

Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech

Artículo

Imagenología molecular. Un nuevo paradigma en Radiología.

Molecular Imagenología. A new paradigm in Radiology.

(1)Héctor Pereira Recio (2) Lizandra Pereira Corzo.

1 Especialista de I grado en Radiología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech. Camaguey. Cuba. e-mail: hectorpr@finlay.cmw.sld.cu.

2 Estudiante de Primer año de Medicina.

Resumen

Desde la antigüedad el hombre mostró interés por conocer los secretos del interior del cuerpo humano, pero solo hasta finales del siglo XIX al descubrirse los Rayos X es que los médicos pudieron observarlo en pacientes vivos. En este trabajo hacemos un análisis de la evolución de la imagenología médica y su interrelación con importantes avances de las ciencias moleculares y genéticas que han ayudado al surgimiento y desarrollo de la imagenología molecular, sus herramientas y sus aplicaciones tanto para la detección precoz de las enfermedades como el monitoreo de la efectividad terapéutica, también analizamos sus implicaciones bioéticas pues como toda actividad humana ocurre en un contexto socioeconómico caracterizado por la desigualdad, además de los peligros potenciales que entraña para la humanidad por lo que se requiere de la educación tanto de los proveedores de servicios de salud como de pacientes y público, siendo esto nuestro principal objetivo.

Palabras claves: RADIOLOGÍA/ tecnología, tendencias; ULTRASONOGRAFÍA/ historia.

Introducción

Desde la antigüedad el hombre siempre mostró gran interés por conocer los secretos del interior del cuerpo humano. Ya desde 1543 se conoce la exposición de Andrés Vesalio que contribuyó a sentar las bases de la moderna anatomía (1). Giambattista Morgagni (1682-1771) demostró que los síntomas eran determinados por los cambios estructurales producidos por ellas dentro del cuerpo (1,2).

La invención en el siglo XVII del microscopio dio lugar al desarrollo de la anatomía microscópica que tuvo grandes progresos en el siglo XIX y que se caracterizó además por el desarrollo de la innovación tecnológica, su símbolo fue el estetoscopio, inventado por el médico francés René Théophile Hyacinthe Laënnec en 1819, ya que antes de él, la evidencia que los médicos adquirían de la enfermedad procedía de la inspección visual de los signos clínicos y de la historia narrada por el paciente. Herramientas tales como el oftalmoscopio (1850), el termómetro clínico (1867) y el esfigmomanómetro (1896) también fueron introducidas por esa época. También la cirugía tuvo un gran auge con el advenimiento de la anestesia. Sin embargo, continuaba siendo una incógnita lo que pasaba en el interior del cuerpo de pacientes vivos con alguna lesión o enfermedad, pero poco antes de que terminara 1895, el 8 de noviembre, ocurrió un descubrimiento que se erigió como el mayor impacto de la física en la medicina, el descubrimiento de los Rayos X por el físico alemán W. C. Roentgen, dando con ello nacimiento a la radiología y al reino de la imagen médica pues desde entonces los médicos hemos podido observar el interior del cuerpo humano en pacientes vivos. Poco después en Estados Unidos, T. A. Edison, inventó el “fluoroscopio”, que permitía observar el interior del cuerpo humano en movimiento (3).

Ya en pleno siglo XX se introducen materiales de contraste para la visualización de conductos y cavidades del cuerpo, y se logra la intensificación electrónica de la imagen en movimiento en la fluoroscopia.

En 1948 el radiólogo D. Howry desarrolla el primer escáner de ultrasonido, tecnología que ha ido evolucionando desde entonces hasta los modernos

equipos que hoy conocemos. La introducción en la práctica clínica de las técnicas de Doppler, ha hecho posible observar el flujo sanguíneo en el interior del corazón, arterias y venas.

En 1967, G. N. Hounsfield presenta su invención de la tomografía computarizada (TAC) que proporciona la imagen de una sección transversal del cuerpo mediante el paso de un haz de Rayos X estrecho a través del organismo. Diez años después surge la imagen por resonancia magnética (IRM), en esta técnica, los núcleos de hidrógeno de los tejidos sometidos a un campo magnético artificial tienen diferencias en los tiempos de relajación permitiendo la obtención de imágenes a partir de las señales de radiofrecuencias que emiten durante esa relajación.

A principio de la década de 1930, E. O. Lawrence inventa el ciclotrón y con ello concibe el uso de los radio fármacos emisores de positrones con fines médicos, pero no es hasta 1975 que M.M. Terpigossian y M.E. Phelps presentan el primer tomógrafo de emisión de positrones (TEP) siendo hasta principios de 1990 que comienza su uso clínico.

En 1946 se comienza el tratamiento con yodo radiactivo del cáncer de tiroides y con la aparición de la escintigrafía y las cámaras de centelleo se desarrolla la Gammagrafía, en la que se obtienen imágenes morfológicas o funcionales tras inyectar por vía intravenosa una sustancia marcada con un isótopo radiactivo y fijarse esta sustancia a una determinada estructura del organismo. La sustancia se elige según el órgano a estudiar.

En 1962 el biofísico británico M. Wilkins, el bioquímico estadounidense J. D. Watson y el biofísico británico F. Crick son galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, Wilkins estudió la estructura molecular del ADN y descubrió que la molécula parecía tener una estructura de doble hélice mientras Watson y Crick la dedujeron. El conocimiento de la anatomía microscópica se amplió mucho durante el siglo XX gracias a la aparición microscopios con mayor resolución y aumento que los convencionales como el microscopio de luz ultravioleta, el electrónico, el microscopio de contraste de

fases y el de interferencias los que han hecho posible la visualización de materiales vivos sin teñir.

