



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO DE FÍSICA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**CUANTIFICACIÓN DE METABOLITOS EN
EL NÚCLEO CAUDADO Y CEREBELO
DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS
UTILIZANDO ESPECTROSCOPIA POR
R E S O N A N C I A M A G N É T I C A**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
P R E S E N T A
PATRICIA ALVARADO ALANIS**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi mamá, que ha sido mi apoyo, mi fuerza y lo
más maravilloso que tengo en la vida*

A mi papá, que ha sido mi ejemplo a seguir

A Jorge y Henry, mis grandes amores

*A mi abuelita y a toda la familia
que día a día va creciendo...*

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Fernando A. Barrios Álvarez por la confianza que deposito en mí, por el apoyo que siempre me dio y por el gran interés que ha mostrado en mi formación académica.
- Al M. en C. Rafael Favila Humara, por brindarme sus conocimientos, su tiempo y por su amistad.
- A los sinodales y miembros de mi comité tutorial, Dr. Jorge Márquez, Dr. Miguel Ángel Celis, Dra. Isabel Gamboa, Dr. Carlos Villarreal, M. en C. Ángel Hernández, por sus valiosas aportaciones a este trabajo.
- A la Dra. Perla Salgado Lujambio por las facilidades que me otorgó para el uso del equipo de resonancia magnética en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- A los psiquiatras Ariel Graff, Rogelio Apiquián y Camilo de la Fuente por su colaboración en la realización de este proyecto.
- Al Ing. Fernando Iturbe con gran admiración y respeto por ser uno de los mejores profesores que he tenido a lo largo de mis estudios.
- A Bart Guzman y a Luis Felipe Rivera, ya que sin ellos hubiera sido imposible cumplir esta meta.
- A Luis Carlos, Fabiola, Sarael y Marisol que en estos dos años más que mis compañeros y amigos fueron mi familia, así como a mis grandes amigos Patricio, Félix, Eric, Eduardo y Héctor.

- A las familias Valencia Ortega y Galván Espinoza por todo el apoyo que me brindaron.
- A Yanalté Herrero por su amistad y porque sin duda ha sido, es y seguirá siendo un gran apoyo para los estudiantes del posgrado en física.
- Al Dr. Manuel Torres por el gran interés que muestra por el bienestar de los alumnos del posgrado en física.
- Al consejo nacional de ciencia y tecnología (CONACyT) y a la dirección general de estudios de posgrado (DGEP) por las becas que me otorgaron, así como al donativo DGAPA-PAPIIT IN214305 por el apoyo parcial recibido a este trabajo.
- Y a toda la gente que creyó en mí y que con una palabra, con una sonrisa o tan solo con una mirada me dio la fuerza para estar aquí y para realizar mi sueño...

Índice

Resumen.....	7
CAPÍTULO 1	
Introducción.....	9
Resonancia Magnética.....	9
Detección de la Señal	14
Gradientes de Campo Magnético	15
Pulsos de Radiofrecuencia	15
Localización de la Señal	16
Selección de Rebanada.....	16
Espectroscopia por Resonancia Magnética (MRS)	18
Localización Espacial en MRS.....	19
Secuencia <i>Point-Resolved Spectroscopy</i> (PRESS).....	21
Decaimiento por Inducción Libre.....	23
Transformada de Fourier en MRS	25
Corrimiento Químico	28
Magnitud de los Corrimientos Químicos	30
MRS Clínica	32
MRS ¹ H.....	34
Metabolitos Observados en MRS ¹ H.....	34
Modelo de Combinación Lineal (LCModel).....	43

CAPÍTULO 2

Estudio	45
Antecedentes	45
Objetivos	46
Hipótesis.....	46
Metodología.....	47

CAPÍTULO 3

Resultados	51
------------------	----

CAPÍTULO 4

Conclusiones	63
--------------------	----

APÉNDICE

A) Esquizofrenia	66
B) Risperidona.....	72
C) Anatomía del Cerebelo.....	74
D) Anatomía del Núcleo Caudado.....	75
E) Abreviaturas.....	76
Bibliografía	78

Resumen

La esquizofrenia es un estado mental que se caracteriza por síntomas positivos, síntomas negativos y déficit cognoscitivo. Actualmente no se conocen las causas de la esquizofrenia pero se ha postulado que se encuentra relacionada con alteraciones en el sistema dopaminérgico. La risperidona es un antipsicótico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia por su alta afinidad a los receptores de dopamina D₂. La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) empleada en la práctica clínica analiza la bioquímica y la fisiología de los tejidos vivos, para ello el núcleo más importante es el ¹H. La MRS identifica y cuantifica distintos metabolitos midiendo la frecuencia y la amplitud de los picos en el espectro de frecuencias de la señal de resonancia magnética. Los metabolitos más importantes son el n-acetil-aspartato (NAA), n-acetilaspártil-glutamato (NAAG), creatina (Cr), colina (Cho), glutamato (Glu), glutamina, (Gln), lactato (Lac) y mioinositol (ml). En este estudio analizamos, mediante MRS, el núcleo caudado y el cerebelo de nueve pacientes esquizofrénicos para observar alteraciones en la vía dopaminérgica. Método: MRS univóxel (B₀: 3.0T, PRESS, T_E: 35 ms, T_R: 2000 ms, 128 repeticiones) en dos grupos: sujetos control y pacientes antes y después de recibir tratamiento con risperidona. Dentro de los resultados obtenidos observamos disminución en la concentración de (NAA+NAAG)/Cr en el núcleo caudado de los pacientes antes del tratamiento con respecto a los sujetos control, así como en los pacientes post-tratamiento respecto a los sujetos control. La concentración de Glu/Cr, en el núcleo caudado, es mayor en los pacientes esquizofrénicos post-tratamiento que en los sujetos control. En el cerebelo no se encontró ninguna diferencia significativa en las concentraciones de los metabolitos.

CAPÍTULO 1

Introducción

La resonancia magnética nuclear (NMR) es un fenómeno físico basado en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos, descrito simultáneamente pero de forma independiente por Edward Purcell (Universidad de Harvard) y por Félix Bloch (Universidad de Standford) en 1946 [Purcell, 1946] [Bloch, 1946].

Anteriormente la NMR se utilizaba en medicina únicamente para obtener imágenes anatómicas. En la actualidad se utiliza también para obtener información molecular, funcional y estructural de un tejido. La NMR se ha convertido en una de las técnicas más utilizadas en radiología por generar imágenes de forma no invasiva y por proporcionar información que no es posible obtener por otras técnicas.

Resonancia Magnética

Una propiedad fundamental de los núcleos es que aquellos que tienen peso atómico impar y/o número atómico impar poseen un momento angular \vec{J} , llamado espín. En mecánica clásica el espín se puede representar como una rotación física que se produce alrededor del propio eje del núcleo.

