioactividad en el escintograma será mucho más pequeña que el borde del corazón en rayos X cuando hay una acumulación de fluido pericardial.

## TERAPEUTICA

Además de la extraordinaria importancia que los radioisótopos tienen para el diagnóstico, no es menor la de sus aplicaciones terapéuticas.

Para dar una idea de la magnitud de los trabajos que vienen realizándose en las dos últimas décadas, será suficiente consignar que en el año 1968 se calculaba en 80.000 el número de especialistas en el uso de radionucleidos en Medicina; hoy se estima que, por lo menos, dicha cifra se ha triplicado. Las informaciones impresas (libros, tratados y comunicaciones amplias), superan las diez mil.

El primer material usado en estos tratamientos fueron sales naturales de radio dispuestas en finas agujas de oro y platino, que se insertaban en los tumores.

El radio natural es muy escaso y de altísimo precio, lo que determinó su sustitución por otros radioisótopos y, muy especialmente, por el Co-60.

Un pequeño cilindro de cobalto natural o de Co-59, bombardeado neutrónicamente en un reactor, posee una radiactividad muy superior a las existencias totales de radio en el mercado mundial. Una unidad de cobaltoterapia (Co-60) tiene una emisión radiactiva de varios miles de curios y exige un fuerte blindaje de plomo. Mientras el paciente permanece inmóvil, el haz es oscilante, enfocado hacia el tumor, con objeto de incidir menos tiempo sobre los tejidos sanos.

La radioterapia se divide en externa e interna. La primera comprende los procedimientos basados en utilizar fuentes encapsuladas, normalmente muy intensas y protegidas con fuertes blindajes

especiales. La radioterapia interna emplea la fuente en forma líquida o coloidal.

### **Radioterapia externa**

La radioterapia, también conocida como teleterapia, tiene por objeto la destrucción de tejidos anómalos o tumores malignos. Fundamentalmente utiliza dispositivos con Co-60, que suele llamarse «Bomba de Cobalto». El Co-60 resulta ser el isótopo más idóneo como fuente de radiación; su período de semidesintegración es de 5,2 años y emite rayos gamma de 1,17 y 1,33 MeV de energía. La fuente de Co-60 se aloja en un bloque (cabeza) de plomo, uranio y wolframio, que presenta una abertura o canal de irradiación, única vía por donde pueden escapar las radiaciones. Este haz se delimita mediante unos colimadores apropiados y se dirige hacia la zona del paciente que se desea tratar.

Es fundamental en la aplicación de este tipo de tratamiento el cálculo exacto de la dosis que se desea obtener en la zona por irradiar, que vendrá dada en función de la actividad de la fuente, de la distancia y de la situación de dicha zona en el organismo. Estos factores determinan la duración del tratamiento o exposición.

Los métodos de irradiación pueden ser de dos clases: fijos o móviles. Los primeros se utilizan para irradiar zonas poco profundas y no perfectamente delimitadas, mientras que los móviles encuentran aplicación en zonas profundas y bien delimitadas.

Se pueden tratar por este procedimiento, entre otros, los tumores localizados en el oído medio, senos maxilares, laringe, lengua, faringe, tiroides, pulmones, esófago, recto, riñón, vejiga, próstata, mamas y ovarios, si bien, en la mayoría de los casos, la teleterapia ha de ir acompañada de un tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico.

### **Radioterapia interna**

Irradiación por compuestos solubles.

Este procedimiento consiste en administrar al paciente una sustancia marcada que tenga la propiedad de fijarse en el órgano que se desea tratar y que participe en el metabolismo del mismo. Pese a las continuas investigaciones realizadas, esta técnica cuenta con

un número de aplicaciones bastante limitado. Entre las más experimentadas podemos mencionar:

### **Hipertiroidismo y cáncer tiroideo**

La dosis de yodo radiactivo se calcula proporcionalmente al peso del tiroides, la capacidad de retención de I-131, la edad del paciente y la severidad y urgencia en el control de la toxicidad. Probablemente la dosis adecuada es de 100 microcurios de I-131 absorbido por gramo de tejido tiroideo en 24 horas. Hay que tener en cuenta que la pesada de la glándula tiroidea no es exacta y que la distribución de radiactividad no es homogénea. La dosis correcta de I-131 es difícil de analizar y los resultados, a veces, son impredecibles.

En España se sigue prefiriendo la extirpación subtotal por cirugía y la radiactividad como complementaria. Pueden compararse los tratamientos realizados sobre grupos del mismo tamaño en USA y en UK. Los primeros utilizan dosis en función de la cantidad de radiación deseada, la vida media efectiva del marcador, la máxima radiación retenida en la glándula y el peso de la glándula, calculado mediante un escintograma. Los ingleses únicamente se atienen al tamaño de la glándula. El número de pacientes sanados fue prácticamente el mismo, al igual que la incidencia de mixedema post-tratamiento. El mixedema permanente es uno de los mayores peligros del tratamiento radiológico, frente al recurso quirúrgico. Sin embargo, se ha conseguido producirlo en ratas mediante el yodo radiactivo o en combinación con propiltiouracilo. Los estudios parecen demostrar que el riesgo es pequeño y, en breve tiempo, se conseguirá la seguridad.

En estudios realizados en Chicago por la Comisión de Energía Atómica se han hallado cinco casos de leucemia aguda después de 10 años de tratamiento con I-131 en una población de 65.000 pacientes hipertiroides. Este número es superior a la población general 1/20.000, pero está en la gama de posibles variaciones sobre la media. Será necesario el seguimiento durante más años para encontrar una respuesta a la posible incidencia del I-131 en los casos de leucemia.

Hay que tener en cuenta, además de estos peligros, el de una radiación accidental de las gónadas que podría producir mutaciones en la descendencia.

Werner ha propuesto, aunque el riesgo es despreciable pero po-

sible, que se aplique la cirugía a jóvenes pacientes. Se suele restringir el uso de I-131 a pacientes mayores de 40 años. Sin embargo, existen riesgos quirúrgicos de origen cardíaco o alérgico, que en jóvenes recomendarían el tratamiento radiológico, en lugar del quirúrgico. El I-131 está contraindicado en embarazos de más de tres meses, puesto que el tiroides del feto puede retener el I-131 a partir de la 12.<sup>a</sup> semana de vida intrauterina.

A la esperanza posterior a los primeros estudios para el tratamiento de tumores y carcinomas metastáticos del tiroides, siguió la conclusión de que sólo un pequeño porcentaje de carcinomas concentran la cantidad suficiente de I-131 para conseguir un beneficio significativo. El tratamiento básico del cáncer tiroideo es aún, o el quirúrgico, o el de la irradiación externa. Suele preferirse realizar un escrutinio («scan» de los angloparlantes) del cuerpo completo del paciente sospechoso, e intentar localizar metástasis distantes que no hayan sido descubiertas en los rutinarios exámenes con rayos X. Para este propósito se realiza un escrutinio con centelleo del cuerpo completo por el método Anger. La posibilidad de la existencia de tal metástasis es pequeña, pero existe, y el paciente puede sanar sin cirugía.

Los únicos cambios significativos debidos a dosis de I-132 quedan reducidos al sistema hemopoyético. Después de grandes dosis de I-131 para el tratamiento del cáncer tiroideo (100 a 300 mc. comparados con 5 y 15 para el hipertiroidismo), aparecen frecuentemente casos de anemia y leucopenia y algunos de pancitosemia. En sólo cuatro casos inspeccionados se ha presentado leucemia aguda.

### **Enfermedades cardíacas. I-131**

El radioiodo se ha utilizado en el tratamiento de anginas de pecho severas o fallos cardíacos congestivos, en los que la terapéutica habitual ha sido inútil. Es de esperar que mediante la reducción de las necesidades metabólicas del cuerpo, el trabajo cardíaco se reduzca, y su circulación coronaria y miocardio dañado, reencuentren el ritmo circulatorio requerido.

Pacientes cuyo estado cardíaco no se deterioraba rápidamente, fueron tratados 3 ó 4 veces semanales con 10 mc. de I-131. Dosis mayores tendían a producir una exacerbación en los síntomas cardíacos, probablemente debido a una efusión de la hormona tiroidea en la glándula dañada.

Este tipo de tratamiento de enfermedades cardíacas supone realmente un último esfuerzo para aliviar el estado del paciente; y en vista de los resultados publicados y del hecho de utilizarse como último recurso, tiene un cierto valor.

Desde 1939, el grupo del Laboratorio Domer emplea el P-32, durante 33 meses, en el tratamiento de la policitemia. El tiempo medio de supervivencia en pacientes tratados con P-32 es de 13,4 años frente a los 6,7 años de los pacientes tratados habitualmente. Este aumento es comparable con el que se obtuvo cuando se comenzó a tratar a los diabéticos con insulina y a los anémicos con preparados hepáticos.

La incidencia de la leucemia aguda en pacientes tratados con P-32 puede aumentar, pero no se registraron casos en las series de pacientes tratados en el Laboratorio Domer, ni en los tratados por Wasserman. De hecho, según la opinión del último, la incidencia de leucemia disminuye. La respuesta a esta cuestión, al igual que con el tratamiento con I-131, requerirá un cuidadoso seguimiento de los pacientes durante varios años.

El radiofósforo fue el primer radioisótopo utilizado terapéuticamente, en 1937, en el tratamiento de la leucemia. Pronto se vio que su eficacia frente a la leucemia aguda era de poco valor, pero que tenía éxito en el tratamiento de leucemias crónicas, especialmente en las de origen linfático. Cierta grupo de pacientes con leucemia crónica tratados con P-32 tenían una supervivencia de 5,4 años y los de leucemia mielogénica crónica de 3,2 años. El aumento en estos últimos es probablemente poco significativo, pero la mejora en los leucémicos linfáticos ha sido estadísticamente probada como válida.

El tratamiento con P-32 ha tenido éxito también en algunos casos de foliculo linfoblastoma gigante y ocasionalmente en mielomas múltiples y linfosarcomas.

