

Ciencia

La resonancia magnética nuclear llega al nivel de la célula

HACE pocos años sólo los especialistas conocían la existencia de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). En los últimos años esta tecnología ha abandonado progresivamente los laboratorios de física fundamental para invadir los de química, mientras que los hospitales ya la incluyen en su lista de peticiones. Los avances aparecidos en los últimos meses hacen prever que las aplicaciones de esta metodología van a extenderse a nuevos campos de la química y la biología. Se acaba de demostrar que es posible obtener imágenes del interior de una célula viva con esta técnica al poco tiempo de que con la misma un grupo suizo publicara la resolución de la estructura de una proteína en disolución.

Cuando Félix Bloch, el padre de la Resonancia Magnética Nuclear, utilizaba el fenómeno que acababa de descubrir para medir las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos no podía desde luego prever la enorme extensión de sus aplicaciones. Bloch recibió el Premio Nobel de Física en 1952, pero unos veinte años después presidía un congreso mundial sobre el tema en el que las aplicaciones a la química y la biología constituían ya la mayoría de las comunicaciones. El salto del mundo de la física fundamental a las aplicaciones en el mundo de las moléculas se produjo al demostrarse que gracias a ella era posible distinguir los núcleos que se hallan en ambientes químicos distintos. Como consecuencia de ello realizando una medida de RMN de una molécula es posible obtener una "fotografía" de ella, de los grupos químicos que la componen. El interés de este descubrimiento hizo que se diseñaran instrumentos cada vez más sofisticados. Un espectrómetro de RMN de alta resolución hace intervenir hoy en día los últimos avances de los materiales superconductores que, a temperaturas de pocos grados por encima del cero absoluto, permiten obtener campos magnéticos de gran intensidad y homogeneidad casi perfecta. Todo el instrumento está hoy necesariamente gobernado por ordenadores de gran potencia que además se encargan de tratar la compleja información que se obtiene. Se trata, por tanto, de ins-

trumentos que requieren la más alta tecnología para su diseño, lo cual implica que se hallan en un estado de perfeccionamiento continuo. Ello está permitiendo a su vez que sus aplicaciones avancen con una gran rapidez. Si usamos el número de instrumentos de RMN como una medida del nivel científico de un país baste mencionar que en una ciudad italiana media como Nápoles existen cinco instrumentos de alta resolución, mientras que en Cataluña existe uno solo de estos modelos de tamaño mediano y saturado de trabajo. Instrumentos de uso clínico existe en Cataluña sólo uno.

La RMN produce señales que son distintas para cada núcleo que se halla en un entorno químico distinto. Los químicos han aprovechado esta propiedad con una amplitud creciente de tal forma que se trata de una técnica de rutina en, por ejemplo, los laboratorios de química orgánica. Ejemplos de moléculas orgánicas lo son desde luego las moléculas biológicas, y por ello la RMN se ha aplicado desde hace unos veinte años al estudio de la estructura de las moléculas biológicas ya sean proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Cuanto mayores son las moléculas suelen requerir instrumentos mayores y más complejos. Sin embargo, la actual tecnología permite que se