Cuando tenemos un conjunto de núcleos del mismo tipo en un mismo objeto, nos referimos a él como un sistema nuclear de espines. Una propiedad importante de este sistema es la magnetización nuclear, también conocida como magnetización neta, que se observa cuando los núcleos son colocados en un campo magnético externo. Esta magnetización es la base física de la NMR.

Para describir esta propiedad consideraremos un vector de magnetización macroscópico \vec{M} :

$$\vec{M} = \sum_{n=1}^{N_s} \vec{\mu}_n$$

donde N_s es el número total de espines en un objeto determinado y $\vec{\mu}$ es el momento dipolar magnético o momento magnético de cada uno de ellos.

La magnetización neta de un conjunto de núcleos se origina a partir del campo magnético microscópico asociado al espín nuclear. En electromagnetismo esta propiedad se debe a que un núcleo con carga eléctrica y espín diferente de cero rotará alrededor de su propio eje generando un campo magnético, tal como se muestra en la figura 1. Físicamente, esto está representado por el momento dipolar magnético.

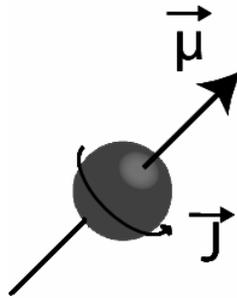


Figura 1. Representación de un núcleo con su momento angular, girando alrededor de su propio eje y generando un momento dipolar magnético.

El momento angular de espín y el vector del momento magnético están en relación por medio de:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J}$$

donde γ es la constante giromagnética. Un valor relacionado con esta constante es:

$$\gamma = \frac{\gamma}{2\pi}$$

Es importante señalar que γ y γ son constantes específicas de cada núcleo, por ejemplo para el ^1H $\gamma=2.675 \times 10^8$ rad/sT y $\gamma=42.58$ MHz/T.

Ya que el momento dipolar magnético es una cantidad vectorial, es necesario conocer su magnitud y su dirección. Basados en la teoría de mecánica cuántica, la magnitud de $\vec{\mu}$, se denota simplemente como μ y está definida por:

$$\mu = \gamma h \sqrt{I(I+1)}$$

donde h es la constante de Plank (6.6×10^{-34} Js) e I es el número cuántico de espín [Lauterbur, 2000].

Los valores de I para un núcleo en particular dependen de las siguientes reglas:

1. Núcleos con peso atómico y número atómico par tienen espín igual a cero, $I = 0$.
2. Núcleos con peso atómico impar tienen espín de fracción de medios, $I = \frac{1}{2}, \frac{3}{2}, \frac{5}{2}, \dots$
3. Núcleos con peso atómico par y número atómico impar tienen espín entero, $I = 1, 2, 3, \dots$

El número cuántico magnético m_l puede tener $2I + 1$ posibles orientaciones. Un núcleo con un número cuántico de espín de $\frac{1}{2}$ tiene sólo dos posibles orientaciones: $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$, éstas se muestran en la figura 2.

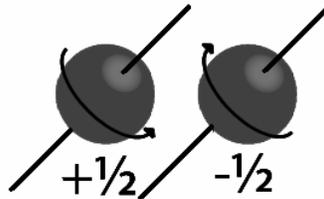


Figura 2. Orientaciones de un espín $\frac{1}{2}$, paralela y antiparalela a un campo magnético.

En ausencia de un campo magnético externo, estas orientaciones se encuentran en el mismo nivel de energía.

Cuando se aplica un campo magnético externo (B_0) en dirección z ($\vec{B}_0 = B_0 \vec{k}$), los espines tienden a alinearse con él, quedando entre $\vec{\mu}$ y \vec{B}_0 un ángulo definido

$$\text{por } \cos \theta = \frac{\mu_z}{\mu} = \frac{m_l}{\sqrt{I(I+1)}}.$$

Esta alineación hace que los espines experimenten varios cambios, entre ellos una precesión nuclear y una variación en los niveles de energía.

La precesión nuclear, como se muestra en la figura 3, es un movimiento giratorio alrededor del campo magnético aplicado, resultado de la torsión que ejerce éste sobre el dipolo.

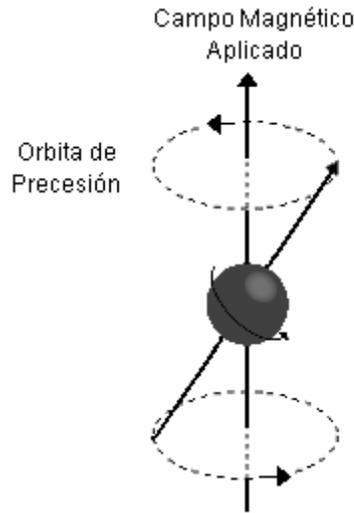


Figura 3. Movimiento de precesión nuclear.

Existen dos propiedades importantes del movimiento de precesión, la primera de ellas es la frecuencia de precesión del núcleo, también llamada frecuencia de Larmor (ω_0):

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

La otra propiedad es la dirección en que precesan los núcleos, que coincide con el sentido de las manecillas del reloj. Tomando como referencia la dirección del campo magnético, es posible obtener esta dirección utilizando la regla de la mano izquierda.

El otro cambio que experimentan los espines al someterse a un campo magnético, es una variación en los niveles de energía. Esta energía está determinada por:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\hbar \gamma m_l B_0$$

En el caso de un núcleo con número cuántico de espín $1/2$ existen dos posibles orientaciones de los espines y dos niveles diferentes de energía, cada nivel tiene un número cuántico magnético [Lauterbur, 2000]. En la figura 4 se muestran los niveles de energía para $m_l = +1/2$ y $m_l = -1/2$, que respectivamente estarán dados por:

$$E \uparrow = -\frac{1}{2} \hbar \gamma B_0 \quad \text{y} \quad E \downarrow = \frac{1}{2} \hbar \gamma B_0$$

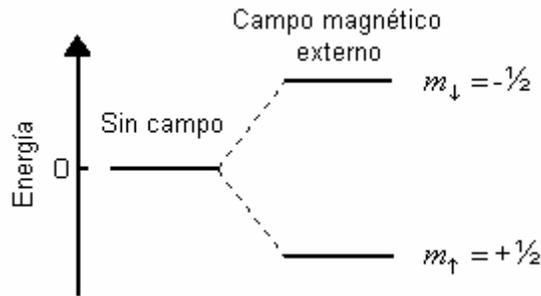


Figura 4. Niveles de energía de un núcleo con espín $\frac{1}{2}$ cuando se somete a un campo magnético externo.

La diferencia de energía entre los dos estados estará dada por:

$$\Delta E = E_{\downarrow} - E_{\uparrow} = \gamma \hbar B_0$$

El número de núcleos en cada nivel de energía está determinado por la distribución de Boltzmann:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{KT_s}\right)$$

donde N_{\uparrow} y N_{\downarrow} son el número de núcleos orientados en forma paralela y anti-paralela a \vec{B}_0 , respectivamente. K es la constante de Boltzmann (1.381×10^{-23} J/K) y T_s es la temperatura absoluta del sistema de espines.