A principio de los 80 de este siglo los físicos G. Binning y H. Rorher, del laboratorio de IBM en Zurich, desarrollaron el microscopio de efecto túnel y el microscopio de fuerza atómica, que permitieron observar por primera vez los átomos individualizados y en el de fuerza atómica se puede no solo ver los átomos, sino manipularlos. Más actual es el Microscopio de Fuerza de Resonancia Magnética, que combina la resonancia magnética y la microscopía de fuerzas atómicas para trazar el mapa del interior de una muestra de cualquier material con resolución a nivel atómico (4).

También se han desarrollado otros procedimientos útiles para la investigación anatómica como el cultivo de tejidos, las técnicas de histoquímica, citoquímica y la microespectrofotometría.

Por otro lado, los importantes avances en las ciencias moleculares y genéticas como el proyecto del genoma humano, en paralelo con el constante incremento de la capacidad resolutive de los nuevos aparatos de diagnóstico por imágenes de las últimas décadas y el desarrollo de nuevos métodos de detección experimentales han ayudado al desarrollo de la investigación básica en el área de la imagenología en modelos animales y al interés de trasladarla rápidamente a humanos.

Con el mapa del genoma humano, se podrá entender la base molecular de la vida lo que ha capturado la imaginación del público y estimulado a científicos, industrias, y gobiernos del mundo a acelerar las investigaciones de la enfermedad humana y también la preocupación sobre como usaremos este nuevo conocimiento en crear métodos eficaces para prevenir, diagnosticar, y tratar las enfermedades. Es evidente que la medicina está entrando en una nueva era, la medicina molecular, en la que las imágenes moleculares jugarán un papel crítico. Henry Wagner, médico especializado en medicina nuclear del Johns Hopkins University, fue el difusor del término imagen molecular hacia los años 90. Percibió que la TEP y la SPECT incursionaban con efectividad en el campo de la biología molecular, del metabolismo del ADN y de las proteínas.

En diversas conferencias y artículos, el doctor Wagner sostuvo que en el futuro, el diagnóstico, el tratamiento y sus controles se basarían en la demostración de imágenes moleculares y que toda la ciencia médica se orientaba hacia ese objetivo.

Imagenología molecular

La necesaria nanorevolución.

“Consideren la posibilidad de que podamos fabricar objetos diminutos que hagan exactamente lo que queremos”. Esta premonición, dicha en 1959 por el físico estadounidense R. Feynman, significaba que lógicamente nada (a no ser la ausencia de las herramientas adecuadas) impediría un día a los científicos el trabajar directamente a la propia escala de los átomos (manómetro), y que este día sería una revolución.

Los instrumentos adecuados empezaron a aparecer en los años ochenta con la nueva familia de microscopios que permitía observar y manipular a los átomos uno por uno. Poco a poco, a partir de 1995, se forja el doble concepto de “nanociencias” y “nanotecnologías”, en referencia al nanómetro. Esta unidad de longitud equivale al intervalo ocupado por una decena de átomos de tamaño medio. Desde entonces, un invasivo “nanoentusiasmo” se ha adueñado del mundo de la investigación. Este prefijo se infiltra en todos lados y han surgido neologismos de todo tipo: nanopartículas, nanomateriales, nanoelectrónica, nanobiotecnología, nanomedicina, etc. Todos ellos designan enfoques de estudio y de manipulación de la materia, tanto viva como inanimada, a escala atómica. Esos enfoques aparecen como revolucionarios en las ciencias y las tecnologías, cuyas aplicaciones cambiarán radicalmente nuestra vida cotidiana y sin lugar a dudas también cambiará a la medicina, ya que aunque hoy se comprende que la mayoría de las enfermedades se deben a cambios estructurales en las moléculas de las células, se dista mucho ahora de corregirlas, es el caso del cáncer que sabemos se debe a una reproducción anormal de un tejido, donde la solución sigue siendo extirparlo (soluciones macroscópicas) sin resolver las microscópicas y este tipo de problemas es de lo que se encargará de resolver la nanomedicina.

Pero, ¿Por qué este énfasis en el nanomundo?, ¿por qué su nuevo vocabulario tiene tal eco en la actualidad?

Lo cierto es que las nanotecnologías prometen avances espectaculares, por ejemplo, en el campo de la detección precoz de los tumores y de la terapia del cáncer (5-7). Sean cuales fueren los avances reales de la medicina, los investigadores y los clínicos se enfrentan siempre a los mismos obstáculos: enfermedades diagnosticadas demasiado tarde, medicamentos no lo suficientemente eficaces o eficaces pero tóxicos y una incapacidad de regenerar el órgano o el tejido lesionado por herida o enfermedad. El desafío del diagnóstico precoz, particularmente en el cáncer, es bien conocido: cuanto antes se identifica la enfermedad, más posibilidades hay de vencerla a través de la cirugía o la quimioterapia. Los avances de la generación de imágenes in vivo así como del análisis bioquímico y genético in vitro han mejorado considerablemente estas posibilidades, pero los exámenes son largos, costosos y a veces dolorosos para el paciente. Por lo tanto, ¿De qué forma puede ayudar a resolver este dilema el nuevo enfoque de la nanomedicina?. Haciendo que los métodos de diagnóstico sean más rápidos, fiables, sensibles y menos caros.

Ver in vivo

Estos últimos años se han registrado avances reales en dos campos. El primero es el diagnóstico in vivo. Ya se trate de escáner de IRM de TAC, casi todos requieren muchas veces de la inyección de trazadores o de agentes contrastantes que permiten visualizar bien la anatomía, pero tienen pocos resultados para la evaluación de los procesos fisiológicos o moleculares, de ahí el interés suscitado por las nanotecnologías que permiten asociar un marcador inerte identificable por el dispositivo de generación de imágenes con un ligando biológico capaz de reconocer un órgano o un tipo de célula. Gracias a su pequeño tamaño, tales "vigilantes" penetran mejor en los tejidos y aumentan la resolución de las imágenes. El segundo es la generalización de los chips de ADN. Estos dispositivos in vitro permiten analizar en algunas horas la expresión genética de una célula gracias a oligonucleótidos fijados en un soporte sólido,

que activan una señal luminosa o eléctrica cuando reconocen la secuencia de ADN complementaria.

