

IEA-PUB-29



COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

Publicação

CNEN - IEA - N.º 3

**DEPURACIÓN DE LA VITAMINA B-12 (Co-60) INYECTADA
EN LA REGIÓN DELTOIDEA**

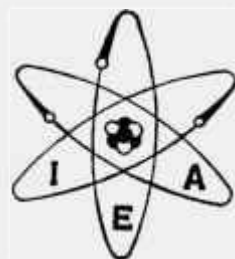
DEPURAÇÃO DA VITAMINA B-12 (Co-60) INJETADA
NA REGIÃO DELTOIDIANA

RÔMULO RIBEIRO PIERONI, VICTÓRIO MASPES e MIGUEL JAMRA



INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Publicação IEA - 29

SÃO PAULO



C. N. E. N.

Presidente — Almirante Octacilio Cunha

C. N. Pq.

Presidente — Prof. Dr. João Christovão Cardoso

U. S. P.

Reitor — Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra

I. E. A.

Diretor — Prof. Dr. Marcello Damy de Souza Santos

1.^a C. M.

Catedrático — Prof. Dr. Antonio Barros Ulhôa Cintra

**DEPURACIÓN DE LA VITAMINA B-12 (Co-60) INYECTADA
EN LA REGIÓN DELTOIDEA**

*ROMULO RIBEIRO PIERONI, VICTÓRIO MASPES
e MICHEL JAMRA*

1960

Os conceitos emitidos na presente publicação representam opiniões de seus autores, e são de sua exclusiva responsabilidade.

A Comissão Nacional de Energia Nuclear não se responsabiliza pela exatidão, originalidade ou utilidade das informações contidas no presente relatório, e tampouco garante que o uso de qualquer informação, método, processo ou aparelho divulgados ou descritos no presente trabalho não possam infringir direitos de outrem.

DEPURACIÓN DE LA VITAMINA B-12 (Co-60) INYECTADA EN LA REGIÓN DELTOIDEA⁺

Romulo R. Pieroni*, Victório Maspes[†]* e Michel Jamra^{***}

1 — El estudio de la depuración del material radiactivo inyectado por vía subcutánea o intramuscular, con intención de obtener un índice relacionado con las condiciones de la circulación local, fue introducido por Kety^{9, 10}, en 1948. Anteriormente, otros investigadores habían ya recurrido al empleo de radioisótopos naturales^{1, 2, 12} y artificiales^{8, 18, 20} para estudiar la circulación sanguínea, utilizando entonces la vía endovenosa.

2 — En 1952, McGirr¹³, repasando trabajos anteriores, concluyó que la inyección de una sustancia radiactiva seguida de la observación del

^o Trabajo de colaboración realizado por la División de Radiobiología del Instituto de Energía Atómica y el Servicio de Hematología de la 1.^a Clínica Médica de la Facultad de Medicina (Prof. A. B. de Ulhôa Cintra). Para la sua ejecución se contó con la cooperación de la C. N. E. N.

* Jefe de la División de Radiobiología del I. E. A.

** Asistente del Servicio de Hematología.

*** Jefe del Servicio de Hematología.

ritmo de desaparición local de actividad, da, realmente, buena información sobre las condiciones circulatorias de la región en que fue introducido el material. Poco después, diferentes grupos de investigadores procuraron establecer una correlación entre los datos obtenidos por otras técnicas^{16, 17} y los proporcionados por la de Kety. Surgieron entonces las primeras discrepancias^{17, 18} ya que algunos encontraron buena y otros mala correlación. Con la aparición de la albúmina sérica humana marcada con I-131 y su empleo por vía endovenosa^{11, 21}, el método de Kety fue poco a poco postergado. Con todo, todavía en la Conferencia sobre Uso de Radioisótopos en la Investigación Científica (Unesco), París —celebrada en 1957—, Gemmel y colaboradores⁷ presentaron una revisión de la cuestión, mostrando el valor de la prueba para estimar las cualidades de los injertos de piel en cirugía plástica.