### **Enfermedades neoplásicas. Coloides y otras formas especiales de radioisótopos**

Los coloides radiactivos han alcanzado importancia en el tratamiento de tumores malignos. Existen tres formas principales de uso de estas suspensiones: Inyección intravenosa, inyección directa en el tumor e inyección en las cavidades peritoneal, pleural y pericardial.



En 1941, se empezó a utilizar, en Berkeley (California) el fosfato crómico coloidal intravenosamente en el tratamiento de leucemia, tumores hepáticos, síndrome de Hodgkin, policitemia y algunos tipos de linfosarcoma intersticial. Posteriormente, Gofman utilizó con los mismos fines radiocoloides de ytrio, zirconio y columbio. Estos estudios no demostraron una clara superioridad sobre el P-32 en forma de solución de fosfato sódico.

Más tarde, Hahn, utilizó oro coloidal intravenoso en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Los resultados fueron equivalentes a los de la utilización del P-32, pero en la leucemia mielo-génica crónica no demostraron ninguna ventaja e incluso, en la leucemia crónica, linfática y linfomas, se consideró desventajoso. Müller, en Suiza, inyectó, por primera vez, suspensiones coloidales radiactivas intraperitonealmente para el tratamiento de la efusión maligna. Primeramente utilizó Zn radiactivo hasta que se demostró que el Au era más adecuado. Existe un consenso generalizado de que las inyecciones intracavitarias de Au radiactivo tienen un lugar importante en el tratamiento de las efusiones malignas. Las dosis oscilan entre 50 y 250 mc.

Se ha demostrado que las efusiones malignas desaparecen en un 50-75 por 100 o, al menos, la acumulación del fluido disminuye notablemente. No existe evidencia de un aumento de vida, pero la hace más llevadera al paciente. Cuando se inyecta en el espacio pleural y peritoneal, el material es absorbido por la superficie y posteriormente transportado a las regiones linfáticas. Normalmente muy poca radiactividad pasa a la sangre y los trastornos por esa causa prácticamente no existen. La acción del Au radiactivo produce una disminución del fluido ascítico y pleural en los tumores, pero no se conoce bien el mecanismo.

Al mismo tiempo Müller dio a conocer la aplicación intraperitoneal de oro radiactivo en suspensión, entre todos los casos de cáncer ováricos, y esta práctica se ha extendido. En una operación de extirpación de tumores ováricos, un tumor microscópico tiende a desprenderse especialmente si se rompe un carcinoma ovárico cístico y el oro radiactivo puede destruir estas células. Los resultados obtenidos por inyección de oro radiactivo en la cavidad, antes de la operación, demuestran un «verdadero progreso» en el tratamiento de cáncer de ovarios. Se ha utilizado también la administración intersticial de oro radiactivo o fosfato crómico como tumoricidas, dado que se distribuyen uniformemente en la masa tumoral.

Sin embargo, es difícil saber si el material no se deposita en tejidos adyacentes, lo que podría producir serias complicaciones.

La terapéutica intersticial con oro radiactivo se ha usado principalmente en el tratamiento de carcinomas prostáticos, que debido a su invasión muy localizada, no son operables por no haberse extendido suficientemente.

Jaffey Rusche y Chevalier y Burg han utilizado también el fosfato crómico coloidal en las infiltraciones intersticiales de masas tumorales y para su implantación en la cavidad peritoneal con efusiones malignas. Las ventajas sobre el Au radiactivo son:

- a) Al ser un emisor beta, el manejo personal es más sencillo.
- b) Tiene una mayor vida-media, y por tanto menor actividad durante el trayecto.

Sin embargo muchos prefieren el radioyodo, puesto que al ser un emisor gamma, la actividad se distribuye más uniformemente.

También se ha intentado el uso de Au radiactivo en el tratamiento de carcinomas cervicales mediante inyecciones paramétricas. El propósito es irradiar la región de los nódulos linfáticos. Después de 2 ó 3 semanas han sido tratados con radio y/o operados. Los resultados prueban un aumento de la vida del paciente en los casos de carcinomas de grados I y II.

El problema de la irradiación de los linfáticos pélvicos, fue estudiado por Himan, quien encontró que elevadas dosis de Au radiactivo en el espacio presacro pasaban posteriormente a los nódulos linfáticos retroperitoneales. Los pequeños depósitos eran, sin embargo, transportados sólo a los nódulos ilíacos. Estos estudios aún se realizan más eficazmente con soluciones de plata radiactiva, pero que, por su dificultad de preparación y manejo, necesitan técnicas especiales.

Varios isótopos radiactivos se han usado en la terapéutica de cánceres de vejiga que no se pudieron tratar adecuadamente mediante la cirugía. El Na-24, Br-82 o el Co-60 se instalan en la vejiga en forma de un fluido contenido en un balón. Más recientemente se han probado el Co-60 y el Ta-182 mediante alambres, agujas o perlas, mejorando la implantación de radio para el cáncer de vejiga. Además del uso del Co-60 como fuente teleterapéutica, ha aumentado su valor clínico, debido a su facilidad para presentarlo en distintas formas, como esferas, cilindros, agujas, etc., que proporcionan más radiación que el antiguo radio.

Otro isótopo de interés intersticial es el Y-90, emisor beta puro. No se utiliza actualmente, aunque se espera encontrarle buenas aplicaciones. Se le ha utilizado mediante instrumental adecuado en el tratamiento de hemorragias uterinas en la menopausia.

Un uso interesante del Y-90 y del Au-198 es la destrucción o inhibición de la glándula pituitaria en el tratamiento de cáncer metastásico avanzado, debido a su radiación beta, muy localizada, y a la mayor dosis que se puede suministrar.

## OBTENCION DE RADIOFARMACOS

Los radiofármacos están constituidos por sustancias caracterizadas como fármacos habituales, pero en cuyas moléculas se ha sustituido un determinado elemento por un radioisótopo que actúa como *marcador* (en un diagnóstico) o como agente terapéutico (en un tratamiento curativo). Normalmente, el comportamiento químico y biológico es idéntico al del fármaco ordinario, aunque, por supuesto, en la preparación y manejo de éste es necesario adoptar una serie de precauciones muy severas, ya que puede constituir un grave peligro para los manipuladores.

Cuando el radionúclido tiene el mismo número atómico que alguno de los elementos del medicamento, se denomina *marcado isotópico*. Por ejemplo, al *o*-iodohipurato sódico, se le sustituye parte del iodo-127, por iodo-125. En el marcado *no isotópico*, el radionúclido incorporado no tiene nada que ver *químicamente* con el resto del medicamento. Así, en una seroalbúmina con tecnecio-99, cuyo fin es enlazar el radiactivo con la proteína hemática, para que permanezca el radioisótopo en el torrente circulatorio durante el tiempo necesario para la exploración clínica.

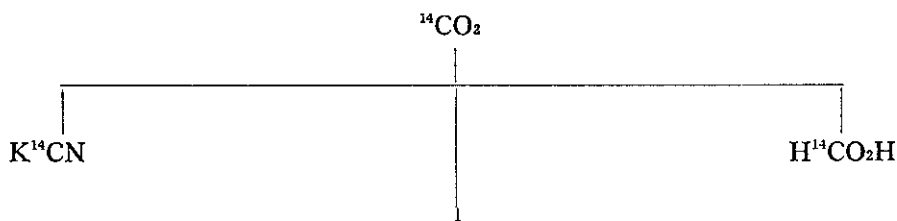
El elemento marcador radioisotópico deberá tener una *posición estable* en la molécula del *fármaco base*, de modo que no se desprenda fácilmente de ésta, ni en la fase de fabricación, ni en la de conservación, ni durante su empleo clínico o biológico. La única modificación que experimente deberá ser la que se derive de su desintegración radiactiva.

En la preparación de radiofármacos se utilizan métodos químicos o biológicos según convenga en cada caso.

En general la síntesis química permite una mejor inspección de las distintas fases, hasta llegar al producto final, óptimo. El método químico es preferible al biológico porque permite los más altos grados de pureza. Pero tiene, sin embargo, sus limitaciones, cuando han de obtenerse moléculas de gran complejidad, como son algunos estereoisómeros puros.

### Ejemplos de algunos procesos de síntesis de radiofármacos

El C-14, el I-131, el P-32 y el S-35 son, entre otros isótopos, elementos marcadores muy frecuentemente utilizados; por ello, incluimos a continuación esquemas de radiosíntesis referidos a los mismos. Por su gran interés y simplificación, seguimos los esquemas de la Dra. Dario V. Rebollo, prestigio internacional de nuestra radiofarmacología.