De la mano de la nanotecnología nos adentramos en la era del diagnóstico molecular, que hace posible identificar enfermedades genéticas, infecciosas o incluso pequeñas alteraciones de proteínas de forma precoz, apoyándose en las técnicas recogidas dentro del término imágenes moleculares que permiten a los investigadores avanzar en el análisis de cómo funcionan las proteínas y otras moléculas en el cuerpo.

A diferencia de los Rayos X, ultrasonido y otras técnicas más convencionales, que aportan a los médicos pistas anatómicas sobre el tamaño de un tumor, las imágenes moleculares podrán ayudar a descubrir las verdaderas causas de la enfermedad, así, por ejemplo, la aparición de una proteína poco usual en un conjunto de células podrá advertir de la aparición de un cáncer.

La Imagenología molecular es definida como la caracterización y medición de los procesos biológicos a nivel celular y molecular en los seres vivos, empleando técnicas de imagen mínimamente invasivas (8,9). El término implica la convergencia en un nuevo paradigma de imagen entre múltiples modalidades de captura de imágenes, la bioquímica y la informática. Técnicas como el Ultrasonido, la IRM, la TAC, la TEP y la Imagenología óptica han hecho que el diagnóstico temprano sea una realidad cada vez más alcanzable. Estos estudios tradicionales se basan fundamentalmente en propiedades físicas y fisiológicas como fuente principal de contraste para la detección y caracterización de las enfermedades. La imagenología molecular está basada sobre estas y otras técnicas imagenológicas como la medicina nuclear y la tomografía óptica con la ayuda del desarrollo de marcadores específicos como fuente de contraste. En la actualidad, los fabricantes de equipos de imagenología están mejorando sus cámaras para detectar cambios minúsculos en las células que indican el inicio de una enfermedad, el punto en el que los médicos bien podemos ofrecer una cura y no ya el clásico diagnóstico imagenológico del efecto final de esos cambios como hemos señalado, por eso en los últimos años, las firmas han creado sus propios departamentos de imagenología molecular y forjado sociedades estratégicas con fabricantes de

fármacos. La idea es que los fármacos se etiqueten con marcadores radioactivos visibles en el equipo de imagenología creando un efecto de microscopio con el que se puede ver el interior del cuerpo humano. La imagenología molecular combina la investigación basada en genes y proteínas con nuevos fármacos diagnósticos que detectan con precisión las células enfermas.

Aplicaciones.

Las actuales investigaciones sobre las aplicaciones potenciales de la imagenología molecular en los organismos in vivo incluyen:

- a) Visualización de los mecanismos de expresión y entrega genética.
- (b) La evaluación de los procesos celulares.
- (c) El desarrollo de nuevas técnicas de imagen.
- (d) La facilitación del desarrollo de nuevas drogas.
- (e) El diseño de nuevos métodos para el monitoreo terapéutico y la visualización de diferentes mecanismos moleculares como la angiogénesis y la apoptosis.

A continuación haremos una revisión de la utilidad de la imagenología molecular en los estudios que ya se esperan resultados alcanzables (10).

Terapia Genética. Existen actualmente unos 250 estudios clínicos de terapia genética solamente en los EEUU. Algunos estudios han descrito el uso de la distribución estereotóxica de vectores virales y los cambios anatómicos que siguen a la modificación del material genético (11, 12). Otros han también pregonado el uso de carriers artificiales para la distribución del material genético (13). Las técnicas radiológicas pueden asistir en la detección de la localización del material genético a nivel del órgano objetivo, y la determinación de los cambios producidos in vivo a nivel celular. La radiología diagnóstica directa del envío de material genético a nivel celular se halla todavía en una etapa experimental, pero actualmente ha sido ya publicado un método para el

marcado de vectores virales tales como el uso del virus del herpes simple (14) y del adenovirus (11, 12). Estas técnicas de marcado están actualmente siendo usadas como ayuda en la evaluación del envío de material genético por medio de la terapia genética a órganos específicos o tumores.

Nuevos métodos de detección de tumores. Imaginemos que podamos introducir un compuesto a la corriente sanguínea que tenga la capacidad de dirigirse específicamente a un determinado tumor, y también que esta mágica molécula pueda no sólo destruir al tumor sino volver a visitar el lugar e informarnos de cuán eficaz ha sido su accionar. Esto que hace unos años atrás hubiera parecido haber salido de una película de ciencia ficción está actualmente siendo estudiado en algunos laboratorios de los EEUU.

En recientes estudios llevados a cabo (15, 16), estos compuestos denominados fluorocromos, han ayudado a detectar pequeñas áreas de tumor (menores al mm³) desarrolladas en ratones de laboratorio.

Esta estructura consiste básicamente en una cadena de lisinas (un aminoácido) que literalmente constituye el esqueleto. Sobre esta cadena se hallan de 10 a 20 péptidos implantados en forma de tallos sobre cuyos extremos se hallan los fluorocromos. Para su protección dentro de la corriente sanguínea el probe, como también se le denomina, está revestido por una capa de polietilenglicol (MPEG). Normalmente el colorante fluoresce en contacto con la luz, pero debido que están fuertemente comprimidos uno al otro, sólo intercambian energía entre sí. Entonces solo cuando son clivados por enzimas tumorales (en el interior de la célula tumoral) la energía hasta entonces retenida es liberada en el espectro cercano al infrarrojo y detectada por medio de aparatos especialmente diseñados. Al contrario de los Rayos X y gamma, no emiten radioactividad por lo que no existe daño a las células normales cercanas. Hasta ahora los métodos de detección tumoral basados en la detección de proteínas, como por ejemplo el test del antígeno prostático específico (PSA), han enfocado en la detección de proteínas circulantes lo cual nos provee de información indirecta de la existencia de células tumorales. Debido a que estas nuevas moléculas una vez inyectadas son modificadas in situ por las enzimas presentes dentro de las células tumorales, nos proveen no sólo de una

evidencia más directa de la formación de un tumor, sino también de su ubicación y tamaño. Por ejemplo, si el compuesto no es detectado o sólo es detectado débilmente al visitar el tumor, uno podría inferir que las células tumorales han sido aniquiladas o al menos inactivadas.