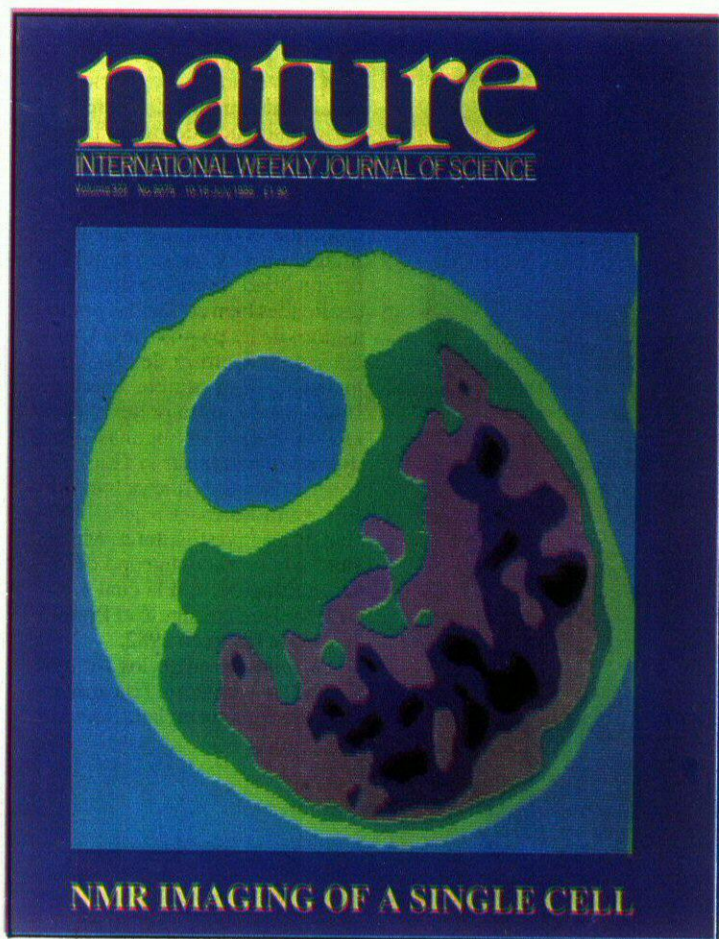
distingan prácticamente todos los grupos químicos de una pequeña proteína. Mediante una tecnología apropiada es posible medir las distancias que existen entre ellos. Aplicando esta aproximación de forma sistemática ha podido ser resuelta la estructura de una de estas pequeñas proteínas. Este hecho es de por sí un avance tecnológico importante, pero hay que tener en cuenta que estructuras a nivel atómico sólo podían ser obtenidas mediante difracción de Rayos X cuando la sustancia se hallaba en forma de cristal, y hay moléculas biológicas de gran importancia que no cristalizan. Aparte de ello, la RMN da información de lo que le ocurre a la molécula en disolución, que es lo que tiene en general relevancia biológica y no en estado cristalino.

En el campo de la biología es posible también estudiar el metabolismo de células en suspensión. Para ello se introducen en el instrumento tejidos enteros o células aisladas. Se puede estudiar la transformación de sustancias por la célula, los cambios que ocurren en ella, etc. Ha sido posible también detectar errores metabólicos en células enfermas.

Por otra parte, en los años 70 se demostró que creando un campo magnético de intensidad variable se podía obtener una imagen de una sección de una muestra que

se introdujera en el instrumento. Esto que comenzó casi como un juego ha demostrado ser una alternativa de gran interés a técnicas como la tomografía para el estudio del cuerpo humano. Las imágenes de secciones de cerebros obtenidas por RMN han dado la vuelta al mundo y se están usando como alternativa para la detección de tumores. La ventaja de la RMN es que, por el momento, no se ha encontrado efecto nocivo alguno en su uso. Su desventaja es que se trata de una técnica nueva y en evolución y que por tanto no es seguro que los beneficios que en este momento se están obteniendo de ella justifiquen las elevadas inversiones necesarias. Sin embargo, los últimos resultados demuestran que es posible llegar a una resolución elevadísima de algunas milésimas de milímetro con lo que se pueden obtener imágenes, en vivo y no destructivas del interior de un ojo o de una célula. Ello indica que las aplicaciones médicas y biológicas de la RMN se pueden multiplicar y extender, como ya se han extendido en el campo de la química. No hay duda de que oiremos el nombre de la RMN con más frecuencia en el futuro.

PERE PUIGDOMÈNECH
I ROSELL



La imagen por RMN de una única célula ha ocupado la portada de la revista "Nature". El núcleo de la célula es perfectamente visible en tono azul pálido, así como la heterogeneidad del citoplasma.

Espectrometría de resonancia magnética: el posible análisis químico "in vivo" del cuerpo humano

INVESTIGADORES de General Electric y de Siemens han logrado el espectro de los procesos bioquímicos, o metabolismo, de los órganos de un enfermo, sin necesidad de introducir en el cuerpo un catéter, o practicar una biopsia.

Esta primicia ha sido posible gracias a una técnica denominada espectroscopia de resonancia magnética (RM). Fundamentalmente utiliza potentes campos magnéticos con imanes superconductores (1.5 Tesla), ondas radioeléctricas y ordenadores.