3 — El problema de la depuración del material inyectado por vía parenteral presenta, sin embargo, un aspecto que no ha sido convenientemente explorado. Como es sabido, han aparecido drogas (medicamentos, vitaminas, etc.) que presupuestamente son de “absorción lenta”, cuando son inyectados por vía intramuscular. Ahora bien, cuando tales productos pueden ser marcados con emisores gamma o emisores de positrones (y en algunos casos, incluso con emisores beta) es posible el estudio de esta absorción en forma simple. Es lo que tiene lugar, por ejemplo, con la vitamina B-12, la cual, por contener cobalto en su molécula, puede ser obtenida con alta actividad de cobalto radiactivo (Co-60 en nuestro caso).

4 — Se sabe que la vitamina B-12, además de su acción curativa en la anemia perniciosa (para lo cual bastan dosis relativamente pequeñas), parece desempeñar un papel importante en otras enfermedades (en las cuales se emplea a dosis altas y repetidas). Por esta razón sería deseable una forma de administración de la vitamina que evitase la necesidad de inyecciones repetidas. Esto nos llevó a comparar la depuración de la vitamina B-12 (Co-60) inyectada en vehículo acuoso (vehículo habitual) con la del producto en vehículo gelatinoso (presupuestamente de “absorción lenta”). Estudiamos paralelamente la forma de la curva de depuración, con la intención de confrontar estos datos con los de la literatura, relativos a la depuración del cloruro sódico (Na-24).

II — Material y método

1 — Se hicieron quince determinaciones de la curva de depuración de la vitamina B-12 (Co-60) inyectada en la región deltoidea de individuos

no portadores de afecciones circulatorias: en siete casos se empleó solución en vehículo acuoso, y en ocho, en vehículos gelatinoso. En algunos casos se repitió la prueba en el mismo paciente, en épocas diferentes.

2 — Las soluciones para uso parenteral fueron obtenidas a partir de la Radio-Cyanocobalmine (Co-60), de los Laboratorios Abbott. La cantidad de material inyectado, en cada caso, fue aproximadamente de 0,5 microcuries, en un volumen de cerca de 2 cm³.

3 — En todos los casos la inyección se hizo profundamente en el deltoides, con el paciente acostado.

4a — La observación del ritmo de desaparición de la actividad local se hizo por medio de una sonda de centelleo, conectada a la fuente de alta tensión, al medidor de régimen y al contador electrónico. Las indicaciones del medidor de régimen fueron registradas, continuamente, por medio de un registrador Speedomax (L & N — mod. G), ajustándose previamente la respuesta del sistema, colocándose la jeringa con el material a inyectar junto al colimador de la sonda de centelleo y en el eje del mismo.

4b — La posición del colimador se ajustó de antemano, y la inyección de material activo se aplicó situando la aguja en la misma dirección del eje del colimador. Inmediatamente después de la aplicación, efectuada rápidamente, el colimador se colocó en la posición escogida y se inició el registro del ritmo de los recuentos. Entre la aplicación y el comienzo del registro no transcurrió, en ningún caso, más de cinco segundos. En todos los casos el registro fue realizado por lo menos durante 45 minutos: en la mayoría de los casos se llevó hasta cerca de 60 minutos a partir del comienzo de la prueba.

4c — En seis casos, además del registro gráfico, se procedió a un "recuento", a intervalos de un minuto, separados por 30 segundos de "espera" desde el instante de la aplicación de la inyección.

5 — La inyección del producto activo fue precedida por otra, de vitamina B-12 no radiactiva (1 mg.) aplicada en la región deltoidea del brazo opuesto al que iba a sufrir la prueba. Esta aplicación se hizo con finalidad doble: primero, para evitar la retención de material radiactivo en el organismo, y segundo, para estudiar la recuperación urinaria en condiciones semejantes a las de la prueba de Schilling¹⁶. Veinticuatro horas después se aplicó una nueva inyección de vitamina B-12 no marcada.

6 — Como es obvio, el brazo que recibió el material radiactivo se inmovilizó, durante las pruebas, en relación con la sonda de centelleo.

III — Resultados

1a — Para cada caso se construyó un gráfico semilogarítmico (porcentual) a partir del registro gráfico (lineal) y, asimismo, de los recuentos (cuando éstos se efectuaron concomitantemente). En algunos casos representamos los recuentos en función del logaritmo del tiempo⁶, y en otros constituimos un gráfico logaritmo-logaritmo.