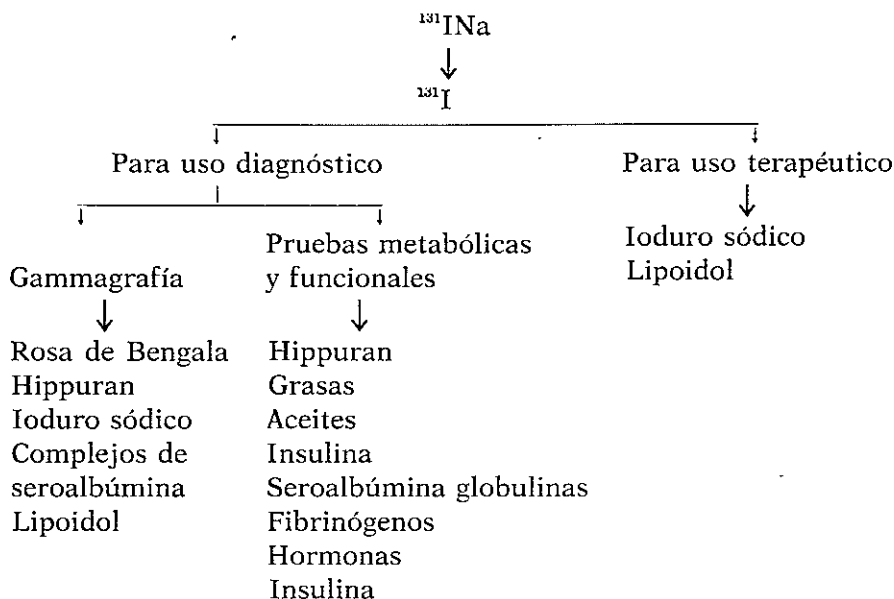
#### 1. Compuestos para síntesis biológica y médica

Por ejemplo:

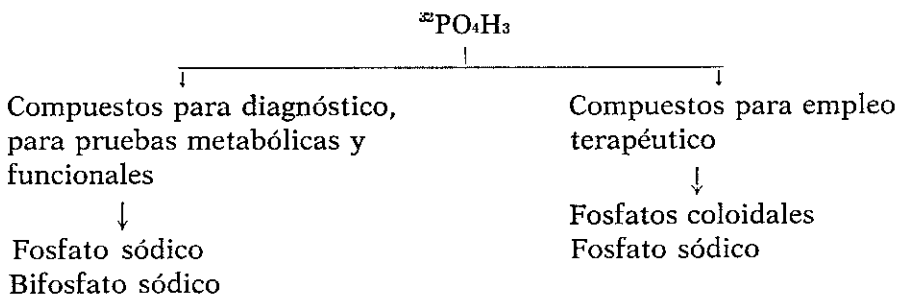
Aminoácidos  
Proteínas  
Hormonas  
Hidratos de carbono  
Grasas

Estos procesos de obtención de compuestos marcados con C-14 tienen en Medicina un interés progresivo, especialmente en investigación básica. El anhídrido carbónico y el carbonato de bario son los compuestos inorgánicos más frecuentes como base de partida.

## 2. Proceso sintético de compuestos de I-131

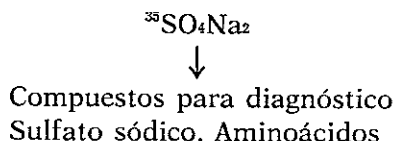


## 3. Proceso sintético de radiofármacos con P-32



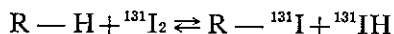
Los compuestos básicos más frecuentes para la obtención de radioisótopos marcados con P-32 son el ácido fosfórico y el bifosfato sódico.

#### 4. Proceso sintético de radiofármacos con S-35



Además del sulfato sódico puede utilizarse como compuesto básico el ácido sulfúrico marcado con S-35.

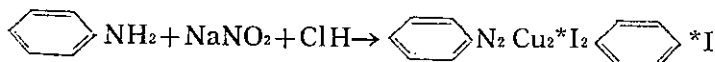
La naturaleza del radiofármaco, y del isótopo específico que quiera usarse como marcador, condiciona la vía del proceso de preparación. Así, en la obtención de los radioisótopos iodados, la inclusión de I-131 puede hacerse por reacción de sustitución:



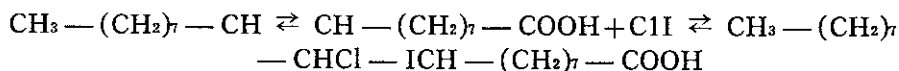
Esta reacción requiere que el yodo esté en una combinación en la cual aparezca con carácter básico, para que pueda servir en una iodación directa. Esta línea tiene especial interés en el caso de moléculas proteínicas al ser menores los procesos de degradación; a veces se emplea el ClI como iodurante más energético.

— Síntesis de Sandmeyer:

Consiste en el acoplamiento de un halógeno en un núcleo benzenico.

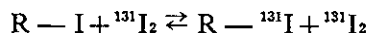


#### 5. Síntesis por doble enlace



La existencia de un grupo sin saturar facilita el enlace de un radionucleido. Este proceso se emplea con gran frecuencia para marcar con yodo radiactivo; el uso de ClI proporciona mayor estabilidad que usando I<sub>2</sub>.

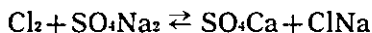
## 6. Proceso por intercambio isotópico



Este es un método sencillo y breve que no precisa los complejos necesarios en la síntesis de sustancias de mayor complejidad. Es de gran interés su empleo en Medicina, dado lo fácil de disponer de I-131 muy puro y de alta actividad. No obstante, este procedimiento no puede aplicarse a todos los radioisótopos, ni para la obtención de cualquier radiofármaco.

Dentro de los procesos de intercambio isotópico hay que diferenciar el que tengan lugar en una fase homogénea, heterogénea o mixta, así como que el intercambio se verifique de forma iónica, electrónica o de radicales. Por ejemplo.

- 1) Intercambio homogéneo:



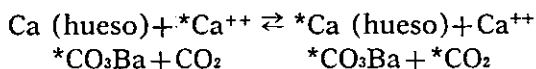
- 2) Tipo de intercambio por transferencia electrónica.



- 3)  $R - I + *I_2 \rightleftharpoons R - *I + I_2$

(\*) Elemento isótopo marcador.

- 4) Intercambio heterogéneo de iones:

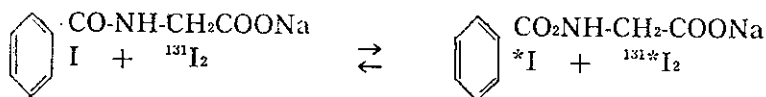


La existencia de catalizadores o, simplemente, el cambio de pH, pueden ser factores determinantes de que se origine el intercambio iónico. Por el método que acabamos de indicar se obtienen productos de gran riqueza (hasta del 99 por 100).

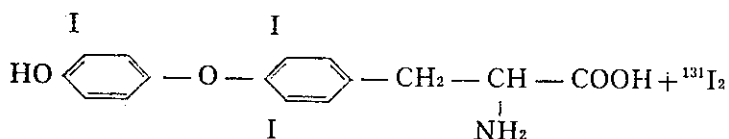
Otros factores tienen influencia decisiva en los procesos de síntesis. En el caso de iodo, la longitud de onda de una fuente luminosa, el carácter de los disolventes, la temperatura, el pH, etc., aumentan el rendimiento hasta alcanzar valores próximos al 100



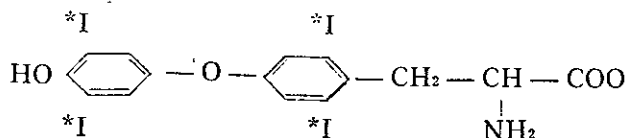
por 100. Por ejemplo, mediante la técnica mencionada, puede obtenerse Hippuran I-131.



Otro caso semejante es el de la obtención de L-triiodotironina con I-131.



triiodotironina



En este proceso es necesario purificar el compuesto obtenido mediante la eliminación de  ${}^{131}\text{I}$  residual y de la tiroxina.

La preparación de compuestos radioisótopos, a través de procesos biológicos, suele ser consecuencia de la complejidad de reacciones químicas que serían necesarias para lograr el mismo radiofármaco. La elección del método no es optativa, sino obligada, cuando se pretende obtener compuestos estereoisómeros puros.

El método biosintético es de gran rendimiento cuando el marcado isotópico tiene como base enzimas puras de gran especificidad. Pero, las técnicas empleadas, son tan variadas, que no resulta fácil clasificarlas.

Los materiales más empleados como base, son: bacterias, levaduras, mohos, plantas, tejidos, enzimas puras, etc., sobre ellos se incorpora el preparado radiactivo de distintos modos, alguno de los cuales señalamos a continuación:

- 1) En forma gaseosa: por ejemplo, efectuando el cultivo en atmósfera carbónica con  $\text{CO}_2$  marcado ( ${}^{14}\text{CO}_2$ ).

- 2) Como sustrato orgánico, ya marcado, del desarrollo de un cultivo: por ejemplo, para la obtención de neomicina, sobre D-glucosa con C-14.

La biosíntesis depende del organismo y del isótopo: así, cuando utilizamos C-14, el crecimiento se ve afectado por la radiación a partir de 1 mCi/g, si sobre el sustrato se hace crecer una planta; pero hay especies de algas que resisten niveles radiactivos entre 20 y 40 mCi/g; en agua con tritio resistente hasta 200 Ci/g.

Un determinado proceso de cultivo debe rechazarse cuando es incapaz de proporcionarnos el grado de marcado requerido como consecuencia de producirse inhibiciones debidas a la propia radiactividad.

Aun dadas las dificultades inherentes al empleo del método biosintético, se obtienen por este procedimiento numerosos compuestos, como aminoácidos, proteínas, ácidos grasos, hidratos de carbono, antibióticos, vitaminas, etc.

Existen limitaciones e inconvenientes, o también ventajas, en utilizar unos u otros métodos; lo que obliga a optar preferentemente por el más idóneo. Como ejemplo podemos comparar alguna de estas ventajas e inconvenientes:

## **Ventajas**

*Del método quimicosintético:*

- 1) Mejor control de producción.
- 2) Mayor rendimiento.
- 3) Perfecta ubicación del isótopo en la molécula.
- 4) Grado de pureza más elevado.
- 5) Más fácil purificación del compuesto obtenido.

*Del método biológico:*

- 1) Posibilidad de obtención de compuestos marcados, muy complejos molecularmente.
- 2) Más alta selectividad cuando se utilizan enzimas purificadas (de alta pureza).
- 3) Casos de marcado múltiple de gran actividad específica.
- 4) Posibilidad de obtención de ciertos estereoisómeros.

## **Inconvenientes**

*Del método quimicosintético:*

- 1) Dificil obtención de algunas moléculas complejas.
- 2) Dificil obtención de algunos estereoisómeros.

*Del método biosintético:*

- 1) Baja seguridad sobre el punto de enlace del isótopo.
- 2) Dificultad de purificación y preparación del compuesto requerido a partir de las complejas sustancias obtenidas.

