

2^{do}

**SIMPOSIO INTERAMERICANO SOBRE LA
APLICACION DE LA ENERGIA NUCLEAR
PARA FINES PACIFICOS**

Buenos Aires, 1959

**Los Radioisótopos y la Radiación
en las Ciencias Biológicas**

Comisión Interamericana de Energía Nuclear (CIEN)
y Comisión Nacional de Energía Atómica de la República
Argentina (CNEA)

UNION PANAMERICANA • WASHINGTON, D. C., 1960
Secretaría General, Organización de los Estados Americanos

horas y se mide la radioactividad en cada muestra. Se determina el volumen sanguíneo total y se calcula la actividad total de yodo-131 en el torrente sanguíneo. Esto se compara con la dosis ingerida y el resultado se expresa en términos del por ciento de la dosis ingerida que está presente en la sangre. La orina se recoge por 24 horas, las heces fecales por no menos de 4 días. Igualmente se mide la radioactividad total en la orina y en las heces fecales y los resultados se expresan en términos del por ciento de la dosis ingerida.

Los valores normales demuestran una absorción relativamente rápida de las dos sustancias, la trioleína o el ácido oleico. Los valores máximos en la sangre se logran alrededor de las 6 horas y después disminuyen gradualmente. En nuestra experiencia estos valores máximos varían entre el 8 y 34% de la dosis ingerida con un promedio del 16%. A las 24 horas la excreción urinaria del yodo-131 varía entre el 21 y el 35% y la excreción fecal promedio es menor de 3%. En los casos de esprú en recidiva la radioactividad máxima de la sangre no sobrepasa al 8% de la dosis ingerida y usualmente es menos del 5%. La excreción urinaria es baja, con un promedio de 10% y la excreción fecal, aunque muy variable, usualmente es más del 25% de la dosis ingerida. Se obtienen valores similares cuando se utiliza el ácido oleico.

Después de un tratamiento adecuado, los casos de esprú de reciente duración mejoran en cuanto al defecto de absorción se refiere, pero en aquellos de larga duración, a pesar de haber mejorado hematológicamente, la dificultad para absorber la trioleína o el ácido oleico persiste. Dos casos de pancreatitis

crónica acusaron defecto de absorción para la trioleína radioactiva, pero absorbieron normalmente el ácido oleico. De esta manera se puede diferenciar el esprú de las esteatorreas pancreáticas. El mismo patrón se ve en los casos de ictericia obstructiva, pero en las ictericias hemolíticas y hepatocelulares la absorción de la trioleína es normal. En dos casos con nefropatía severa se observó absorción normal para el ácido oleico pero la excreción urinaria fue muy baja y retardada. Esta última observación subraya la necesidad de conocer las limitaciones de la prueba y al mismo tiempo nos indica la importancia de una función renal adecuada para la interpretación correcta de los resultados obtenidos en la orina.

RESUMEN

Todos los casos de esprú en recidiva estudiados enseñaron un defecto para la absorción de la vitamina B₁₂. Dos terceras partes de los casos ya tratados y hematológicamente bien dieron unos valores que indican una disminución marcada en la absorción de vitamina B₁₂. En sólo el 26% de los casos de esprú tratados y hematológicamente bien la absorción de la vitamina B₁₂ fue completamente normal. Entre los 45 casos estudiados dos casos demostraron una corrección en el defecto de absorción para la vitamina B₁₂ al repetírsele la prueba de Schilling utilizando la vitamina B₁₂ con el factor intrínseco.

La absorción de la trioleína y el ácido oleico radioactivo se han utilizado como pruebas diferenciales en el diagnóstico de las esteatorreas y como evaluación de la absorción de grasas en casos de esprú tropical antes y después de tratamiento.

ERITROCINESIS EN POLICITEMIA VERA

J. E. VARELA, M. A. ETCHEVERRY, E. E. CAPALBO, Y. G. BOMCHIL

*Comisión Nacional de Energía Atómica
Buenos Aires, Argentina*

Presentamos en este trabajo consideraciones sobre la fisiopatología, modalidad evolutiva y terapéutica con P³², según 218 determinaciones con Cr⁵¹ y Fe⁵⁹ en 37 individuos que padecían de policitemia vera.

De los 49 enfermos que nos han sido referidos en los últimos años con diagnóstico probable de policitemia vera hemos seleccionado 37 con los que tenemos contacto permanente, habiendo descartado entre los 12 no incluidos en este trabajo dos casos

clasificados como policitemias de "stress", y tres poliglobulias secundarias.

No se computan tampoco unas 36 determinaciones correspondientes a las primeras etapas de la recaída. Este trabajo, que representa muchas horas de labor, sólo pudo ser cumplido en el término de 2 años por un equipo integrado por varias personas. Yo soy aquí el relator de esa tarea que hemos podido realizar con el Dr. Etcheverry, Dr. Capalbo, el Dr. Bomchil y los cinco técnicos que nos han

ayudado. Enunciaremos en este simposio los lineamientos generales de todo aquello que consideramos un nuevo aporte al estudio de esta enfermedad. La descripción detallada de los gráficos que se presenten, las diferentes técnicas y el fundamento de los índices que utilizamos, se explican en un trabajo a publicarse en breve.

