

PREGUNTAS RECIBIDAS EN NUESTRA REDACCION

*Alberto Folch Pi**

El Dr. A.D.G., de México, D.F., solicita se le explique qué es la resonancia magnética nuclear, y qué valor tiene en medicina.

R. Sería imposible en una breve nota exponer a fondo el tema; además, en la sección "Preguntas y respuestas", *Acta Médica* sólo desea cumplir con una labor de orientación. Con este criterio trataremos de resumir lo esencial de lo que sería una respuesta muy amplia.

Se llama resonancia porque se trata de un método para la obtención de imágenes (y de estudio cualitativo) fundado en el registro de ondas no sonoras (este es el origen de la palabra resonancia) sino electromagnéticas. Cuando una onda —sonora, ultrasonido o de otro tipo— choca o atraviesa una interfase, se produce una resonancia, y a veces también un cambio de frecuencia. Esta es la base de los bien conocidos estudios de ultrasonido. En este método los cambios que sufren ondas de ultrasonido se transforman en imágenes. Igual ocurre con la tomografía computarizada: una sección del cuerpo humano recibe un haz de ondas y las alteraciones que éstas sufren o provocan las transforma una computadora en imágenes.

La base de la resonancia magnética nuclear —que llamaremos NMR por sus siglas en inglés— es la siguiente: Los átomos de todos los compuestos, por su estructura de orbitales, tienen en la materia una orientación determinada, un extremo positivo y otro negativo. El cuerpo humano está formado por un número elevadísimo de moléculas, y éstas, a su vez,

por átomos. Cada uno de estos innumerables "pequeños imanes" tiene una posición diferente. Pero si tomamos el cuerpo humano y lo introducimos en un cilindro con características de imán, es decir, lo sometemos a un campo magnético, los átomos se alinean paralelamente, y mientras el cuerpo esté sometido a este gran imán que lo rodea, persistirá el alineamiento. Este es el origen del adjetivo "magnética".

Así las cosas, si a una "rebanada" de este cuerpo se le envía un haz de una frecuencia determinada, los átomos "alineados" cambian algo de posición. Si se interrumpe la radiación perturbadora, los átomos vuelven a su posición primitiva, y al hacerlo emiten una radiación; es como si hubiera "resonancia", devuelven la energía recibida. Esta emisión de cada "núcleo" —atómico— se recibe como se reciben las ondas de radio, con una antena, y se transforman en imágenes. Las frecuencias de retorno o secundarias en la NMR pasan a una computadora que proporciona una imagen. Por lo tanto, tendremos una imagen de diversas rebanadas del cuerpo humano, en imágenes parecidas a las obtenidas con ultrasonidos y en tomografía.

La superioridad de la NMR sobre todos los demás métodos de obtención de imágenes es total. En principio, es un método no agresivo, sin los inconvenientes de los que emplean radiaciones lesivas. Además, las imágenes dependen de la diferente estructura química de los epitelios, la sangre, el hueso, y no de la densidad radiológica. Así, en el cráneo, los rayos X en sus diversas modalidades dan imágenes solamente de tejidos no blandos; en cambio la NMR dibuja perfectamente la grasa, un hematoma,

*Sección de Graduados de la Escuela Superior de Medicina del IPN.

un aneurisma (sin necesidad de emplear material radiopaco).

Una exposición más completa requeriría consideraciones de física, química y matemática. Nos limitaremos a señalar, por ejemplo, que el fósforo, el hidrógeno, el carbono y otros, tienen "resonancias" diferentes. Además, la cercanía de otro material disímil modifica la resonancia. Así, el fósforo del fosfato de glucosa no da la misma resonancia que el fósforo del músculo, que se halla cerca de N en varios compuestos. Por eso la radiación base tiene una frecuencia f y la resonancia es de muchas frecuencias f_1, f_2, f_3 , etc.

Este método nació en 1946 en la Universidad de Harvard, pero no se empleó en medicina hasta 1973. El premio Nobel de 1952 señaló el extraordinario valor de la técnica (Purcell). Los primeros ensayos fueron en el estudio del corazón, donde no daba resultados muy superiores a la sonografía. Pero al terminar la década ya se había iniciado la aplicación a otras partes del cuerpo. La obtención de imágenes se logró para todos los órganos y planos. El término que inicialmente tuvo el método fue *zeugmatography* —que significa unión o acoplamiento— del campo magnético con la radiación electromagnética. Se propusieron otros nombres, algunos recordando que era una tomografía nueva. Ha predominado el de resonancia magnética nuclear que en tres palabras resume las características del sistema.

El compuesto que más se ha "empleado" para obtener la resonancia es el fósforo 31, isótopo natural que se halla en grandes cantidades en los compuestos biológicos más importantes.

El valor del método para estimar cualitativa y cuantitativamente los diversos componentes no corresponde a esta breve exposición. La química atómica está empezando a cosechar resultados muy interesantes. Una dificultad importante es el precio elevadísimo del conjunto de aparatos que, integrados, permiten obtener tanto las imágenes como los análisis cuantitativos y cualitativos.