## INSPECCION Y ENSAYOS

Como todos los medicamentos, también los radiofármacos deben someterse a los ensayos habituales de identificación y pureza química, esterilidad, isotonía, ausencia de pirógenos, etc. Basta, para ello, seguir las normas generales de los demás medicamentos, como se especifican principalmente en las Farmacopeas.

Por su carácter radiactivo, que determina una continua desintegración, habrá que realizar ensayos específicos en un doble aspecto:

### 1. Pureza radioisotópica

También conocida como pureza radiofísica, radiactiva y, mejor, radionuclídica.

En un compuesto radionuclídico pueden aparecer, y de hecho aparecen, contaminaciones derivadas de causas diferentes: de las condiciones en las que se ha practicado la irradiación, de las impurezas del material primario, de los azares producidos en el proceso y de la ineficaz purificación final.

Para investigar la pureza, el primer medio de que disponemos es el de la discriminación espectrométrica de la radiación gamma. Tiene sus limitaciones cuando hay un enmascaramiento de espectro continuo de bromo, de radiación  $\beta$  de picos de baja energía, o la existencia de picos espectrales próximos para cantidades de baja proporción del contaminante.

Cuando el compuesto esencial y sus contaminantes tienen períodos de desintegración bastante diferentes, pueden discriminarse estos últimos buscando medidas en períodos determinados. La medida espectrométrica  $\beta$  sólo es válida cuando las distintas energías de dichas partículas están muy diferenciadas.

Otros métodos de detección de contaminantes pueden ser, por ejemplo, el uso de microanálisis, cromatografía (papel, columna,

película), electroforesis, espectrometría de infrarrojos o ultravioletas y, en general, el empleo de varios de ellos para alcanzar un grado de precisión y certidumbre compatible con la delicadeza de su empleo, especialmente cuando aquél tiene por objetivo su uso en Medicina.

## 2. Pureza radioquímica

La pureza radioquímica que podemos considerar pertenece a tres tipos:

a) Impurezas debidas a la presencia de *diferentes estructuras químicas*; por ejemplo, los fosfatos con P-32 pueden ir acompañados de pirofosfatos o polifosfatos diversos.

b) Impurezas consistentes en la *mezcla de compuestos base* con diferente «enlace estructural» del radioisótopo; así, en la L-tiroxina, el I-131 puede ocupar posiciones 3,3', 5,5', con el resultado de diferentes formas radioquímicas. Esta contaminación puede advertirse midiendo el grado de inestabilidad de cada una, entre las reacciones de degradación.

c) En los compuestos con actividad óptica, es la presencia conjunta de *formas dextro y levógiras*. Dado que en organismos vivos sólo se usa la forma L, esta contaminación es importante. Su determinación suele hacerse mediante la adición de enzimas de gran pureza, que dejan libre la fracción D, eliminando la L.

Distintos son los factores que pueden dar lugar a las contaminaciones citadas; entre ellas, sobresalen las consecuencias de un almacenamiento incorrecto o la misma autodegradación por autólisis, que es debida a la energía radiante propia.

*Señores Académicos:*

En la exposición, que quiero dar por terminada, está bien lejos de mi ánimo dar una lección sobre Radiofarmacia. Pero no me ha parecido tampoco fuera de lugar, aprovechar el momento de cumplir con el protocolo oficial de mi presentación, meditando junto con vosotros, siquiera muy sumariamente, dos principales puntos de interés que relacionan la radioquímica con la Farmacia.

Constituyen los radiofármacos unos medicamentos que, por su preparación, manejo y aplicación, huyen del clásico ámbito de la oficina de farmacia para entrar directamente en el hospitalario y clínico. Pero no por eso pueden quedar excluidos de la atención y trabajo del farmacéutico. En la última reunión de la FIP (Federación Internacional de Farmacia) se acaba de afirmar, una vez más, que el farmacéutico es el único técnico del medicamento. Y ahora es que, por instantes, se va estrechando más la colaboración hospitalaria farmacéutico-médico, se hace necesario conceder más atención a que los radiofármacos sigan las rutas de los demás medicamentos. No hay razón alguna que no justifique la intervención del farmacéutico, principalmente hospitalario, desde su preparación hasta su dispensación inmediata hacia el enfermo. Tanto los procesos físico-químicos de su obtención, los de su análisis e inspección periódica, como, sobre todo, los de su adaptación técnico-galénica a las variadas formas farmacéuticas de administración, caen de lleno en el campo de la Tecnología y Farmacia Galénica.

Como claramente expone el Dr. W. A. Little, Jefe de la Farmacia de la Clínica de Liverpool: «Si la provisión de los medicamentos es misión del farmacéutico, hay que concluir que la radiofarmacia se relaciona con la medicina nuclear, de la misma forma que la farmacia tradicional se relaciona con la medicina ordinaria».

Os renuevo mi gratitud por mi admisión, junto con el deseo de no haberos cansado con mis comentarios sobre un tema que, según creo, es la primera vez que se trata, al menos solemnemente, en esta Casa.

Muchas gracias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Radiological Research and Radiotherapy. Symposium O. I. E. A., Viena (1976).
2. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutic. *Radionuclides in Pharmacology*. Vols. I y II, Ed. Pérgamo. London (1971).
3. Atomindex. An International Abstracting Service Atomic Energy Commission Viena (1981) (1982).
4. *Pharmacology and Therapeutic*. Vol. 11, Parts 4 y 5. Autores vol. 12, Parts 1, 2 y 3.
5. *Pharmacology and Therapeutic*. Vol. 12, Parts 5, 6 y 7. Autores vol. 12, Parts 1, 2 y 3.
6. *Pharmacology and Therapeutic*. Vol. 13, Parts 4 y 5. Autores vol. 13, Parts 1, 2 y 3.
7. BARENSEN, G. W.: «Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer», *Curr. Topics Radiat. Res.*, 6 (1968), 295.
8. BROERSE, J. J., y BARENSEN, G. W.: «Relative biological effectiveness of fast neutrons for effects on normal tissues», *Curr Topics Radiat. Res. Q*, 8 (1973), 305.
9. BARENSEN, G. W., y BROERSE, J. J.: «Differences in radiosensitivity of cells from various types of experimental tumors in relation to the RBE of 15 eV neutrons», *Int. J. Radiat Oncology* (in press, 1977).
10. BARENSEN, G. W.: «Characteristics of tumour responses to different radiations and the relative biological effectiveness of fast neutrons», *Eur. J. Cancer*, 10 (1974), 269.
11. HERMENS, A. F., y BARENSEN, G. W.: «Changes of cell proliferation characteristics in a rat rhabdomyosarcoma before and after X-irradiation», *Eur. J. Cancer*, 5 (1969), 173.
12. BARENSEN, G. W., y BROERSE, J. J.: «Experimental raditherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 KV X-rays. II. Effects of fractionated treatment, applied five times a week for several weeks», *Eur. J. Cancer*, 6 (1970), 89.
13. HEWITT, H. B.; BLAKE, E. R., y WALDER, A. S.: «A critique of the evidence for active host defence against cancer, based on personal studies of 27 murine tumours of spontaneous origin», *Br. J. Cancer*, 33 (1976), 241.
14. DENEKAMP, J.: «The relationship between cell loss factor and the immediate response to radiation in animal tumours», *Eur. J. Cancer* (1972), 335.
15. STEEL, G. G.: «Cell loss from experimental tumours», *J. Cell Tissue Kinet.*, 1 (1968), 193.
16. FOWLER, J. F.: «Biological foundations of radiotherapy», Proc. 11th. Int. Congr. Radiol. (Rome, 1966), Excerpta Medica Int. Congress Series No. 105 (1967), p. 731.

17. DENEKAMP, J.: «Tumor regression as a guide to prognosis: an animal study», *Br. J. Radiol.*, 50 (1977), 271.
18. SHELDON, P. W., e HILL, S. A.: «Hypoxic cell radiosensitizers and local control by X-rays of a transplanted tumour in mice», *Br. J. Cancer*, 35 (1977), 795.
19. FIELD, S. B.: «An historical survey of radiobiology and radiotherapy with fast neutrons», *Curr. Top. Radiat. Res.*, 11 (1976), 1.
20. BARENDSEN, G. W., y BROERSE, J. J.: Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 KV X-rays. II: Effects of fractionated treatments applied five times a week for several weeks», *Eur. J. Cancer*, 6 (1976), 93.
21. DENEKAMP, J.; HARRIS, S. R.; FIELD, S. B., y MORRIS, C.: «The response of a transplantable tumour to fractionated irradiation. Part. II - Fast neutrons», *Radiat Res.*, 68 (1976), 93.
22. OVERGAARD, K., y OVERGAARD, J., «Investigations on the possibility of thermic tumour mammary carcinoma», *Eur. J. Cancer*, 8 (1972), 573.
23. STRATFORD, I. J., y ADAMS, G. E.: «The effect of hyperthermia on the differential cytotoxicity of the hypoxic cell radiosensitizer Ro-07-0582 on mammalian cells in vitro», *Br. J. Cancer*, 35 (1977), 307.
24. BLEEHEEN, N. M.: «A radiotherapist's view of radiosensitizers». Modification of Radiosensitivity of Biological Systems (Proc. Adv. Grp. Mtg. Vienna, 1975), IAEA, Vienna (1976), 1-9.
25. TWENTYMAN, P.: «Repair of potentially lethal damage in the EMT6 tumour», *Br. J. Cancer* (1977).
26. McNALLY, N. J., y SHELDON, P. W.: «The effects of radiation on tumour growth delay, cell survival and animal cure, using the same tumour system», *Br. J. Radiol.*, 50 (1977), 321.
27. BERRY, R. J., y ANDREWS, J. R.: «Quantitative studies of radiation effects on cell reproductive capacity in a mammalian transplantable tumor system in vivo», *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 95 (1961), 1001.
28. FIELD, S. B.; JONES, T., y THOMLINSON, R. H.: «The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumour and normal tissue in the rat. 1-Single doses», *Br. J. Radiol.*, 40 (1967), 834.
29. BARENDSEN, G. W., y BROERSE, J. J.: «Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 KV-rays. I: Effects of single exposures», *Eur. J. Cancer*, 5 (1969), 373.
30. BEGG, A. C., y FOWLER, J. F.: «A rapid method for the determination of tumour RBE», *Br. J. Radiol.*, 47 (1974), 237.
31. LITTFRAND, B.: «Theoretical background and preliminary clinical results with a low dose per fraction scheme (3 sessions daily) in the treatment of bladder carcinoma», 3rd *Eur. Congress Radiol Edinburg*, June 1975, abstract No. 587.
32. WITHERS, H. R.: Capacity for repair in cells of normal and malignant tissues. Proc. Carmel Conf. on Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy», USAEZ Rep. BNL-50203 (1969), 59.
33. PHILLIPS, T. L.: «Split-dose recovery in exoxic and hypoxic normal and tumour cells», *Radiology*, 105 (1972), 127.
34. DENEKAMP, J., y HARRIS, S. R.: «Test of two electron-affinic radiosensitizers in vivo using regrowth of an experimental carcinoma», *Radiat Res.*, 61 (1975), 191.
35. «Radioactive Isotopes and Nuclear Radiations in Medicine in Proceedings of the International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy», Geneva, 1955, vol. 10, New York, United Nations, 1956.