Seguimiento de los tratamientos del cáncer con terapia antiangiogénica. La angiogénesis está implicada en la patogénesis del crecimiento de los tumores y en la formación de metástasis (17). Actualmente existe una cierta esperanza que la inhibición de la proliferación endotelial de los vasos sanguíneos que nutren a los tumores juegue un papel importante en la lucha contra el cáncer (5), como lo han demostrado los recientes estudios realizados por J. Folkman con la endostatina. Otros investigadores han estado utilizando estrategias similares con otras proteínas involucradas en el proceso como los derivados de la trombospondina (otro inhibidor de la proliferación endotelial). En el pasado la correlación entre el aumento de la densidad microvascular y un pobre pronóstico de sobrevida ha sido verificada y en la actualidad, el método más ampliamente utilizado en la evaluación de la angiogénesis es la determinación de la densidad microvascular intratumoral en las áreas más activas de neovascularización de la lesión primaria. Este método tiene algunas limitaciones: es invasivo y no permite una evaluación detallada de toda la masa tumoral. El volumen vascular relativo y la permeabilidad relativa de los tumores puede ser estudiado no invasivamente por Ultrasonido Doppler (18,19) y por IRM, permitiendo la posibilidad de estudiar la habilidad de la terapia antiangiogénica para inducir una respuesta en tumores experimentales, la detectabilidad de los efectos de la terapia antiangiogénica por medios no invasivos in vivo y su correlación con métodos más tradicionales. Capturando la información fisiológica que refleja la vascularización del tumor, la TAC perfusión también puede ser útil para el diagnóstico, la estratificación de riesgo y el monitoreo terapéutico.

La ablación selectiva de tumores. Originalmente desarrollados como agentes de contraste, los óxidos de hierro (MION- monoamine iron oxide nanoparticles) están siendo estudiados también con propósito tanto diagnóstico como terapéutico. En el pasado estos compuestos fueron extensamente estudiados

debido a la propiedad de los mismos de ser absorbidos a nivel de células del sistema reticuloendotelial (20) y más tarde a nivel de células tumorales en una cantidad suficiente como para ser detectados por resonancia magnética (21). En los tumores del sistema nervioso central a pesar del desarrollo de la radio y quimioterapia el pronóstico general es sombrío. El potencial terapéutico de estos compuestos es amplio pues la demostración de que la modificación de estas partículas confiere a las mismas la propiedad de ser llevadas al interior de las células tumorales en una cantidad aproximadamente 100 veces mayor que la anteriormente alcanzada (22) sumado a la propiedad de su núcleo central conformado por átomos de hierro de ser irradiado por pulsos de láser llevó a desarrollar estudios acerca de la posibilidad de utilizarlos para la destrucción mínimamente invasiva de tumores en áreas delicadas del organismo en donde su resección indiscriminada en áreas de tejido vitales como el cerebro no es posible. La ventaja principal de esta selectividad en la destrucción de tejido tumoral a través de la deposición de energía mediante pulsos de láser radica en la habilidad de estos compuestos de seleccionar las células tumorales (21) que se infiltran en el parénquima cerebral (responsables de la recurrencia local del tumor) que conforma uno de los dilemas terapéuticos más grandes en el tratamiento de los tumores cerebrales.

La terapia con nuevas drogas. La comprobación in vivo de la efectividad de las drogas podría ser de beneficio considerable con el uso de la imagenología molecular (a) ayudando a determinar la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas drogas desarrolladas y (b) facilitando el desarrollo de marcadores tempranos y objetivos antes de que los cambios fenotípicos se hagan obvios. En el caso ideal, la técnica imagenológica se usaría para sondear el blanco molecular específico contra el que una droga terapéutica está dirigida, por ejemplo, enzimas y receptores. Otro desarrollo en que la imagenología tendrá un efecto mayor es en la valoración objetiva de los regímenes de droga a largo plazo y a menudo caros. Podría ayudar a refinar tales tratamientos, llevando potencialmente a reducir los riesgos y la economía de los costos (5).

Visualización de la expresión de genes endógenos. Hay un interés general en la demostración de expresión de genes endógenos. La mayor parte del

conocimiento actual se limita a los resultados de los estudios in vitro que pueden o no reflejarse en el escenario in vivo. Tales estudios in vitro normalmente requieren de secciones de tejido, y su duración es a menudo impráctica. Una de las metas de las investigaciones en imagenología molecular, por consiguiente, es el desarrollo y validación de "genes visibles" universales que podrían usarse como "reporteros" genéricos para facilitar la visualización directa de actividad de los genes endógenos (5).

Tecnologías involucradas.

Como dijimos hay diferentes modalidades imagenológicas que se han involucrado en la exploración in vivo de la imagenología molecular.

Tomografía de Emisión de Positrones. Explora procesos moleculares y el metabolismo tisular de la glucosa, mediante la inyección EV de un radiofármaco (positrones), que luego son rastreados por los detectores fotosensibles del equipo TEP.

El radioisótopo más empleado en la TEP es el F18 (FDG) con el cual se marca la glucosa, molécula que participa en el metabolismo de numerosos tejidos normales y patológicos. Además del FDG también se pueden producir otros isótopos emisores de positrones como el N13, el O15 y el C11, que tienen una vida media más corta que la FDG y ello dificulta su manejo y aplicación clínica. Tiene aplicaciones en oncología, en los procesos inflamatorios e infecciosos, la cardiología, en neurología y psiquiatría se utiliza en investigación sobre el cerebro y en el estudio del mapa de las funciones cerebrales. La TEP también ha sido utilizada ampliamente en el uso de drogas psiquiátricas y oncológicas (23-25). Pre-clínicamente ha sido particularmente útil en el monitoreo de la expresión de receptores extracelulares y la eficacia de vectores de terapia genética (26,27).