La distribución de Boltzmann determina que, en presencia de un campo magnético externo, el nivel de menor energía contiene más núcleos que el nivel de mayor energía. Es posible cambiar los núcleos del nivel de menor energía al de mayor energía por medio de radiación electromagnética. La frecuencia de la radiación (ω_{rf}) necesaria para realizar esta transición se determina por la diferencia de energía que existe entre los dos niveles:

$$\hbar \omega_{rf} = \Delta E = \gamma \hbar B_0$$

o

$$\omega_{rf} = \omega_0$$

Esta última ecuación es conocida como condición de resonancia [Lauterbur, 2000].

Detección de la Señal

Después de conocer el fenómeno de resonancia, es necesario saber cómo convertir la magnetización en una señal eléctrica.

La detección de la señal está basada en la ley de inducción electromagnética de Faraday y en el principio de reciprocidad.

La ley de Faraday establece que un flujo magnético, que pasa a través de una bobina receptora y que varía en el tiempo, induce una fuerza electromagnética (o voltaje) que es proporcional a la razón de cambio de dicho flujo a través de la bobina.

Para explicar este fenómeno, suponemos que se aplica un campo magnético $\vec{B}_r(r)$, que produce una magnetización neta $\vec{M}(r,t)$, esta señal atraviesa una bobina receptora, generándose un flujo magnético $\Phi(t)$ definido por:

$$\Phi(t) = \int_{\text{objeto}} \vec{B}_r(r) \cdot \vec{M}(r,t) dr$$

De acuerdo a la ley de inducción de Faraday, el voltaje inducido en la bobina receptora es:

$$V(t) = -\frac{\partial \Phi(t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial t} \int_{\text{objeto}} \vec{B}_r(r) \cdot \vec{M}(r,t) dr$$

El voltaje $V(t)$ es conocido como la señal cruda de NMR.

La sensibilidad de detección de la bobina receptora se determina a través del principio de reciprocidad.

En NMR la magnetización neta se encuentra precesando a una determinada frecuencia, cualquier cable conductor resonando a esa frecuencia puede ser utilizado como bobina receptora. Generalmente la bobina de radio frecuencia (RF) utilizada para la excitación de los espines se utiliza también para detección [Lauterbur, 2000].

Gradientes de Campo Magnético

Un gradiente de campo magnético (\vec{B}_G) es un campo que varía linealmente a lo largo de una dirección específica, llamada dirección de gradiente. Dependiendo de la dirección que tenga el gradiente, \vec{B}_G será llamado gradiente x (G_x), gradiente y (G_y) o gradiente z (G_z).

El sistema de gradientes está formado por tres bobinas que en el caso ideal producen gradientes de campo magnético en las direcciones x , y y z . Para generar gradientes de campo magnético en otras direcciones basta hacer una combinación lineal de G_x , G_y y G_z [Lauterbur, 2000].

Pulsos de Radiofrecuencia

Un pulso de radiofrecuencia es sinónimo de un campo magnético (B_1) que oscila en un intervalo de radio frecuencias. Normalmente B_1 se enciende por unos micro o milisegundos y toma la siguiente forma:

$$\vec{B}_1(t) = 2B_1^e(t)\cos(\omega_{rf}t + \varphi)\vec{i}$$

donde $B_1^e(t)$ es la función envolvente del pulso, siendo la característica principal del pulso de RF ya que nos indica la forma y duración del mismo. ω_{rf} es la frecuencia de excitación, generalmente es constante para la mayoría de los pulsos de RF y se determina por medio de la condición de resonancia. φ es el ángulo de fase inicial, cuando es constante no tiene ningún efecto significativo en el resultado de la excitación, en muchas ocasiones se le da el valor de cero. t corresponde al tiempo [Lauterbur, 2000].

Localización de la Señal

Cuando colocamos una muestra u objeto en un campo magnético uniforme y lo excitamos con otro campo magnético que oscile a su frecuencia de resonancia, obtenemos una señal que es la suma todas las señales locales que forman el objeto; para un objeto homogéneo esta señal es lo único que necesitamos. Sin embargo en la práctica la mayor parte de los objetos son heterogéneos, por lo que es necesario diferenciar las señales locales de las diversas partes del objeto.

Esta diferenciación se logra por medio de una localización espacial, para la que existen básicamente dos métodos: excitación selectiva y codificación espacial.

Para nuestro estudio solo será importante describir la excitación selectiva.

La forma mas popular de excitación selectiva es la selección de rebanada, que describiremos a continuación.

Selección de Rebanada

Matemáticamente, una rebanada de un objeto en tres dimensiones está definida por:

$$|\vec{\mu}_s - s_0| \leq \Delta s / 2$$

donde $\vec{\mu}_s$ especifica la orientación de la rebanada, Δs define el espesor de la rebanada medido en la dirección $\vec{\mu}_s$ y s_0 es la distancia del origen a la rebanada, tal como se muestra en la figura 5.

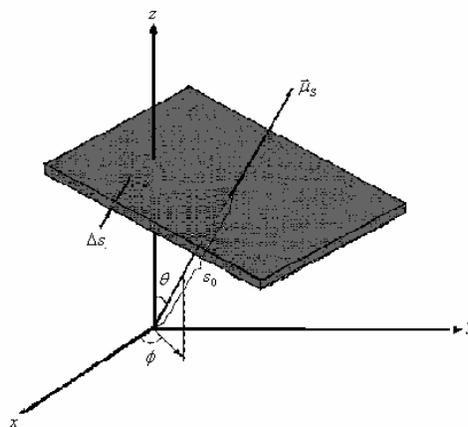


Figura 5. Parámetros que caracterizan una rebanada en un objeto, en una dirección arbitraria.

Para obtener una rebanada de un objeto en resonancia magnética es necesario tener un pulso de RF espacialmente selectivo, para ello debemos hacer que la frecuencia de resonancia de los espines dependa de la posición, es decir, que varíe linealmente a lo largo de la orientación de la rebanada μ_s . Una forma de lograrlo es aplicando un gradiente de selección de rebanada \vec{G}_{ss} :

$$\vec{G}_{ss} = G_x \vec{i} + G_y \vec{j} + G_z \vec{k} = G_{ss} \vec{\mu}_G$$

donde G_{ss} define la intensidad del gradiente y es igual a $\sqrt{G_x^2 + G_y^2 + G_z^2}$ y $\vec{\mu}_G$ debe

ser igual a $\vec{\mu}_s$, siendo $\vec{\mu}_s = \begin{bmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \theta \end{bmatrix}$.

De las ecuaciones anteriores podemos suponer que el vector del gradiente de selección de rebanada estará dado por:

$$G_x = G_{ss} \sin \theta \cos \phi$$

$$G_y = G_{ss} \sin \theta \sin \phi$$

$$G_z = G_{ss} \cos \theta$$

Además es necesario que el pulso de RF transmitido tenga un intervalo de frecuencias que corresponda con las frecuencias de resonancia de los espines que se encuentran en la rebanada. Este pulso es conocido como pulso de RF de selección de rebanada [Hashemi, 2004].