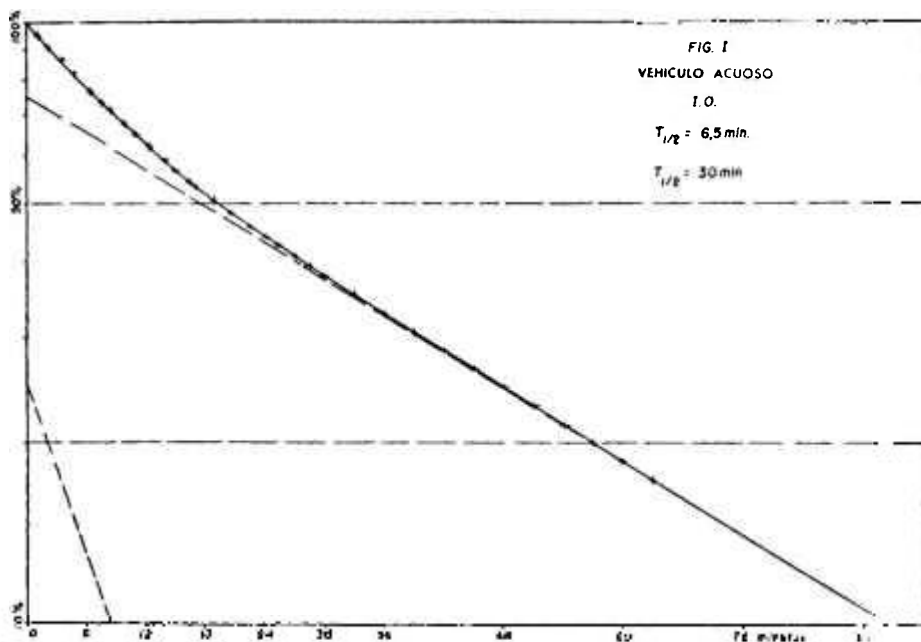
1b — Para el trazado de los gráficos tomamos los “recuentos líquidos”, esto es, después de descontar el “recuento residual”. Este aumenta durante la experiencia, en virtud de la distribución del material radiactivo en el organismo del paciente. Este hecho nos indujo a examinar dicha variación, lo cual llevamos a cabo determinando el recuento residual a nivel del deltoides del brazo opuesto al que recibió la inyección de vitamina radiactiva, primero en el instante cero y luego al término de las experiencias. En dos casos se hizo un registro continuo de este recuento residual. El aumento observado no fue, en ningún, caso, superior a 10 por ciento.

2 — En los casos en que la vitamina se administró en vehículo acuoso, la curva semilogarítmica puede descomponerse en dos rectas (figura 1).

En los que se usó vehículo gelatinoso, obtuvimos una recta única (figura 2).

3a — En la tabla I están resumidos los valores obtenidos para la “constante de depuración” k , según Kety, y para los tiempos de “media depuración” (para cada componente de la curva) relativos a los casos en que empleamos vehículo acuoso. Parece que en estos casos podemos distinguir dos fases en el fenómeno: una “más rápida” y otra “lenta”. Notemos que los medios tiempos encontrados para el componente rápido están dentro de los valores que han obtenido diferentes autores para la depuración del sodio-24 inyectado por vía intramuscular.