Tomografía por Emisión de Fotón Simple. Es una técnica en la cual después de la administración al paciente de un radiofármaco (Tc99, In111, I123 y I125), una o varias gamma cámaras rotan alrededor del paciente para obtener y reconstruir los datos obtenidos por la emisión de un fotón simple en forma de rayos

gamma, produciendo una imagen en forma de cortes que puede ser presentada en cualquier plano incluyendo en 3D. La SPECT es una técnica poderosa que se ha usado para obtener la imagen de varios procesos moleculares, se ha usado para rastrear moléculas y células incluso radiotrazadores de annexin-V como un marcador temprano de apoptosis (23,28). Sus indicaciones clínicas son numerosas, mencionaremos el estudio de la isquemia y la viabilidad miocárdica, la perfusión sanguínea en pulmón, riñón y otros órganos, el esqueleto y las articulaciones, y en tumores e infecciones.

Tomografía Axial Computarizada. La TAC perfusión es una técnica que puede incorporarse prontamente en los protocolos de TAC existentes que continúan manteniendo el soporte principal de imágenes anatómicas en la oncología proporcionando un marcador in vivo de la angiogénesis del tumor. Capturando información fisiológica que refleja la vasculatura del tumor, la TAC perfusión puede ser útil para el diagnóstico, estratificación de riesgo y supervisión terapéutica (23,29). La introducción de la TAC multicorte ha estimulado el interés de esta técnica.

Imagen por resonancia magnética.

La resonancia magnética es considerada por muchos como la modalidad de diagnóstico por imagen más versátil, poderosa y sensible disponible en la actualidad. Su importancia médica se puede resumir brevemente como la capacidad de generar finas secciones de modo no invasivo, imágenes funcionales de cualquier parte del organismo desde cualquier ángulo y dirección en un periodo relativamente corto; las imágenes espectroscópicas de resonancia magnética permiten rastreos de componentes bioquímicos que corresponden a cualquier corte anatómico del cuerpo humano. Esto produce una información biomédica y anatómica básica con un gran potencial para el conocimiento fundamental y el diagnóstico precoz de múltiples enfermedades.

La IRM ofrece una resolución anatómica y de contraste superior a los Rayos X y escáneres TAC. Producen información funcional similar a la TEP pero con mayor detalle anatómico (23). Las imágenes moleculares o funcionales pueden

obtenerse a través de diferentes métodos como la RM funcional que mide el consumo de oxígeno por los tejidos; la espectrometría por RM que mide el contenido de diversos metabolitos en los tejidos; la difusión tisular por RM que estudia la difusión de los átomos de hidrógeno a través de la membrana celular, entre el citoplasma y el intersticio, y la perfusión tisular por RM que posibilita conocer el estado de perfusión de un tejido, etc.

Ultrasonido. El ultrasonido, que se basa en el reflejo de las ondas de sonido para elaborar imágenes de estructuras internas del cuerpo ha recibido menos atención que otras modalidades de imagen para la imagenología molecular, pero tiene varias ventajas potenciales. Es barato, extensamente disponible y portátil, tiene la ventaja de la imagen en tiempo real con una buena resolución. Los métodos de Doppler ofrecen la información de flujo que puede obtenerse fácilmente y la valoración de la angiogénesis tumoral y la respuesta de estos a las drogas antiangiogénicas. Es indiscutiblemente la modalidad más fisiológica, se pueden hacer múltiples estudios repetidos y puede evaluarse fácilmente el efecto de las intervenciones o usarse para guiar la colocación de agujas. Los escáneres empleados para diagnóstico clínico usan las frecuencias en el rango de 1 a 20 MHz. La biomicroscopía ultrasónica (40-200 Mhz) permite la visualización in útero y puede guiar la inyección de virus y células. El ultrasonido de ultra alta frecuencia (más de 200 Mhz) puede servir para determinar las propiedades mecánicas celulares. El desarrollo de agentes de contraste como las microburbujas ha abierto nuevas oportunidades, incluyendo los nuevos métodos de imágenes funcionales y la habilidad de demostrar flujo capilar, el envío de drogas al interior de las células y la terapia genética (19,23).

Imagenología óptica. Aunque las técnicas de imágenes no ópticas antes mencionadas están bien establecidas y seguirán siendo de gran utilidad, en el futuro se contará con una interesante alternativa: las técnicas de imágenes ópticas, que utilizan luz para iluminar la parte del cuerpo en estudio. Entre las ventajas que presentan se puede señalar que la gama de colores de la luz permitirá analizar el contenido de diversas sustancias en la zona de observación, sin necesidad de usar agentes de contraste químicos o radiactivos como las técnicas actuales. A pesar de estas potencialidades, una

gran limitación de las imágenes ópticas radica en la escasa penetración tisular de la luz, que limita el método a exámenes de superficie como la piel y la mucosas por vía endoscópica y la mama. Los haces infrarrojos y ultravioletas tienen ventaja sobre los restantes espectros luminosos. Aún así la penetrabilidad es escasa, del orden de los milímetros, si bien se espera que alcancen cm. Los tejidos contienen pequeñas cantidades de sustancias que absorben la luz y consecuentemente emiten una luz de mayor longitud de onda, llamada fluorescencia que es una propiedad natural de los tejidos orgánicos (autofluorescencia). Las sustancias fluorescentes naturales son la nicotinamida, las flavinas, el colágeno y la elastina. Las enfermedades causan cambios en la concentración de estas sustancias y ello modifica las propiedades fluorescentes de los tejidos, pudiendo ser detectados dichos cambios mediante un método llamado imagen óptica reflectante. Para obtener una mayor fluorescencia tisular se investigan diversas drogas vinculadas con los métodos usados en las imágenes ópticas llamados contrastes fluorescentes o fluorocromos. Con la técnica de la imagen óptica multispectral es posible discriminar los fluorocromos y se cuenta con endoscopios y laparoscopios capaces de detectarlos.

