

Resonancia nuclear magnética. Una nueva técnica diagnóstica

J. Richter* / A. Serena* / M. A. Charvet* / J. Honorato*

Introducción y antecedentes históricos

Uno de los campos en que la medicina ha experimentado mayor desarrollo en los últimos años ha sido en el diagnóstico por la imagen, gracias a la aparición de nuevas técnicas exploratorias, fruto de la imprescindible y valiosa colaboración con otras ramas de la ciencia, tales como la Física, Química, Biología, o Electrónica. En este continuo avance de las ciencias aplicadas al estudio del organismo humano, nos encontramos en los umbrales del desarrollo de un nuevo método diagnóstico: La Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

En el año 1946 los profesores Bloch de la Universidad de Stanford y Purcell de la de Harvard, establecieron los principios para el uso de la RNM (que es como vamos a denominar a partir de ahora la Resonancia Nuclear Magnética) en la espectrometría experimental, por cuyos trabajos recibieron el Premio Nobel de 1952.

Desde entonces se ha venido aplicando la RNM únicamente en el análisis y estudio de complejos primarios, proteínas, etc... hasta que en 1973, P. Lauterburg de la Universidad de Nueva York, publicó las primeras imágenes de RNM de dos tubos capilares llenos de agua utilizando un espectrómetro modificado.

Previamente en el año 1971 el profesor Damanian, había realizado estudios de tumores en animales, observando variaciones en el tiempo de relajación nuclear en tejidos sanos. Posteriormente en 1975 el mismo autor amplió sus investigaciones, también en animales, en tumores de hígado. En 1977 se publicaron imágenes de muñeca, y un año más tarde EMI presentó la primera imagen de cerebro. No fue hasta finales de la década pasada, cuando se publicaron las primeras imágenes de órganos humanos, contribuyendo a ello un grupo de investigadores de las Universidades de Aberdeen y Nottingham, que presentaron sus primeras conclusiones en Barcelona durante el IV Congreso de Medicina Nuclear y posteriormente en Granada en julio de 1981.

Fundamentos de la RNM

Los núcleos de un átomo están compuestos de nucleones (protones y neutrones), cuyo número global viene dado por Z o número de masa atómica (ZN). Para que un isótopo presente espectro de RNM es necesario que tenga un momento angular y un espín no nulo, para lo que es necesario que tenga un número impar de nucleones. De esta manera reducimos la aplicación de la RNM a una lista que iniciada por el 1H continuaría con ${}^{13}C$, ${}^{17}O$, ${}^{19}F$, ${}^{23}Na$, ${}^{31}P$... Ahora bien, no basta con que estos isótopos presenten un momento magnético, sino que además para que sus cualidades intrínsecas sean aplicables a la RNM hay que valorar otras características como su *abundancia natural*, su *sensibilidad* y *frecuencia de excitación*. De esta manera nos encontramos que tanto el ${}^{13}C$ con una abundancia natural del 1,1 %, o el ${}^{17}O$ de 0,37 % no tienen de momento interés práctico en el RNM. No ocurre lo mismo con el hidrógeno 1H , ${}^{31}P$, ${}^{23}Na$ o el ${}^{19}F$ que presentan una abundancia de casi el 100 %. Ahora bien, la sensibilidad en cambio del ${}^{31}P$ o del ${}^{23}Na$ es mucho más baja que la del 1H , por lo que sus señales serán intrínsecamente más débiles y por lo tanto su interés será teóricamente menor.

En reposo los dipolos magnéticos de estos núcleos de isótopos con espín no nulo, apuntan en direcciones aleatorias, pero al colocarlos en un campo magnético estático, (paso previo a realizar para obtener imágenes de RNM), se orientarán en sentido de las líneas de inducción del campo (Fig. 1).

El conjunto de los campos magnéticos de estos núcleos presentarán un espín total o neto, y por lo tanto un momento magnético global neto, que se definirá como vector de magnetización general (M). Este vector M en reposo tiene un valor 0, pero al someterlo a una magnetización global, adquiere un valor determinado finito, dirigiéndose además en un sentido al que convencionalmente denominaremos eje Z , que es la dirección del campo magnético estático (Fig. 2).

Posteriormente, aplicando un campo magnético rotatorio conectado a una bobina y a una fuente de radiofrecuencia, someteremos a este vector M en giro alrededor del eje Z y

* Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

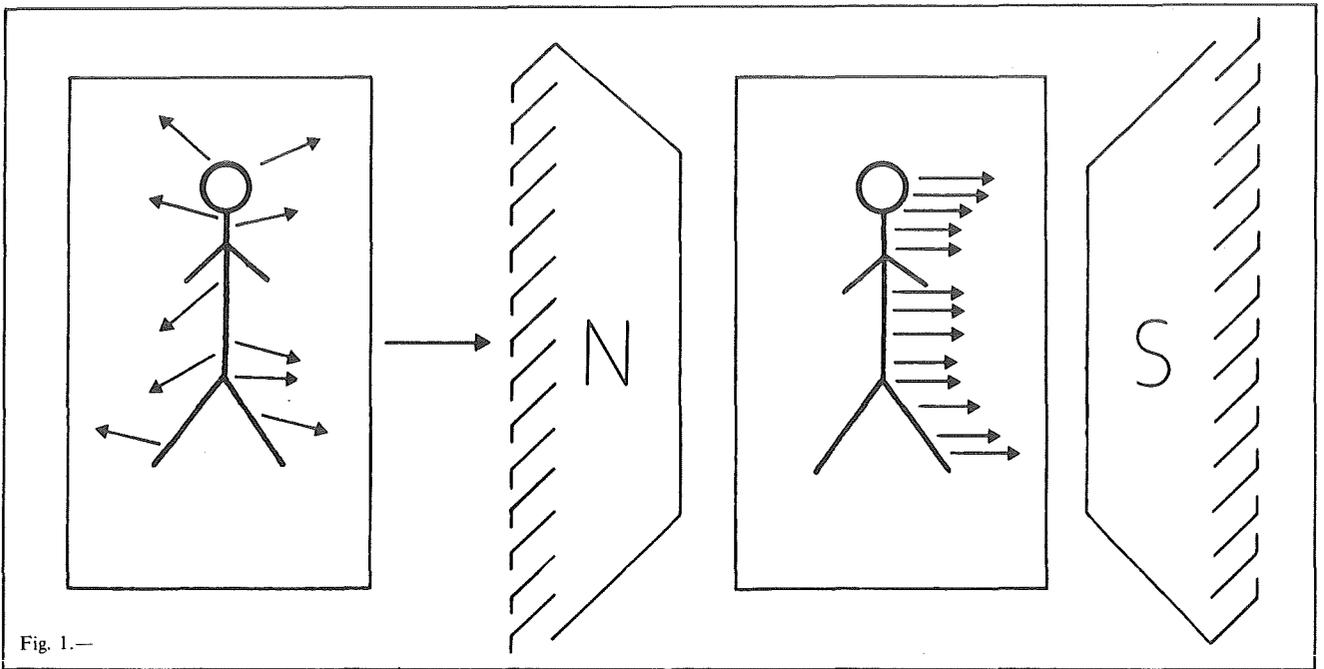


Fig. 1.—

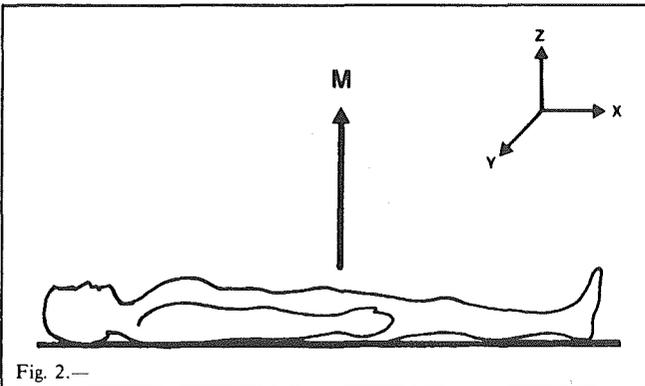


Fig. 2.—

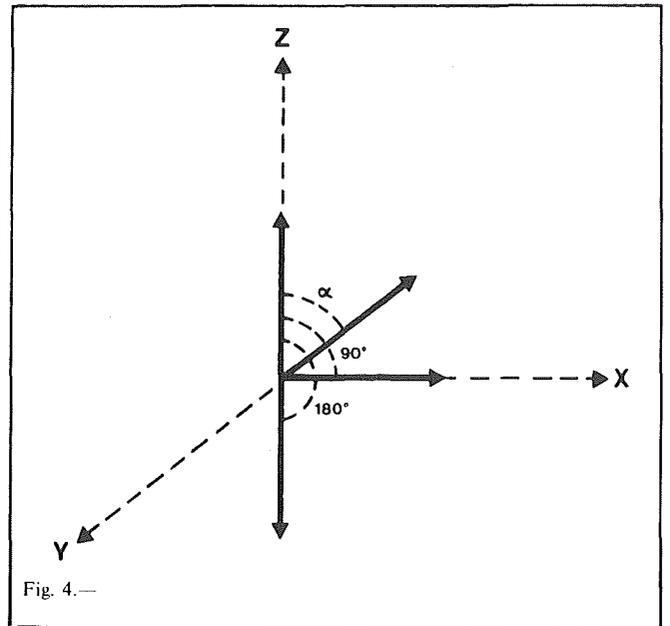


Fig. 4.—

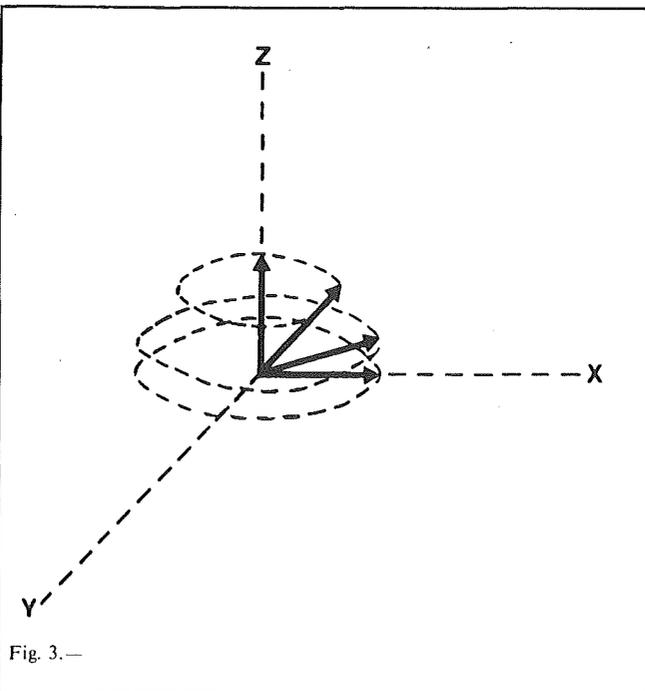


Fig. 3.—

sobre el plano de los ejes X e Y en el llamado movimiento de "precesión", tal como indica la figura 3. Si la radiofrecuencia aplicada consigue hacer girar dichos núcleos a su frecuencia natural de precesión, habremos conseguido meterles en "resonancia".