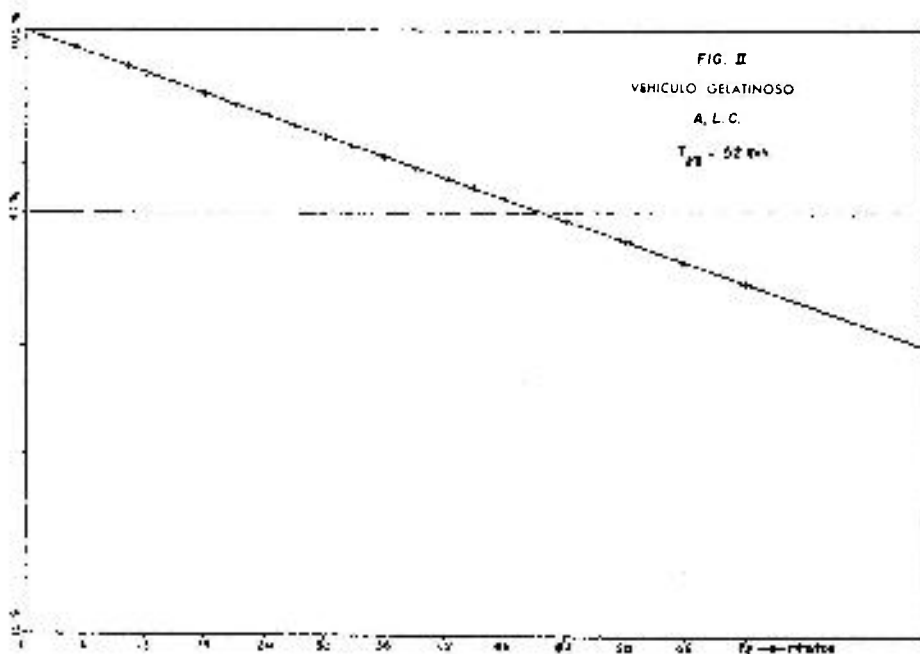
3b — Deseamos hacer una observación que estimamos de interés para la discusión de los resultados: en casi todos los casos en que la curva de depuración es descomponible en dos rectas, el recuento correspondiente al componente “lento” representa cerca del 70 por ciento —en el instante inicial— de la actividad inyectada.



T A B L A I

P A C I E N T E	k	$T_{1/2}$ (min)	$T'_{1/2}$ (min)	Peso del paciente (kg.)
M. M. S.	0,0722	5,3	26	65
A. L. S.	0,0364	8,5	33	48
D. G. S.	0,0577	7,2	34	68
I. O.	0,0398	6,5	30	38
J. B.	0,0411	5,5	33	65
H. F.	0,0413	6	29	49
C. T. L.	0,0554	4,5	29,5	43
Promedios	0,0491	6,2	30,8	

4a — En la tabla II están los resultados obtenidos para k y $T_{1/2}$ cuando fue empleado vehículo gelatinoso. Los tiempos de media depuración son por término medio superiores a los obtenidos para el componente lento de las curvas del otro grupo. La diferencia entre las medias es estadísticamente significativa, y lo mismo ocurre entre los valores medios de k.