Espectroscopia por Resonancia Magnética (MRS)

Una de las modalidades de la NMR es la Espectroscopia por Resonancia Magnética. Esta es una técnica que nos permite obtener información química, física y estructural de una molécula. La información se obtiene a través de la frecuencia de resonancia que presenta la molécula en respuesta al ambiente químico que la rodea. Es posible obtener espectros por NMR de cualquier núcleo que posea un momento magnético [Onofre, 2002].

Al contrario de las imágenes, los datos de la MRS se representan gráficamente por medio de curvas, en el eje de las abscisas se grafican las frecuencias de resonancia y en el eje de las ordenadas se grafican las intensidades de la señal.

En MRS existen tres cantidades de interés en el espectro:

- Área
- Posición
- *Full Width at Half Maximum (FWHM)*

El área de cada pico es una medida del número de espines que produjo la señal y es proporcional a la concentración de cada metabolito. Esta área se puede obtener numéricamente por integración, un procedimiento estándar de los espectrómetros utilizados en NMR, sin embargo por fluctuaciones de la curva y traslapes de los picos no es posible obtener el valor exacto por este método, por lo que es necesario emplear otros métodos, por ejemplo el modelo de combinación lineal (LCModel).

La posición del pico corresponde a la frecuencia de resonancia de los metabolitos en estudio, es utilizada para identificar el tipo de espín y el medio ambiente molecular en el que se encontraba cuando se produjo la señal. Esto permite la identificación de núcleos o grupos funcionales en las moléculas, facilitando con ello la determinación de la estructura molecular.

El FWHM se utiliza para identificar si la señal proviene de un sólo tipo de espín o si es una superposición de varios tipos; es decir, si un sólo metabolito está formando el pico o si en él contribuye más de un metabolito, también es utilizado para determinar la resolución del espectro [Salibi, 1998].

Localización Espacial en MRS

La localización espacial es una técnica que se utiliza en MRS para delimitar un volumen específico de una muestra u objeto, de este volumen se extraerá la información necesaria para obtener un espectro.

Para realizarla existen varios métodos, entre ellos:

- el uso de antenas de superficie y
- el uso de gradientes de campo magnético pulsado (GPMF)

La localización espacial por medio de antenas de superficie es adecuada para tejidos superficiales, proporciona una alta sensibilidad para la región que abarca la antena, lo que produce un mejoramiento de la relación señal ruido (SNR), aumentando la calidad del espectro. Sin embargo, no profundiza mucho en el volumen y no delimita bien el contorno de la región elegida [Gadian, 1995].

En la localización espacial por medio de GPMF se le llama vóxel a la muestra de volumen de la que se obtendrá la información. Los espectros adquiridos pueden ser de un solo vóxel en cuyo caso nos referiremos a ellos como “espectros univóxel” o bien se puede considerar un grupo de ellos, “espectros multivóxel”. Este tipo de localización espacial hace uso de gradientes de campo estático que se aplican en los ejes x , y y z , de tal manera que al activar las secuencias de pulsos de RF sólo obtenemos señal de los elementos del vóxel.

Dentro de la técnica de GPMF existen dos variantes principales que se utilizan para obtener espectros univóxel:

- *Stimulated Echo Acquisition Model* (STEAM)
- *Point-Resolved Spectroscopy* (PRESS)

Para obtener espectros multivóxel se utilizan secuencias tales como:

- *Image-Selected in-vivo Spectroscopy* (ISIS)
- *Chemical Shift Imaging* (CSI)
- *Depth Resolved Surface Spectroscopy* (DRESS)

Una descripción breve, así como los usos más comunes de las técnicas de localización univóxel y multivóxel se presentan en la tabla 1 [Elster, 2001].

Técnica	Descripción	Usos
STEAM (univóxel)	Para la localización del vóxel utiliza una secuencia de tres pulsos de RF de 90° y mide un eco estimulado.	Se utiliza para MRS ¹ H cuando se combina con supresión de agua y con más frecuencia para T_E (tiempo de eco) cortos. Tiene una SNR relativamente baja.
PRESS (univóxel)	Utiliza una secuencia de tres pulsos de 90°-180°-180° en presencia de gradientes de campo magnético.	Utilizada generalmente para espectroscopia de ¹ H, registra mayor cantidad de señal que STEAM, no se utiliza con T_E cortos.
ISIS (multivóxel)	Se utilizan series de pulsos de 180° invertidos en presencia de gradientes de campo magnético seguidos de pulsos de 90°.	Más utilizada para núcleos con T_2 (tiempo de relajación transversal) cortos en espectroscopia de ³¹ P.
CSI (multivóxel)	Codificada para la fase de decaimiento por inducción libre.	Permite adquirir espectros de múltiples regiones, se utiliza tanto para núcleos de ¹ H como de ³¹ P.
DRESS (multivóxel)	Hace uso de antenas de superficie, de cambios rápidos en los pulsos de RF y de gradientes de campo magnético perpendiculares.	Se utiliza en espectroscopia de ³¹ P para regiones superficiales del cuerpo.

Tabla 1. Técnicas de localización espacial utilizadas en espectroscopia.

Las adquisiciones por vóxel único son más utilizadas cuando la región de interés es bien conocida, a diferencia de las adquisiciones multivóxel que se utilizan cuando no se conoce el sitio exacto de la lesión, se requiere gran cantidad de espectros en poco tiempo o cuando es preciso tener mayor resolución espacial.

Secuencia *Point-Resolved Spectroscopy* (PRESS)

Esta técnica utiliza una secuencia de tres pulsos de RF y hace uso de los gradientes de campo magnético en las direcciones x , y y z para delimitar un volumen específico.

Inicia con un pulso de 90° que tiene la función de direccionar la magnetización al plano xy , excitando sólo los espines que se encuentran en una rebanada en el plano yz , figura 7b, los cuales fueron seleccionados al encender el gradiente G_x .

El segundo pulso es de 180° , se aplica a la mitad del tiempo de la respuesta de eco $\left(\frac{T_{E1}}{2}\right)$ y junto con el gradiente G_y provocan la excitación de los núcleos de una rebanada del plano xz , figura 7c. Este pulso produce una señal de eco en T_{E1} .

Finalmente después de un tiempo $\frac{T_{E1} + T_{E2}}{2}$ se aplica un tercer pulso de 180° junto con un gradiente G_z , produciéndose un re-enfasmiento de los espines nucleares que se encuentran en el plano xy . La señal final se obtiene en un tiempo $T_{E1} + T_{E2}$ después del inicio de la secuencia.

En la figura 6 se representan gráficamente los pulsos de RF, los gradientes de campo magnético y la señal generada en una secuencia PRESS.