Los índices fueron creados o reproducidos con el objeto de poder comparar individuos de distinto sexo, distinto peso y distinta masa globular y en distintos períodos evolutivos de una enfermedad, con patrones normales. En 28 normales se buscaron los índices que ofrecieran la mínima desviación estándar, para establecer la comparación con lo patológico. Los datos vinculados al transporte del Fe plasmático se han referido en los normales a la masa globular actual. En los casos patológicos de poliglobulia a la masa globular ideal, para poder determinar así el coeficiente de aumento. Los individuos con valores normales pertenecen al nivel del 100% en nuestra representación gráfica.

Está en el nivel del 100% un hombre con una masa globular de $28 \text{ cm}^3/\text{Kg}$; 0,9% de reticulocitos; hematocrito de 45%, que tenga 1,63 mg de Fe plasmático por cada litro de glóbulos rojos, y que renueve ese hierro 12 veces por día, o sea que por cada litro de glóbulos rojos 19 mg de Fe penetren o abandonen el plasma en el día.

Está en el nivel del 100% para nosotros una mujer con una masa globular de $24 \text{ cm}^3/\text{Kg}$; 0,9% de reticulocitos; hematocrito de 43%, que tenga 1,63 mg de Fe plasmático por cada litro de glóbulos rojos, y que renueve ese hierro 12 veces por día, o sea que por cada litro de glóbulos rojos 19 mg de Fe penetren o abandonen el plasma.

Siendo entonces el 100% el nivel óptimo normal, el nivel 50%, por ejemplo, indicará disminución del "turn-over" o de la función de la médula ósea a la mitad de lo normal, el nivel 200%, para otro índice, indicará la duplicación de la masa globular.

El 70 a 80% del Fe que abandona el plasma en las 24 horas del día lo hace para intervenir inmediatamente en la síntesis de la Hg. Con el Fe-59 se puede medir la velocidad con que abandona el plasma, y conociendo las cifras de la ferremia y el volumen plasmático se puede calcular la cantidad total que abandona el plasma en las 24 horas del día. Para nuestro prototipo normal de 72 Kg de peso y 2.000 cm^3 de masa globular es de 38 mg o sea 19 mg de Fe plasmático por litro de eritrocitos.

Una modificación introducida en la técnica de la ferremia nos ha hecho corregir algunos datos presentados al VII Congreso Internacional de Hematología. El factor de corrección es de pequeña magnitud y reduce los valores previos en un 12%.

Confiamos en la exactitud del método que utiliza el Cr-51 para la determinación de la masa globular. Para afinar más la tarea de investigación estamos ahora utilizando simultáneamente RISA para medir el volumen plasmático. El cálculo del volumen plasmático utilizando los factores de corrección del hematocrito periférico puede habernos inducido en algunos

casos a un error máximo que estimamos del orden del 20%, al usar Cr-51.

Numerosas tentativas se han realizado para clasificar a esta enfermedad. Se ha tenido en cuenta el hematocrito, la masa globular y el "turn-over" del Fe.

Nosotros hemos comenzado por desglosar 11 casos vírgenes de todo tratamiento y los hemos comparado con otros casos en plena recaída y con un grupo de enfermos en remisión. Algunos de los enfermos del primer grupo están tabulados también en el tercero. Este estudio hace resaltar algunas de las particularidades que diferencian al enfermo virgen de todo tratamiento del lote que ha recibido radiación u otro tipo de terapéutica, y explica las premisas sobre las que fundamos nuestro diagnóstico. Estudia la acción inmediata del P-32 sobre la médula ósea y las variaciones de la masa eritrocítica. Se hace también un análisis de la función de la médula ósea durante la remisión, y mediante estudios completos seriados realizados cada 2 ó 3 meses en el mismo paciente se correlaciona el "turn-over" con la tasa diaria de producción eritrocítica.

Todos nuestros gráficos corroboran lo que han sostenido muchos autores al demostrar que el hematocrito y los datos del hemograma de rutina constituyen un índice muy pobre para apreciar cuantitativamente el incremento de la masa globular en las poliglobulias. Sin embargo, cuando las variaciones son groseras, bastan para realizar un diagnóstico. Este se basa generalmente en un hematocrito superior al 55%, leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia y eritrocianosis.

La leucocitosis y la trombocitosis faltan a veces. En nuestro lote hemos anotado un síntoma que estadísticamente desplaza a la esplenomegalia. Nos referimos al prurito, presente en 31 de los 37 casos, y específicamente al prurito durante el baño, presente en 29 de los 37 casos.

En las 11 policitemias vírgenes de tratamiento encontramos 4 con cifras de glóbulos blancos y plaquetas aparentemente normales (8.000 a 9.000 blancos, 350.000 plaquetas). En 10 de los 11 casos encontramos un volumen sanguíneo total elevado con respecto al límite máximo normal. En las policitemias previamente tratadas en recaída hemos encontrado frecuentemente volúmenes sanguíneos totales que están dentro de los límites normales. Por supuesto, en ambos grupos está proporcionalmente mucho más aumentado el volumen globular.

La reflexión que se hace con respecto a la masa globular cuando se la determina con Cr-51 y se la compara con los datos del hemograma, que no da un índice cuantitativo del proceso, debe repetirse con respecto a la cifra absoluta de glóbulos blancos y de plaquetas. Encarados con este criterio 10 de los 11 enfermos de este grupo tienen cifras de plaquetas y de los glóbulos blancos elevadas.

La cifra de reticulocitos constituye para nosotros otro índice importante para medir la producción eritrocítica diaria. Aparentemente se encuentran en

porcientos colindantes con el por ciento normal. Nosotros encontramos habitualmente cifras entre 1,2 y 2,2% y a veces hasta 2,7%.

