

Nuevos agentes para detectar enfermedades cardiacas

Informe sobre los trabajos realizados en el Oak Ridge National Laboratory, Tennessee

por F.F. Knapp

Las enfermedades cardiacas y los trastornos cardiovascularmente conexos son la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Entre esas afecciones figuran los estados conducentes a ataques cardiacos, que suelen ocurrir cuando las arterias coronarias se estrechan debido a la acumulación de placas de ateromas, es decir, depósitos grasos y amarillentos que se componen principalmente de colesterol. El exceso de placas puede provocar el bloqueo de una arteria coronaria, con lo que se reduce notablemente o se interrumpe la afluencia de sangre hacia una región del músculo cardiaco. El bloqueo parcial provoca un padecimiento conocido como isquemia, en que una región del músculo cardiaco (miocardio) queda privada parcialmente de oxígeno y nutrientes. La isquemia provoca la angina, el dolor agudo que se experimenta durante un ataque cardiaco (coronario). En los casos más graves el miocardio queda totalmente desprovisto de nutrientes y oxígeno y sufre un daño irreversible (infarto).

Por suerte, dos de cada tres norteamericanos que sufren ataques del corazón se recuperan porque las lesiones del miocardio no son irreversibles. No obstante, para mantener bajo control la enfermedad cardiaca de un paciente, el médico debe determinar hasta qué punto se ha lesionado el miocardio. Esta información sirve de guía al médico para seleccionar el tratamiento adecuado que permita restaurar la irrigación sanguínea normal de la región afectada. El tratamiento puede oscilar desde una operación de derivación coronaria hasta un régimen terapéutico combinado de ejercicios y medicamentos para restablecer el flujo sanguíneo de las regiones afectadas del miocardio.

El Dr. Knapp es Jefe del Grupo de Medicina Nuclear en la División de Investigaciones sobre Salud y Seguridad del Oak Ridge National Laboratory (ORNL), Tennessee, EE.UU. Recientemente estuvo de científico invitado en el Instituto de Medicina Nuclear Clínica y Experimental de la Universidad de Bonn, República Federal de Alemania. El presente artículo se basa en otro publicado anteriormente en *ORNL Review*.

Radisótopos para el diagnóstico

Un medio eficaz para evaluar las lesiones cardiacas es inyectar a los pacientes un radisótopo que sea absorbido selectivamente por el corazón. Los agentes de obtención de imágenes más convenientes emiten fotones de rayos gamma que se detectan con eficacia mediante "cámaras gamma". Al propio tiempo, debido a que estos agentes tienen una vida media física breve, exponen a los pacientes a sólo una pequeña cantidad de radiación potencialmente peligrosa. Un radisótopo que se utiliza en los Estados Unidos para un número de pacientes estimados en cuatro a cinco millones al año es el talio 201, que se produce en ciclotrones mediante el bombardeo de talio 203 en partículas.

Aunque el talio 201 y otros radisótopos son valiosos instrumentos de diagnóstico, los investigadores continúan trabajando en todo el mundo en la creación de agentes de obtención de imágenes más seguros para los pacientes, menos costosos y capaces de brindar imágenes más claras en las etapas iniciales de la lesión cardiaca. En el Oak Ridge National Laboratory (ORNL), el Grupo de Medicina Nuclear de la División de Investigaciones sobre Salud y Seguridad ha dedicado más de cinco años a la creación de nuevos agentes para evaluar las lesiones cardiacas. Algunos de estos agentes radiactivos, como los ácidos grasos "marcados" con yodo 123, tienen mucha afinidad con el corazón y permanecen en él durante un tiempo suficiente para proporcionar una imagen muy clara de la lesión que presenta el tejido.

Debido a las singulares propiedades fisiológicas y metabólicas del miocardio, el grupo ha tenido la oportunidad de crear nuevos tipos de compuestos marcados con materiales radiactivos que se pueden emplear eficazmente en el corazón.* La labor del grupo avanzó hasta demostrar que dichos agentes funcionan en

* Véase "Images of the Heart: ORNL Makes Isotopes for Disease Detection", *ORNL Review*, otoño de 1981.

Bajo una cubierta especial, un ácido graso tratado con radioyodo se sintetiza y purifica antes de investigarse su utilidad para la evaluación de enfermedades cardiacas en los animales. (Cortesía: ORNL)

los animales, y ya se han iniciado estudios clínicos con algunos de estos agentes nuevos para la obtención de imágenes del corazón.