Una obra excelente para comprender la técnica y ver ya en imágenes muchas de sus aplicaciones, es *Nuclear Magnetic Resonance Imaging*, del Dr. S. W. Young, publicada por Raven Press en 1984. De ella hemos sacado las

ideas esenciales que brindamos al compañero que solicitó esta breve explicación.

* * *

El Dr. C.D.H., de Hermosillo, Son., pregunta si hay novedades en el tratamiento de los cálculos renales.

R. Seguramente en revistas especializadas se encontrarán más detalles. No haremos más que recordar los medios clásicos de cambiar el pH de la orina, emplear alopurinol para los uráticos, la penicilamina, etc. Ignoramos si hay algo más novedoso que lo que hemos podido conocer sobre el tema. Pero lo que más nos ha llamado la atención es el método empleado en forma casi sistemática en el hospital Lariboisiere de París.

El enfermo es anestesiado. Bajo control radiológico se atraviesan piel y tejidos a nivel del riñón y se llega a la pelvis con una sonda como las empleadas para explorar la vejiga. Cuando se tiene la seguridad de estar en la pelvis renal —donde se halla el cálculo— se emplea la vía abierta para desintegrar el cálculo con ultrasonido; a veces se emplean otras frecuencias, pero los datos señalados por Brisset en *La Presse Médicale* de 1984 se obtuvieron con ultrasonido. Los cálculos desintegrados se evacúan por la misma sonda y se emplea simple suero isotónico para lavado.

Se insiste en los buenos resultados obtenidos en el 84% de los casos señalados. El paciente permanece hospitalizado un mínimo de tres días, cinco o seis en promedio. Con técnica cuidadosa no se señalan complicaciones. La hematuria obligada por el traumatismo renal cede rápidamente. No disponemos de detalles acerca de su aplicación en otros centros. Pero llama la atención que en los tratados de urología que hemos consultado no se menciona esta técnica —una especie de nueva litotricia.

* * *

La Dra. M.L.J.G., de México, D. F., señala sus dificultades en el tratamiento de micosis, a

veces muy rebeldes, como las de dermatófitos y *Candida*. Pregunta si hay algo mejor que la griseofulvina o, localmente, el ácido undecilénico.

R. Sin poder decir categóricamente que un producto es “mejor” o “peor”, recordaremos que desde la década de 1970 se ensayan compuestos diversos. A finales de los 50 se emplearon la griseofulvina, considerada la más eficaz de los antimicóticos, y la anfotericina. Sin embargo, las dos producen efectos secundarios muy molestos, a veces peligrosos; la primera sólo puede emplearse por vía bucal, la segunda por endovenosa. Y además de las muchas molestias, los resultados a veces son espectaculares, en otras poco interesantes. Por ello parece que hay gran entusiasmo por el empleo de derivados imidazólicos. En 1969 ya apareció el miconazol, en 1977 el clotrimazol. Ambos atacan la membrana de los hongos e impiden su normal metabolismo, se logra así la acción antimicótica. Pero los resultados en conjunto son inferiores a los logrados con griseofulvina y anfotericina.

Recientemente ha entrado en el mercado un nuevo compuesto imidazólico, el ketoconazol, que parece estar creando una pequeña revolución en el tratamiento de las micosis de todo tipo, como la que ha creado la ciclosporina para combatir los rechazos de injertos. El ketoconazol rápidamente se ha impuesto y se halla ya en el comercio de diversos países, incluso México, con nombres diversos. En realidad, la aprobación para su empleo se debe a esta eficacia indudable tanto por vía tópica como *per os* (200 mg o más al día).

En realidad el producto se halla en fase de investigación, pues se le supone acción lesiva de la membrana, pero los estudios no se han concretado todavía. El hecho recuerda lo ocurrido con la penicilina, ampliamente utilizada cuando todavía se desconocía su composición y su modo de acción.

En todo caso, el ketoconazol es el antimicótico de más amplio espectro (incluyendo actinomicetos) y de empleo tanto local (pomadas, suspensiones, óvulos) como general. Según las referencias disponibles es también el mejor to-

lerado. No podemos proporcionar bibliografía que no hemos obtenido, pero dirigiéndose a las casas productoras pueden obtenerse los datos más importantes. En las publicaciones científicas más diversas hay que seguir vigilando la aparición de muchos estudios sobre este extraordinario producto que parece merecer el calificativo que se le ha dado de revolucionario.

* * *

El Dr. F.G.A., de Guadalajara, Jal., solicita detalles acerca de las “vacunas sintéticas”.

R. Creemos que emplea este término porque ya está mereciendo publicidad. En realidad se trata de vacunas muy diferentes de las clásicas. La lucha con muchas enfermedades infecciosas y virales se ha llevado a cabo mediante anticuerpos contra los organismos correspondientes, obtenidos de especies animales diversas infectadas intencionalmente, principalmente del caballo. Los viejos “sueros” antitetánico, antidiftérico, etc., cedieron el paso a los productos obtenidos modificando las correspondientes “antitoxinas”, que eran los anticuerpos producidos en los animales; se purificaron y más tarde se trataron bloqueando una parte de la molécula del anticuerpo —ya perfectamente conocida— de manera que se bloqueara o desapareciera la acción tóxica y persistiera la antigénica. Estos fueron los toxoides (Ramon).