Una cifra de 1,5% referida a un recuento de rojos de 7.000.000 podría ser considerada por algunos como límite máximo de la normalidad. Pero supongamos que esa cifra de 7.000.000 de glóbulos rojos/mm³ se refiere a un individuo de 70 Kg. con una masa globular ideal de 2.000 cm³ (lo que implica unos 18 cm³ de reticulocitos). Este individuo padece de una policitemia vera y su masa globular alcanza la cifra corriente de 5.000 cm³ mientras el hemograma informa la cifra mencionada, siete millones, 1,5% de reticulocitos representan en valores absolutos 75 cm³ de su masa globular o sea que indica un ritmo diario de producción de reticulocitos 4 veces superior a lo normal. Nos ha llamado la atención el paralelismo que existe entre el incremento del "turn-over" del Fe plasmático y el índice de producción de reticulocitos. Con una determinación de la masa globular con Cr-51 y un meticuloso recuento de los reticulocitos (contando por lo menos 3.000) es posible predecir con un margen de error del 25% el aumento de las cifras del "turn-over".

Para realizar la técnica del "turn-over" hemos incubado el Fe con plasma normal durante veinte minutos. Hemos obtenido muy pocas curvas con dos componentes, al contrario de lo sostenido por otros autores. El "turn-over" está aumentado en proporción apreciablemente mayor que la masa globular, y esto es otro elemento de diagnóstico diferencial con la policitemia secundaria. Sin embargo veremos que no siempre ocurre así, lo que puede complicar las facetas del diagnóstico.

Hemos dicho que el hemograma es de escaso valor para apreciar cuantitativamente la severidad de la policitemia. La masa globular determinada por el método del Cr-51 tampoco refleja el trastorno fundamental que es la alteración del ritmo diario de producción eritropoyética. Si asociamos la noción del tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas y el volumen actual de la masa

globular se puede tener una idea aproximada por lo menos del promedio de producción diaria.

La primera etapa de la enfermedad hasta su diagnóstico y primer tratamiento parece desarrollarse de manera más lenta que en las futuras recaídas, donde se requiere un tiempo menor para llegar a los mismos niveles de masa globular.

La cifra absoluta de reticulocitos y el por ciento del "turn-over" con relación al aumento del por ciento de la masa globular son los que dan una idea más gráfica del ritmo funcional de la médula ósea.

Virgen de Tratamiento

En la figura 1 los valores normales corresponden al 100%.

Se observan 10 policitemias clasificadas de izquierda a derecha según el volumen de la masa globular. La masa globular está representada por el segundo de los índices.

El primero de los índices es el hematocrito y revela como disfraza el verdadero aumento de la masa globular.

Volviendo al concepto de tiempo y volumen globular observemos al enfermo No. 2, que muestra un hematocrito de 56% y una masa globular que no está aún duplicada. Su "turn-over", el tercer índice a continuación, es el más bajo de toda la serie. Su evolución hasta el diagnóstico fue la más lenta (12 años).

La enferma No. 5, con un mioma uterino asociado, presentó un aumento del "turn-over" proporcional al de la masa globular. Esto discordaba con el criterio que sosteníamos para diferenciar la policitemia vera de la secundaria. La oxigenación arterial fue sin embargo normal, y otros síntomas confirmaron el diagnóstico de policitemia vera.

Se observa que en nueve de los diez casos el aumento del "turn-over" es más pronunciado que el de la masa globular. Llama la atención también como el índice de reticulocitos (el cuarto en el orden)

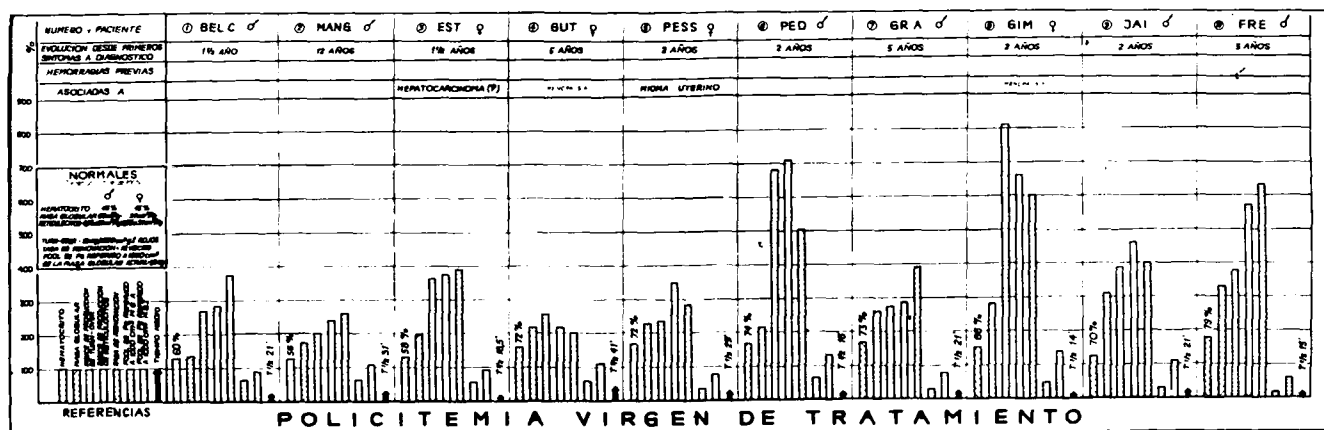


Figura 1. Policitemia virgen de tratamiento, comparada con patrones normales; éstos corresponden al 100%.

guarda estrecha relación con el incremento porcentual del "turn-over".