Ácidos grasos modificados

Desde 1979 el grupo ha venido trabajando en el diseño y la elaboración de ácidos grasos marcados con materiales radiactivos. Se escogieron los ácidos grasos porque el corazón es el único órgano que necesita ácidos grasos de cadena larga como fuente de energía primaria (otros órganos obtienen su energía básicamente por la oxidación de glucosa de la sangre). Es bien conocido que los ácidos grasos pueden utilizarse como portadores

naturales de radisótopos hasta el corazón. Ahora bien, debido a que el corazón descompone o metaboliza los ácidos grasos, se estableció el objetivo de crear análogos de ácidos grasos modificados estructuralmente que fueran captados, pero no metabolizados, por el corazón. El grupo trató de hacer análogos que quedaran "atrapados" en el corazón durante un tiempo suficiente para brindar una imagen del alcance de la lesión. Después de diseñar agentes ácidos grasos con las propiedades biológicas necesarias y ensayarlos en animales, el grupo comprobó que, de hecho, los análogos modificados se comportan igual que los ácidos grasos naturales y son atrapados por el corazón. El grupo denomina a esta propiedad "atrapamiento metabólico".

Estudios sobre la hipertensión

Se ha demostrado en estudios recientes que los ácidos grasos marcados con yodo 123 ofrecen perspectivas para la evaluación de las aberraciones en la captación regional de ácidos grasos que podrían presentarse en las enfermedades hipertensivas (tensión arterial elevada).

Los estudios se realizaron en el marco de un programa médico cooperativo del ORNL, en colaboración con el Dr. A.B. Brill, Director del programa de medicina nuclear del Brookhaven National Laboratory de los EE.UU., y el Dr. H. William Strauss, del Massachusetts General Hospital. Estuvieron relacionados con la autorradiografía, una técnica por la que, luego de la administración por vía intravenosa de agentes marcados con radisótopos, se extraen tejidos de animales de ensayo, se congelan, se seccionan en rebanadas ultrafinas y se colocan sobre una película fotográfica. En esta técnica, que ofrece una resolución muy alta, el grado en que la radiactividad expone la película indica la distribución de la radiactividad en la rebanada de tejido. Mediante la autorradiografía cuantitativa de doble trazador, el Dr. Brill y sus colegas observaron la distribución relativa de dos agentes diferentes.

Por ejemplo, los ácidos grasos (BMIPP y DMIPP, véase el artículo principal) que el grupo del ORNL marcó con yodo 131 (vida media de ocho días) se administraron a ratas normales inyectadas además con talio 201, que tiene una vida media de 72 horas. Se administró una mezcla similar a un segundo grupo de ratas en las que se provocó hipertensión con cloruro de sodio (un régimen alimentario de alto contenido de sal). (El talio 201 se suele utilizar para la evaluación clínica de las enfermedades cardíacas coronarias y se distribuye fundamentalmente a través del músculo cardíaco como función del flujo sanguíneo.) Por ende, si los estudios autorradiográficos muestran una distribución homogénea de talio 201, la irrigación sanguínea de todas las regiones del músculo cardíaco es normal.

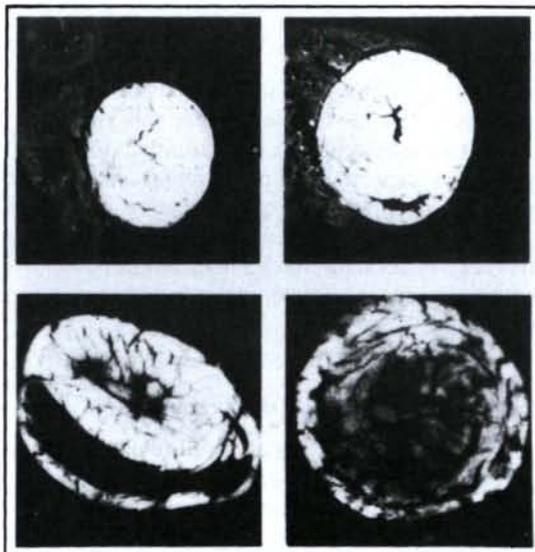
Las primeras autorradiografías indicaron una afluencia sanguínea regional normal en el corazón de las ratas de ambos grupos, el de control y el hipertenso, debido a la distribución homogénea del talio 201. Luego de dejar transcurrir treinta días para permitir la desintegración de todo el talio 201 (al cabo de diez vidas medias), el grupo del Dr. Brill pudo determinar la distribución del ácido graso marcado con yodo 131 mediante el examen de las autorradiografías posteriores de las mismas rebanadas de tejido.

El grupo descubrió que 1) en las ratas normales tanto el talio 201 como el ácido graso marcado con yodo 131 se distribuyen uniformemente, y 2) en las ratas hipertensas el talio 201 tiene una distribución uniforme, pero el ácido graso marcado con yodo 131 muestra claramente una distribución irregular. Los resultados del

talio muestran que la irrigación sanguínea regional es normal en el corazón de ratas hipertensas, lo que indica que la entrega de ácido graso al corazón no encontró dificultades. Ahora bien, la distribución heterogénea del ácido graso indica que la enfermedad cardíaca hipertensiva puede haber alterado la capacidad de algunas partes del corazón para concentrar o metabolizar los ácidos grasos.