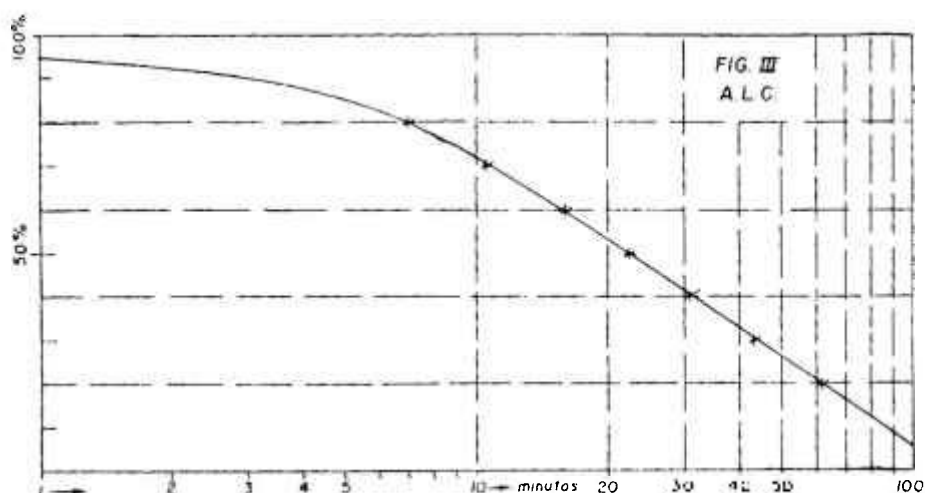


T A B L A I I

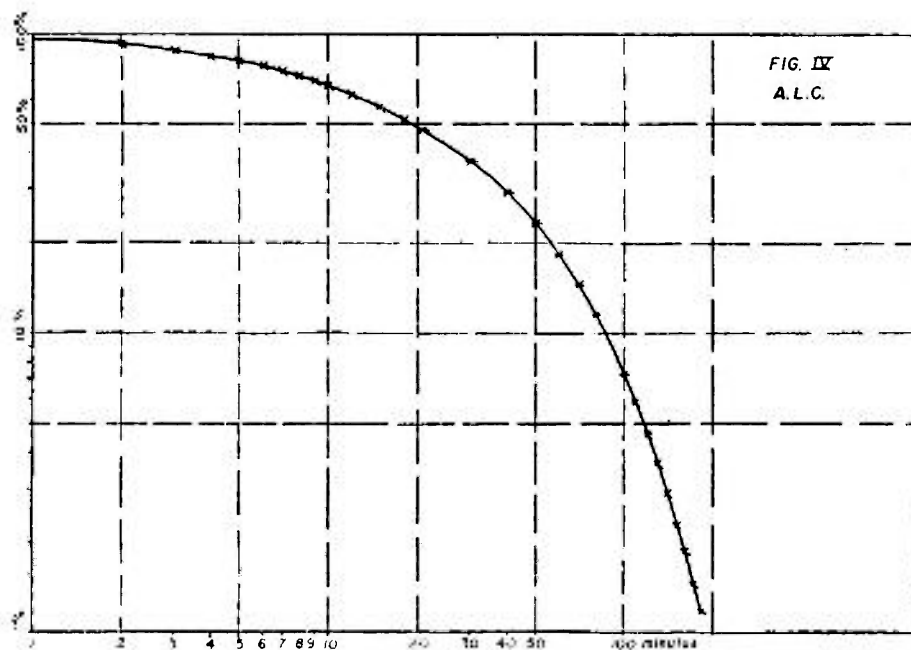
P A C I E N T E	k	T $\frac{1}{2}$ (min)	Peso del paciente (kg.)
A. L. C.	0,0133	52	48
D. D. A.	0,0173	40	46
A. F.	0,0182	38	65
H. S.	0,0158	44	50
C. P. P.	0,0182	38	54
H. S.	0,0165	42	50
C. A. L.	0,0175	39,5	53
A. F.	0,0178	39	65
Promedios	<u>0,0168</u>	<u>41,6</u>	

4b — La paciente A. L. C. fue sometida a una prueba con vitamina en vehículo acuoso y a otra con vehículo gelatinoso, pasando el tiempo de media depuración de 33 minutos (componente lento) a 52 minutos. En dos pacientes (H. S. y A. F.) en los cuales se repitió la prueba con vehículo gelatinoso, la diferencia entre los resultados no es significativa.

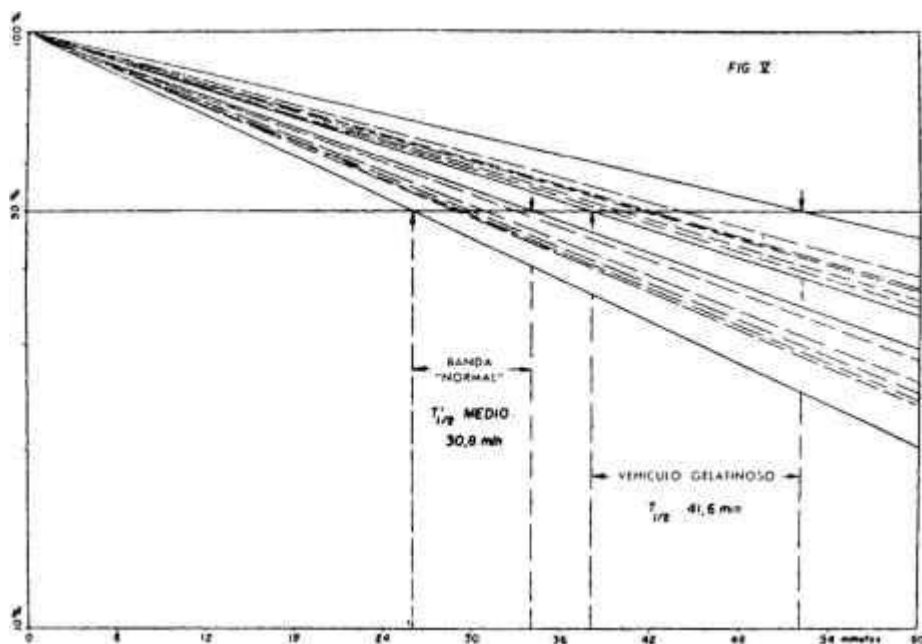
4c — En un caso (A. F.) colocamos dos sondas de centelleo con sus respectivos ejes situados en ángulo de 90°, para determinar la posible influencia que podría tener en los resultados la presencia de la pequeña porción de material activo que queda a lo largo del trayecto de la aguja. Las curvas obtenidas son perfectamente superponibles.



