

APLICACIONES DEL CALCIO RADIOACTIVO EN MEDICINA

RESEÑA DE UN PROGRAMA PREPARADO POR EL OIEA PARA FOMENTAR EL EMPLEO DEL CALCIO-47

Desde el punto de vista biológico, el calcio desempeña diversas funciones esenciales que se vienen investigando desde hace largo tiempo con ayuda de diferentes técnicas aplicables en medicina. Una de las más importantes de esas técnicas es el análisis mediante indicadores radiactivos, como por ejemplo el estudio de las funciones que el calcio desempeña en el organismo, con ayuda de un isótopo radiactivo de dicho elemento.

La finalidad del programa del Organismo Internacional de Energía Atómica relativo al calcio-47 es promover esas investigaciones facilitando la producción y las aplicaciones de este isótopo. La importancia que se atribuye al calcio-47 se debe a sus peculiares propiedades, que lo convierten en el medio más indicado para muchos estudios sobre el calcio por el método de los indicadores radiactivos.

El calcio, tal como se encuentra en la naturaleza, es un elemento estable que tiene seis isótopos. El más corriente de estos isótopos estables es el calcio-40, que constituye el 97 por ciento, aproximadamente, del calcio natural. Los restantes isótopos estables son raros y la abundancia del calcio-46, isótopo estable de especial interés para la producción del isótopo radiactivo calcio-47, sólo asciende al 0,003 por ciento.

Ventajas del calcio-47 y métodos de producción

Aparte de los isótopos estables, se han producido artificialmente un mínimo de seis isótopos radiactivos del calcio. Tres de ellos pueden ser utilizados como indicadores radiactivos en virtud de sus propiedades. El más importante de ellos es el calcio-45, que se viene empleando extensamente desde hace 15 años. También se utiliza el calcio-49, pero para muchos fines el más indicado es el calcio-47. Ello se explica al comparar las características físicas de esos tres isótopos.

El calcio-45 tiene un período de unos 160 días y emite radiaciones beta de baja energía que son completamente absorbidas por una capa de sustancia de espesor inferior a 1 mm. Por su período relativamente largo, provoca en la mayoría de los estudios relativos a los seres humanos una irradiación excesivamente prolongada del sujeto, por lo que el isótopo se considera un tanto peligroso para administrarlo internamente. Además, la escasa energía de

sus radiaciones suele dificultar las mediciones. En cambio, el período del calcio-49 es solamente de nueve minutos, o sea, demasiado breve para aplicarlo como indicador en estudios biológicos, aunque resulte adecuado para otros fines. El calcio-47 tiene un período de unos cinco días, es decir, suficientemente largo para buen número de investigaciones biológicas y, a la vez, bastante corto para impedir que la persona objeto de la investigación sufra irradiaciones prolongadas. Además de radiaciones beta, emite rayos gamma y como éstos son capaces de atravesar muchos centímetros de tejido, es posible determinar el calcio-47 en el organismo por medición externa. Asimismo, la valoración del calcio-47 contenido incluso en muestras aisladas como, por ejemplo, unos pocos milímetros cúbicos de sangre, es mucho más fácil que en el caso del calcio-45. Es decir, el calcio-47 posee propiedades peculiares que permiten aplicarlo en investigaciones biológicas para las que el calcio-45 sería inadecuado, y algunas de esas aplicaciones revisten considerable importancia en medicina.

Desgraciadamente, la producción de calcio-47 plantea dificultades. La irradiación de calcio ordinario en un reactor nuclear origina, desde luego, la captura de algunos neutrones por el isótopo estable calcio-46, que se convierte así en calcio-47. Pero como el calcio-46 se encuentra presente en una proporción sumamente baja, la cantidad de calcio-47 producida por este método es insignificante comparada con la de calcio-45, que se obtiene a partir del calcio-44, esto es, el isótopo estable más abundante. Hay otras varias reacciones por las que se puede obtener calcio-47, pero todas ellas son muy costosas. En la actualidad, el procedimiento más económico es un proceso de dos etapas. En la primera, el calcio-46 se separa de los demás isótopos naturales del calcio por medio de aparatos adecuados. En la segunda, el calcio-46 casi puro así obtenido se irradia en un reactor para producir calcio-47 prácticamente puro. No obstante, debe tenerse presente que son muy escasos en todo el mundo los centros que poseen aparatos para la separación isotópica.

Importancia de los estudios mediante calcio

Merece la pena examinar las razones del especial interés que ofrece la producción de indicadores radiactivos para los estudios efectuados con el calcio.