Esta frecuencia de resonancia o también llamada frecuencia de Larmor se consigue mediante la aplicación de una sencilla fórmula: $\omega_0 = \gamma \cdot H_0$ donde H_0 es la fuerza del campo y γ la constante magnetogirica, valor éste conocido en los núcleos más comunes. Este movimiento de precesión, es decir, de giro del vector M sobre los ejes X e Y, alrededor del eje Z, tendrá una angulación respecto a éste. Si la radiofrecuencia a la que sometemos dicho valor lo lleva a angulaciones de 90° ó 180° , diremos que hemos sometido la muestra a un pulso de 90° ó 180° (Fig. 4).

Posteriormente este vector de magnetización sufre un periodo de desexcitación o relajación, cuya duración en el

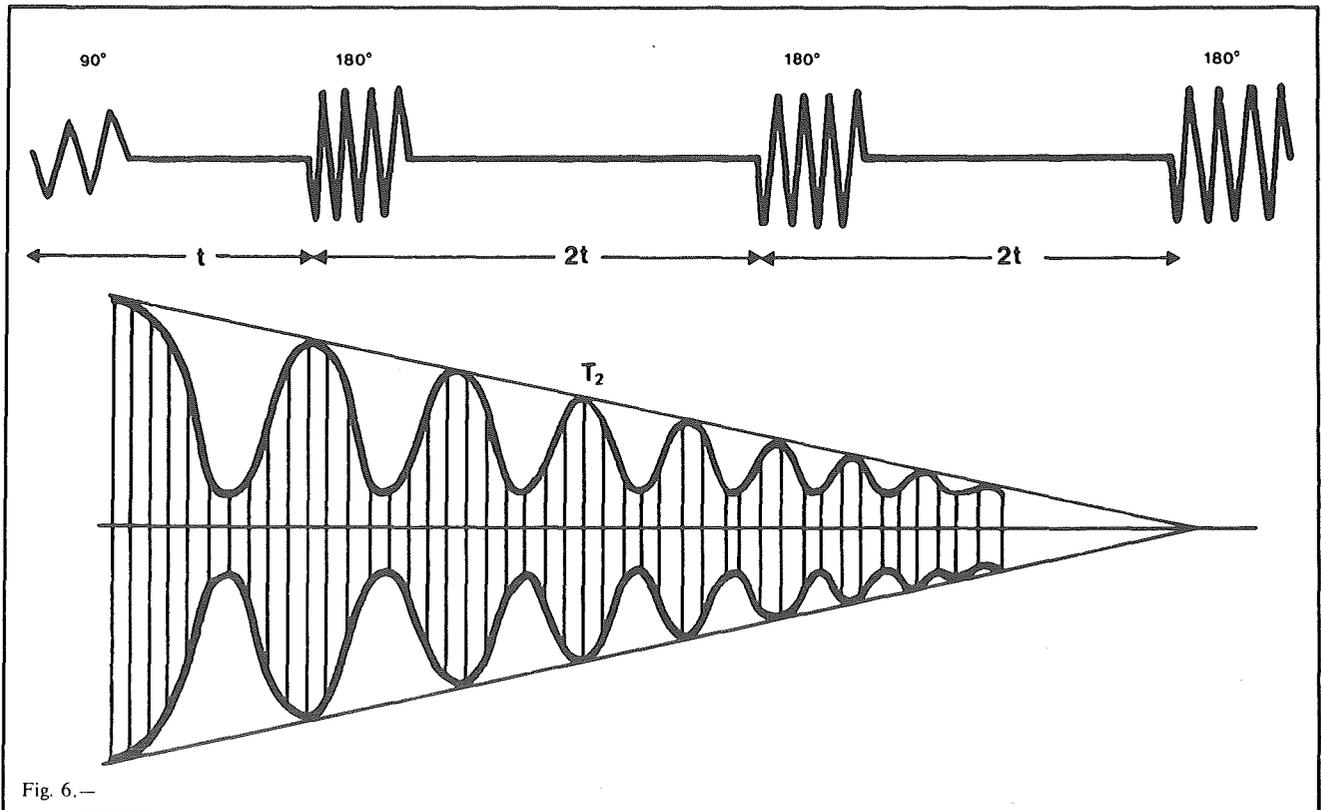
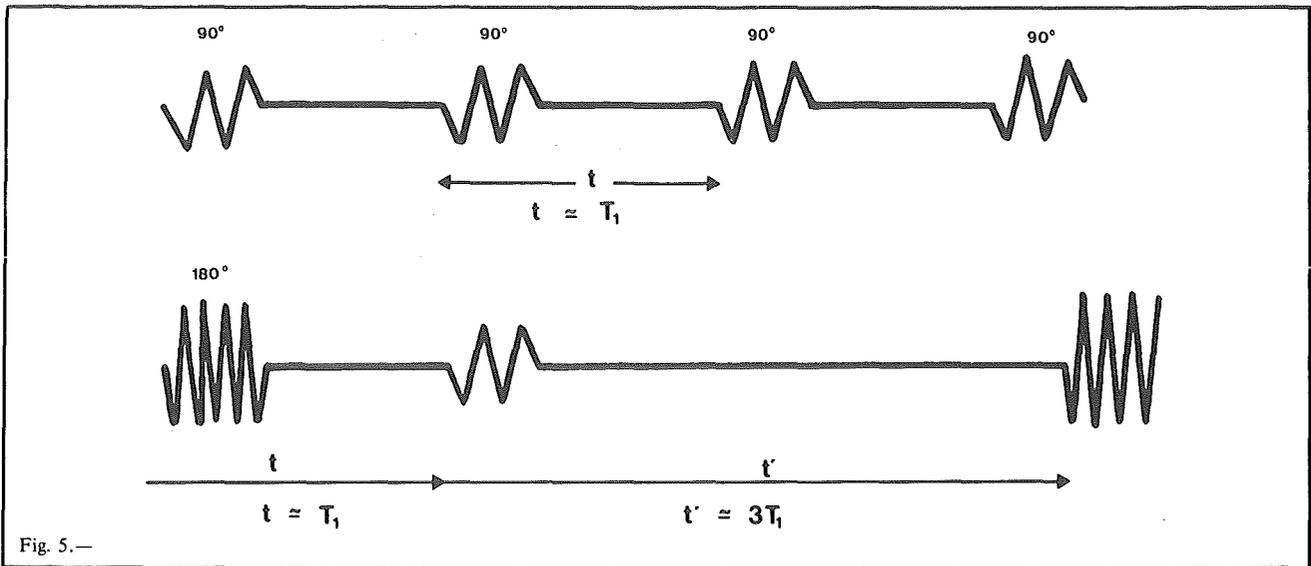
tiempo dependerá del entorno o medio en el que se encuentren los átomos de la muestra estudiada. En estas condiciones la bobina de radiofrecuencia detectará, una vez terminada la excitación, una pequeña energía generada por la muestra a la que se llamará *señal de inducción libre*.