La espectroscopia por RM es un complemento de la imagen

por RM. Esta última también usa campos magnéticos y ondas de radio, pero con el fin de lograr imágenes de los órganos del interior del cuerpo humano.

Como es sabido, para la formación de imágenes en la tomografía por espín nuclear se aprovecha la resonancia nuclear con protones, ya que los núcleos atómicos del hidrógeno se presentan con mucha más frecuencia -en el agua y grasa- en el cuerpo humano.

Desde el punto de vista bioquímico y médico también interesa, no obstante, el comportamiento de la resonancia nuclear

de otros núcleos atómicos, como fósforo (³¹P), carbono (¹³C), sodio (²³Na) y flúor (¹⁹F). En la actualidad no interesan estos elementos para la formación de imágenes debido a que su escasa concentración en los tejidos y órganos así como su reducida sensibilidad a la resonancia magnética, implicarían tiempos de medición de varias horas. Se prescinde por esta razón de la generación de imágenes, y se representa el comportamiento de la RM de los núcleos mencionados en un región corporal seleccionada, como espectro de resonancia.

El método de análisis químico de la espectroscopia RM conocido desde hace más de 30 años, también puede utilizarse ahora para la exploración "in vivo" en el hombre y en los animales para el diagnóstico médico.

La imagen no basta para el diagnóstico

La anatomía no siempre mantiene una relación directa con la función. La imagen muestra una lesión, pero sin indicar la causa. Estamos acostumbrados a las radiografías de fracturas, sin duda útiles, en que la causa es conocida, pero las fracturas son poco frecuentes. Lo normal es un tomograma, que señala una lesión de causa desconocida. Por eso los médicos han soñado con la espectrometría por resonancia magnética, y que el mismo equipo que suministra el tomograma imagen, dé además el espectro químico del tejido. Esa meta ya se ha logrado en 1985.

Es fácil comprender que la imagen no basta. Tenemos fotos aéreas recientes de los bosques de Morella (Castellón) en donde los pinos están muriéndose. La causa no la da la fotografía, pero el análisis químico del polvo posado sobre las hojas del bosque muestra la causa: unos compuestos de azufre, procedentes de los humos de la central térmica de

Andorra (Teruel), el foco contaminante.

En oceanografía las fotos aéreas de satélite, o avión, de una zona costera, no permiten conocer si hay o no bancos de pesca. Solamente los radiómetros sensibles a la luz procedente de la clorofila marina, nos permitirán salir de la duda.

Podríamos multiplicar los ejemplos. Al obtener imágenes del interior del cuerpo humano ocurre lo mismo. En el diagnóstico médico la espectrometría de resonancia magnética nos da la causa de la enfermedad. Para ello se observa la respuesta de elementos químicos de mayor peso que el hidrógeno, principalmente el fósforo orgánico (P³¹) y su metabolismo en los músculos, hígado, riñones, etc.

En los estudios del corazón, para evitar un posible infarto, se parte del metabolismo de la energía. Los glóbulos rojos de la sangre aportan al músculo compuestos como la fosfocreatina y, sobre todo, el trifosfato de adenosa (ATP) muy rico en energía. Hay que conocer la abundancia o escasez de estos compuestos de fósforo en el corazón, y hasta qué punto utiliza esa energía. Los productos de anabolismo y catabolismo lo manifestarán. La espectroscopia de RM muestra los espectros del corazón con las cantidades relativas de fosfocreatina, ATP y fósforo inorgánico. Estos compuestos son los que aportan energía para la contracción muscular. Si se acorta el suministro de oxígeno, o de sangre a un órgano, disminuyen los niveles de estos compuestos de fósforo, lo cual afecta directamente a la salud.

En otras zonas del cuerpo la espectrometría de RM da informaciones que están ausentes en la imagen tomográfica, y puede decir si la lesión es un tumor, un quiste, una embolia o un aneurisma, sin tener que recurrir a la cirugía de exploración. El espectro

químico de los tejidos de un órgano es algo así como las huellas digitales, y son un complemento indispensable de la imagen.

Como el fósforo y el calcio son poco abundantes en el cuerpo humano, sus señales de resonancia son muy débiles, en comparación con las del hidrógeno, o protón. Ello obliga a incrementar el campo magnético. Mientras los equipos de RM para obtención de imágenes suelen tener 0.15 Tesla (por ejemplo, el que funciona en Barcelona) los dos espectros tienen una intensidad de 1.5 Tesla (10 veces superior).