Estas observaciones son muy importantes porque indican que es posible que ocurra un cambio metabólico en la hipertensión aguda antes de que se pueda detectar cualquier diferencia en el flujo sanguíneo (isquemia). Por consiguiente, dado que los agentes como el talio 201, que se utilizan ampliamente para detectar y evaluar enfermedades cardíacas coronarias, sólo pueden indicar las diferencias en el flujo de sangre, tal vez no sean eficaces para evaluar las aberraciones en la captación o el metabolismo regional de ácidos grasos que pueden ocurrir en las enfermedades cardíacas. Por otra parte, la combinación de ácidos grasos marcados con yodo 131 y la técnica de SPECT puede ofrecer posibilidades para evaluar las hipertensiones y los efectos de la terapia con medicamentos.

Imágenes autorradiográficas de rebanadas finas de músculo cardíaco de ratas, que muestran la distribución de dos agentes marcados con radisótopos en un caso normal (columna izquierda) y en un caso de hipertensión (columna derecha). (Cortesía: ORNL)



El miocardio concentra, o extrae, los ácidos grasos del plasma sanguíneo. En circunstancias normales, el gasto cardiaco (o sea, la fracción del total de sangre bombeada desde el corazón que fluye a través del músculo cardiaco) es de alrededor del 3 al 5%. El resto de la sangre se bombea hacia otros órganos del cuerpo. Así pues, si un agente radiofarmacéutico, como los ácidos grasos marcados con materiales radiactivos, se extrae completamente al atravesar por primera vez el músculo cardiaco, el máximo del material inyectado que podrá localizarse en el corazón será el 4%. Sin embargo, si una región del músculo cardiaco tiene una irrigación sanguínea reducida a causa del bloqueo de una arteria, captará menor cantidad del agente radiactivo que el resto del corazón; por esa razón, la cámara gamma detectará menos radiactividad en esa región y por lo tanto, se podrá precisar el lugar en que ocurrió la lesión.

Para resolver el problema de la metabolización de los ácidos grasos por el corazón, el grupo trató de introducir en la molécula de ácido graso una característica estructural que no afectara ni disminuyera su captación a partir de la sangre pero que interfiriera en su metabolismo. Ese objetivo representa un importante reto conceptual y sintético, ya que una modificación estructural drástica podría originar una molécula que ya no guardara similitud con un ácido graso y que, por consiguiente, no se podría extraer eficazmente del músculo cardiaco.

Estudios iniciales

Los estudios iniciales realizados en el ORNL consistían en insertar el radisótopo telurio 123m en la cadena del ácido graso. La presencia del telurio 123m en la molécula tiene dos funciones importantes: 1) es una fuente de fotones gamma y, por tanto, convierte la cadena del ácido graso en un instrumento de diagnóstico, y 2) bloquea los intentos del corazón de metabolizar la cadena del ácido graso. El grupo comprobó mediante estudios realizados con animales que los ácidos grasos marcados con telurio muestran notables propiedades de atrapamiento. En colaboración con el Dr. H. William Strauss y sus colegas del Massachusetts General Hospital, este agente fue evaluado junto con otros análogos en los que el heteroátomo de telurio se había insertado en otras posiciones de la cadena.

Los estudios iniciales fueron importantes porque demostraron por primera vez que el ácido graso modificado de esa forma mantenía una gran afinidad por el músculo cardiaco (especificidad miocárdica). Más importante aún fue el hecho de que se trataba de la primera demostración de que el ácido graso modificado permanecería en el corazón mucho más tiempo, probablemente debido a la acción del telurio bloqueadora del metabolismo.

Importancia de la prolongación de la retención

Esta retención prolongada es importante para la nueva generación de instrumentos de obtención de imágenes que utilizan la técnica de tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), la cual requiere períodos largos de obtención de la imagen para que la computadora pueda procesar una estructura tridimensio-

nal basada en numerosas imágenes tomadas desde diferentes ángulos por el detector móvil.*

Debido al prolongado período de retención (sólo se pierde del 10 al 15% en el músculo cardiaco dentro de las 24 horas siguientes a la inyección) de este agente de ácido graso modificado, la radiactividad tiende a permanecer en un mismo lugar y no se redistribuye fácilmente. Esta redistribución mínima es importante para los análisis de SPECT porque mientras mayor es el cambio en las características de distribución durante el período de obtención de la imagen, mayor será el error que se introducirá en la imagen definitiva.