La medida de estos periodos de relajación, convencionalmente llamados T_1 y T_2 , será el parámetro que nos permitirá obtener y diferenciar las diversas imágenes de RNM.

El tiempo de relajación T_1 , o *Espín-Red*, o de relajación longitudinal, está mediatizado por la interacción de los núcleos con su entorno. Es el tiempo necesario para que el núcleo después de ser excitado recupere el equilibrio térmico, con los núcleos de alrededor. En el valor de este

parámetro influirán las características del campo, sea sólido o líquido. De esta manera T_1 en líquidos puede durar unos pocos segundos, mientras que en un medio sólido puede durar hasta horas.

El tiempo de relajación T_2 , *Espín-espín*, o transversal guarda una estrecha relación con la duración natural de la señal de inducción libre, que a su vez estará mediatizada por los campos magnéticos locales de los núcleos vecinos, y que provocarán desfases de la señal. De esta manera, en un líquido, al estar los núcleos en movimiento la señal durará unos segundos, mientras que en un medio sólido la señal apenas será detectable por su corta duración. Haciendo una comparación de tiempos, según el medio, podemos decir



que en el agua T_1 y T_2 duran aproximadamente 3 segundos, mientras que en hielo T_1 dura minutos y T_2 apenas microsegundos.

Reconstrucción y formación de las imágenes

Para la formación de imágenes se requiere un método que identifique el área de interés a estudiar para inmediatamente combinar en el área o campo explorado los pulsos de radiofrecuencia de 90° y 180° , con una separación entre ellos en función de un tiempo "t". Esta combinación de