El penúltimo índice, ubicado inmediatamente antes de la flecha gruesa que marca el $T^{1/2}$ de Fe^{59} , se refiere al tamaño del compartimiento del Fe plasmático del enfermo comparado con el tamaño (en mg) que debiera tener de acuerdo a su masa globular ideal. Se observa que el Fe plasmático total es normal o ligeramente superior a lo normal. La ferremia está elevada en los pacientes, sobre todo a expensas de la reducción del volumen plasmático. Como no varían significativamente las cifras del Fe plasmático total en relación a las cifras normales, el acortamiento del $T^{1/2}$ dará una idea cualitativa y cuantitativa del proceso. La excepción la constituyen los pacientes que han sufrido hemorragias previas y tienen los depósitos de Fe exhaustos.

El $T^{1/2}$ en un policitémico que ha sido sangrado o ha tenido muchas hemorragias no da una idea cuantitativa del proceso como el individuo con depósitos normales.

Virgen de Tratamiento, Recaídas Avanzadas, Remisión

La figura 2 muestra promedios de 27 pacientes tomados en 44 volemias y 44 "turn-overs" en distintas etapas.

Si se compara el grupo de las policitemias vírgenes de tratamiento con el de las recaídas avanzadas se observa que la masa globular se halla algo más que duplicada en ambos grupos (índices de 235 y 230%).

El "turn-over" presenta promedio más elevado en las recaídas avanzadas (430%) que en la policitemia virgen de tratamiento (380%).

El tiempo medio ($T^{1/2}$) promedio de Fe^{59} es de 29 minutos para las policitemias sin tratamiento y de 26 minutos para las recaídas avanzadas.

El Fe plasmático se renueva o se recambia 12 veces por día en el individuo normal. En las formas sin tratar la tasa promedio es de 49 veces, en las recaídas avanzadas 60 veces.

En la policitemia secundaria no se encuentran tasas de renovación tan altas ni aún en los individuos muy sangrados.

Al entrar en remisión los enfermos por efecto del P^{32} todas las cifras se normalizan, excepto los valores de reticulocitos que se mantienen en cifras superiores a los normales. Se consignan en el gráfico las variaciones máximas y mínimas.

En los pocos estudios que hemos hecho de supervivencia de los glóbulos rojos con Cr^{51} hemos encontrado un $T^{1/2}$ de Cr^{51} de 28 días, lo que concuerda con nuestros valores normales.

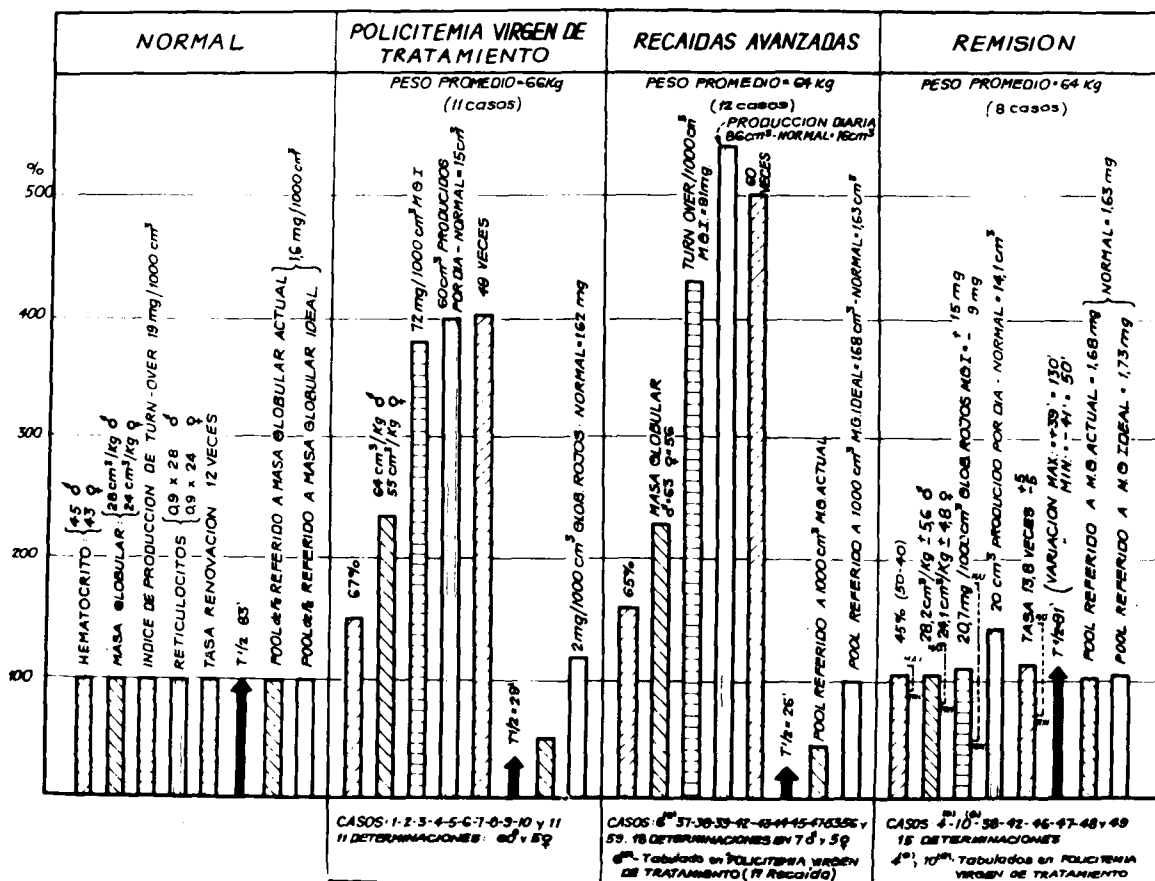


Figura 2. Policitemia virgen de tratamiento comparada con recaídas avanzadas y con remisión (promedios).