Aunque los ácidos grasos marcados con telurio 123m fueron decisivos para la elaboración del concepto experimental del atrapamiento, el radisótopo no es un instrumento ideal de diagnóstico clínico. Tiene una edad media física prolongada (120 días), un elevado costo de producción y una baja actividad específica (cantidad de radiactividad por peso unitario). En consecuencia, el grupo ha tratado de retener el telurio en su forma no radiactiva como agente bloqueador, pero añadiendo a la misma molécula un radisótopo con propiedades más adecuadas para fines de diagnóstico, a saber, el yodo 123.

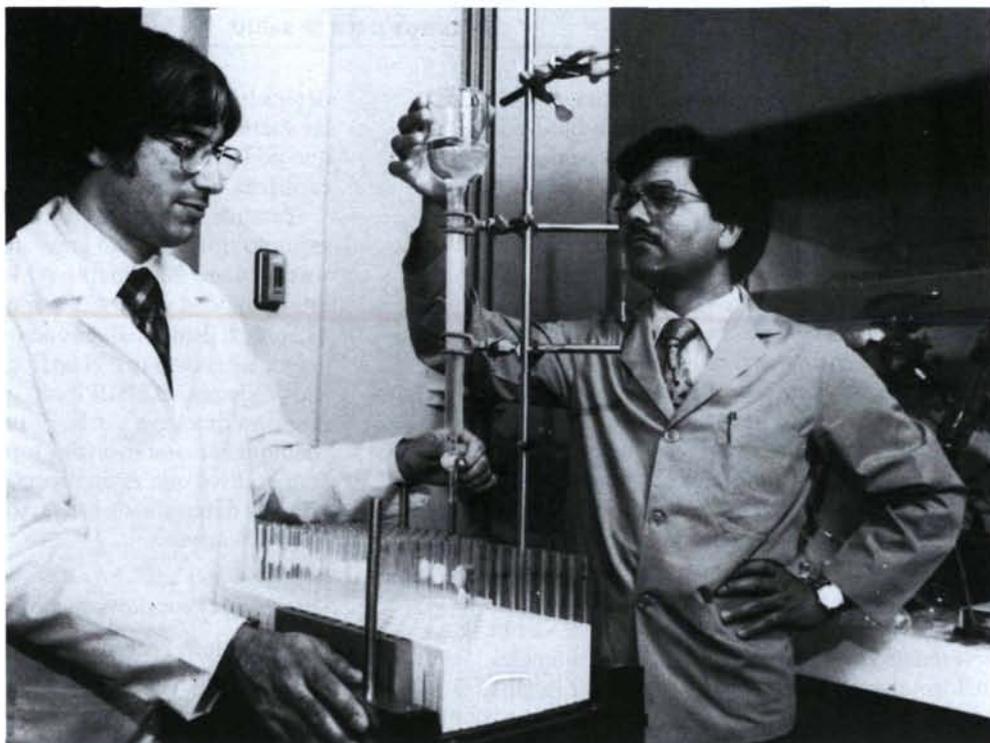
El yodo 123 es un radisótopo más atractivo que el talio 201 para su empleo en la medicina nuclear debido a que, cuando se desintegra, emite rayos gamma a un nivel de energía (159 keV) que se puede detectar eficazmente con los equipos modernos. También se puede obtener con una alta actividad específica, lo que lo hace más seguro que el telurio radiactivo: se necesita inyectar menos cantidad para obtener un nivel de radiactividad detectable. Es más práctico que el telurio 123m porque tiene una vida media de sólo 13 horas, que resulta suficiente para permitir la distribución comercial del isótopo, desde los aceleradores hasta los hospitales. Una importante ventaja que reporta el empleo del yodo 123 es la enorme versatilidad de los métodos químicos para la introducción del yodo en una extensa gama de moléculas específicas de tejidos, como los ácidos grasos.**

Aplicaciones demostradas

Una importante aplicación de esta segunda generación de ácidos grasos modificados es la destinada a evaluar la cantidad de tejido miocárdico que puede salvarse después de un ataque isquémico. Estos agentes han sido evaluados ampliamente en estudios con animales y

* Se emiten fotones de luz mediante una excitación electrónica que se produce cuando los rayos gamma del agente radiactivo que se encuentra en el cuerpo del paciente chocan con un cristal de yoduro de sodio ubicado en el detector: la pauta de intensidades del fotón es proporcional a la distribución espacial de la radiactividad, lo que da una imagen del alcance de la lesión en el tejido.

** La inserción de telurio no radiactivo y la adición de yodo 123 a los ácidos grasos finales modificados del grupo del ORNL requirió algunos procesos químicos difíciles y complejos. La preparación entraña la estabilización del yodo 123 en las cadenas modelo de ácidos grasos con telurio utilizando dos métodos químicos diferentes. En las cadenas experimentales de ácidos grasos el yodo 123 se estabilizó como un grupo de yodofenil o como uno de yodovinil. Estos grupos especiales fueron diseñados de manera que se redujeran al mínimo las pérdidas de yodo causadas por la susceptibilidad química del enlace de yoduro de carbono que tienen los ácidos grasos.