36. HARRIS, E. J.: «Transport Through Biological Membranes Ann.», *Rev. Physiol.*, 19, 13 (1957).
37. HASTINGS, A. B.: «The Use of Isotopes in Biochemical and Medical Research, in Proceedings of the International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy», Geneva 1955, vol. 10, New York: United Nations, 1956 (p. 417).
38. ROBERTSON, J. S.: «Theory and Use of Tracers in Determining Transfer Rates in Biological Systems», *Physiol. Rev.*, 37, 133 (1957).
39. REES, S. B.; MCMANUS, T. J.; GIBSON, J. G. and MERRILL, J. P.: «Relationships Between Red. Cell Metabolism and Potassium Flux», *Fed. Proc.*, 17, 130 (1958).
40. SAPIRSTEIN, L. A.: «Regional Blood Flow by Fractional Distribution of Indicators», *Am. J. Physiol.*, 193, 161 (1958).
41. BAUER, G. C. H.; CARLSON, A., and LINDQUIST, B.: «Bone Salt Metabolism in Humans Studied by Means of Radiocalcium», *Acta Medica Scandinavica*, 158, 143 (1957).
42. SPENCER, H.; LASZLO, D., and BROTHERS, M.: «Strontium and Calcium Metabolism in Man», *J. Clin. Invest.*, 36, 680 (1957).
43. ZIEVE, L.; VOGEL, W. C., and SDHULTZ, A. L.: «Determination of Protein Bound Radiiodine with an Anion Exchange Resin», *J. Lab. Clin. Med.*, 47, 663 (1956).
44. ADAMS, D. A., and PURVES, J. D.: «Change in Thyroidal I-131 Content Between 8 and 24 Hours as an Index of Thyroid Activity», *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 126 (1957).
45. STORAASLI, J. P.; MAC INTIRE, W. J.; FRIEDEL, H. L., and WEIGLE, K. E.: «Evaluation of Methods of Measuring the Accumulation of I-131 by the Thyroid Gland Radiology», 65, 489 (1955).
46. WERNER, S. C.; SPOONER, M., and HAMILTON, H.: «Further Evidence That Graves' Disease Is Hyperthyroidism and Not Hyperparathyroidism: Effects of Triiodothyronine and Sodium Iodide», *J. Clin. Endocrinol.*, 14, 768 (1954).
47. SCHULTZ, A. L., and JACOBSON, W. E.: «Effect of Propylthiouracil on Thyroid Uptake of I-131 and Plasma Conversion Rates in Hyperthyroidism», *J. Clin. Endocrinol.*, 12, 1205 (1952).
48. SHNEEBERG, N. G.; PERLOFF, W. H., and LEVY, L. M.: «Diagnosis of Equivocal Hypothyroidism Using Thyrotropic Hormone», *J. Clin. Endocrinol.*, 14, 223 (1954).
49. SKILLERN, P. G., and EVANS, B. R.: «TSH Test: An Aid to the Differential Diagnosis of Nontoxic Disease of the Thyroid», *Arch. Int. Med.*, 99, 234 (1957).
50. VEALL, N.; PEARSON, J. D., and HANLEY, T.: «Preparation of I-132 and I-131 Labeled Human Serum Albumin for Tracer Studies», *Brit. J. Radiol.*, 28, 633 (1955).
51. ALLISON, F. E., y ALSOBROOK, W. L. y otros: «Radiation Biology anal Medicine», *O. I. E. A.*, Viena (1958).
52. BERLIN, N. I.; LAWRENCE, J. H., and ELMINGER, P. J.: «Recent Advances in the Knowledge of Total Red Cell Volume», Production, and Destruction», *Blood*, 12, 147 (1957).
53. MOLLISON, P. L., and VEALL, N.: «The Use of the Isotope Cr-51 as a Label for Red Cells», *Brit. J. Haematol.*, 1, 62 (1955).
54. HEVESY, G., and NYLIN, G.: «Application of K-42-Labeled Red Corpuscles in Blood Volume Measurements», *Acta Physiol. Scandinav.*, 24, 285 (1951).
55. BROWN, E.; HOPPER, Jr., J., and WENNESLAND, R.: «Blood Volume and Its

- Regulation», in *Ann. Rev. Physiol.*, vol. 19. Palo Alto, Calif.: *Annual Reviews Inc.*, 1957 (pp. 231-254).
56. BOTHWELL, T. H.; CALLENDER, S.; MALLET, B., and WITTS, L. J.: «The Study of Erythropoiesis Using Tracer Quantities of Radioactive Iron», *Brit. J. Haematol.*, 2, 1 (1956).
  57. GIBLETT, E. R.; COLEMAN, D. H.; PIRZIO-BIROLI, G.; DONAHUE, D. M.; MOTULSKY, A. G., and FINCH, C. A.: «Erythrokinetics: Quantitative Measurements of Red Cell Production and Destruction in Normal Subjects and Patients with Anemia», *Blood*, 11, 291 (1956).
  58. BADENOCH, J., and CALLENDER, S. T.: «Use of Radioactive Iron in the Investigation of Anaemia, Brit.», *J. Radiol.*, 27, 381 (1954).
  59. JANDL, J. H.: «Sequestration by the Spleen of Red Cells Sensitized with Incomplete Antibody and with Metalloprotein Complexes», *J. Clin. Invest.*, 34, 912 (1955).
  60. HUGHES JONES, N. C.; MOLLISON, P. L., and VEALL, N.: «Removal of Incompatible Cells by the Spleen», *Brit. J. Haematol.*, 3, 2 (1957).
  61. GOLDBERG, S. R.; TRIVEDI, B. K., and OLIVER, L.: «Radioactive Vitamin B-12 Studies: Experience with the Urinary Excretion Test and the Measurement of Absorbed Plasma Activity», *J. Lab. Clin. Med.*, 49, 583 (1957).
  62. MILLER, A.; CORBUS, H. F., and SULLIVAN, J. F.: «A Modified Urinary Excretion Test for Measuring Oral c0-60-Labeled Vitamin B-12 Absorption», *Blood*, 12, 347 (1957).
  63. VEALL, N.; PEARSON, J. D.; HANLEY, T., and LOWES, A. E.: «A Method for the Determination of Cardiac Output: Preliminary Report, in Proc Second Radioisotope Conf.» (Oxford, July 19-23, 1954), vol. 1. New York: Academic Press, Inc., 1954 (pp. 183-192).
  64. HUFF, R. L.; FELLER, D. D.; JUDD, O. J., and BOGARDUS, G. M.: «Cardiac Output of Man and Dogs Measured by in Vivo Analysis of Iodinated (I-131) Human Serum Albumin», *Circ. Res.*, 3, 564 (1955).
  65. WARNER, G. F.; DOBSON, E. L.; JOHNSTON, M. E., and FINNEY, C. R.: «The Measurement of Liver Circulation by Means of the Colloid Disappearance Rate. II. Changes in Liver Blood Flow Produced by Feeding, Epinephrine Administration and Chronic Lymphatic Leukemia», USAEC Report UCRL-2860, University of California Radiation Laboratory, 1955.
  66. NARDI, G. L., and PALAZZI, H. M.: «Studies of Liver Blood Flow in Man», *Int'l. J. Appl. Rad.*, 3, 88 (1958).
  67. RIDDELL, A. G.; GRIFFITHS, D. B.; McALISTER, J. M., and OSBORN, S. B.: «The Measurement of Liver Blood Flow with Colloidal Radiogold (Au-198)», *Clin. Sci.*, 16, 315 (1957).
  68. TAPLIN, G. V.; MEREDITH, O. M., and KADE, H.: «The Radioactive I-131-Tagged Rose Bengal Uptake-Excretion Test for Liver Function Using External Gamma Ray Scintillation Counting Techniques», *J. Lab. Clin. Med.*, 45, 665 (1955).
  69. BROWN, C. H., and GLASSER, O.: «Radioactive (I-131-Tagged) Rose Bengal Liver Function Test», *J. Lab. Clin. Med.*, 48, 454 (1956).
  70. WINTER, C. C.: «A Clinical Study of a New Ranel Function Test: The Radioactive Diodrast Renogram», *J. Urol*, 76, 182 (1956).
  71. WINTER, C. C.: «Unilateral Renal Disease and Hypertension Use of the Radioactive Diodrast Renogram as a Screening Test», *J. Urol*, 78, 107 (1957).
  72. REJALI, A. M.; MACINTYRE, W. J., and FREDDELL, H. J.: «Radioisotope Method of Visualization of Blood Pools», *Am. J. Roentgenol.*, 79, 129 (1958).

