



El horizonte clínico del radioanálisis

*GUILLERMO ACEBEDO A.



Se presenta una breve revisión del Radioanálisis y sus aplicaciones clínicas en diagnóstico, la prognosis y terapia clínicos. Se enfatiza sobre la necesidad de un personal calificado para la supervisión y control de los laboratorios especializados en este campo.



A brief review article on the advances of Radioanalysis Methodology and its Clinical Applications to diagnosis, prognosis and therapeutics. Final emphasis has been made on the quality control and supervision of laboratories specialized on this field.

A ninguna persona estudiosa, en el campo de las Ciencias de la Salud, escapa el avance en las investigaciones básicas y

aplicadas al diagnóstico clínico, debido al desarrollo de los métodos cuantitativos del Radioanálisis.

* Jefe de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.P.B. Medellín, Colombia S.A. Ex-Director del Laboratorio de Endocrinología y Radioanálisis de Loyola University School of Medicine. Chicago, Ill. USA. Investigador CIDI.

La extrema sensibilidad y la relativa simpleza de estos métodos, comparados con los tradicionales, ha forzado el desarrollo de técnicas basadas en principios similares y adaptables a las nuevas necesidades del diagnóstico, las prognosis y la terapia clínicas, para el seguimiento de todo tipo de desórdenes fisiológicos.

El desarrollo cronológico de estas técnicas comenzó con los métodos del simple enlace competitivo (CPB) de una hormona estandarizada y la misma, marcada con un trazador radiactivo, por los sitios de enlace de una proteína portadora natural de la misma, previamente separada del plasma sanguíneo.

Los inconvenientes esperados de una reactividad cruzada con otras sustancias con afinidad semejante por la proteína portadora y la necesidad en la clínica y en la investigación de una sensibilidad mayor, hicieron que la Biofísica Rosalyn Yalow compartiera el galardón Nobel de Medicina en 1977 por el refinamiento y las aplicaciones del método del Radioinmunoanálisis de la Insulina, que había descubierto casi accidentalmente en el año 1965 en el laboratorio de Salomón Berson en New York. La innovación introducida en estos métodos consiste en el uso de Anticuerpos específicos en lugar de las proteínas portadoras (inespecíficas) para el análisis competitivo.

El resultado inmediato del nuevo método de Radioinmunoanálisis (RIA), fué una ganancia de más de cien veces la sensibilidad esperada en la simple técnica del CPB.

El campo investigativo y clínico fué literalmente invadido por estos métodos y la dedicación de científicos a este campo habla por sí misma por el número difícilmente ponderable de publicaciones que aparecen universalmente, las cuales parecen indicar que se desconocen fronteras. Todos los campos especializados de Medicina Interna, la Química Metabólica y la Nutrición y Toxicología, deben hoy gran parte de su desarrollo a estos métodos.

La Tabla, transcrita literalmente de "Laboratory Management", nos presenta una lista parcial de las sustancias de interés clínico e investigativo para las que hemos publicado técnicas de dosificación por Radioanálisis.

Surgió, para los países en desarrollo, la dificultad de los costos elevados de estos métodos y para los investigadores, la escasez de los patrones internacionales que hicieron confiables sus publicaciones. Este fenómeno nos inclinó a investigar, aplicar clínicamente y publicar finalmente técnicas de Ultra-microanálisis que ya tienen aceptación universal 1 a 4).

Una somera revisión del "Year Book of Medicine", "Chemical Abstracts", "Nuclear Science Abstracts", "Biological Abstracts", "Index Medicus", "Current Contents" y de

otros índices científicos, confirman las palabras que escuchamos a la Dra. Yalow antes de recibir el Premio Nobel: "Los Métodos de RIA seguirán siendo por décadas los más prácticos y sensibles, siempre y cuando su control sea estricto".

El árbol de decisión de la Figura, tomada del "British Journal of Medicine", corrobora nuestras predicciones comprobadas clínicamente, con relación al valor de estos métodos en el diagnóstico, el seguimiento y el control terapéutico. Esta técnica fué aplicada con el análisis computarizado a 2.710 pacientes (7).