Acción de P-32

En la figura 3 se estudia la acción inmediata del P32; a la semana se observa ya modificación del $T^{1/2}$ en el enfermo No. 7. El No. 6 muestra a la tercera semana un $T^{1/2}$ casi normal. La enferma No. 8 no ha modificado su $T^{1/2}$ al mes. Pero el Fe plasmático ha disminuido con lo que el "turn-over" también disminuye su valor.

Con una dosis promedio de 70 microcuries/Kg., la médula parece entrar en normofunción entre los 30 y 45 días después de la inyección. La hiperfunción comienza a moderarse a los pocos días de la inyección, según lo demuestra el descenso del índice de reticulocitos.

Dosis superiores a los 100 microcuries/Kg. pueden llevar el $T^{1/2}$ al rango de la hipoplasia (casos 47 y 10). Los dos casos demuestran que los reticulocitos bajaron a niveles de aplasia, coincidiendo con dichos tiempos prolongados.

Estudiamos el paciente 47 de nuevo a los 110 días de la terapéutica y mostró un $T^{1/2}$ normal con un "turn-over" y una masa globular ligeramente subnormales.

Estamos tratando de determinar cual es el grado de funcionalismo ideal para asegurar una larga remisión.

Una observación de orden práctico que hace reflexionar antes de repetir una dosis de P32 es que hemos observado en nueve pacientes grandes reducciones del volumen globular a los 30 ó 60 días del P32—en algunas ocasiones del orden de los 1,500 cm³—reducciones que se acompañaron también de una disminución proporcional del volumen plasmático. Ello hizo que el hemograma de rutina tradujera muy poca variación en el número de rojos, cifras de hemoglobina y hematocrito. En un caso, en que el volumen plasmático descendió proporcionalmente más que el volumen globular, el hematocrito subió de 60 a 61, mientras que se acusaba un descenso de la masa globular de 900 cm³.

La dosis única de 100 microcuries por kilogramo parece ser más efectiva en cuanto a lograr una hipofunción medular inicial que pareciera ser condición importante para asegurar una remisión más larga. Esto se aclarará en parte en la figura 4.

Funcionamiento de la Médula Durante la Remisión

La figura 4 corresponde al estudio seriado de una remisión en una enferma en la que se practicaron seis volemiás y seis "turn-over" en el término de 17 meses.

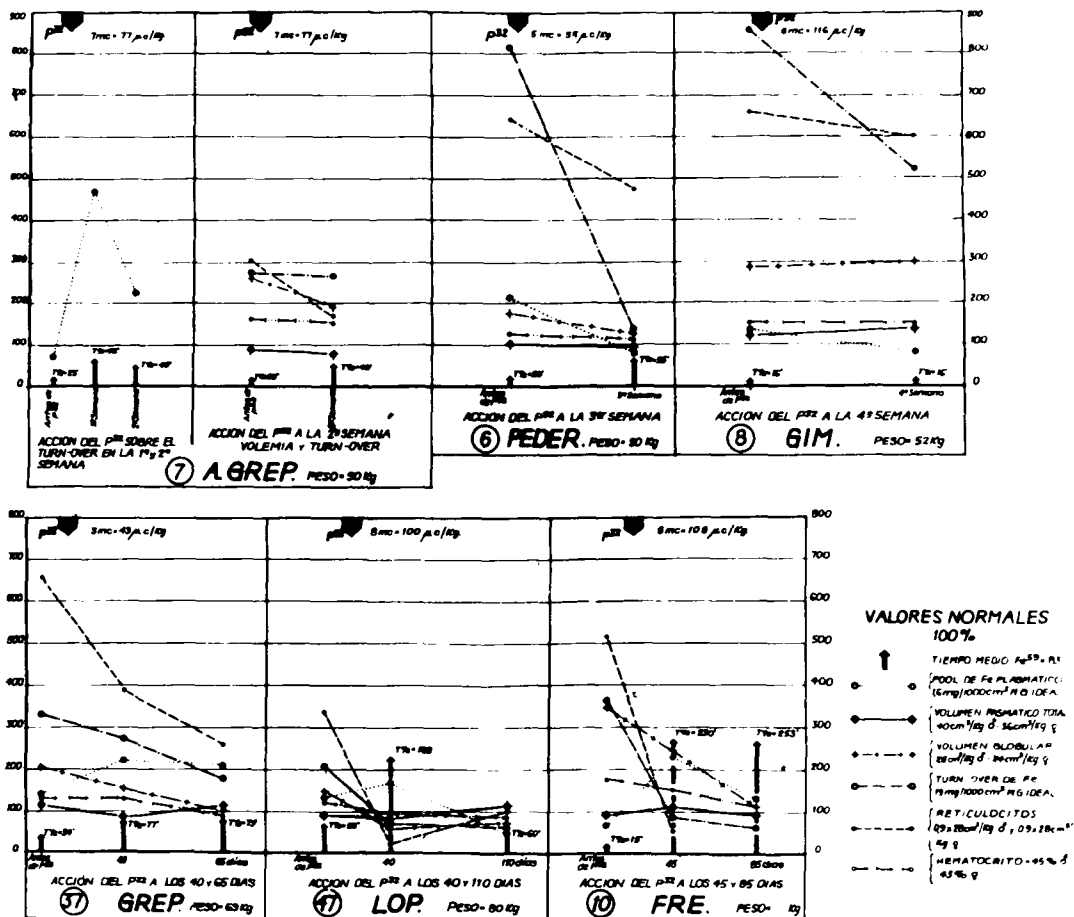


Figura 3. Acción del P-32 en relación con la remisión de policitemia vera.