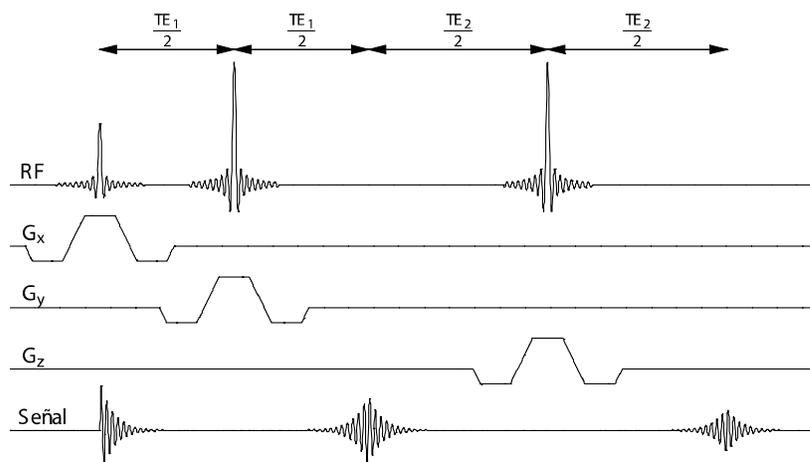


Figura 6. Diagrama de la secuencia PRESS.

Debido a los tres gradientes aplicados, sólo los espines que se encuentran en la intersección de los tres planos producen la señal final, figura 7d. Esta intersección nos da el volumen que conocemos como vóxel [Salibi, 1998].

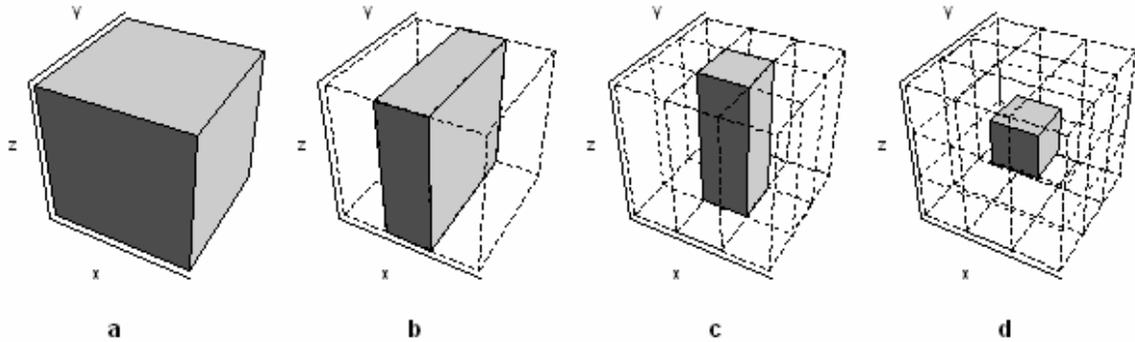


Figura 7. Localización espacial de un vóxel obtenida a partir de la excitación secuencial de tres planos ortogonales. a) Objeto completo en estudio. b) G_x y el pulso de 90° excitan los espines de una rebanada del plano yz . c) G_y y el primer pulso de 180° excitan los espines de una rebanada del plano xz . d) G_z y el último pulso excitan los espines de una rebanada del plano xy .

En la práctica es imposible detectar el cien por ciento de los datos de la señal disponible debido a la pérdida asociada con el decaimiento T_2 . PRESS registra una mayor cantidad de señal que STEAM, debido a que el eco de espín de PRESS tiene mayor amplitud que el eco estimulado de STEAM, lo que en PRESS se traduce en un incremento en la relación señal ruido, permitiendo una mejor resolución espectral en el volumen elegido [Gadian, 1995].

Decaimiento por Inducción Libre

Al aplicar un pulso de RF calibrado para rotar la magnetización neta (M_0) en 90° , provocamos que la magnetización se coloque en el plano transversal del marco de rotación de referencia y que precese alrededor de B_0 a la frecuencia de Larmor, induciendo una fuerza electromotriz (emf) en una bobina receptora que se encuentra en ese plano. Debido a la relajación T_2 , la magnetización transversal y por consecuencia la emf disminuyen en función del tiempo [De Graaf, 1998].

La dependencia de la emf con respecto al tiempo (o intensidad de la señal) es llamada decaimiento por inducción libre (FID) y es proporcional a la magnetización transversal generada por el pulso de RF. La señal FID es máxima cuando se utiliza un pulso de excitación de 90° [Salibi, 1998].

Si todos los espines experimentaran el mismo campo magnético sólo se contaría con una frecuencia en la señal FID, sin embargo, debido a las interacciones de los protones con el medio en el que se encuentran, cada espín experimentará su propio campo magnético local.

En una muestra existen muchos campos magnéticos, produciendo diversas señales de NMR a distintas frecuencias. Estas señales están superpuestas por lo que la señal FID consiste de la suma de las diversas frecuencias. Como las frecuencias son relativamente altas, la señal FID que se está analizando es una señal remodulada o diferente a la que se transmitió originalmente, esto es, que la señal de NMR que se está analizando se encuentra en un marco rotado en relación con la frecuencia del pulso transmitido. La mayoría de las antenas receptoras de NMR realizan dos demodulaciones relacionadas con la frecuencia de transmisión, una con la señal de referencia en fase con el pulso de transmisión original y otra con un cambio de fase de 90° . Este tipo de antena receptora es conocida como antena receptora de cuadratura y las dos señales obtenidas son llamadas imaginaria y real [Salibi, 1998].

El movimiento complejo de la magnetización transversal como función del tiempo puede ser representado como se muestra en la figura 8.

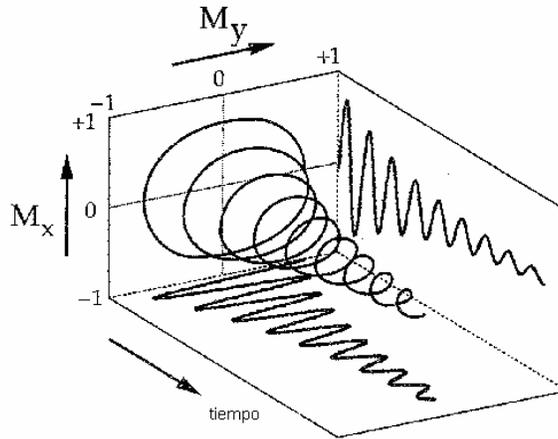


Figura 8. Decaimiento por inducción libre. La magnetización transversa precesa a la frecuencia de Larmor y decae como función del tiempo. M_x y M_y corresponden a los componentes imaginario y real de la FID, respectivamente.

Los espectrómetros de NMR detectan por separado los componentes x y y de este movimiento, frecuentemente se muestran las proyecciones en los planos xt y yt , estos componentes están definidos por:

$$M_x(t) = M_0 \sin[(\omega_0 - \omega)t + \phi] e^{-t/T_2^*}$$

$$M_y(t) = M_0 \cos[(\omega_0 - \omega)t + \phi] e^{-t/T_2^*}$$

donde ϕ es la fase en $t=0$. A $M_x(t)$ y $M_y(t)$ se les refiere como las señales FID imaginaria y real, respectivamente. T_2^* es el tiempo de relajación transversal efectivo. ω es la frecuencia de excitación [Graaf, 1998].