Hay equipos de imagen óptica diseñados como tomógrafos computados, con detectores sensibles a los fotones fluorescentes tisulares llamados Tomografía óptica de coherencia capaz de detectar objetos de tan solo centésimas de milímetro ocultos en el interior de tejidos humanos, lo que es significativamente más pequeño que los detalles que pueden apreciarse con resonancia magnética o ultrasonidos y cuyas imágenes recuerdan el aspecto de los cortes histológicos al utilizar un sistema de pseudocolor basado en la diferente reflectividad de los tejidos (30). Estos avances hacen pensar que en un futuro las técnicas ópticas se emplearán de forma rutinaria como potentes herramientas de diagnóstico. También es de esperar que las imágenes con luz complementen a otras técnicas y puedan incluso evitar biopsias quirúrgicas, detectando si un tumor es maligno o benigno por sus propiedades ópticas y establecer previo al tratamiento las drogas más eficaces para cada paciente.

Sistemas híbridos. Estos sistemas están cambiando rápidamente la manera de cómo se diagnostican y tratan los pacientes. Los escáneres de tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (TEP-TAC) combinan la imagenología anatómica dada por la TAC con la confirmación de la actividad molecular y celular aumentada de la TEP. Su implementación provee información simultánea de la vascularización y del metabolismo celular de la glucosa permitiendo una nueva visión sobre la patofisiología de la isquemia cerebral y la agresión tumoral.

Otro sistema híbrido es la SPECT-TAC, que combina la sensibilidad funcional de la SPECT con el detalle anatómico de la TAC multicorte. Se avanza en la construcción de equipos híbridos o de fusión entre las imágenes ópticas y las provista por la TAC, IRM y ultrasonido (30,31).

Las ventajas de las fusiones son significativas, se reducen los errores de interpretación, se tiene una mayor precisión en la localización anatómica de las lesiones y se facilita la planificación terapéutica. Con el advenimiento de estos sistemas híbridos se logra minimizar las desventajas individuales de cada una de ellas y maximizar las ventajas (32).

Potencialidades

El desarrollo de la imagenología molecular es un universo completamente nuevo que promueve un potencial en el descubrimiento más temprano y caracterización de las enfermedades, en la comprensión de la biología tanto de los procesos fisiológicos como fisiopatológicos, y la aparición de tratamientos con mejores resultados así como la evaluación y monitoreo de su acción, por lo que ya se prevee una mayor especificidad en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades.

La imagenología molecular in vivo podría permitir el estudio de la patogénesis en el micro ambiente intacto de los sistemas vivientes, tiene el potencial para proporcionar información mucho más rápido que el que actualmente es posible con las técnicas convencionales invasivas y laboriosas como el análisis histológico, jugará un importante rol en el desarrollo y aplicación de las técnicas

de imagen para las manipulaciones genéticas, realizar el screening in vivo de las nuevas drogas y para entender los eventos moleculares funcionales en los organismos vivientes a los niveles celulares y moleculares. La imagenología molecular permitirá el descubrimiento de las bases de las enfermedades mediante su caracterización molecular y la detección de las fases tempranas de las enfermedades como el Alzheimer y el cáncer antes de que aparezcan síntomas claros. Para las compañías farmacéuticas, la imagenología acelerará la llegada de los fármacos al mercado, ya que permite a los científicos ver, en sólo unos días, si los medicamentos funcionan, sin tener que esperar mucho tiempo.

Consideraciones bioéticas

El empuje hacia la investigación en imagenología molecular in vivo requiere de una cuidadosa consideración bioética ya que en la actualidad somos testigos de su aplicación en el ámbito de la investigación científica relacionada con la actividad médica.

En una entrevista sobre las nuevas perspectivas éticas y las implicaciones psicológicas de lo “infinitamente” pequeño realizada a E. Mordini, médico y psicoanalista, profesor de bioética en la Escuela de Medicina de la Universidad La Sapienza de Roma, expresó:

“Casi todas las cuestiones éticas suscitadas por las nanotecnologías (respecto a la dignidad humana y a la vida privada, igualdad societal, limitación de los usos militares, alternativas a las pruebas con animales, etc.) ya fueron planteadas por las biotecnologías hace unos 20 años. Tan sólo hay que adaptar los procedimientos de evaluación de los proyectos de nanomedicina por los comités de ética, en concreto para añadir nuevas competencias. Pero es un simple ajuste técnico. Las cuestiones éticas muy pocas veces son completamente nuevas. La novedad radica más bien en las condiciones en las que se inscriben y en las soluciones que necesitan”. Atendiendo a esta acertada afirmación podemos hacer algunas consideraciones relacionadas con la imagenología molecular.

En primer lugar, la equidad en el uso de las tecnologías implicadas en la imagenología molecular, plantea quién tendrá acceso a la misma y quien pagará por su uso. Como toda actividad humana, la investigación y las aplicaciones médicas de la imagenología molecular ocurre en contextos sociales e históricos determinados, si examinamos el de hoy, no cabe duda que su principal característica es la desigualdad social y económica, las enormes distancias que existen entre países ricos y pobres y dentro de las propias naciones, entre minorías ricas y mayorías pobres, situación que se presenta tanto en países desarrollados como en los llamados "en vías de desarrollo". Esto va a producir una inequidad en el acceso a los beneficios del saber médico, derivado de las investigaciones en este campo, por ejemplo, en un informe del año 1996 sobre el mercado de la resonancia magnética se plantea que el 88% está distribuido entre los países desarrollados, de ellos EUA abarca el 40%, Japón el 28% y Europa el 20%, quedando solo un 12% para el resto del mundo, por otro lado el costo promedio por examen anda por los 800 dólares.