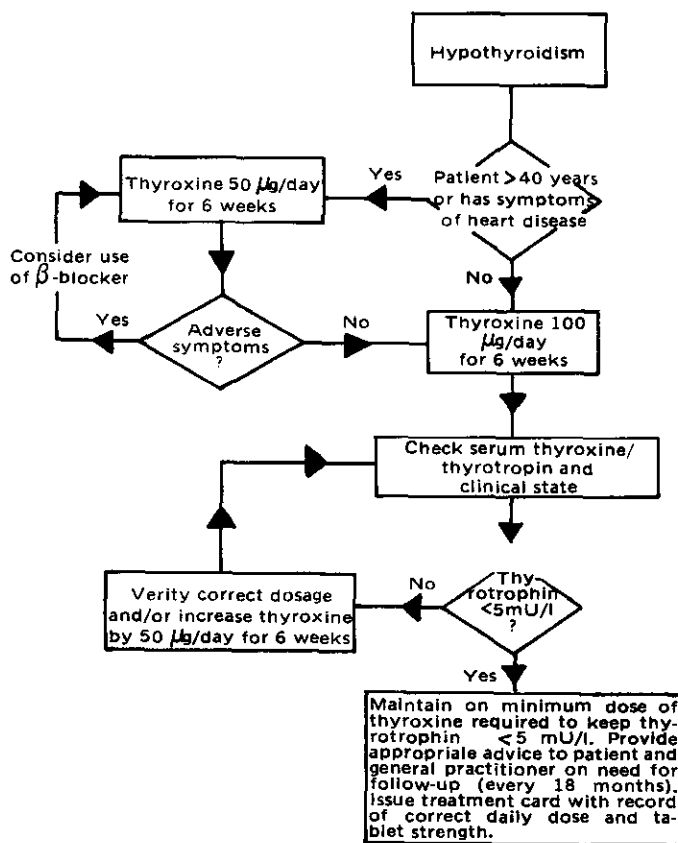


Fig. Decision tree for starting thyroxine replacement therapy.

Nosotros aplicamos la microtécnica de dosificación de tirotrópina a neonatos (Mc. Gaw Hosp. III) para confirmar hipotiroidismo (cretinismo) y comenzar a tiempo el tratamiento con hormonas tiroideas, evitando así el daño cerebral y el consiguiente retardo mental. Posteriormente, el "Year Book of Pediatrics" de 1976, menciona la utilidad de estos métodos, aplicados masivamente por los científicos Fisher y Dussault en Canadá.

Surgió luego el problema de las diferencias entre la actividad biológica e inmunológica de las sustancias dosificadas por RIA.

El problema fué resuelto de dos maneras:

Tabla

SELECTED SUBSTANCES MEASURABLE BY RIA AND/OR CPB

Many of these tests are already in kit form; others are being performed research laboratories with component reagents

ACTH — Adrenocorticotrophic Hormone	Gastric inhibitory peptide (GIP)	Norepinephrine—Noradrenaline Neurophysin
Aldosterone	Gastrin	
Amphetamines	Gentamicin	Ouabain
Androsterone	GLI—Glucagon-like	Oxytoxin
Angiotensins	Immunoreactivity (Enteroglucagon)	
Antihemophilic Factor; Factor VIII	Glucagon (Pancreatic)	PZ-CCK (Pancreozymincholecystokinin)
	Gonadotropins	PTH-Parathormone
		Parathyroid Hormone—Parathormone
Barbiturales	Hageman Factor	Penicillin
Bradykinin	HAA—Hepatitis Associated Antigen, Australian Antigen	C-Peptide
	Hepatitis B Antibody	Placental Alkaline Phosphatase (Regan isoenzyme)
c-Amp, c-GMP, c-IMP, c-UMP	Hepatitis B Antigen and subtypes	Plasminogen and Plasmin
Calcitonin	Histocompatibility Antigens (HL-A)	Progesterone
CEA—Carcinoembryonic Antigen, Colon Cancer Antigen	HCG— Human Chorionic Gonadotropin	Prolactin
Cholesterol	HCS— Human Chorionic Somatomammotropin	Prostaglandins
Corticosterone	Same as Human Placental Lactogen (HPL)	Prothrombin
Cortisol—Plasma 17-OH Corticosteroids	HGH—Human Growth Hormone	
Cortisone	HPL—Human Placental Lactogen, Human Chorionic Somatomammotropin (HCS)	Rabies
	2-Hydroxyestrone	Renin
Dehydroepiandrosterone		Retinol—Binding Protein
Deoxycorticosterone		Rheumatoid factor
DNA— Deoxyribonucleic Acid		RNA—Messenger Ribonucleic Acid
11-Desoxycortisol		Secretin
Deethylstilbestrol		Serotonin
Digitoxin		Staphylococcal enterotoxin A
Digoxin	Anti-D Immunoglobulin	Testosterone
Dihydrotestosterone	Immunoglobulins (IgE), (IgM), (IgG)	T ₄ —Tetraiodothyronine
Diphenylhydantoin	Insulin and Proinsulin	TSH—Thyrotropin
Dopamine	Intrinsic Factor	Thyroid Stimulating Hormone
Dopamine beta-Hydroxylase	Iron	TBG—Thyroxine Binding Globulin
		Transcobalamin
Enzymes		Transferrin
Erythropoietin	Lipotropins	T ₃ —Triiodothyronine
C ₁ Esterase	LATS—Long-Acting Thyroid Stimulator	D-tubocurarine
Estradiol	LH—Luteinizing Hormone	T ₃ —Uptake
Estriol	LSD and derivatives	
Estrone		UIBC—Unsaturated Iron Binding Capacity
		Urinary albumin
Ferritin	Marijuana	
Alpha-Fetoprotein	Medroxyprogesterone acetate	Vasoactive intestinal peptide (VIP)
Fibrinogen and Fibrin Degradation Products	Morphine and opiate alkaloids	Vasopressin
Folic Acid (Folate)	Motilin	Viral Agents-Type Cantigen
FSH— Follicle Stimulating Hormone	alpha-MSH	Vitamin B ₁₂
Fructose 1.6 diphosphatase	beta-MSH	Vitamin D ₃

a. Utilizando patrones internacionales (Medical Research Council y NIH) con actividad biológica titulada y publicando los resultados en las mismas unidades de actividad biológica, leída sin embargo por los métodos de actividad inmunológica. En otras palabras, buscando correspondencia.

b. Acudiendo a un análisis más dispendioso pero generalmente más rápido y un poco más específico que el

RIA, mediante el uso de células receptoras con un anticuerpo marcado con trazador (Método Radiométrico).