Elaboración de sustratos utilizados para el marcado con materiales radiactivos. (Cortesía: ORNL)

parecen totalmente idóneos para el equipo SPECT de obtención de imágenes debido a su prolongada retención y redistribución mínima, y a las atractivas propiedades del yodo 123.

Como se explicó anteriormente, la isquemia es la hipoxia localizada del tejido (ausencia de oxígeno y nutrientes) a causa de una disminución del flujo sanguíneo en una arteria bloqueada. Por lo general, después que un paciente ha sufrido un ataque cardíaco como resultado de una reducción de la afluencia de sangre a determinadas partes del músculo cardíaco, se le administran medicamentos para incrementar la irrigación en esas regiones lesionadas. Por consiguiente, también es preciso contar con un agente de diagnóstico que al revelar los cambios en el flujo de sangre al corazón permita determinar hasta qué punto el tratamiento con medicamentos da resultado.

La capacidad singular del agente de ácido graso para detectar y caracterizar la isquemia y los cambios en las características del flujo sanguíneo como resultado de una terapia con medicamentos, ha sido demostrada en perros por el Dr. J.A. Bianco en el Centro Médico de la Universidad de Massachusetts. En el marco de un programa médico cooperativo con el grupo del ORNL, el Dr. Bianco extrajo y disecó el corazón de perros de experimentación y determinó la distribución del agente de ácido graso midiendo la radiactividad en pequeñas secciones del músculo cardíaco.

Además de determinar el alcance de la lesión y la eficacia de la terapia, una tercera aplicación de estos agentes, y quizás la más importante, será la de evaluar los cambios en el metabolismo regional de los ácidos grasos miocárdicos que se producen en ausencia de enfermedades de las arterias coronarias. En esta aplicación, la irrigación sanguínea en el corazón de los animales experimentales es normal, según se comprobó mediante estudios con talio 201. Pero algunas otras enfermedades del corazón, como las cardiomiopatías y la hipertensión cardíaca, pueden detectarse mediante agentes de ácido graso debido

a que estos trastornos pueden hacer que el corazón cambie el mecanismo de captación o la tasa de metabolización de los ácidos grasos. Esta aplicación puede ofrecer una oportunidad única para evaluar las etapas iniciales de afección cardíaca anteriores a una isquemia grave o cuando no hay bloqueo de arterias coronarias (véase el recuadro adjunto).

Otras posibilidades para la aplicación clínica

Los ácidos grasos de telurio marcado con yodo 123 son muy difíciles de preparar, por lo que, lamentablemente, su disponibilidad para estudios experimentales está limitada a muy pocas instituciones. Algunas investigaciones más recientes del grupo del ORNL se han centrado en una tercera generación de ácidos grasos modificados estructuralmente en los que se introdujo un radical de metilo en lugar de telurio para inhibir el metabolismo de los ácidos grasos por el corazón. Aunque esta estrategia no es tan eficaz como la utilización de ácidos grasos de telurio, ofrece mejores posibilidades para su aplicación clínica.

El radical de metilo —adición de un grupo alquilo de carbonohidrógeno (CH_3)— puede emplearse para inhibir el metabolismo en virtud de la bien establecida secuencia de reacciones que ocurren en las etapas iniciales de la betaoxidación en el músculo cardíaco para la producción de energía. Se utiliza el término “betaoxidación” porque el enlace químico que existe entre los átomos de carbono segundo (alfa) y tercero (beta) se rompe para liberar energía. Esta secuencia se inicia mediante la adición enzimática de un oxígeno al carbono beta. Dado que el ácido graso del radical de metilo no se puede oxidar en el primer ciclo de la betaoxidación, el fragmento resultante del agente puede ser transportado con más lentitud o quizás unido a un componente enzimático. Como resultado de ello, podría ser atrapado; y es probable que se libere del músculo cardíaco con más lentitud.

Para preparar ácidos grasos de metilo, el químico orgánico Mark Goodman ha elaborado innovadoras síntesis orgánicas de pasos múltiples. Se necesitó una secuencia de 16 pasos para preparar el "sustrato", que se utilizó para introducir el isótopo yodo 123. Nuestro agente modelo, llamado BMIPP, es el ácido graso de metilo análogo de un ácido graso original que se emplea en algunas instituciones europeas para la evaluación de las enfermedades cardíacas.* Sin embargo, en el caso del análogo sin radical se observa que su eliminación del corazón es más rápida que en el del análogo con radicales insertados. Debido a que este análogo de ácido graso permanece retenido en el músculo cardíaco por más tiempo que la versión de cadena directa, el agente puede ser más conveniente para sondear la captación regional de ácido graso por el método de SPECT.