En segundo lugar, los estudios clínicos deben incluir educación de proveedores de servicios de salud, pacientes y público, acerca de cómo se implementarán estas nuevas tecnologías. Hoy día, los progresos biotecnológicos, además de los inmensos peligros que entrañan para la dignidad del ser humano, persiguen con demasiada frecuencia, satisfacer el afán de lucro de sus promotores. Ya no puede sostenerse más de forma absoluta el postulado, "Lo que es bueno para la ciencia es bueno para la humanidad". No podemos asegurar, por ejemplo, que los fabulosos recursos destinados al PGH estén totalmente justificados a los ojos de los habitantes de las 600 mil aldeas privadas de electricidad y los 2 mil millones de seres humanos sin acceso al agua potable en los países del Tercer Mundo (33).

Para los proveedores de salud esto implica, no exagerar las bondades que el desarrollo de estas tecnologías puedan aportar, sobre todo cuando se persigue un fin comercial, en tal sentido existe un gran número de investigadores interesados en las consecuencias médicas a esperar, ya se dé o no un cambio de paradigma científico, recomendándose la "modestia" sobre todo para la

industria y casas comerciales quienes en la desmesurada carrera competitiva tienden a eludir su responsabilidad en garantizar el respeto a la seguridad y dignidad humana; para los pacientes, el derecho que tienen a aceptar o rechazar libremente ser incluidos en el uso de estas tecnologías una vez informados sobre los riesgos y beneficios que pueden aportarles. Por último al público en general, que merece tener una cultura científica que le permita comprender el alcance y la magnitud de los resultados que se derivan del desarrollo de la ciencia y en este caso de la nanomedicina cuyo desarrollo es el que está impulsado el de la imagenología molecular por lo que, de alguna forma, debemos lograr que la población sepa todo esto. Ellos deben estar informados y preparados, sino, todos estos avances les llegarán de la noche a la mañana y podría ser muy peligroso, especialmente por la manipulación de masas que ciertas empresas podrían llevar a cabo. La sociedad debe estar consciente de lo que se viene. La única manera de que la gente pueda asimilar todo esto, es informándoles.

Como se ha podido apreciar, la imagenología molecular involucra tecnologías que para la obtención de las imágenes médicas se requiere del uso de fuentes de energía que en algunos casos ya se conocen sus efectos nocivos sobre los seres vivos y el medio ambiente como los rayos x pero en otros casos aún no se conocen con exactitud como los ultrasonidos de alta frecuencia y los campos magnéticos intensos (por sólo citar unos ejemplos), lo cual requiere de precaución, vigilancia y regulación en su uso por parte de los gobiernos, organismos internacionales, autoridades sanitarias y los propios médicos.

Con el advenimiento de la imagenología molecular al diagnóstico esencialmente morfológico se le suma la función, por tanto para incorporar los cambios que ésta impone, se requiere de inteligencia y adaptación, ya que como en todas las investigaciones modernas, el paso de las imágenes moleculares de la investigación a la práctica clínica se produce rápidamente, por lo que ha comenzado ya el debate sobre la estructura de la especialidad de diagnóstico por imágenes y del contenido los planes de estudio (30,34).

Por último, se hace necesaria una mayor colaboración de los radiólogos con los especialistas de las otras ramas de la ciencia involucrados en estas tecnologías

como biólogos, químicos, informáticos, etc., esto requiere el aprendizaje del lenguaje técnico de cada una de ellas así como favorecer la creación de forum para el intercambio de ideas y la creación de una nueva e innovadora colaboración entre la academia y la industria.

Conclusiones

Como hemos podido analizar, en la actualidad los Radiólogos en todo el mundo podemos y debemos considerarnos privilegiados por la oportunidad que hemos tenido para ser testigos y actores de la evolución tecnológica que ha tenido lugar en el campo de la medicina permitiéndonos "ver" cada vez mas profundamente en el cuerpo humano, acercándonos ya a un nivel celular y molecular, por eso mantengamos nuestra capacidad de asombro ampliamente dispuesta para contemplar? activamente? el desarrollo de nuevas formas de diagnóstico como la Imagenología molecular, y como hoy no sabemos siquiera qué vendrá después ya que el futuro es difícil de predecir, es más fácil y seguro participar cuidadosamente en su construcción. El desarrollo de las imágenes moleculares in vivo se encuentra vinculado con la dirección y el grado de crecimiento de numerosas disciplinas como la biología, la química, la informática, el avance de las actuales imágenes diagnósticas y la posible aparición de otras nuevas. Su principal beneficio radicarà en que permitirá una detección precoz de las enfermedades (incluso antes de que estas puedan manifestarse clínicamente), así como su utilidad en el monitoreo de la efectividad terapéutica entre otros.

Sin embargo este empuje hacia la investigación in vivo requiere una cuidadosa consideración bioética pues como toda actividad humana ocurre en un mundo caracterizado por la desigualdad social y económica y se debe garantizar la equidad y la no discriminación en el acceso a sus beneficios, es necesario garantizar una estrecha vigilancia y regulación del uso de fuentes de energía para obtener la imágenes como los rayos x, ultrasonidos, campos magnéticos, radioisótopos, etc. por los posibles daños a provocar al ser humano y el medio ambiente, además la imagenología molecular se involucra en terrenos como el de la genética requiriendo el respeto a la dignidad y la privacidad humana por lo que es necesario desde ya comenzar con la educación en este sentido, pues

como dijimos la única manera de que la gente pueda asimilar todo esto es informándoles, así que por favor ponga atención de ahora en adelante pues el futuro ya está aquí, mientras usted lee esto ya hay mucha gente trabajando para que todo lo que aquí mencioné se haga realidad en unos pocos años más y podamos verlo entonces con la naturalidad que hoy lo hacemos cuando miramos una simple radiografía del cuerpo humano, y con la seguridad que no estamos haciéndole daño al paciente ni al medio ambiente.