Tales razones estriban en la importancia del calcio desde el punto de vista fisiológico: dicho elemento constituye -como es bien sabido- el principal componente del esqueleto. En efecto, éste contiene más del 99 por ciento del calcio presente en el organismo. Lo que es menos sabido es que este elemento desempeña otras funciones fisiológicas esenciales. Entre la sangre y otros tejidos blandos, por una parte, y las reservas del esqueleto por otra, se verifica un intercambio de calcio continuo y rápido.

Antes de que comenzaran a emplearse los indicadores radiactivos, era prácticamente imposible investigar el camino metabólico seguido por el calcio en el organismo: su paso a la sangre a través de la pared intestinal, su depósito en el esqueleto, su retorno a la sangre y eventual incorporación en moléculas complejas y su excreción. Todas estas etapas pueden ser perturbadas por diversas enfermedades y las condiciones de nutrición y, a su vez, los trastornos en el metabolismo del calcio pueden causar enfermedades. La determinación de los caminos metabólicos y la identificación de los trastornos que en ellos se produzcan sólo pueden efectuarse cuando resulta posible administrar el "indicador" en condiciones químicas o fisiológicas que se prestan para el estudio. Los isótopos radiactivos del calcio son especialmente aptos para su empleo como indicadores.

Una aplicación algo diferente del calcio-47, que no es posible con ningún otro isótopo del calcio, es la detección y localización de tumores óseos. Estos tumores, tanto si tienen su origen en el esqueleto como si son provocados en él por un tumor de un tejido blando, se suelen caracterizar por su proliferación relativamente rápida y por el depósito de cantidades de calcio anormalmente elevadas. Si se detectan a tiempo, su desarrollo puede atenuarse considerablemente mediante un tratamiento adecuado. Cuando se inyecta calcio-47 en un paciente al que se crea aquejado de tumor óseo o propenso a esta enfermedad, puede determinarse la existencia y localización de los tumores sobre la base de la concentración anormal del isótopo, que se evalúa por detección de los rayos gamma que emite. Según parece, algunos tumores óseos se pueden detectar por esta técnica antes que por radiografía.

Además de su interés por el metabolismo intrínseco del calcio y la detección de los tumores óseos, la medicina presta particular atención al comportamiento del esqueleto en otro aspecto relacionado con las funciones del OIEA en materia de protección radiológica. Muchos radioisótopos de período largo, una vez que han penetrado en el organismo, quedan retenidos en el esqueleto, al que irradian más que a cualquier otro órgano. Entre ellos, cabe señalar el estroncio-90. A fin de idear un método eficaz para eliminar estos isótopos del esqueleto, es necesario conocer a fondo el metabolismo del tejido óseo, y en particular el del calcio.

Comienzo del programa del OIEA

El OIEA comenzó a prestar atención al calcio-47 en el curso de una reunión científica celebrada en 1958, en la que se puso de manifiesto que eran varios los médicos interesados en las aplicaciones de este isótopo, pero que sólo había entonces en todo el mundo uno o dos de ellos capaces de llevar a la práctica tales aplicaciones, debido a la escasez de dicho isótopo y a su precio extraordinariamente elevado. En el transcurso de ese mismo año, el personal científico del Organismo y sus consultores advirtieron, luego de estudiar el problema, que la demanda de este isótopo era muy superior a la oferta y que existía la posibilidad de obtenerlo en condiciones mucho más económicas si se emprendía la producción en gran escala. Seguidamente el Organismo consagró sus esfuerzos a estimular la producción en condiciones más económicas y a demostrar la utilidad que tendría el isótopo si disminuía su precio.

En 1959 tuvo lugar una segunda reunión de consultores del Organismo en la que se estudiaron minuciosamente los procedimientos de producción y de cuyas deliberaciones se dedujeron ciertas normas de conducta. Se concertó un contrato de investigación, con la ayuda financiera de la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos, a fin de elaborar métodos más económicos de enriquecimiento del calcio en el isótopo calcio-46, es decir, de aumentar artificialmente el contenido en calcio-46 del calcio natural. Se animó a los productores de calcio-47 a perfeccionar sus procedimientos; en particular, se pusieron en servicio en el Laboratorio Nacional de Oak Ridge de los Estados Unidos varios aparatos suplementarios destinados a enriquecer el calcio en el isótopo de número de masa 46. Asimismo, se formularon recomendaciones relativas a la pureza radioquímica del calcio-47 destinado a su aplicación en seres humanos.

El contrato de investigación referente a técnicas de enriquecimiento tuvo un éxito parcial en cuanto a la elaboración de nuevos métodos, pero éstos no se han llegado a utilizar debido a una oferta más favorable de calcio enriquecido, que se produce con arreglo a los métodos ya existentes. Desde 1958 el precio del calcio-47 ha disminuido desde más de 1 400 a 200 dólares por milicurie, en tanto que su grado de pureza ha aumentado.