FUNCION DE LA MEDULA OSEA DURANTE LA REMISION

DOSES UNICA DE 5 mC DE P^{32} EN UNA POLICITEMIA VERA VIRGEN DE TRATAMIENTO - ESTUDIOS CON Cr^{51} Y Fe^{59} A LOS 5, 7, 12, 14 Y 16 MESES DE LA TERAPÉUTICA

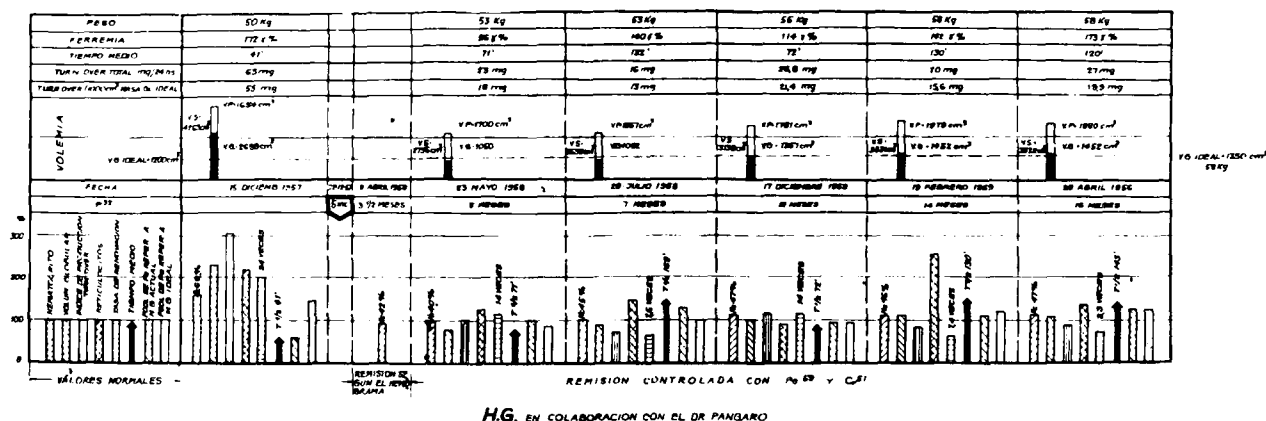


Figura 4.

Esta enferma poseía el valor de ferremia más alto de las de sexo femenino y el $T_{1/2}$ de 172% de Fe^{59} más prolongado de todas las policitemias vírgenes de tratamiento. Con una masa globular de 2.700 cm³ recibió 5 milicurios (100 microcuries/Kg.), entró en remisión al tercer o cuarto mes y normalizó todos sus índices. Estos, sin embargo, sufrieron oscilaciones durante la remisión que fueron estudiadas con trazadores radioactivos a los 5, 7, 12, 14 y 16 meses de la terapéutica.

El "turn-over" de Fe plasmático, de 63 mg. para las 24 horas del día, bajó a 23 mg. y 17 mg. a los 5 y 7 meses. El tiempo medio osciló entre 71 y 132 minutos, simultáneamente, mientras la ferremia ascendía de 96 a 140 gamas %.

Al año, o sea 12 meses de la terapéutica, su médula ofrecía niveles óptimos de funcionalismo con un hematocrito de 45% y un "turn-over" de 27 mg/día. Estudios seriados sucesivos demostraron las mismas variaciones del $T_{1/2}$ Fe^{59} y de la ferremia, con las siguientes oscilaciones del "turn-over". De esta oscilación, que en la remisión de la enferma se produce aproximadamente cada dos meses, no surgió una neutralización que hubiera mantenido la masa globular constante, sino que ésta aumentó casi imperceptiblemente en cada determinación. La enferma comenzó su estudio con 50 Kg. y ahora pesa 58 Kg., factor que ha sido tenido en cuenta para calcular su volumen globular ideal. Al principio de la remisión tenía 1.050 cm³ de glóbulos rojos, 2 meses después 1.082 con un hematocrito de 45%. Dieciseis meses después de la administración de fósforo sigue aumentando lentamente su masa globular. Su último $T_{1/2}$ es de 120 minutos y en una determinación rutinaria de hace pocos días su hematocrito ha vuelto a subir a 48%. La ferremia ha alcanzado también el mismo nivel que antes de la terapéutica. Esta enferma tenía diagnóstico previo de cirrosis hepática y se puede calcular la evolución de su enfermedad desde los comienzos hasta el diagnóstico y tratamiento en unos 5 a 6 años. Es evidente que su pasaje a la recaída también se realiza de una manera casi imperceptible, y que su masa globular

aumenta lentamente, por lo que puede deducirse que su médula tiene ciclos de ligera hipofunción e hiperfunción durante la remisión; y la hiperfunción predomina ligeramente.