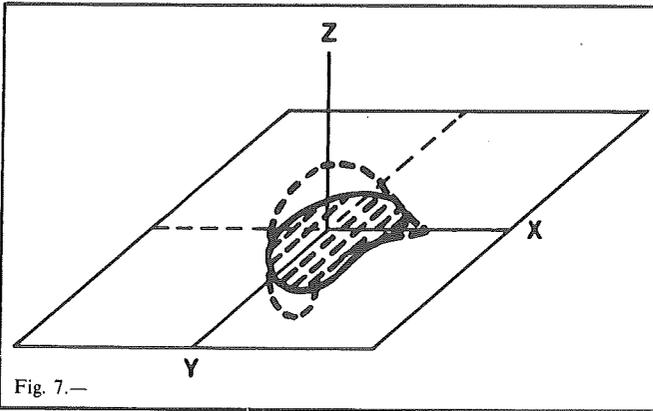


Fig. 7.—

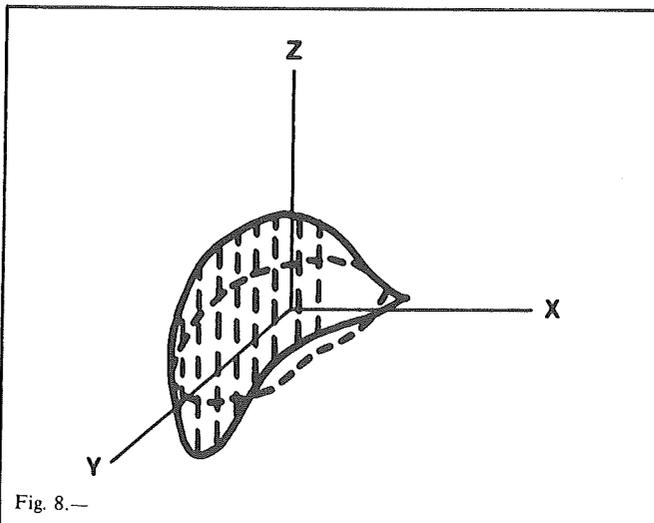


Fig. 8.—

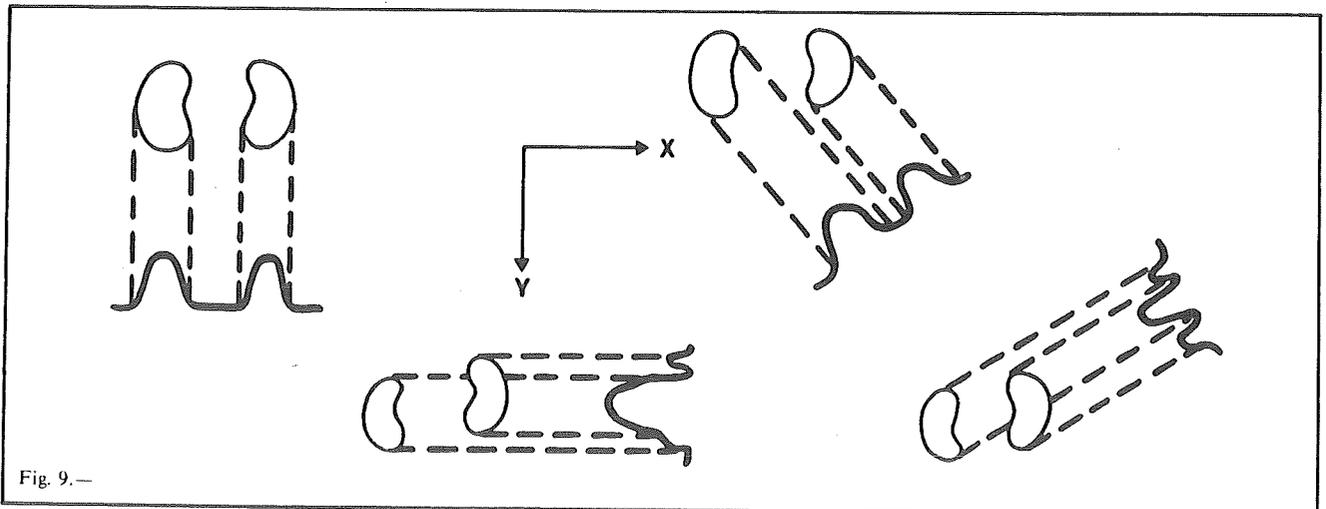


Fig. 9.—

pulsos y variaciones de "t" son denominados *perfiles de impulsos*. En estos perfiles y sus diferentes variaciones está la clave para la obtención de los diferentes tipos de imagen. Para la imagen de T_1 se combinará, o bien una secuencia de pulsos de 90° con una separación entre ellos $t > T_2$ y aproximadamente igual que T_1 , o bien una combinación de 180° primero y 90° después con valores de "t" variables. Con la primera opción tendremos una mayor resolución de la imagen, aún a costa de un mayor tiempo de relajación y con la segunda un mayor contraste (Fig. 5).

Para obtener el mapa de T_2 la combinación de impulsos o perfiles de impulsos, será la llamada "Secuencia de eco de espín de Carr Purcell", que consiste en un pulso de 90° seguido de una serie de pulsos de 180° . Esta combinación de pulsos dará el valor de T_2 (Fig. 6).

Estas series de impulsos nos darán las medidas de T_1 y T_2 de la muestra explorada, pero para obtener imágenes bi o tridimensionales se han ideado una serie de métodos partiendo del de P. Lauterburg, llamado por él Zeugmatografía, a base de cambios de gradiente del campo en sus magnitudes y direcciones. Muy sencillamente podríamos esquematizar la sistemática a seguir de la siguiente manera:

1. Someter la muestra a un campo magnético.
2. Pulso de radiofrecuencia apropiado a lo largo del eje Z en un plano XY.
3. En dicho plano se aplican gradientes en las direcciones X e Y. Su suma produce una proyección que contiene información de todo el plano (Fig. 7).
4. Se aplica una transformación matemática, transformación de Fourier, que le dará una distribución espacial en la proyección (Fig. 8).
5. Rotación de estos gradientes en diferentes angulaciones, a lo largo de 180° , y reconstrucción de la imagen de igual manera que en el TAC (Fig. 9).

Aplicaciones clínicas de la resonancia nuclear magnética

Antes de entrar en detalle, o al menos en lo que hoy por hoy se puede decir respecto a los logros clínicos de la RNM, vamos a concretar algunos aspectos importantes de índole práctico en base a lo dicho hasta ahora:

1. RNM no utiliza radiaciones ionizantes, por lo que en principio puede considerarse inofensiva salvo en casos muy concretos (marcapasos, prótesis metálicas...).
2. De momento sólo es posible producir imágenes a través del hidrógeno, aunque potencialmente será posible realizarlas del fósforo, sodio y nitrógeno.