5 — La figura 3 es el gráfico obtenido representando los recuentos en función del logaritmo de los tiempos y la figura 4 es el gráfico logaritmo-logaritmo, relativo al caso A. L. C. (vehículo acuoso), que presentamos a título de ilustración.



6 — En la figura 5 representamos las rectas correspondientes a los diferentes casos de la tabla II y el componente "lento" de los casos de la tabla I.



IV — Comentaríos y conclusiones

1 — Según Kety, las curvas de depuración serían rectas cuando se representan en papel semilogarítmico, puesto que estaríamos ante un fenómeno de retirada simple del material a ritmo proporcional a la cantidad presente.

2 — Una observación análoga se encuentra en el trabajo de Elkin y colaboradores² y en otros, en los cuales la observación es conducida hasta diez o veinte minutos después de la inyección del material.

3 — En 1950, Franke y colaboradores¹ amplían la observación hasta ciento sesenta y un minutos, y obtienen una curva semilogarítmica que no es una recta. Destacan este hecho simplemente para señalar que el índice introducido por Kety (constante de depuración), calculado con los datos obtenidos hasta diez minutos, no tiene el sentido que se le pretendió dar inicialmente. Poco después, Wisham y colaboradores^{2, 3} y Freund y colaboradores⁴ obtienen curvas de depuración del cloruro sódico (Na-24) inyectado por vía intramuscular, que son descomponibles en dos rectas. Atribuyen el hecho a una acumulación del sodio en el tejido subcutáneo; sustraen de los datos obtenidos los correspondientes a la recta que obtienen con los últimos puntos del trazado, y admiten que la recta “diferencia” representa efectivamente la depuración del sodio que permane-

ció en el músculo. De esta forma, obtienen resultados para el tiempo de media depuración entre seis y once minutos, no muy separados (aunque un poco inferiores) a los resultados referidos anteriormente por otros autores.

4 — Nos parece que la hipótesis lanzada por aquellos autores es objetable, por la simple razón de que es muy poco probable que cantidades del orden del 50 al 70 por ciento del material inyectado salgan del músculo y pasen a los tejidos vecinos: el examen de las curvas de depuración que presentan, permite concluir que la fracción que “desaparece” según el componente “lento” es de este orden.

5 — En nuestra opinión, el hecho de habernos encontrado, cuando trabajamos con soluciones en vehículo acuoso, medios tiempos para el componente rápido comparables con los obtenidos por otros autores empleando cloruro sódico, sugiere que esta recta está relacionada con la difusión del material activo (en el interior de la propia masa muscular y eventualmente en tejidos adyacentes) alejándole del eje del colimador y dando lugar, en consecuencia, a una reducción en los recuentos. El componente “lento” es el que representaría, propiamente, la depuración. Cuando se emplea vehículo gelatinoso, de difusión lenta, el componente rápido no es observable: el gráfico semilogarítmico es una recta única.

6 — Aceptando que el componente lento de la curva de depuración representa el tiempo de absorción de la vitamina B-12 (Co-60) en vehículo acuoso, el examen de nuestros resultados permite concluir que el vehículo gelatinoso no aumenta el tiempo de absorción de modo que permita considerar el producto como de “absorción lenta”.