Summary

Since ancient times men showed interest in knowing about the secrets of the inside of the human body, but only at the end of the XIX Century, when X-rays were discovered, doctors could observe it in alive patients. Trough the work we make an analysis of the evolution of the medical imaginology and its interrelation with important advances of the molecular and genetic sciences that have helped so much in the coming forth and development of the molecular imaginology, its tools and applications as much for the precocious illnesses detection as to monitor of the therapeutic effectiveness, we also analyze this bioethics implications since, as well as all human activity, occurs in a socioeconomic context characterized by inequality, besides the potential risks that it involves for humanity, that is why the education of suppliers of health services, patients and public is required, being this our main objective.

Key words: RADIOLOGY/ technology, trends; ULTRASONOGRAPHY/ history.

Recibido: 9/9/06

Aprobado: 20/12//06

Referencias Bibliográficas

- 1 Microsoft® Encarta® 2006 [DVD]. Microsoft Corporation, 2005.
- 2 Aguirre del Busto R. Los retos de la tecnociencia y algunas contradicciones del saber médico contemporáneo. Humanidades Médicas [serial online] 2003 ene- abr [citado 10 ene 2006]; 3(7): [24 pantallas aprox.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/revistahm/>

3 Cuenca R. La génesis del uso de las radiaciones en la medicina. Colombia Médica 1997; 28 (1) [13 pantallas aprox.] Disponible en: <http://www.tecnociencia.es/monograficos/nanotecnologia/index.html>

4 Tozer GM. Measuring tumour vascular response to antivascular and antiangiogenic drugs. British Journal of Radiology 2003; 76: 23-35.

5 Seddon BM, Workman P. The role of functional and molecular imaging in cancer drug discovery and development. British Journal of Radiology 2003; 76: 128-38.

6 Cook GJR. Oncological molecular imaging: nuclear medicine techniques. British Journal of Radiology 2003; 76: 152-58.

7 Boleaga Duran B. Imagenología molecular. Anales de Radiología Mexico 2004; 2:63-64.

8 Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. Radiology 2001; 219:316- 33.

9 Marecos E. Imagenologia Molecular: El futuro de la Radiología Diagnostica. Revista de Posgrado de la Cátedra Vía Medicina 2001; 101: 21-24.

10 Thomas J, Kuo M, Chawla M . Vascular Gene Therapy. Radiographics 1998; 18:1373-94.

11 Voss S, KruskalJ. Gene Therapy: a primer for radiologists. Radiographics 1998; 18:1343-72.

12 DeMarco G, Bogdanov A, Marecos E, Weissleder R. MR imaging of gene delivery to the Central Nervous System using an artificial vector. Radiology 1998; 208 (1): 65-71.

13 Schellingerhout D, Bogdanov A, Marecos E . Mapping the in vivo distribution of herpes simplex virions. Human Gene Therapy 1998; 9:1543-49.

14 Weissleder R. Molecular imaging: Exploring the next frontier. Radiology 1999; 212:609-14.

15 Tung CH, Mahmood U, Bredow S, Weissleder R. In vivo imaging of proteolytic enzyme activity using a novel molecular reporter. Cancer Res 2000; 60:4953-58.

16 Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis- dependent?. *Cancer Invest* 1990; 82:4-6.

17 Marecos E, Bogdanov A, Cheng HC, Chandrasekaran. Treatment of experimental brain tumors with thrombospondin-1 derived peptides: an in vivo imaging study. *Neoplasia* 1999; 1(5): 438-45.

18 Liang HD, Blomley M J K. The role of ultrasound in molecular imaging. *British Journal of Radiology* 2003; 76:140-50.

19 Schoepf U, Marecos E, Melder R, Jain RK. Intracellular magnetic labeling of lymphocytes for in vivo trafficking studies. *BioTechniques* 1998; 24 (4): 642-51.

20 Moore A, Marecos E, Bogdanov A. Tumoral distribution of long circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model. *Radiology* 2000; 214:568-74.

21 Josephson L, Tung C, Melder R, Moore A et al. High efficiency magnetic cell labeling through tat-peptides. *Bioconjugate Chemistry* 1999; 10:186-91.

22 Dzik-Jurasz A S K. Molecular imaging in vivo: an introduction. *British Journal of Radiology* 2003; 76: 98-109.

23 Maria Moresco R, Messa C, Lucignani G, Rizzo GG, Todde S, Carla Gilardi M, et al. PET in psychopharmacology. *Pharmacol Res* 2001; 44:151–9.
Price P. PET as a potential tool for imaging molecular mechanisms of oncology in man. *Trends Mol Med* 2001; 7:442–46.

24 Blasberg RG, Gelovani J. Molecular-genetic imaging: a nuclear medicine-based perspective. *Mol Imaging* 2002; 1:280–300.

25 Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev* 2003; 17:545–80.

26 Blankenberg FG, Katsikis PD, Tait JF, Davis RE, Naumovski L, Ohtsuki K. In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:6349–54.

27 Miles K A. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *British Journal of Radiology* 2003; 76: 36-42

28 Eleta F, San Román J, Ogresta F, Eleta M. Imágenes moleculares:

morfología y función. Rev. Argent. Radiol. 2004; 68: 201-22
29 Zhu Q, Cronin EB, Currier AA, Vine HS, Huang M, Chen NG, Xu C. Benign versus Malignant Breast Masses: Optical Differentiation with US-guided Optical Imaging Reconstruction. Radiology 2005; 237: 57-66

30 Hernández E, Alvarez J, Reguero JL. Proyecto "Genoma Humano: Un arma de doble filo. Humanidades Médicas [serial online] 2001; ene- abr [citado 10 ene 2006]; 1 (1): [20 pantallas aprox.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/revistahm/>

31 Hillman BJ, Neiman HL. Translating Molecular Imaging Research into Radiologic Practice: Summary of the Proceedings of the American College of Radiology Colloquium. Radiology 2002; 222:19-24.