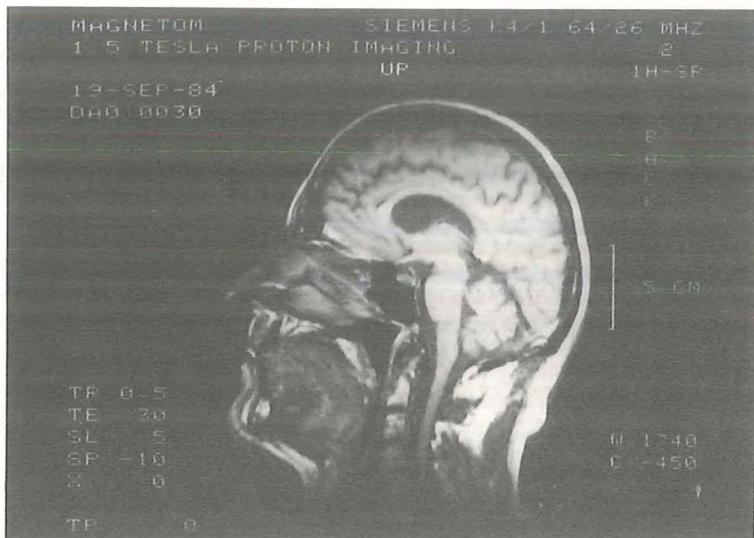


Imagen 1.—

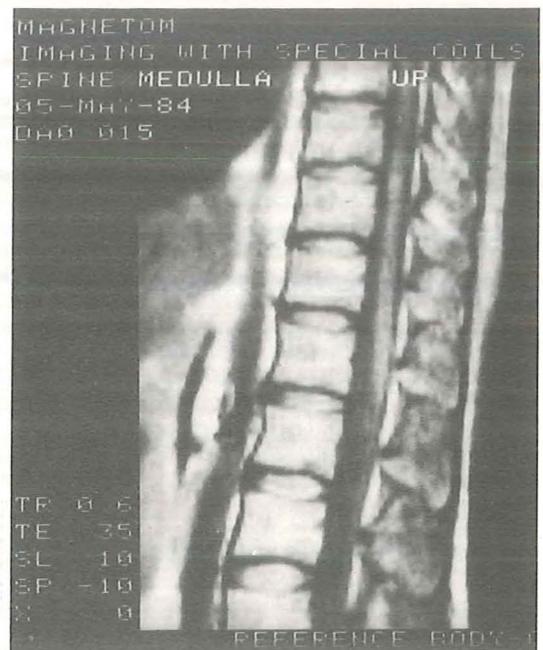


Imagen 2.—

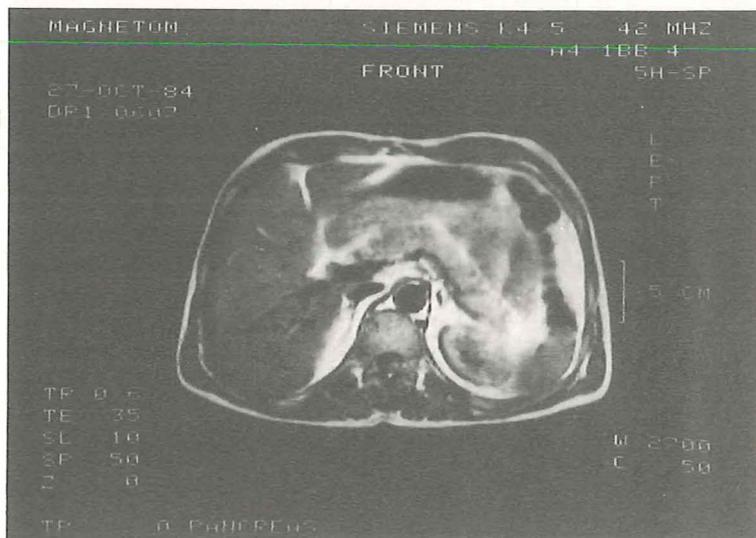


Imagen 3.—



Imagen 4.—

3. Las imágenes obtenidas son de excelente calidad, comparables con las del TAC.

4. La RNM puede generar imágenes de tejidos, en base a sus características intrínsecas a través de los tiempos de relajación T₁ y T₂, y apreciar cambios bioquímicos en dichos tejidos.

5. Las imágenes de RNM vendrán representadas en una intensidad de grises, desde el blanco hasta el negro.

Suponiendo que esta escala la pudiésemos clasificar de 0 a 10, en donde el 0 fuese el color negro y 10 el color blanco, podríamos encuadrar algunas estructuras de la siguiente manera:

- 0 aire
- 1 - 2 hueso, pulmón
- 3 - 4 músculo
- 5 tejidos o partes blandas
- 6 - 7 hígado, cerebro, y médula espinal
- 9 - 10 ... grasa

Quizás esta clasificación no pueda ni deba considerarse tan esquemáticamente, ya que la interpretación de grises o colores variará según queramos darle un sentido u otro, pero nos servirá para hacernos una idea de cómo diferenciar las estructuras entre sí. Un primer dato interesante a sacar es la posibilidad de diferenciar con claridad la médula espinal, y fosa posterior cerebral de las estructuras óseas vecinas, difícil de valorar por otros métodos diagnósticos.

Las razones por las que se pueden diferenciar estructuras aparentemente análogas en cuanto a densidad, no es otra que su abundancia protónica o de hidrógeno, así como las características de su entorno. De esta manera se puede afirmar, en función de los hallazgos obtenidos hasta ahora

que la RNM es particularmente idónea para identificar necrosis, isquemias, tumores, enfermedades degenerativas y cambios bioquímicos precoces. En las imágenes 1, 2, 3 y 4 observamos cortes sagitales de cerebro, región toracoabdominal, un corte axial de abdomen y un corte coronal de rodillas. (Imágenes cedidas por Siemens para su publicación.)