Un campo magnético tan intenso ya no puede lograrse con imanes electromagnéticos, pues exigirían un consumo de energía muy elevado y mucha agua de refrigeración. Lo normal es el recurso al imán superconductor, refrigerado por helio líquido.

El uso de intensidades mayores, por ejemplo, 4 Tesla, mejoraría la separación de picos en el espectro, facilitaría el análisis químico, pero un campo magnético tan elevado dañaría al paciente sometido a la exploración.

Los equipos de resonancia magnética de 4 o 5 Tesla se están usando con monos y pequeños mamíferos, para comprobar los daños que el alto campo magnético causa al organismo. Cuando se cuente con mayor experiencia, se intentará fabricar equipos de RM de 2 Tesla para seres humanos.

De momento la novedad lograda por General Electric es un equipo de 1.5 Tesla, que produce imágenes tomográficas y espectros. La experiencia tradicional sostuvo que no podrían producirse imágenes satisfactorias con un campo tan elevado. Fue un error. Ahora el diagnóstico médico dispone de un equipo largo tiempo soñado: la imagen más el espectro de los tejidos.

PASCUAL BOLUFER
Director de IBERICA

Las imágenes tomográficas

PARA comprender los fundamentos y la importancia de la espectrometría por resonancia magnética nuclear el lector necesita comprender el principio físico de la imagen tomográfica por resonancia magnética (RM). El doctor Antonio Salgado ha expuesto con claridad el tema en las páginas de Ciencia de «La Vanguardia». No obstante, será útil recordar el abc de la tomografía y sus antecedentes.

Como es sabido, los rayos X han abierto una nueva era para la Medicina. A principios de siglo las primeras radiografías del cuerpo humano causaron una profunda sensación, por hacer transparente el cuerpo. Pero los rayos X proyectan sobre la pantalla todo cuanto encuentran en su paso por el cuerpo, y unas estructuras (los huesos) ocultan otras de alto interés, como los tejidos blandos.

En la última década hizo su aparición el escáner de rayos X, o tomografía axial. Esta técnica permite obtener imágenes de cortes del cuerpo humano, construidas con ayuda de un ordenador electrónico. Evita el inconveniente de la radiografía convencional; por ello ofrece la imagen del plano de corte, e ignora las estructuras que han detectado los rayos X delante y detrás del plano elegido.

Un nuevo avance, tan importante como el descubrimiento de los rayos X, es la tomografía de resonancia magnética nuclear. Para un profano las imágenes son como las de un escáner de rayos X, pero no usan los peligrosos rayos X, y además se pueden obtener cortes en cualquier plano deseado. Las señales usadas para obtener la imagen son emitidas por los núcleos de hidrógeno (pro-

tones); el hidrógeno está presente en casi todos los compuestos químicos del cuerpo humano. Los protones tienen carga eléctrica y giran sobre su eje como un trompo; por ello actúan como diminutos imanes. Cuando se aplica un fuerte campo magnético, los protones tienden a alinearse en la dirección de dicho campo, del mismo modo que la brújula. Pero los protones en rotación funcionan como pequeños giróscopos, con el resultado de que empiezan a girar alrededor del eje del campo magnético, en un movimiento cónico que llamamos precesión.

La frecuencia con que giran los núcleos de hidrógeno es proporcional a la intensidad del campo magnético, y se conoce como frecuencia de resonancia. De aquí el nombre de resonancia magnética nuclear. Si se aplica una señal de radio de la misma frecuencia, la energía es absorbida, y posteriormente, tras el tiempo llamado de relajación es reemitida. Con ella se forma la imagen sintética, procesada por un ordenador.

La intensidad de la señal reemitida es proporcional al número de núcleos de hidrógeno presentes. La duración del tiempo de relajación está influido por la estructura química del tejido.

La exploración por RMN nos da algo más que una imagen, pues nos informa sobre la composición química del tejido. Si comparamos con las imágenes de los escáneres de rayos X, la resonancia magnética aporta información sobre los tejidos blandos, principalmente del cerebro, que los rayos X no pueden ofrecer. Ha sido un gran avance.