73. SHINGLETON, W. W.; BAYLIN, G. J.; ISLEY, J. K.; SANDERS, A. P., and RUFFIN, J. M.: «The Evaluation of Pancreatic Function by Use of I-131 Labeled Fat», *Gastroenterology*, 32, 28 (1957).
74. FREEARK, R.; KOZELL, D. D., and MEYER, K.: «Use of I-131-Labeled Albumin in the Diagnosis of Pancreatic Disease», *Surgery*, 41, 268 (1957).
75. BROWNELL, G. L., and SWEET, W. H.: «Scanning of Positron-Emitting Isotopes in Diagnosis of Intracranial and Other Lesions, in Proceedings of the International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy», Geneva, 1955, vol. 10, New York: United Nations, 1956 (pp. 249-254).
76. KROHMER, J. S.; THOMAS, C. I.; STORAASLI, H. L., and FRIEDEL, H. L.: «Detection of Intraocular Tumors with P-32», *Radiology*, 61, 916 (1953).
77. PRENTICE, T. C.; SIRI, W., and JOINER, E. E.: «Quantitative Studies of Aseptic Fluid Circulation with Tritium-Labeled Water», *Am. J. Med.*, 13, 668 (1952).
78. TOLBERT, B. M.; LAWRENCE, J. H., and CALVIN, M.: «Respiratory Carbon-14 Patterns and Physiologic State, in Proceedings of the International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy», Geneva, 1955, vol. 12, New York: United Nations, 1956 (pp. 281-285).
79. LAWRENCE, J. H., and TOBIAS, C. A.: «Radioactive Isotopes and Nuclear Radiations in the Treatment of Cancer», *Cancer Research*, 16, 185 (1956).
80. BALE, W. F., and SPAR, I. L.: «Studies Directed Toward the Use of Antibodies as Carriers of Radioactivity for Therapy, in Advances in Biological and Medical Physics», vol. 5, ed. by J. H. Lawrence and C. A. Tobias. New York: Academic Press, Inc., 1957 (pp. 285-356).
81. BAUER, F. K., and BLAHD, W.: «Treatment of Hyperthyroidism, with Individually Calculated Doses of I-131», *Arch. Int. Med.*, 99, 194 (1957).
82. DUFFY, Jr., B. J.: «Can Radiation Cause Thyroid Cancer?», *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 1383 (1957).
83. WERNER, S. C., and QUIMBY, E.: «Acute Leukemia After I-131 Therapy for Hyperthyroidism», *J.A.M.A.*, 165, 1558 (1957).
84. HILTON, G.: «The Role of Radioactive Iodine in the Treatment of Carcinoma of the Thyroid», *Brit. J. Radiol.*, 29, 297 (1956).
85. BINNIE, G. G., and BATES, N.: «Radio-Cobalt Needles in Therapy», *Intl. J. Appl. Rad.*, 1, 314 (1957).
86. RIECHERT, T., and MUNDINGER, F.: «Technique of Localized Irradiation of Brain Tumors with Radioactive Isotopes», *Strahlentherapie*, Suppl. 36, p. 221 (1956).
87. FRITZ, T. E.; NORRIS, W. P., y TOLLE, D. V.: «Myelogenous leukemia and related myeloproliferative disorders in beagles continuously exposed to Co-60 gamma-radiation», *Bibl. Haematol.*, 39 (1973), 170.
88. GRAHN, D.; FRY, R. P. M., y LEA, R. A.: «Analysis of survival and cause of death statistics for mice under single and duration-of-life gamma irradiation», *Life Sciences and Space Research X, Akademie-Verlag, Berlin* (1972), 175.
89. NORRIS, W. P., y FRITZ, T. E.: «Interactions of total dose and dose-rate in determining tissue responses to ionizing radiations», *Radiobiology of Plutonium* (Stover, J.; Jee, S. W. W., Eds.), J. W. Press Salt Lake City (1972), 243.
90. FORNI, A., y VIGLIANI, E. C.: «Chemicalleukemogenesis in man Ser. Haematol.» (Copenhagen), 7 (1974), 221.
91. MARSH, J. C.; LEVITT, M., y KATZENSTEIN, A.: «The growth of leukocyte colonies in vitro from dog bone marrow», *J. Lab. Clin. Med.*, 79 (1972), 1041.

92. CRONKITE, E. P.; BURLINGTON, H.; CHANANA, A. D.; JOLL, D. D.; REINCKE, U., y STEVENS, J.: «Concept and observations on the regulation of granulocyte production». *Experimental Hematology Today* (Baum, S. J., y Ledney, G. D., Eds.), Springer-Verlag., Berlin (1977), 41.
93. ALLWOOD, M. C., y FELL, J. T.: «Textbook of Hospital Pharmacy, Blackwell Scientific Publications», Oxford London Edinburgh.

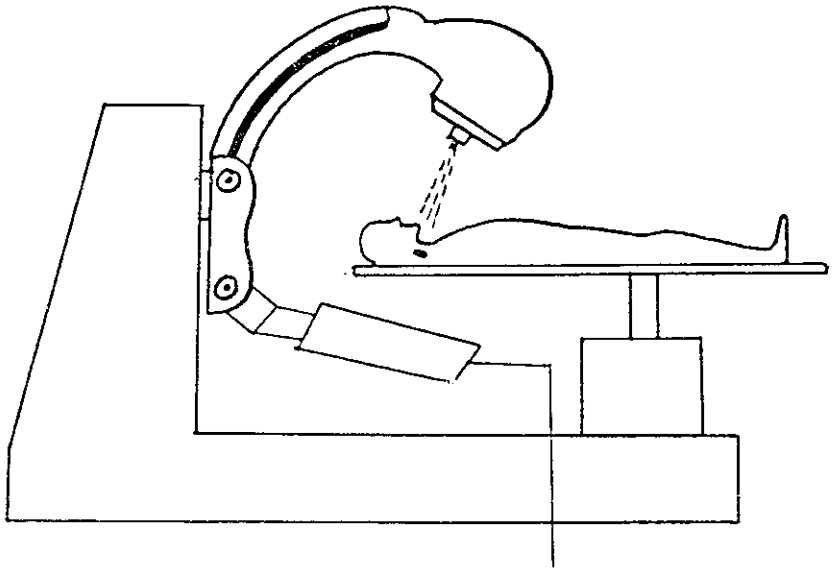


Figura 1.—Bomba de cobalto para telecobaltoterapia.

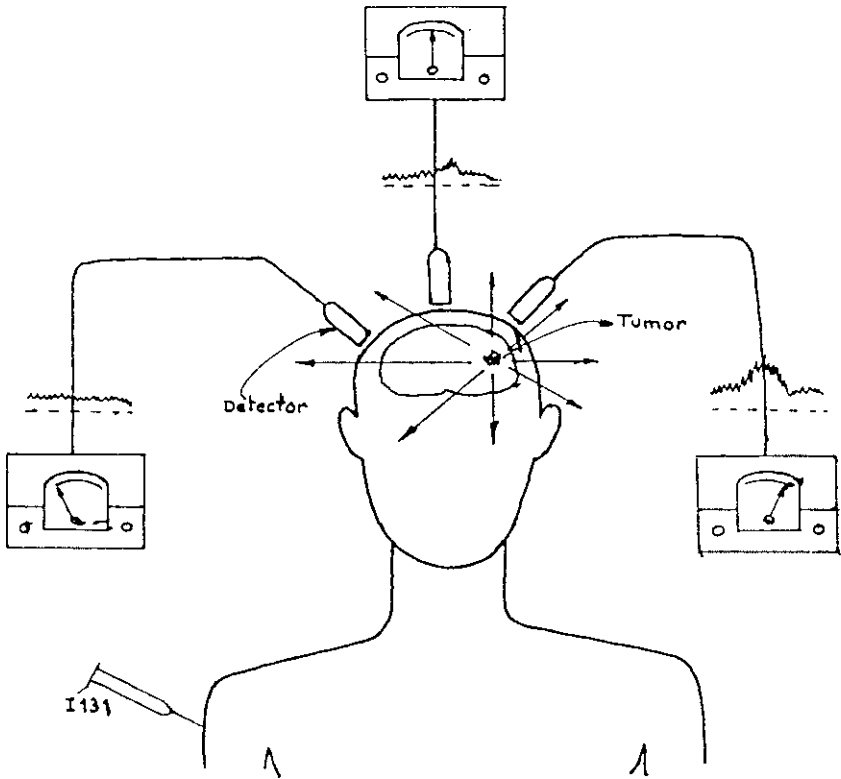


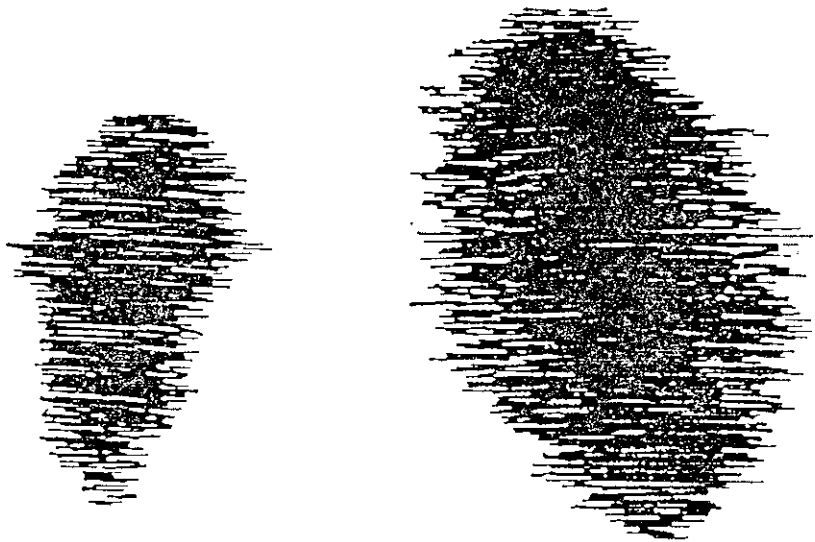
Figura 2.—Diagnóstico y localización de un tumor cerebral mediante I-131.