La señal FID imaginaria corresponde a la fase de dispersión del espectro. Mientras que la señal FID real corresponde a la fase de absorción del espectro.

Aunque las señales FID contienen la información relevante de los espines nucleares, como son sus frecuencias de resonancia y su abundancia relativa, sólo en pocas ocasiones se utilizan directamente, por ejemplo cuando la señal contiene una sola frecuencia. Cuando se tienen múltiples señales es más sencillo analizarlas en términos de frecuencia, para ello los datos que se encuentran en el dominio de tiempo son convertidos a datos en el dominio de frecuencia por medio de una transformada de Fourier [Brown, 2003].

Transformada de Fourier en MRS

La transformada de Fourier (FT) de una señal en el dominio del tiempo $f(t)$ genera una señal en el dominio de frecuencias $F(\omega)$ que se define de la siguiente manera:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt$$

Esta operación es reversible, por lo que es posible calcular una señal en el dominio del tiempo a partir de una señal que se encuentra en el dominio de frecuencias con una transformada inversa de Fourier:

$$f(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(\omega)e^{+i\omega t} dt$$

La FT de la señal en el dominio del tiempo produce la señal en el dominio de frecuencias con su parte real e imaginaria:

$$R(\omega) = A(\omega)\cos\phi - D(\omega)\sin\phi$$

$$I(\omega) = A(\omega)\sin\phi + D(\omega)\cos\phi$$

y

$$A(\omega) = \frac{M_0 T_2^*}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 T_2^{*2}}$$

$$D(\omega) = \frac{M_0 T_2^{*2} (\omega_0 - \omega)}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 T_2^{*2}}$$

donde $A(\omega)$ y $D(\omega)$ describen los componentes de absorción y dispersión de una curva Lorentziana, gráficamente se muestran en la figura 9 [De Graaf, 1998].

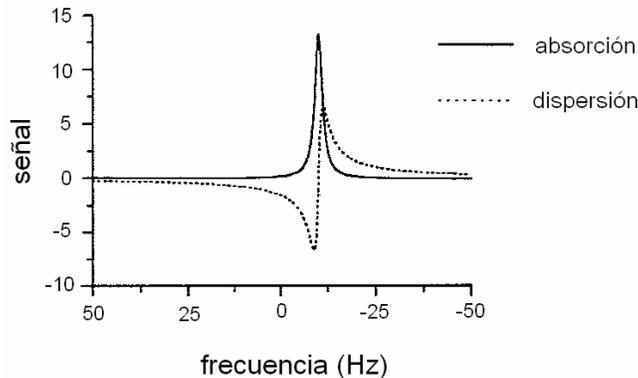


Figura 9. Componentes de absorción y dispersión de una curva Lorentziana, obtenidos al aplicar una Transformada de Fourier a una señal FID.

Como la detección de la señal no se lleva a cabo inmediatamente después del pulso de radiofrecuencia, la transformada de Fourier se mezcla con estas dos respuestas, por lo que el espectro resultante es una combinación lineal tanto de la absorción como de la dispersión, figura 10, esto se observa cuando $\phi \neq 0$ y está descrito por las siguientes ecuaciones [Salibi, 1998]:

$$A(\omega) = R(\omega)\cos(\phi - \phi_c) + I(\omega)\sin(\phi - \phi_c)$$

$$D(\omega) = -R(\omega)\sin(\phi - \phi_c) + I(\omega)\cos(\phi - \phi_c)$$

donde ϕ_c corresponde a la fase corregida.

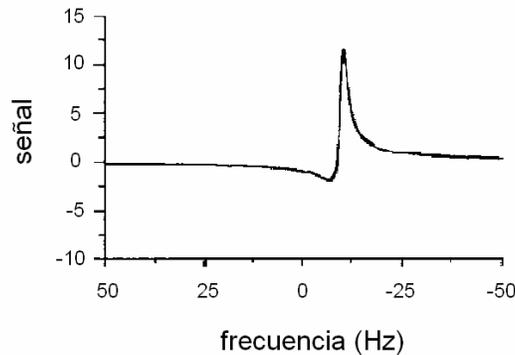


Figura 10. Curva que se genera como resultado de la mezcla de las curvas de absorción y dispersión cuando $\phi \neq 0$.

Mientras que la amplitud de señal de los espectros de absorción y dispersión puede ser relacionada individualmente con el número de espines que producen la señal, la magnitud del espectro que se produce de la combinación de las señales no puede ser obtenida individualmente. Por tal razón, se realiza un proceso conocido como corrección de fase que permite separar a los dos espectros y extraer el espectro de absorción. Por medio de un ajuste interactivo de la fase ϕ_c , se obtiene este espectro cuando $\phi_c = \phi$.

El espectro de absorción se muestra en la figura 11 y es útil para obtener con mayor precisión el FWHM, la frecuencia y la altura de la señal [Salibi, 1998].

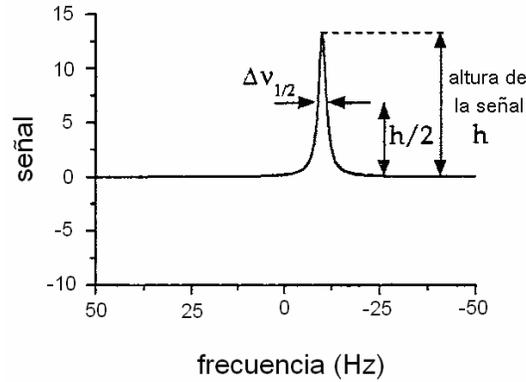


Figura 11. Espectro de absorción obtenido al realizar una corrección de fase.

Sin embargo debido a errores de tiempos, la fase ϕ depende de la frecuencia ω , por lo que en la mayoría de los espectrómetros la corrección de fase se realiza utilizando la siguiente formula:

$$\phi_c = \phi_0 + (\omega_0 - \omega)\phi_1$$

donde ϕ_0 y ϕ_1 son las correcciones de fase de orden cero y de primer orden, respectivamente.

Cuando la fase de la señal no es relevante, o cuando no puede ser ajustada adecuadamente con las correcciones de fase de orden cero y de primer orden, la señal puede ser presentada en forma de valor absoluto (o magnitud) [De Graaf, 1998]:

$$M(\omega) = \sqrt{(R(\omega)^2 + I(\omega)^2)}$$

Corrimiento Químico

El fenómeno del corrimiento químico (δ) se origina por el blindaje que forman los electrones sobre un núcleo inmerso en un campo magnético externo (B_0) [De Graaf, 1998].

Los núcleos de un mismo elemento, aún en diferentes moléculas, resuenan a la misma frecuencia debido a su idéntica constante giromagnética:

$$\omega = \gamma B$$

donde B es el campo magnético efectivo [De Graaf, 1998].