Recientemente el grupo preparó también un análogo de BMIPP que presentó una retención miocárdica casi irreversible en estudios efectuados con animales. Este análogo, llamado DMIPP, representa por lo tanto el primer análogo de ácido graso del grupo que no contiene telurio y que es una modificación estructural dotada de esta singular propiedad de retención.** Ultimamente se iniciaron los primeros estudios clínicos con DMIPP marcado con yodo-123 en el Instituto de Medicina Nuclear Clínica y Experimental de Bonn, República Federal de Alemania, y en el Departamento de Medicina Nuclear de Viena, Austria. Gracias a la larga retención miocárdica, se han obtenido excelentes imágenes con la técnica de SPECT y se siguen realizando estudios para

* El BMIPP es el ácido 15-(p-[¹²³I]yodofenil)-3-R, S-metil-pentadecanoico.

** El DMIPP es el ácido 15-(p-yodofenil)-3, 3-dimetilpentadecanoico.

determinar la utilidad de este agente en la evaluación de las aberraciones relativas a la captación de ácido graso que podrían ocurrir en diferentes tipos de enfermedades cardíacas, en comparación con otros agentes.

También se ha creado y evaluado en el ORNL un segundo tipo de ácido graso de monometilo (el BMIVN) y ácido graso de dimetilo (el DMIVN) en el que se ha estabilizado el yodo 123 por el método del yoduro de vinilo. Estos análogos de metilo también presentan mayor retención que el análogo original. Tanto el DMIVN como el DMIPP son objeto de una evaluación intensiva que lleva a cabo el programa del ORNL en colaboración con investigadores de programas médicos cooperativos que están especialmente capacitados para estudiar determinados aspectos de las propiedades de estos dos agentes.

Otros tipos de radiofármacos

Los cationes orgánicos son otros radiofármacos que el grupo del ORNL está elaborando para la obtención de imágenes cardíacas. Los estudios al efecto comprenden la separación y evaluación de compuestos fosforados de carga positiva (catiónicos) y otros afines a los que se añade un radisótopo.*

* El interés en estos agentes se vio estimulado por los estudios de cultivos celulares (in vitro) realizados por biofísicos, en los que se demostró que la captación de cationes modelo fosfóricos por células vivas del medio de crecimiento depende de las posibilidades de que éstos atraviesen la membrana. Así pues, en las células que tienen una carga ligeramente negativa en su medio interno se observa la captación de cationes de carga positiva. Los cationes modelo fosfónicos, como el bromuro de terafenil-fosfonio, también evidencian una elevada captación miocárdica en los animales de experimentación. Por lo tanto, estos agentes ofrecen perspectivas para evaluar los tipos de enfermedades cardíacas que causan aberraciones en el potencial de la membrana de las células del miocardio.



Se realizan experimentos con ratas para evaluar los nuevos radiofármacos. (Cortesía: ORNL)

P.C. Srivastava, químico médico que trabaja en el Grupo de Medicina Nuclear del ORNL, ha creado métodos para preparar estos cationes fosfónicos. Uno de dichos cationes, en el que el yodo 123 se estabilizó

como yoduro de vinilo, muestra una elevada captación por el corazón de perros y ratas. Este agente modelo muestra además una importante localización hepatobiliar en los perros, o sea, es captado por el hígado y

Generadores mejorados de radionucleidos

Se han logrado progresos sustanciales a lo largo de los años en la elaboración de un generador mejorado de radionucleidos para la detección de afecciones cardiacas en niños y adultos. El ORNL ha creado un generador que se utiliza actualmente a nivel clínico en varias instituciones europeas*.

Los generadores de radionucleidos se utilizan ampliamente en la medicina nuclear clínica para producir agentes de obtención de imágenes de período corto, que son convenientes porque sólo exponen a los pacientes a un nivel muy bajo de radiactividad potencialmente peligrosa. Un generador de radionucleidos consiste en una pequeña columna que contiene un material absorbente (por ejemplo, carbono activado) y dentro de la cual se coloca un radisótoto "padre", como el osmio 191. El padre se desintegra y se convierte en un radisótoto "hijo", como el iridio 191m, que es un elemento diferente con propiedades que lo convierten en un valioso trazador para los diagnósticos clínicos. Debido a que el padre y el hijo son elementos diferentes tienen propiedades químicas diferentes que pueden explotarse seleccionando el adsorbente adecuado para su separación.

Los generadores de radionucleidos más eficaces utilizan un adsorbente que fija firmemente el isótopo padre pero permite extraer fácilmente al hijo cuando se hace pasar por una solución acuosa a través del generador. El proceso de eliminación del hijo se conoce como elución u "ordeño" del generador; el generador propiamente dicho se denomina "vaca" radiactiva. Generalmente el radisótoto padre se produce en un reactor o en un acelerador de partículas (ciclotrón). Normalmente el padre no es apto para su utilización en humanos debido a su prolongada vida media física y a la elevada radiactividad de sus emisiones. Estas propiedades podrían aumentar la dosis de radiación absorbida por el paciente y producir imágenes deficientes. La elución del padre, conocida también como "escape", debe evitarse de plano o, en el peor de los casos, reducirse al mínimo. Por lo tanto, el diseño del generador se basa en la capacidad del adsorbente para fijar firmemente al radisótoto padre y permitir la fácil elución del radisótoto hijo.