El avance subsiguiente en la inmunología y la enzimología llegó al desarrollo de complejos enzimáticos, cuya actividad en el plasma ha tenido un valor tan crítico como el diagnóstico precoz del infarto del Miocardio (12) o del embarazo y el coriocarcinoma (5). Otros marcadores de tumores ya

popularmente dosificados son: Fosfatasa ácida prostática (PAP), Antígeno Carcinoembrionario (CEA), ACTH, etc.

En el campo práctico del Laboratorio Clínico, se chocaba con el problema que el uso de los trazadores más empleados universalmente (^{125}I y ^3H) requería unos contadores de radiactividad diferentes y de un costo elevado. La marcación de los derivados de los esteroides con yodo ^{125}I obvió plausiblemente este problema y un solo contador gamma, manual o automático, surte hoy día la mayoría de las necesidades de los laboratorios especializados en este campo. La aplicación clínica del RIA en el diagnóstico y el seguimiento en los estudios de la fertilidad y la esterilidad y en otros ejes de la actividad endocrina, está ampliamente documentada. (CEFES, Medellín, Col. Dres. Ríos, Acebedo y Mesa). (13).

Recientemente tuvimos la oportunidad de escuchar al Dr. Luis Patiño, autoridad internacional en el campo del control de calidad en los laboratorios clínicos, durante su conferencia en el Hospital Pablo Tobón Uribe, de esta ciudad.

Destacamos los siguientes puntos:

1. No se justifica que en nuestro medio no exista un control más estricto de los laboratorios clínicos y en especial de los que realizan análisis especializados.

2. Pocos laboratorios están dirigidos por un personal calificado para estas disciplinas.
3. No es científico ni ético que los directores de los laboratorios aduzcan costos elevados como obstáculo para el adecuado control de calidad (QC).
4. Nuestras Facultades de Medicina deben formar personal calificado para esta función. En los países desarrollados califican a los patólogos Clínicos y a los Químicos Clínicos Certificados, como Supervisores.
5. Los métodos radiométricos, mencionados, requieren un control de calidad más estricto, por las siguientes razones:
 - a. Utilizan reactivos inestables o de estabilidad limitada.
 - b. De esta estabilidad depende la sensibilidad de estos métodos.
 - c. Dosifican niveles de nanogramos o picogramos y aun menores.
 - d. Su significado, en el diagnóstico y el seguimiento, es superior al de muchísimos métodos de laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Acebedo, G.; A. Hayek; M. Klegerman; L. Crolla; E. Bermes & M. Brooks. Rapid Ultramicro RIA for Human Thyrotropin. *Biochemical and Biophysical Research Comms*, 65: 449, 1975.
2. Werner, S.C., G. Acebedo & Ildiko Radichevich. Rapid RIA for both T4 & T3 in the Same Aliquot of Human Serum *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 38: 493, 1974.
3. Acebedo G. *Revista Química*. Asoquil. 14: 14, 1979.
4. Werner, S.C., G. Acebedo & I. Radichevich. *Seminars of Nuclear Medicine* 5: 244. 1975.
5. Vaitukaitis, J.L.; G.D. Braunstein & G.T. Ross. *Amer. J. of Obst. & Gynet.* 113: 751, 1972.
6. Naumann, J.A. & S.C. Werner. T3 In Thyroid Disease *J. of clinical Investigation* 46: 1346, 1967.
7. Scottish Automated Follow up Group. Follow up of 2.710 Patients on Thyroid Replacement Therapy *British Journal of Medicine* 281: 969, 1980.
8. Werner, S.C. & S. Ingbar. "The Thyroid", ed. 4a. New York. Harper & Row, 1980.
9. *Directory of Rare Assays*. *Clin. Chem*: 23: 323, 1977.
10. Joint Meeting of the AACC. & Canadian Soc., *Clin. Chem.* 26: 805, 1980.
11. Werner, S.C. & I. Radichevich. Circulating Thyronines. *Nature*. (Lond.) 197: 877, 1967.
12. Homburger, H.A. & L.J. Greg. MB-CK RIA & Electrophoresis in the Diagnosis of Acute Infarction. *Clin. Chem.* 26: 805, 1980.
13. Centro de Fertilidad y Esterilidad de Medellín. A.A. Dres, B. Ríos, G. Acebedo y O. Mesa. En vía de publicación.