7 — No pretendemos que nuestra interpretación sobre el significado de los componentes de las curvas semilogarítmicas de depuración sea la correcta: se trata de una hipótesis que para confirmarse deberá ser comprobada. Deberán realizarse nuevas pruebas para aclarar definitivamente la cuestión. Mientras tanto, incluso admitiendo que la depuración muscular sea representada por la recta de mayor inclinación, la conclusión anterior, en relación a la aplicación del calificativo “absorción lenta” a la vitamina B-12 en vehículo gelatinoso, continúa válida.

8 — Finalmente, deseamos observar que la forma del gráfico de la figura 4 evidencia que este fenómeno no puede examinarse con una línea analítica análoga a la propuesta por Friedell y colaboradores⁶ en el estudio de la circulación periférica por medio de fosfato de sodio (P-32). La figura 5, por otro lado, muestra claramente que el proceso no se rige por una ley del tipo $C = C_0 \cdot t^n$ (en este caso, el gráfico sería una recta).

Resumen

Se estudia la depuración de la vitamina B-12 (Co-60) inyectada en la región deltoidea usando la técnica del contaje externo y el registro gráfico. Los autores comprueban que los resultados obtenidos utilizando vehículo acuoso se pueden descomponer en dos rectas, cuando se representan en papel semilogarítmico. Cuando usan vehículo gelatinoso los resultados, representados en papel semilogarítmico, consisten en una única recta. Formulan una hipótesis para la interpretación del fenómeno.

Concluyen, por otro lado, que el uso de vehículo gelatinoso no "retarda" la depuración del material inyectado de manera que justifique el calificativo de "absorción lenta" que se atribuye al producto. Observan también que el análisis de Friedell y colaboradores⁶ no es aplicable a la descripción del fenómeno.

Resumo

Os autores estudam a depuração da vitamina B-12 (Co-60) injetada na região deltoideana, usando técnica de contagem externa e registro gráfico. Verificam que os resultados obtidos quando usam veículo aquoso são decomponíveis em duas retas, quando representados em papel semilogarítmico. Quando usam veículo gelatinoso os resultados, ajustam-se a uma única reta, no gráfico semi-logarítmico. Formulam uma hipótese para a interpretação do fato. Concluem por outro lado, que o uso de veículo gelatinoso não "retarda" a depuração do material injetado de modo a justificar o qualificativo de "absorção lenta" para o produto. Observam, também, que a análise de Friedell e cols⁶ não é aplicável à descrição do fenômeno.

Resumé

Les auteurs ont étudié l'épuration de la vitamine B-12 (Co-60) injectée dans la région deltoïde grâce à la méthode des mesures externes et de l'enregistrement graphique. En utilisant le véhicule aqueux les résultats rapportés sur du papier semilogarithmique, peuvent être décomposés en deux lignes droites. Mais, les résultats ne forment qu'une droite sur du papier semilogarithmique si l'on emploie un véhicule gélatineux. Les auteurs énoncent une hypothèse pour interpréter ce phénomène. D'autre part, ils concluent que l'emploi d'un véhicule gélatineux ne "retarde" pas l'épuration du produit administré si bien que le produit ne mérite pas la qualification "d'absorption lente"; ils ont aussi vérifié que l'analyse de Friedell et ses collaborateurs⁶ n'est pas utilisable pour la description du phénomène.

Summary

The clearance of vitamin B-12 (Co-60) injected in the deltoid muscle was studied through external counting and graphic registration. When an aqueous medium was used as diluent of the vitamin the results obtained could be decomposed in two curves when plotted in semilog paper. When the medium was gelatinous only one curve was obtained. A hypothesis was presented to explain this observation. On the other hand gelatinous medium does not delay the clearance of the injected material. The Friedell and coworkers' analysis⁶ is not applicable to the phenomenon described.