"Turn-over" y Masa Globular en Recaída

La figura 5 aclara algunos aspectos de la fisiología de la policitemia vera. Nosotros hemos podido comprender a través de él por qué se nos planteó en alguna ocasión la duda para diferenciar una policitemia vera en base a la relación entre volumen de la masa globular e incremento del "turn-over". Asimismo encontramos a veces volúmenes globulares inferiores a lo esperado, cuando seguíamos a un enfermo con determinaciones repetidas en distintos períodos de tiempo.

En este gráfico (fig. 5) se ha estudiado el proceso de la recaída en crescendo.

El punto cero de cada gráfico para cada enfermo está tomado después de previos hemogramas que confirman que el paciente tiene su proceso en actividad y ha abandonado la remisión.

Los dos primeros gráficos muestran lo que uno esperaba encontrar si compara masa globular y "turn-over". Aumento progresivo del "turn-over" que se corresponde con un aumento similar de la masa globular. Las determinaciones se han realizado separadas por intervalo de 7 y 3 meses de tiempo.

El tercer gráfico con dos controles separados por 9 meses de tiempo, muestra que el segundo "turn-over" es apreciablemente más bajo que el primero. La masa globular, pese al largo período transcurrido, se ha mantenido casi estable. Esta enferma (CAR) se caracteriza precisamente por su excelente respuesta a pequeñas dosis terapéuticas y por lo prolongado de sus remisiones.

La próxima enferma (FER) muestra cuatro determinaciones seriadas con intervalos de 2 meses cada una. En el momento cero, el "turn-over" está prácticamente al mismo nivel que la masa globular. Dos meses después el "turn-over" está ligeramente

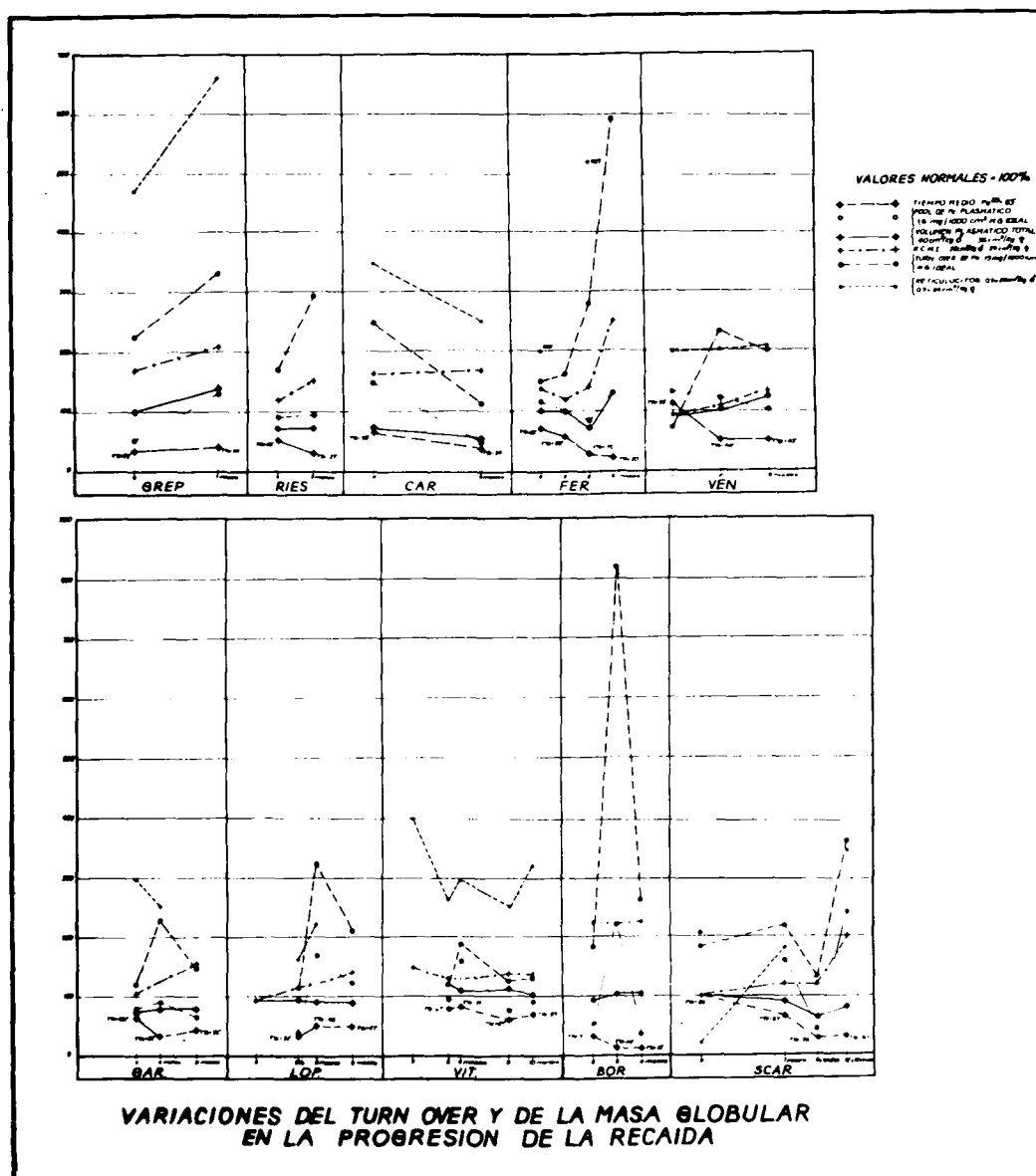


Figura 5.

más alto. Sin embargo la masa globular ha decrecido en dicho lapso.