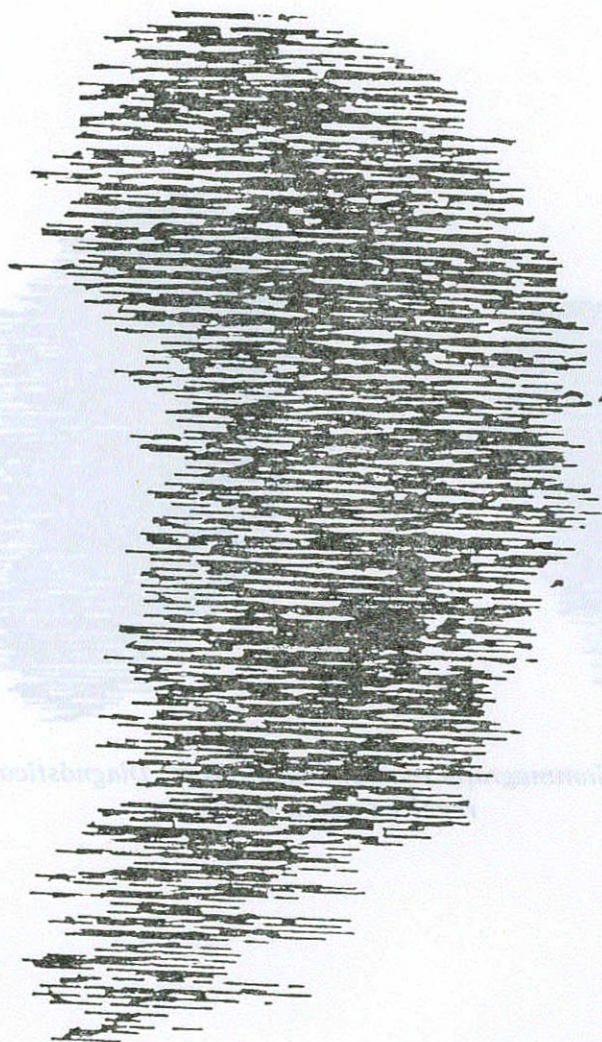
*Figura 3.—Gammagrafía hepática con Au<sup>198</sup>. Diagnóstico, imagen hepática normal.*



*Figura 4.—Gammagrafía hepática con Au<sup>198</sup>. Diagnóstico, carcinoma metastásico.*

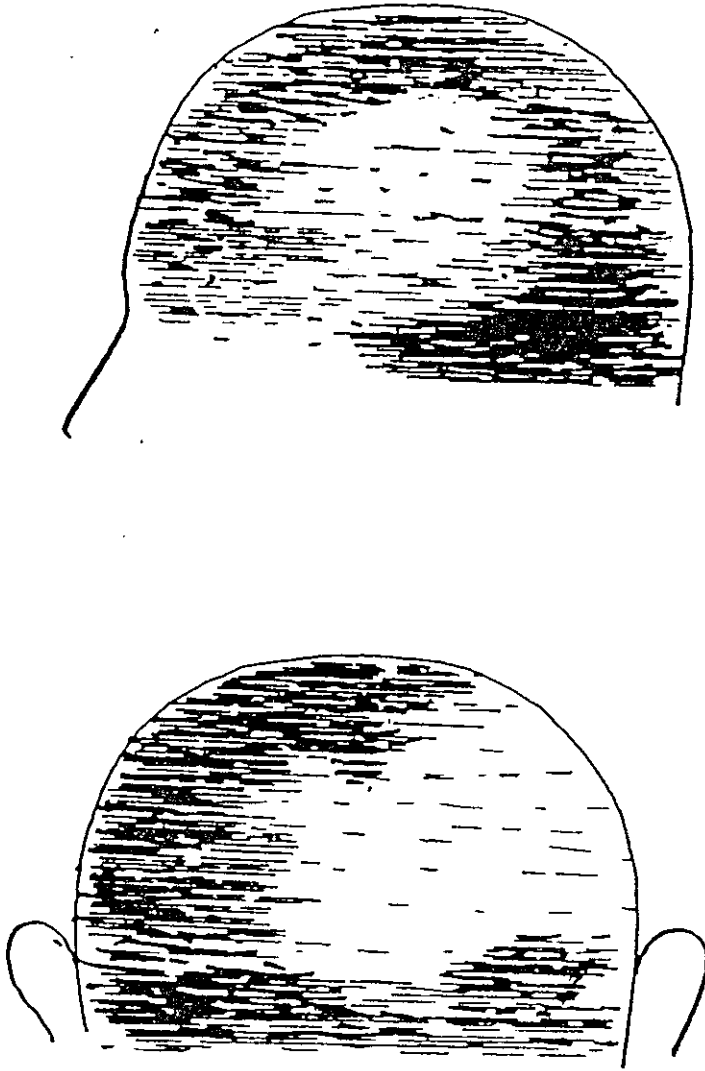


*Figura 5.—Gammagrafía renal utilizando  $Hg^{203}$ . Diagnóstico, estenosis renal en riñón izquierdo.*

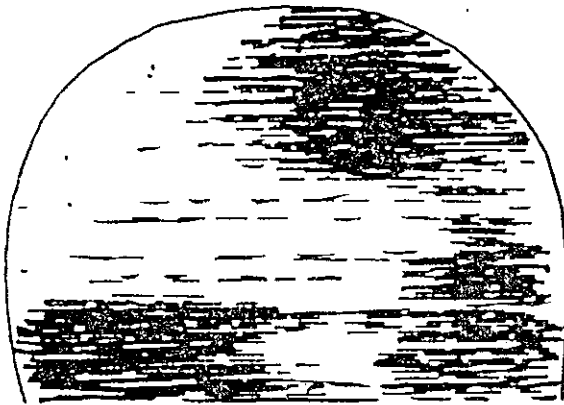
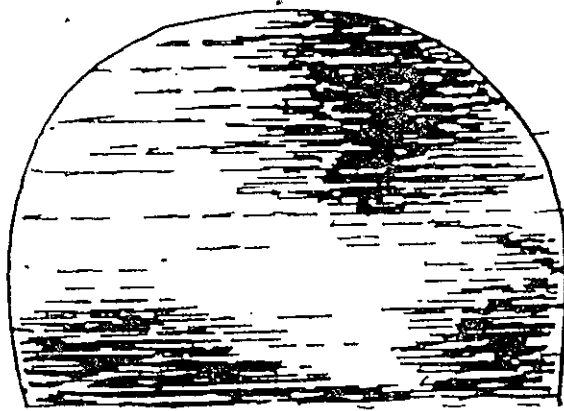


*Figura 6.—Gammagrafía de bazo con Cr-51. Diagnóstico, esplenomegalia derivada de policitemia.*





*Figura 7.—Gammagrafía cerebral lateral derecho y anteroposterior con  $Hg^{203}$ . Diagnóstico, carcinoma con metástasis durales.*



*Figura 8.—Gammagrafía cerebral, lateral izquierdo con Tc<sup>99</sup>.  
Diagnóstico, astrocitoma.*

## DISCURSO DE CONTESTACION

Por el

Excmo. Sr. D. Juan Manuel López de Azcona

Excmo. Sr. Director,  
Excmos. Sres. Académicos,  
Señoras y señores:

Entre las sesiones solemnes que se celebran en esta Real Academia de Farmacia, la recepción de un nuevo miembro de número tiene significación particular y, por ello, mi satisfacción al ser designado para dar la bienvenida al Prof. Dr. D. Manuel Martel San Gil. El nuevo Académico, figura destacada en el ámbito universitario y científico, con exquisita amabilidad en su trato, profundo sentido de la amistad y destacado patriotismo, compatible con el arraigo a su «patria chica», las Islas Canarias, y a su pueblo, Mazo, tuvo como línea central de su conducta trabajar bien e infatigablemente.

Subrayamos la clara vocación científica del nuevo académico, manifestada desde su juventud, por el amor a la Naturaleza. Iniciados los estudios superiores, opta por emprender los de Ciencias Naturales, y obtuvo la Licenciatura y el Doctorado, con brillantes calificaciones y premio extraordinario por la Universidad de Madrid. Con resultados similares finaliza su carrera de Farmacia.

Su vocación científica le conduce hacia la enseñanza universitaria. Su afán investigador, al Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Su sentido técnico, a la obtención del título de Ingeniero de Petróleos, por la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de París.

Entre los puestos que ocupó, figuran: Asesoría Geológica del Puerto de Santa Cruz de Tenerife (1947), Profesor Adjunto de la Universidad de La Laguna (1951), Colaborador Científico (1953), Investigador (1958) del C. S. I. C. y Catedrático de Petrología en la Universidad de La Laguna. Plazas, todas ellas, obtenidas por oposición. Por traslado, pasó sucesivamente a las Universidades de Valencia, Madrid y Alcalá de Henares. Durante su estancia en la capital

levantina impartió las enseñanzas geológicas en la Facultad de Ciencias, en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos, en otras Escuelas Técnicas Superiores de aquella Universidad Politécnica, y en la Facultad de Farmacia.

Entre los organismos promovidos por el Dr. Martel, figuran los Museos de Geología de la Universidad de La Laguna y de Valencia; el Centro de Estudios Universitarios de Castellón de la Plana, la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia y el Instituto de Geoedafología de su Diputación Provincial.