Referencias

1. Blumgart, H. L., y O. C. Yens: Studies on velocity of blood flow: Method utilized. *J. Clin. Invest.*, 4: 1 (1927).
2. Blumgart, H. L., y S. Weiss: Studies on velocity of blood flow: Pulmonary circulation time in normal resting individuals. *J. Clin. Invest.*, 4: 399 (1927).
3. Elkin, D. C.; F. W. Cooper; R. H. Rchrer; W. B. Miller; P. C. Shea, y E. S. Dennis: The study of peripheral disease with radioactive isotopes. *Surg. Gynec. Obstet.*, 8: 1 (1949).
4. Franke, F. R.; J. B. Boatman; R. S. George, y C. Moses: Effect of physical factors on radiosodium clearance from subcutaneous and intramuscular sites in animals. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 74: 417 (1950).
5. Freund J.; L. H. Wisham y R. S. Yalow: The effect of priscoline on the clearance of radiosodium from muscle and skin of man in normal and diseased limb. *Circulation*, 3: 89 (1953).
6. Friedell, M. T.; F. Schaffner; W. J. Picket, y I. F. Hummom: Radioactive isotopes in the study of peripheral vascular disease. I: Derivation of a circulatory index. *Arch. Inter. Med.*, 83: 608 (1949).
7. Gemmell, W.; J. J. Haxhe, y N. Veall: The interpretation of radiosodium tissue clearance measurements as applied to peripheral circulations studies-paper 110 *Inter. Conference on Radioisotopes in Scientific Research*. Unesco, Paris, 1957.
8. Hubbard, J. P.; W. S. Preston, y R. A. Ross: Velocity of blood flow in infants and young children determined by radioactive sodium. *J. Clin. Invest.* 21: 613 (1942).

9. Kety, S. S.: Quantitative measurement of regional circulation by clearance of radioactive sodium. *Amer. J. Med. Sci.*, 215: 352 (1948).
10. Kety, S. S.: Measurement of regional circulation by local clearance of radioactive sodium. *Amer. Heart. J.*, 38: 321 (1949).
11. Krieger, H.; J. P. Storaasli; W. H. McIntyre; W. D. Holden, y H. L. Friedell: The use of radioactive iodinated human serum albumin in evaluating the peripheral circulation. *Ann. Surg.* 136: 357 (1952).
12. McCracken, E. C.; C. Sheard, y H. E. Essex: Ensemble for determination of circulation time of blood by ionization (Geiger Chamber) Method. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 36: 106 (1937).
13. McGirr, E. H.: Tissue clearance of inorganic ions — *Brit. Med. Bull.* 8: 192 (1952).
14. Millard, B.: Changes in tissues clearance of radioactive sodium from skin and muscle during heating with short wave diathermy. *Ann. Phy. Med.* 2: 248 (1955).
15. Miller, H., y G. M. Wilson: The measurement of blood flow by the local clearance of radioactive sodium. *Brit. Heart. J.*, 13: 227 (1951).
16. Pieroni, R. R.; V. Maspes; A. Abrão, y M. A. Jamra: Recuperación urinaria de la vitamina B-12(Co-60) administrada por via parenteral. *Sangre* (en prensa).
17. Prentice, T. C.; R. R. Stahl; N. A. Dinal, y F. V. Ponterio: A study of the relationship between radioactive sodium clearance and directly measured blood flow in the biceps muscle of the dog. *J. Clin. Invest.*, 34: 545 (1955).
18. Quimby, E. H., y B. C. Smith: Tracer studies with radioactive sodium in patients with peripheral vascular disease. *Science*, 100: 175 (1944).
19. Semple, R.; L. McDonald, y R. P. Elkins: Radioactive sodium in the measurement of local blood flow. *Amer. Heart. J.*, 41: 803 (1951).
20. Smith, B. C., y E. H. Quimby: Use of radioactive sodium as tracer in study of peripheral vascular disease. *Radiology* 45: 142 (1945).
21. Storaasli, J. P.; H. Krieger; H. L. Friedell, y W. D. Holden: Use of radioactive iodinated plasma protein in the study of blood volume. *Surg. Gynec. Obstet.*, 91: 458 (1950).
22. Wisham, L. H.; R. S. Yalow, y A. J. Freund: Consistency of clearance of radioactive sodium from human muscle. *Amer. Heart. J.*, 41: 810 (1951).
23. Wisham, L. H., y R. S. Yalow: Some factors affecting the clearance of Na-24 from human muscle. *Amer. Heart. J.*, 43: 67 (1952).