Cuando se coloca una molécula en un campo magnético B_0 los electrones de dicha molécula comienzan a circular alrededor de los protones, esta circulación induce un campo magnético secundario (B') que se opone al campo magnético aplicado, tal como se muestra en la figura 12.

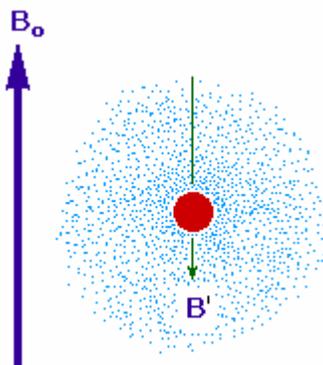


Figura 12. Campo magnético inducido por los electrones al circular alrededor de los protones, el campo inducido se opone al campo magnético principal.

Este proceso disminuye el campo magnético B que experimenta el protón, por lo que se dice que el protón se encuentra blindado. De la misma forma, la circulación de los electrones alrededor de los núcleos cercanos genera un campo magnético que también puede decrementar o incrementar la intensidad del campo magnético local B de los protones. Si este campo inducido se opone al campo aplicado, el protón se encuentra blindado como en el caso anterior. Si el campo inducido incrementa la intensidad del campo magnético aplicado, el campo

magnético local aumenta y por tanto se dice que el protón se encuentra sin blindaje.

Las regiones blindadas y sin blindar que se forman alrededor de los núcleos se representan en la figura 13.

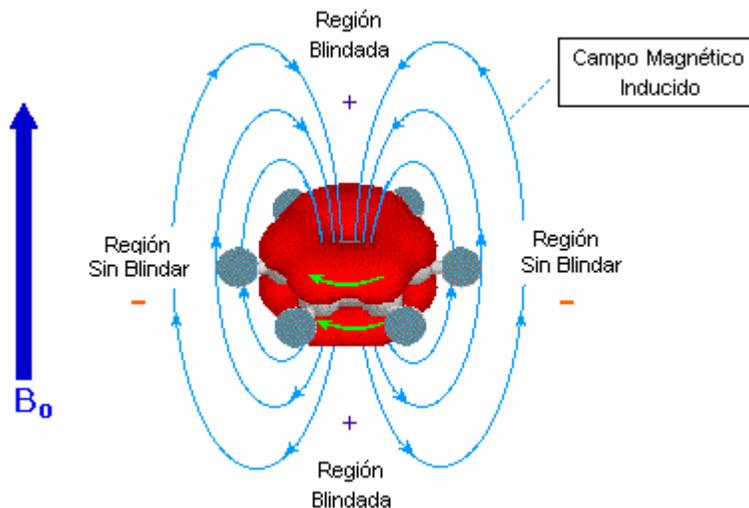


Figura 13. Regiones de blindaje y desblindaje alrededor del protón, producidas por el campo magnético inducido por los electrones.

Cuando un protón blindado y uno sin blindar se colocan bajo el mismo campo magnético externo, el blindado experimentará un campo magnético menos efectivo y por lo tanto tendrá una frecuencia de resonancia menor que la del protón sin blindar. Estas diferencias en las frecuencias de resonancia, debidas a los efectos de blindaje ocasionados por los electrones, se conocen como corrimientos químicos [Richards, 1996].

El campo magnético efectivo generado por efecto del blindaje de los protones esta dado por:

$$B = B_0 - B'$$

de donde el campo generado por las corrientes de electrones es:

$$B' = B_0 \sigma$$

y σ es la constante de blindaje, que generalmente se expresa en partes por millón (ppm), y depende del medio ambiente químico en el que se encuentra el núcleo.

De acuerdo a lo anterior, el campo magnético efectivo se expresa como:

$$B = B_0(1 - \sigma)$$

Utilizando esta ecuación, la condición de resonancia o frecuencia de Larmor puede ser modificada a:

$$\omega = \gamma B_0(1 - \sigma)$$

Magnitud de los Corrimientos Químicos

Ya que el blindaje electrónico se origina por la inducción de campos magnéticos secundarios, la magnitud de los corrimientos químicos debe ser proporcional a la intensidad del campo magnético principal.

Para que el corrimiento químico tenga un valor constante, que sea independiente del pulso de radiofrecuencia y del campo magnético aplicado, es necesario que se exprese como una fracción del campo principal. Para ello se utilizan unidades de partes por millón (ppm).

El cambio de hertz a partes por millón se lleva a cabo utilizando la siguiente relación:

$$\delta = \frac{\omega_s - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \times 10^6$$

donde ω_s es la frecuencia de resonancia del compuesto de interés y ω_{ref} es la frecuencia de resonancia de un compuesto de referencia.

El compuesto de referencia debe ser inerte químicamente y su corrimiento químico debe ser independiente de variables externas tales como temperatura, intensidad iónica y cambios en reactivos. También debe producir una buena señal de resonancia, bien separada de las resonancias de otros elementos.

En MRS ^1H y ^{13}C el compuesto utilizado como referencia es el tetrametilsilano (TMS) al que se le asigna un valor de $\delta=0.0$ ppm. Este compuesto presenta un solo pico en un espectro de ^1H , debido a que los doce átomos de hidrogeno con los que cuenta son equivalentes, figura 14. El pico del TMS no interfiere con los picos de otros metabolitos comunes [Richards, 1996].



Figura 14. Estructura química del tetrametilsilano.

Por su estructura altamente blindada, el corrimiento químico del TMS se encuentra a la derecha de la mayoría de las moléculas orgánicas medidas con MRS, debido a que en un espectro de NMR los especímenes químicos que tienen un menor blindaje (mayor frecuencia de resonancia) se encuentran hacia la izquierda de aquellos que tienen un mayor blindaje (menor frecuencia de resonancia) [Richards, 1996]. El corrimiento químico de algunos compuestos se muestra en la figura 15.