Entre las distinciones a las que se ha hecho acreedor, mencionamos: Premio Nacional Torres Quevedo del C. S. I. C., Colegiado distinguido del Colegio de Doctores y Licenciados de La Laguna, Miembro de Número del Instituto de Estudios Canarios, Académico de Número de la Real Academia de Doctores de Madrid, Académico Correspondiente de la Real Academia Hispano Americana de Ciencias y Artes de Cádiz, Comendador de Número de las órdenes de Alfonso X el Sabio y Soberana Orden de Malta, así como la Gran Cruz de esta última, Medalla de Plata de la ciudad de Alcalá de Henares, como también de la de Valencia y la de la Universidad de San Diego (California), así como la Insignia de Oro de la Facultad de Ciencias (Sección de Geológicas) de la Universidad de Madrid. Profesor Honorario de la Universidad de Anapec y de la Universidad de Estudios Técnicos Superiores, ambas de la República Dominicana. Doctor Honoris Causa por la Universidad de Santo Domingo o Primada de las Américas.

Los cargos académicos que ha desempeñado en universidades, son: Vicedecano en la Facultad de Farmacia de Valencia; Decano de la Facultad de Ciencias en la Universidad de Alcalá, Vicepresidente de la Comisión Gestora y, finalmente, Rector Magnífico de la misma durante cinco años, cargo en el cual cesó con motivo de su jubilación.

Ha publicado cerca de un centenar de trabajos científicos en el campo de la Geología, tanto en su aspecto puro como en el aplicado.

Como comentario científico al discurso, vamos a recordar rápidamente la participación española en las aplicaciones farmacológicas de los procesos radiactivos naturales.

En la actualidad existen unas cincuenta configuraciones nucleares diferentes, con radiactividad natural, existiendo varios núcleos con configuración radiogénica clara, debido a su radiogénesis, procedentes de familias extinguidas. Las ocho familias de número má-

sico bajo: C-14, K-40, Rb-87, In-115, La-138, Sm-147, Lu-176, Re-187, carecen de interés como fármaco, pero lo tienen muy valioso como relojes arqueológicos, geológicos y cósmicos. De las cuatro familias con torio, como cabeza aparente, sólo queda la de modelo  $4n$ , por haberse extinguido las otras tres. De las cuatro con uranio, como cabeza sólo quedan tres, las de modelo  $4n+1$  o del neptunio,  $4n+2$  o del radio y  $4n+3$  o del actinouranio, incluyendo la  $4n$  entre las extinguidas. De estas cuatro elevadas o largas, sólo dos han tenido aplicaciones farmacéuticas, la del torio y la del radio, dado que las otras dos existentes del uranio sólo representan el  $7,26 \times 10^{-3}$  en peso frente a la del radio.

De estas dos familias largas o pesadas, se hicieron y hacen en España peninsular aplicaciones terapéuticas en estado gaseoso, líquido y sólido.

A) Las aplicaciones gaseosas son consecuencia del radón desprendido, después de actuar el agua o el vapor a temperaturas elevadas sobre formaciones uraníferas. Aplicaciones de este desprendimiento, natural o por batido, las hallamos en España de oeste a este, de Lugo a Barcelona y de norte a sur, en sitios que seleccionamos (1970), cuando propusimos un plan nacional de energía geotérmica.

Su utilización entre otros efectos, como sedante, lo encontramos en múltiples lugares, antes del descubrimiento de la radiactividad. Con motivo de un estudio realizado el pasado mes de marzo, para la Comisión de Aguas Mineromedicinales de esta Academia, en la provincia de Murcia, visitamos un enterramiento colectivo eneolítico, ubicado en una cueva natural en la caliza tortoniense, signo evidente de una población residente en aquellas cuevas, atraídos por sus manifestaciones termales gaseosas y por la emergencia de aguas con temperatura superior a los  $50^\circ \text{C}$ . También apreciamos restos líticos, de su utilización en épocas prerromana y romana. Estos vapores acuosos con emanación proceden de precipitaciones acuosas de hace varias décadas, filtradas a varias centenas de metros y caldeadas en su recipiente a más de  $100^\circ \text{C}$  con emergencia por una importante falla, donde existen tres afamados establecimientos mineromedicinales en emergencias superiores a los  $50^\circ \text{C}$ .

B) En las aguas radiactivas utilizadas como fármaco, existen dos variantes. Las cargadas de gas radiactivo o radón con un período de semidesintegración de 3,82 d y las contenedoras de elementos sólidos de las familias radiactivas largas. Las aguas con

torion no interesan, por su período de semidesintegración de 3,92 s.

La serie del uranio presenta aspectos interesantísimos como la solubilidad del uranio en el agua, la de algunas sales de radio, la muy elevada del radón con su pase fácil a la atmósfera y en general la producción de depósitos activos, nocivos en algunas ocasiones para los seres humanos y los aparatos de medida. En realidad, las aguas subterráneas son transportadoras de los elementos de las series del uranio y del torio.

Desde el punto de vista de aplicación terapéutica, clasificamos las aguas españolas en tres grupos:

1.º Aguas con sales de radio, donde el único elemento radiactivo es el radio, y caso de contener radón, así como los otros descendientes del radio, lo es en cantidades inferiores al equilibrio radiactivo.

2.º Aguas con emanación, denominadas antiguamente aguas de radiactividad inducida, debida al radón.

3.º Aguas con sal de radio y emanación, donde existe radio, y una cantidad de radón superior al equivalente al equilibrio radiactivo, entre ambos.

Hemos comprobado en las aguas españolas, en su proceso ascendente, el arrastre de partículas de minerales de uranio, con su correspondiente deposición o rearrastre en las grietas. Los sulfatos de estas aguas, al contacto con el radio, forman sulfato de radio, difícilmente soluble, depositado en las formaciones del recorrido, con desprendimiento de emanación, que pasa al agua. La acción sobre el granito de los cloruros alcalino térreos contenidos en las aguas produce una disolución del radio al estado de cloruro.

Es muy importante la atinada captación de los manantiales radiactivos. Como ejemplo, citamos uno, que nunca fue de utilidad pública, por su reducido caudal de 0,13 l/m y con una radiactividad medida por Faustino Díaz de Rada (1923) de 8044. S<sup>-1</sup>I<sup>-1</sup> desintegraciones, situándolo entre los más radiactivos de Europa. En este manantial de «Los Barrancos» en Valdemorillo se hicieron obras de ampliación del captado, pasando el caudal entre los dos brotadores a 1,7 l/m, con una potencia radiactiva medida por nosotros (1944) ligeramente superior a la antigua, o sea, con una radiactividad por litro inferior al décimo.

Otro comentario interesante, con resonancia mundial, fue la identificación durante la primera década de este siglo, en un manan-

tial emergente en el granito de Pontevedra, de la simultaneidad en cantidades importantes, de las familias del uranio y del torio. Como aclaración debemos indicar la existencia a pocos kilómetros de pegmatitas con monacitas.

C) La utilización directa de los minerales radiactivos como fármaco se inicia en la primera década de este siglo, y España fue uno de los primeros países donde se realizaron las aplicaciones gracias a la iniciativa del académico José Muñoz del Castillo (fallecido en 1926), quien, con ocasión de las campañas iniciadas en 1903, descubre la «guadarramita», variedad desacreditada, por demostrarse posteriormente que se trataba de una ilmenita radiactiva. Nuestro investigador, en la calle de Amaniel, preparaba unas placas radiactivas, por corte de los minerales, vendidas después en las farmacias de Madrid, dentro de una caja de cartón, con las instrucciones para su uso terapéutico. Como ocurre con estas formaciones uraníferas de espectacularidad elevada, las reservas del criadero se agotaron en unos meses.

El segundo intento fue promovido (1940) por Antonio Carbonell y Trillo de Figueroa, con la declaración de interés nacional, el laboreo y beneficio de los minerales de radio y berilio, explotados por BRESA, en la provincia de Córdoba. Con el producto de molienda de la «corduvita», especie desacreditada por tratarse de una pseudomorfosis de berilo en brannerita, se inicia la preparación de apósitos radiactivos naturales, y su propaganda clínica, bajo la dirección de un eminente Académico de Medicina elegido posteriormente Presidente de dicha Real Academia. Con preparación química se inicia (1942) la obtención de sales de radio. Inmediatamente se proyecta la construcción de una planta para la obtención de 6 g anuales de sales de radio.

Llegan a España las noticias de las dos grandes explosiones nucleares; se crea en la Presidencia del Gobierno EPALE (1948), e incauta por orden comunicada y en razón de la seguridad nacional, de las minas y sus instalaciones, prohibiéndonos también, por orden comunicada, a los técnicos superiores, la continuación en actividades relacionadas con la radiactividad natural. Las minas pasan posteriormente a la JEN y se legaliza públicamente esta decisión, con la creación del «Coto minero nacional Carbonell» (1952).

Han transcurrido cuarenta años desde este segundo intento. Hoy se considera ilógica la preparación de estos productos sólidos con fines terapéuticos, debido entre otras razones a los adelantos



en ingeniería nuclear. Desde el punto de vista minero, también cambiaron los criterios, estas minas con ejemplares únicos de museo o coleccionista, se han agotado; es necesario seguir otras orientaciones, entre las posibles. En el caso de España, podemos mencionar como materias primas uraníferas directas la explotación de las pizarras cámbricas de Salamanca, con una riqueza máxima de 0,7/1.000 de  $U^3O^8$ , que nunca se hubiera pensado en su explotación. Entre las materias consideradas como subproductos podemos tener presente los fosfatos del Sahara, que alcanzan el 0,16/1.000 de  $U^3O^8$ , los cuales, después de obtenido el ácido fosfórico, dejan un residuo de sulfato de calcio hidratado, con el uranio incorporado. Se impone, en el mundo mineral, la tendencia a utilizar como materias primas minerales pobres o residuos de fabricación, cada año con menor contenido en materias útiles.

Al mismo tiempo que felicito al profesor Martel por su brillante exposición, rendimos un homenaje a tantos cientos de profesionales, científicos y técnicos, que contribuyeron al desarrollo de esta rama del saber humano.

En nombre de los miembros de esta Real Academia de Farmacia, doy la bienvenida al profesor D. Manuel Martel y le deseamos que colabore durante muchos años en las tareas de esta docta corporación.