La novedad a la que se refiere nuestro compañero es que se están preparando (todavía resultan muy costosas) “vacunas” en forma diferente. Las células plasmáticas que producen las inmunoglobulinas (la parte activa de la vacuna) se hibridan, es decir, se conjugan con células malignas para lograr su reproducción multiplicada y duradera. Estas células híbridas siguen produciendo los anticuerpos, lo cual salva la dificultad que representaba el cultivo de células plasmáticas que morían muy pronto. Estas células híbridas que se reproducen intensamente se preparan con células esplénicas (para el componente linfocito B) y células de mieloma (para el componente que asegura la vitalidad y persistencia).

Estas técnicas, de gran dificultad, empezaron

en 1975 cuando Kohler, todavía estudiante, logró producir estos hibridomas en forma inesperada (trabajaba con virus de influenza investigando otras peculiaridades de los linfocitos). Pronto se comprobó que estos "hibridomas" eran muy prometedores para producir inmunoglobulinas, o sea, anticuerpos *in vitro*.

Hubo necesidad de seleccionar —trabajo arduo y tedioso— cuáles eran las inmunoglobulinas que se podían producir aisladamente; es decir, interesaba la producción no de muchas inmunoglobulinas sino sólo de IgG contra el tétanos, para citar un ejemplo. Cuando se logró obtener un hibridoma que, después de una trabajosa selección, sólo produjera la inmunoglobulina deseada, se empleó esta célula en cultivo. Todas las células nacidas de la primera formaban un clono —un solo "clono". Por eso las "vacunas" que probablemente se empleen en un futuro próximo serán obtenidas de hibridomas "monoclonales". Estas serían las vacunas "artificiales".

Pero aquí no termina el tema de las vacunas "sintéticas" o artificiales. Como constantemente aumentan las cepas de bacterias y virus resistentes a los antibióticos, el futuro es sombrío si no se logran evitar en lugar de intentar curar. Por eso se han multiplicado los estudios paralelos a los que acabamos de señalar, pero esta vez buscando la obtención de nuevos antígenos que sean más "puros" que los naturales. Recordemos que cada bacteria, por ejemplo, tiene un número elevado de antígenos (de cubierta, de protoplasma, etc.) y que el anticuerpo específico para ella tiene porciones de anticuerpo que no son útiles como inmunitarias, sino proteínas anti-antígenas no patógenas, pero susceptibles de producir fenómenos secundarios indeseables. Así como hace tiempo, para proporcionar antitoxina diftérica había que inyectar también proteínas del plasma o suero de caballo, ahora está comprobado que las toxinas —la diftérica por ejemplo— de peso molecular elevado, sólo son antigénicas protectoras en una pequeña porción de su gran molécula. Es decir, la mole de la toxina, de varios cientos de ami-

noácidos, sólo produce anticuerpo por acción de un pequeño grupo de aminoácidos (del 188 al 201), los "determinantes" que interesan. En el caso del virus del tabaco —tan estudiado— un pequeño grupo de seis aminoácidos era el determinante que tenía acción antigénica; estos seis estaban únicamente en la cubierta del virus. Otros casos están comprobados. Para detalles véase *El Mundo Científico* No. 25 de 1983.

El problema se plantea entonces así: si unos pocos aminoácidos pueden desencadenar la producción de inmunoglobulina específica defensora ("vacuna") el empleo de ellos permitirá obtener una vacuna pura y sin efectos indeseables. Estas pequeñas moléculas obtenidas rompiendo la enorme cadena de cada toxina no harían anticuerpos por sí solas, hay que emplearlas como hapteno unidas a una proteína o polisacáridos para inyectarlas a los animales y obtener vacuna protectora con cualquiera de las técnicas que hemos esquematizado. Por otra parte, como es fácil unir seis, diez o veinte aminoácidos y preparar polisacáridos, resulta posible —y se ha logrado— obtener un antígeno idéntico al natural pero absolutamente "sintético". Con él se preparará la vacuna que será en realidad semisintética, pues los microorganismos se encargan de producir el anticuerpo. La vacuna es, pues, sintética en cuanto al antígeno (ya no se emplea toxina diftérica, tetánica u otra) sino polipéptidos y polisacáridos de síntesis.

El campo de las vacunas está en plena efervescencia. La biogenética, las técnicas de cloro y las purificaciones permitirán en un futuro verdaderamente próximo obtener vacunas más puras, más seguras y menos peligrosas que las actuales. Pero no están todavía a disposición del médico estos medios nacidos de los más modernos estudios de química, inmunología y genética.

Además del número señalado de *Mundo Científico*, recomendamos la excelente obra *Immunology, an introduction*, de I.R. Tizard, publicada en 1984 por C.B. Saunders.