F. Smith del Departamento de Medicina Nuclear del Aberdeen Royal Infirmary, en un estudio sobre 600 pacientes, ha observado en imágenes de cerebro, como datos característicos, la gran claridad con que se diferencia la sustancia gris de la sustancia blanca, uniendo los valores de T_1 y densidad protónica, lo que permite estudiar fácilmente lesiones degenerativas, tales como la esclerosis múltiple. También ha observado cambios degenerativos en alcoholismo, demencia presenil y esquizofrenia, y una mayor claridad en el estudio del tronco cerebral, ángulo cerebelo-pontino, y tumores de senos paranasales, faringe, laringe y cuello, sobre todo cuando siendo aún muy pequeños no producen efecto de masa.

En estudio de tórax y abdomen, encuentra claras diferencias entre tejidos benignos y malignos, así como neumonías de hemorragias, y tromboembolismo pulmonar. Advierte sobre sus grandes posibilidades en el control del trasplante renal, y en el diagnóstico del fallo renal agudo sin necesidad del uso de contraste.

Entrando en el "baile de impulsos", o mejor de perfiles de impulsos, Holland y Worthington, del Departamento de Física de la Universidad de Nottingham, utilizan un mapa de densidad protónica y un estado de precesión libre, (que es otro más de los diversos perfiles) para estudiar la conducta del agua en diferentes lugares, obteniendo resultados muy satisfactorios en el estudio de tumores cerebrales, y diferenciando claramente éstos del edema peritumoral, lo que permite precisar con claridad tamaño y morfología. Distinguen el síndrome de la silla turca vacía, del tumor pituitario, y en las imágenes sagitales estudia la patología retro-orbitaria, contrastando claramente el nervio óptico de la grasa retro-ocular. Diferencia tumores próximos a la raíz del nervio óptico, así como exoftalmos por tiroidopatías.

En un interesante trabajo realizado en el Massachusetts General Hospital, y presentado en el último Congreso Mundial de Medicina Nuclear, Pyckett y cols., utilizan matrices de 256 x 256 con una resolución de 2 mm, y confirman la superioridad de la RNM en estudios de fosa posterior, aunque encuentran una menor especificidad de imagen respecto al TAC. Dicha menor especificidad la explica en primer lugar por la no utilización de contrastes, de momento en RNM, y por otra parte la poca experiencia que se tiene aún en la utilización de los diversos perfiles de impulsos y su conjugación. En otro estudio Doyle y col., encuentran en riñón una gran claridad entre cortical y medular diferenciando claramente grasa perirrenal de la subcutánea y extraperitoneal. Contrasta mejor el Hepatoma con RNM que con otros métodos diagnósticos, así como en la distinción de dilatación de vías biliares y en la demostración de un área de atrofia focal. Por otra parte, mientras estudios comparativos de RNM y TAC fueron similares en varios casos de hepatitis y hemocromatosis, sólo la RNM fue anormal en dos casos de cirrosis y uno de cirrosis biliar primaria.

Posibilidades y expectativas de futuro

Realmente las posibilidades de la RNM son extraordinarias. La posibilidad de estudiar flujos sanguíneos mediante

diferentes pulsos de excitación, así como la contracción y funcionalismo cardíaco con imágenes secuenciales de cámaras y grandes vasos en cortes sagitales, son temas excitantes y que se acrecentarán en el futuro con la profundización de nuestros conocimientos en la técnica. El simple desarrollo de las técnicas de Software en los ordenadores acoplados a la RNM para la obtención de imágenes sagitales y coronales, que permitan reducir el tiempo de exploración, es uno de los primeros objetivos. Por otra parte la perfección de los imanes y sistemas detectores de las señales darán progresivamente imágenes más resolutivas. La posibilidad de utilizar nuevos perfiles de impulsos y conjugar los ya conocidos con otros nuevos, es un campo extraordinariamente amplio, y clave en la formación de nuevas imágenes. La utilización de nuevos isótopos de espín-no nulo, bien como compuestos intrínsecos de la materia o como simples contrastes, tal como ocurre con el Mg^{++} utilizado por Lauterburg en ratas, es otra de las grandes expectativas del futuro, y que ampliará considerablemente los campos de la Resonancia Magnética Nuclear.

Estas expectativas y otras nuevas que irán surgiendo a medida que se desarrolle la técnica, abrirán indudablemente nuevas posibilidades a la RNM. Poner límites actualmente a su potencial diagnóstico, creemos es realmente arriesgado. De cualquier manera, es un nuevo reto de la medicina moderna que gustosamente debemos aceptar.

Bibliografía

1. Bloch F. *Nuclear Induction*. Physical Review 70, 7 y 8, 1946.
2. Damadian R. *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. Science 171: 1.151-1.153.
3. Damadian R, Minkoff L y Goldsmith M. *Field processing nuclear magnetic resonance (FONAR). Visualization of a tumor in a live animal*. Science 194: 1.430-1.432, 1976.
4. Doyle FH y cols. *NMR, Imaging of the liver*. American Journal Radiology 138: 193-200, 1982.
5. Foster MA y Robbie DMC. *Safety Aspects of NMR imaging*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
6. Goldman MR y cols. *NMR Imaging of the Heart*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
7. Holland N, Worthington BS y cols. *The applications of NMR imaging in Neuro-radiological Practice*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
8. Hutchinson JMS. *Review of NMR Imaging Methods*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
9. Lauterburg P y cols. *Image formation by induced local interaction: Examples employing NMR*. Nature 242: 190-191, 1973.
10. Lauterburg P y cols. *Clinical Results and Preliminary studies at Stony Brook*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
11. Mansfield P y cols. *Carcinoma of the breast imaged by NMR*. British Journal of Radiology 52: 242-243, 1979.
12. Pyckett IL. Scientific American Inc. Julio 1982.
13. Pyckett IL y cols. *Clinical Experiences with NMR Imaging at the Massachusetts General Hospital*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
14. Pyckett IL y cols. *Techniques and Approaches to proton NMR imaging of the Head*. Computerized Radiology 7, 1: 1-7, 1983.
15. Sauzade M. *Theory of NMR Imaging*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
16. Singer JR. *In-vivo NMR Blood Flow Imaging*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.
17. Smith FW. *Clinical Experience with NMR Imaging*. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris 1982.