A fines de 1960, el Organismo había concertado otros once contratos de investigación relativos a las aplicaciones del calcio-47 en la investigación y diagnóstico médicos. El objeto de la mayoría de estos contratos era financiar la adquisición del isótopo, con lo que se eliminaba un importante obstáculo en su empleo y se estimulaba a investigadores competentes, provistos por lo demás del equipo adecuado, a explorar sus posibles aplicaciones. Los contratos se han adjudicado en los siguientes países: Austria, Bélgi-

ca, Dinamarca, Francia, Polonia, Reino Unido, Sudáfrica y Suecia.

La mayor parte de estos estudios se iniciaron hace aproximadamente dos años y se prevé que continuarán durante un año más. Se espera que para entonces el costo del calcio-47 no sea excesivo en comparación con los precios de los demás indicadores radiactivos utilizados en el estudio de problemas médicos y biológicos, y que un amplio sector del cuerpo médico reconozca plenamente la existencia y posibilidades que brinda este isótopo; quizá entonces se le considerará en pie de igualdad con los demás radioisótopos útiles y no necesitará subsidios especiales.

Resultados de las investigaciones

Un objetivo importante perseguido por este programa es hacer que el Organismo sirva como centro de intercambio de las informaciones relativas al calcio-47. El personal científico del Organismo ha estudiado los problemas especiales que plantea la determinación del calcio-47 y los medios más económicos de realizar esta labor, y han comunicado sus conclusiones a los interesados. En diciembre de 1961, el Organismo reunió un grupo de expertos encargado de examinar la situación de los contratos de investigación patrocinados por el Organismo; fueron invitados a la reunión todos los adjudicatarios de contratos relativos a investigaciones sobre el calcio-47 concertados por el Organismo y algunos otros científicos interesados. Cada uno de los hombres de ciencia informó acerca de sus experiencias con el calcio-47 en comparación con otros isótopos del calcio y a la luz de los problemas médicos por él estudiados.

Las deliberaciones pusieron de manifiesto que en virtud de sus características especiales, el calcio-47 constituye el isótopo de elección para toda una serie de aplicaciones y que, al utilizarlo conjuntamente con el calcio-45, se aumentan las posibilidades que ofrece la técnica de empleo de los radioisótopos del calcio como indicadores. Un grupo de investigadores había empleado el isótopo para estudiar la absorción del calcio a través de la pared intestinal. Se demostró que dicha absorción es modificada en ciertos ca-

sos patológicos, en particular, -como era de esperar- en las enfermedades que afectan al esqueleto. Se demostró también que en la absorción de calcio influye hasta cierto punto la cantidad de dicho elemento contenida en los alimentos ingeridos y la naturaleza de los mismos. Varios investigadores habían consagrado sus esfuerzos a aclarar los caminos metabólicos del calcio. Después de inyectar el isótopo, determinaron su concentración en la sangre y en las excreciones y trataron de expresar matemáticamente la magnitud y velocidad de renovación de los diferentes espacios metabólicos de calcio. Intentaron relacionar los resultados obtenidos con los estados patológicos o los tratamientos aplicados en las diferentes enfermedades. En varios laboratorios, se habían llevado a cabo numerosos ensayos con miras a estudiar la localización de tumores con ayuda de calcio-47, y se citaron ejemplos concretos en los que este isótopo había permitido una detección singularmente precoz de los tumores.

Un hecho interesante fue la dificultad experimentada para determinar con precisión el calcio estable por métodos químicos, lo que a su vez complicó la interpretación de algunos resultados de las investigaciones realizadas con ayuda de los citados indicadores. Ello pone de relieve la necesidad de disponer de procedimientos de valoración sólidamente establecidos que permitan utilizar con eficacia los indicadores radiactivos.

El Organismo ha publicado recientemente las actas de esta reunión en forma de un opúsculo titulado "Medical Uses of ^{47}Ca " (Colección Informes Técnicos, Nº 10).

En resumen, el Organismo despliega desde hace cuatro años un intenso esfuerzo encaminado a generalizar las aplicaciones del calcio-47 en medicina. Con tal objeto, ha estudiado la demanda de este isótopo, estimulado su producción en mejores condiciones económicas, promovido las investigaciones sobre sus posibilidades de empleo en medicina y dispuesto lo necesario para la difusión de las informaciones así obtenidas. El que el calcio-47 ya no sea considerado como un isótopo raro se debe, al menos en parte, a la labor que el Organismo realizó en cooperación con científicos competentes del mundo entero.