Durante algunos años, el grupo de medicina nuclear del ORNL ha venido explorando diseños mejorados del generador de osmio-iridio. Se despertó interés en la creación de un generador mejorado de osmio 191-iridio 191m gracias al Dr. Salvador Treves, del Boston's Children's Hospital de Massachusetts, EE.UU., quien fue el primero en dar uso clínico al iridio 191m con un diseño de generador ya existente. El iridio 191m es un radisótoto atractivo para aplicaciones de diagnóstico por varias razones. A diferencia de los ácidos grasos, el iridio permanece en la sangre y no es extraído por el músculo cardíaco. Por consiguiente, el agente puede utilizarse para la obtención de imágenes de acumulaciones de sangre, en la que la sangre radiactiva se observa al fluir a través de las cavidades del corazón y los pulmones. Este tipo de observación es necesario para evaluar el funcionamiento del corazón y el flujo de sangre arterial en los adultos, y también para detectar una intercomunicación, o sea, agujeros anormales entre las cavidades del corazón.

* El uso clínico se efectúa conjuntamente con los colaboradores del ORNL Claude Brihaye y Marcel Guillaume de la Sart Tilman University de Lieja, Bélgica, y con los Dres. Sven N. Reske y Hans J. Biersack del Instituto de Medicina Nuclear Clínica y Experimental de Bonn, República Federal de Alemania.

Debido a que el iridio 191m hijo tiene una vida media física extremadamente corta —4,96 segundos— también es ideal para los pacientes pediátricos. La dosis de radiación es muy baja, y se pueden realizar estudios repetidos dentro de un lapso breve. Otra ventaja del generador de iridio es que el padre tiene una vida media relativamente larga (15 días). Por tal motivo, el generador podría tener un período de conservación potencialmente útil de dos a cuatro semanas, siempre que puedan resolverse los problemas del "escape" del padre y la disminución de los rendimientos del iridio 191m.

Extensión del período de conservación

En colaboración con Claude Brihaye, científico de Lieja, Bélgica, que trabajó en el ORNL en 1983 durante su año sabático, se evaluaron 40 adsorbentes diferentes utilizando tres estados de oxidación diferentes del osmio 191 para hallar la forma de prolongar la vida útil del generador de iridio 191m. Estos estudios, que incluyeron más de 1000 mediciones diferentes, consistieron en mezclar las diversas especies de osmio con cada adsorbente y después medir la captación de osmio radiactivo en los adsorbentes a raíz de la centrifugación. Si el osmio presenta una buena captación en un adsorbente, este último tiene la propiedad adecuada de fijar firmemente el primero. También se estudió el problema químico de separar una pequeña cantidad de iridio del osmio y de impedir que el osmio contamine el producto de iridio (esa contaminación aumentaría el riesgo de radiación para el paciente). En este sentido la clave era la selección del mejor adsorbente. Se descubrió que un adsorbente especial de carbono activado sometido a tratamiento térmico presentaba propiedades excelentes. Así pues, el período de conservación útil de este nuevo generador se ha aumentado a varias semanas y es posible que ofrezca por primera vez la posibilidad de disponer regularmente de un radionucleido de período ultracorto derivado mediante un generador.

En la actualidad se utiliza el generador con pacientes adultos en Europa, y se espera que en cuestión de meses se apruebe en los Estados Unidos su empleo para la detección de problemas cardiacos en niños y adultos.

Este paciente del Instituto de Medicina Nuclear Clínica y Experimental de Bonn fue inyectado con iridio 191m, obtenido del sistema generador que se muestra aquí, para evaluar el funcionamiento del corazón. (Cortesía: F.F. Knapp)



excretado en la bilis a través de la vesícula biliar hacia el intestino delgado. A fin de investigar la relación entre la selectividad del corazón y el aclaramiento hepatobiliar de estos tipos de agentes, se prepararon y evaluaron en ratas diversos agentes de fosfonio modificados estructuralmente.

Debido a la proximidad entre el corazón y el hígado, y a que los análogos de cationes fosfónicos muestran una excelente selectividad cardíaca y una reducida captación por el hígado, estos agentes podrían ser valiosos para diagnosticar determinadas enfermedades cardíacas. La captación elevada en el hígado oscurece la delineación nítida de la parte inferior del músculo cardíaco y, por consiguiente, debe reducirse al mínimo para poder obtener buenas imágenes de esta región. Los agentes de cationes fosfónicos del ORNL se han diseñado y elaborado de manera que reúnan las propiedades biológicas más convenientes para la obtención de imágenes de la parte inferior del músculo cardíaco.