Posología y duración del tratamiento

La dosis recomendada^{3, 7} es de 8-10 mg/kg repartido en 2 tomas diarias. La duración del tratamiento depende del diámetro de los cálculos pero no suele ser inferior a 6 meses y para cálculos mayores de 10 mm, se puede necesitar hasta más de 1 año. El primer control radiológico o ecográfico debe ser realizado hacia los 6 meses, habrán desaparecido alrededor del 25 % de los cálculos. Si hay reducción en el diámetro de los cálculos debe continuarse el tratamiento. Si no hay reducción en el diámetro debe suspenderse el tratamiento salvo que la colecistectomía esté contraindicada o si el paciente no había llevado el tratamiento correctamente y ahora promete hacerlo³. Se realizarán controles cada 6 meses. Se recomienda no sobrepasar los 2 años de tratamiento continuado. El medicamento se seguirá administrando 3 ó 4 meses tras la disolución de los cálculos. Algunos autores recomiendan dosis bajas por largos periodos de tiempo para evitar la nueva formación litiasica, otros prefieren dietas pobres en colesterol y evitar el ganar peso. Y sólo reanudar la administración del AUDC si se demuestra recidiva de los cálculos³.

En diversas series los porcentajes de disolución completa oscilan entre el 25-80 %³. En los pacientes que no responden se postulan algunas noxas como cálculos pigmentarios, dosis inadecuadas o resistencia terapéutica.

Presentación comercial del AUDC

Está comercializado en España por los laboratorios Zambon (Ursochol) y Vita (Ursolite) en envases de 60 comprimidos y 60 cápsulas respectivamente de 150 mg cada una. El coste del tratamiento aproximado es de 130 pesetas/día.

Conclusión

El AUDC es un fármaco útil en el manejo médico de la colelitiasis de colesterol. Como inconvenientes tiene la

larga duración del tratamiento, elevado costo y las frecuentes evaluaciones clínicas y radiográficas a que hay que someter a los enfermos que lo reciben, unido a la relativamente frecuente recidiva.

Bibliografía

1. Admirand WH y Small DM. *The physiochemical basis of cholesterol gallstone formation in man*. Clin Invest 47: 1.043-1.052, 1968.
2. Bachrach WH y Hofmann AF. *Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis*. Part I. Dig Dis Sci 27: 737-761, 1982.
3. Bachrach WH y Hofmann AF. *Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis*. Part II. Dig Dis Sci 27: 833-856, 1982.
4. Conley DR, Coyne MJ, Bonorris GG, Chung A y Schoenfield LJ. *Bile acid stimulation of colonic adenylate cyclase and secretion in the rabbit*. Am J Dig Dis 21: 453-458, 1976.
5. Fisher RL, Anderson D, Boyer JL, Ishak K, Klatskin G, Lachin F y Phillips MJ. *A prospective morphologic evaluation of hepatic toxicity of chenodeoxycholic acid in patients with cholelithiasis*. Gastroenterology 60: 1.332, 1981 (abstract).
6. Nakayama F. *Oral cholelitholysis, cheno versus urso: Japanese experience*. Dig Dis Sci 25: 129-134, 1980.
7. Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T y Dohi I. *Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid*. Lancet 2: 367-369, 1977.
8. Okumura M, Tanikawa K, Chuman Y, Koji T, Nakajawa S, Nakamura Y, Iino H, Yamasaki S y Hisatsuju T. *Clinical studies on dissolution of gallstones using ursodeoxycholic acid*. Gastroenterol Jpn 12: 469-475, 1977.
9. Thomas PG y Hofmann AF. *A simple calculation of the lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates*. Gastroenterology 65: 698-700, 1973.
10. Trotman BW, Petrella E, Soloway RD, Sánchez H, Morris T y Miller WT. *Evaluation of radiographic lucency or opaqueness of gallstones as a means of identifying cholesterol or pigment stones: correlation of radiopaqueness with mineral content*. Gastroenterology 68: 1.563-1.566, 1975.

COLECCION CIENCIAS MEDICAS

LIBROS DE MEDICINA

NEUROFARMACOLOGIA FUNDAMENTAL Y CLINICA

Tomo I

Editores: **Jesús Flórez y J. Manuel Martínez-Lage**

1983. ISBN 84-313-0805-2. 848 págs., 170 figuras, 112 tablas, 5.750 ptas

Esta obra es el resultado conjunto de neurofarmacólogos y neurólogos clínicos. Tiene por objeto mostrar las bases sobre las que se asienta la moderna terapéutica de las enfermedades del sistema nervioso, y ofrecer las pautas terapéuticas más lógicas y ajustadas.

SUMARIO: I. Fundamentos morfológicos y funcionales; II. Farmacología y terapéutica de las epilepsias; III. Farmacología y terapéutica de las enfermedades de los ganglios basales; IV. Farmacología y terapéutica del dolor.



EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A. - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850* - 31080 PAMPLONA (ESPAÑA)