Luego comienza un ascenso brusco del "turn-over" que corresponde con un ascenso de la masa globular. Los reticulocitos en todos estos casos siguen a niveles superiores las variantes del "turn-over".

La última enferma de la parte superior (VEN), seguida a intervalos de 4 meses, muestra ya la tendencia oscilatoria que parece mostrar en general el "turn-over".

Esto se comprueba bien objetivamente en los cinco pacientes en el gráfico en la parte inferior. A intervalos de 1, 2 y 3 meses se han repetido las determinaciones de volemia y "turn-over". Se puede observar la línea oscilante trazada por el "turn-over". En un caso, BOR, el fenómeno alcanza su máxima expresión.

Los puntos máxima y mínima de dichas oscilaciones se mantienen en general a un nivel superior al alcanzado por la masa globular. Cuando desciende el "turn-over" y coincide o aún está por debajo del nivel de la masa globular, ésta mostrará una tendencia en las próximas semanas a estabilizarse o a ascender muy poco, y aún a descender ligeramente en algunos casos.

Creemos que este fenómeno explica algunos aspectos de la eritropoyesis en la policitemia vera. Si la médula trabaja a un ritmo oscilante durante la evolución de la enfermedad (y tenemos razones para sospechar que algo similar sucede durante la remisión), se puede comprender así la existencia de casos que lleven años de evolución hasta llegar a un diagnóstico, a veces casual, y otros de curso muy agudo.

Asimismo, cabe discutir ante este hecho concreto la aseveración de que existen poblaciones de eritrocitos con un término de vida acortado. Ella se funda sobre todo en la buena utilización del Fe radioactivo por el eritrocito con un "turn-over" aumentado proporcionalmente más que la masa globular. Si el "turn-over" sufre las oscilaciones que hemos mostrado, la tasa de producción diaria no puede fundarse

en una sola determinación sino en el promedio de varias que muestran cuáles son los puntos máximos y mínimos.

Es por ello que nos proponemos estudiar este fenómeno semanalmente, durante el día y durante la noche. Creemos que de esta manera llegaremos a conclusiones más interesantes sobre la fisiopatología del proceso, y afinaremos la dosimetría terapéutica.

BIOSINTESIS DE ROTENONA RADIOACTIVA

LUIS W. LEVY Y RICARDO A. MUÑOZ B.

*Escuela Politécnica Nacional
Quito, Ecuador*

Muchos insecticidas han sido preparados con isótopos radioactivos en sus moléculas, y en esta forma se ha podido estudiar su modo de acción en los insectos así como su efecto y metabolismo en otros animales. El empleo de los insecticidas radioactivos ha sido de valor práctico considerable para la medición y análisis de residuos en los tejidos de animales y plantas tratadas con ellos (Linguist, 1).

La rotenona es un insecticida que se obtiene de las raíces de varias especies de plantas, entre los que cabe destacar especialmente *Derris*, *Millettia*, *Tephrosia* y *Lonchocarpus*. En las selvas amazónicas crece el barbasco (*Lonchocarpus nicou*), cuyo contenido de insecticida ha sido conocido desde hace muchos años y cuyas raíces han sido utilizadas por los indígenas desde tiempos prehistóricos para la pesca. La rotenona tiene importancia especial entre los insecticidas por su toxicidad relativamente baja para animales de sangre caliente (Lehman, 2) y su acción eficaz contra una variedad de insectos, especialmente para la defensa del ganado.

Preparaciones de rotenona radioactiva no han estado a disposición de los investigadores hasta ahora, lo cual ha dificultado el estudio de varias fases importantes de la química y acción fisiológica de este insecticida. Por esta razón, varios personeros del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de Norteamérica nos han insinuado que tratemos de preparar este material (Hornstein y Schechter, 3).

Obtención de Insecticidas Radioactivos

La incorporación de un isótopo radioactivo en la molécula de un insecticida puede ser realizada por

varios métodos. Tratándose de los insecticidas sintéticos, es obvio que esta incorporación puede realizarse en cualquier fase adecuada del proceso químico usado para la preparación. En los insecticidas provenientes de fuentes naturales, cuyas estructuras moleculares son generalmente muy complejas, resulta más fácil obtener el compuesto radioactivo mediante la biosíntesis, es decir, utilizando a la misma planta como agente de producción del material deseado.

En la gran mayoría de las preparaciones de compuestos radioactivos por biosíntesis las plantas correspondientes han sido expuestas a una atmósfera de anhídrido carbónico con carbono-14 en recipientes herméticamente cerrados (Fuller, 4; Scully, 5). Los procesos vitales de las plantas, como la fotosíntesis, requieren absorción de anhídrido carbónico del aire y las plantas que han crecido en atmósferas con carbono-14 utilizan este isótopo para la producción de las sustancias resultantes de su metabolismo. En nuestros laboratorios hemos utilizado este mismo método para la producción de piretrinas radioactivas (Levy y Usubillaga, 6).

Para el propósito de obtener rotenona radioactiva parecía difícil utilizar el método mencionado. El barbasco, planta de la cual pensábamos obtener este insecticida, crece en las selvas tropicales y hubiese sido difícil transplantarla a recipientes adecuados. Por otra parte, el gran tamaño de estas plantas haría impracticable el ensayo en cámaras cerradas. Por esto pensamos en otros métodos para alcanzar el fin propuesto.

Varios estudios de nutrición vegetal han demostrado que se pueden administrar sustancias simples a las plantas por vía de la absorción foliar