En experimentos efectuados con ratas a las que se inyectaron cationes fosfónicos estructuralmente modificados, el grupo observó en las imágenes iniciales una captación cardíaca elevada y una captación hepática moderada. También descubrió que la radiactividad ambiental es baja, lo que indica que el agente se aclara rápidamente de la sangre. Este aclaramiento rápido es una propiedad importante, puesto que el objetivo es visualizar la radiactividad concentrada dentro del músculo cardíaco con escasa o nula interferencia de la radiactividad presente en la sangre que se acumula en las cámaras cardíacas. En las imágenes posteriores todavía puede verse el corazón con nitidez, pese al ligero aumento de la radiactividad en el tracto intestinal a causa de la excreción de una parte del agente a través del hígado.

En los experimentos con ratas inyectadas con un catión modificado de forma diferente, el grupo observó en las imágenes iniciales y finales los efectos radicales que puede tener la modificación estructural en las propiedades de biodistribución del agente. En este análogo, la captación cardíaca en la primera imagen se reduce de forma evidente y la radiactividad en el hígado (zona hepatobiliar) es alta. Lo que es más importante, en la última imagen el grupo observó el tránsito de la radiactividad hacia el tracto intestinal. En resumen, el primer análogo es a todas luces superior al segundo para la obtención de imágenes de la parte inferior del músculo cardíaco.

Los efectos de estos cambios estructurales en la especificidad del tejido y en las propiedades de biodistribución de estos agentes son un importante aspecto del programa del ORNL. Es preciso efectuar una evaluación amplia y sistemática de varios agentes modificados (estudio de estructura-actividad) con el fin de obtener agentes dotados de las propiedades biológicas más convenientes. Después que se preparan y evalúan en ratas varios agentes modificados estructuralmente, los efectos de los grupos estructurales en las propiedades de biodistribución pueden valorarse con precisión y esos

datos pueden utilizarse para diseñar un agente de propiedades óptimas. Ese agente se podría mantener en estudio, y evaluarse oportunamente en ensayos clínicos para su posible empleo en pacientes humanos.

Pruebas clínicas

Aunque el programa de medicina nuclear del ORNL recibe fondos de la Oficina de Investigaciones sobre Salud y Medio Ambiente del Departamento de Energía de los EE.UU. y de los Institutos Nacionales de Salud para que desarrolle ideas y conceptos nuevos con miras a la creación de radiofármacos mejorados, el objetivo último es hacer a estos agentes aptos para pruebas clínicas. En su calidad de organización, el ORNL no está autorizado para distribuir radiofármacos, pero está asociado activamente con diversas organizaciones clínicas y de investigación destacadas. Proporciona a sus colaboradores en esas organizaciones agentes creados en el programa para que se les someta ulteriormente a pruebas preclínicas más extensas o a la evaluación clínica.

Cuando los agentes llegan a la fase en que se les considera aptos para su evaluación clínica, los investigadores clínicos deben obtener la aprobación de su comité de utilización en seres humanos a fin de usarlos en pruebas clínicas sobre una base limitada. Tal aprobación depende de los resultados de los análisis de toxicidad química y de los cálculos de la dosis de radiación que se prevé que absorberá el paciente. Antes de que los agentes nuevos puedan utilizarse en seres humanos, debe conocerse que no son tóxicos y que sólo exponen al paciente a una radiación mínima a los niveles de dosis previstos. La cronología de los acontecimientos comprendidos entre la elaboración de un concepto y su empleo en pacientes constituye una trayectoria muy larga: las etapas que hay que recorrer abarcan el diseño de un agente, la síntesis química, la síntesis radioquímica, la evaluación biológica, estudios de obtención de imágenes, pruebas de toxicidad y determinación de la dosimetría de las radiaciones. Al igual que en la elaboración de medicamentos terapéuticos, sólo algunos de los nuevos radiofármacos llegarán a la fase de la prueba clínica. No obstante, los resultados de las pruebas realizadas, incluso en etapas muy tempranas, pueden guiar al investigador en el diseño de otros radiofármacos.

Algunos de los agentes para la obtención de imágenes del corazón que se han elaborado en el ORNL se están utilizando, o se utilizarán en breve, clínicamente en pacientes humanos. Se ha creado un nuevo sistema generador que ya se está empleando clínicamente en Europa, donde también se está sometiendo a pruebas clínicas el ácido graso DMIPP marcado con yodo 123. Este ácido graso, que se considera un agente clave, representa la culminación de varios años de investigación intensa en el ORNL con el objetivo de crear agentes nuevos para detectar enfermedades cardíacas.