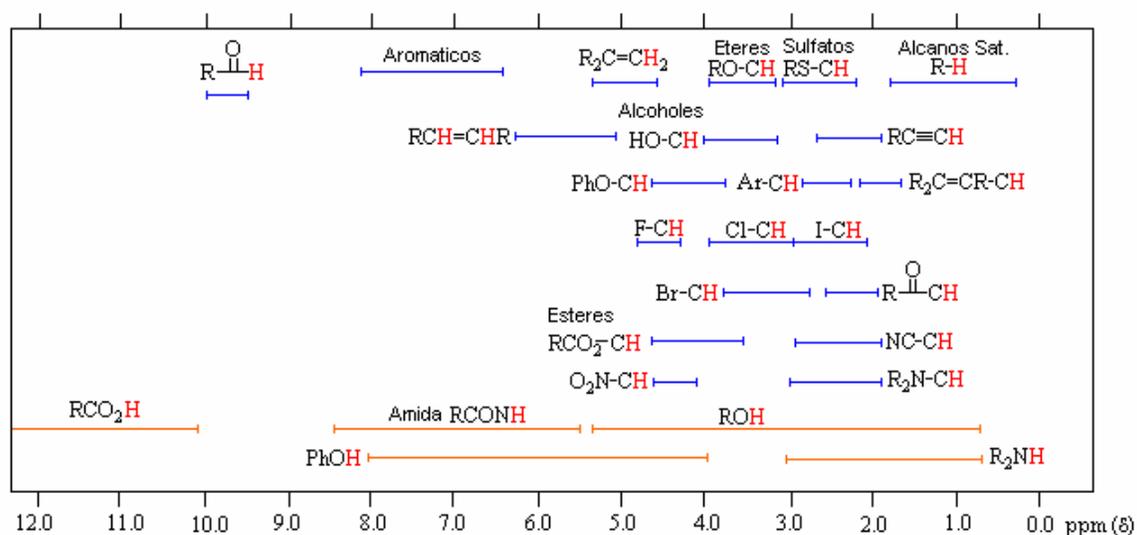


Figura 15. Corrimiento químico de algunos compuestos, provocado por el blindaje que forman los electrones sobre los núcleos.

MRS Clínica

La MRS empleada en la práctica clínica analiza la bioquímica y fisiología de los tejidos vivos, para ello se realiza una suma de espectros individuales de diferentes moléculas de interés.

Clínicamente el núcleo más importante es el hidrogeno (^1H) ya que permite la detección de un gran número de aminoácidos, su espectro, con los metabolitos que mas frecuentemente se observan en él, se muestra en la figura 16. El ^1H es el núcleo más sensible para MRS tanto por tener una constante giromagnética alta como por su abundancia en la naturaleza.

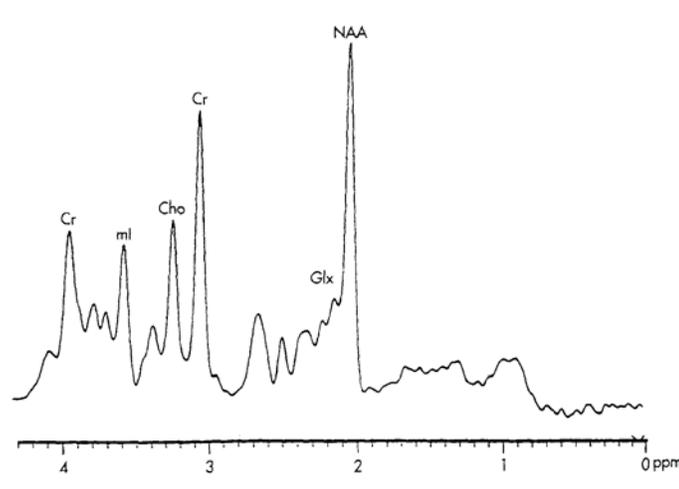


Figura 16. Espectro de ^1H .

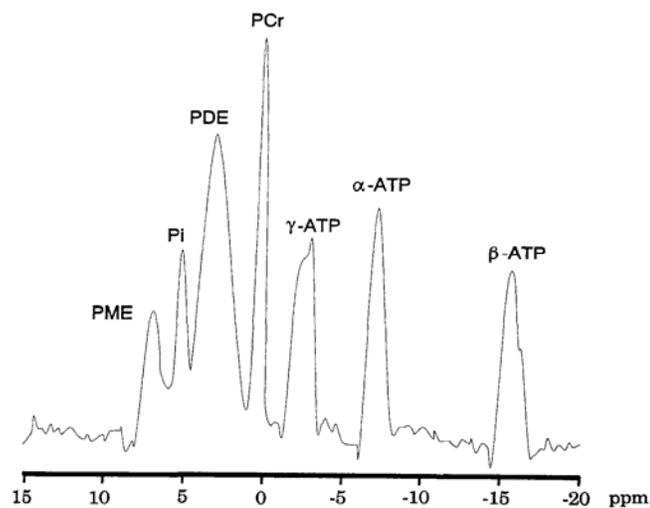


Figura 17. Espectro de ^{31}P .

El fósforo-31 (^{31}P) es el segundo núcleo más empleado en espectroscopia, se utiliza para el estudio del metabolismo energético de los tejidos, pH intracelular y valoración de la concentración de magnesio, los metabolitos que se observan en un espectro de ^{31}P se muestran en la figura 17.

Núcleo	Número Cuántico de Espín	Constante Giromagnética (MHz/T)	Abundancia en la Naturaleza (%)	Sensitividad Relativa a ^1H
^1H	$\frac{1}{2}$	42.6	99.98	1.0000
^{31}P	$\frac{1}{2}$	17.2	100.00	0.0664
^{13}C	$\frac{3}{2}$	10.7	1.10	0.0159
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	11.3	100.00	0.0825
^{19}F	$\frac{1}{2}$	40.1	100.00	0.8340
^{14}N	1	3.1	99.64	0.0010
^{15}N	$\frac{1}{2}$	4.3	0.37	0.0010
^{39}K	$\frac{3}{2}$	2.0	93.10	0.0005
^7Li	$\frac{3}{2}$	16.5	92.58	0.2930

Tabla 2. Propiedades magnéticas de los núcleos más importantes en MRS.

En casos especiales se pueden obtener espectros *in vivo* de núcleos como el carbono-13 (^{13}C) que ofrece la posibilidad de estudiar importantes vías metabólicas como la del glucógeno en el hígado y en el músculo esquelético. El sodio-23 (^{23}Na) del que se obtiene una señal que permite monitorear el sodio intra y extra celular. El fluor-19 (^{19}F) se utiliza para analizar agentes anestésicos como el isoflurano y el halotano, para monitorear el pH de los linfocitos y para medir los niveles de antipsicóticos y de fármacos utilizados en tratamientos de cáncer. Los nitrógenos 14 y 15 (^{14}N y ^{15}N) son utilizados para medir su propio flujo. El potasio-39 (^{39}K) es usado para monitorear su propia homeostasis. Finalmente la detección del litio-7 (^7Li) permite evaluar los niveles de éste metabolito en el cerebro de pacientes con desorden bipolar que reciban tratamiento farmacológico [Lenkinski, 1997].

En la tabla 2 podemos ver algunas de las propiedades magnéticas de los núcleos descritos.

MRS ^1H

La MRS ^1H clínica está enfocada principalmente al estudio del metabolismo en el cerebro ya que analiza los protones que se encuentran en él en condiciones normales y patológicas. Se desarrolló en la década de los ochenta y paulatinamente ha ganado aceptación en la evaluación de enfermedades neurológicas. Esta técnica permite detectar concentraciones bajas de metabolitos, pero también hace que la señal de agua predomine en el espectro, ya que la concentración molar del agua con respecto de otros metabolitos está en una razón de 10^5 [Frahm, 1989]. Existen algunas técnicas que permiten suprimir la señal de agua y por tanto detectar mejor señales pequeñas. La eliminación de la señal de agua del espectro final por supresión y substracción reduce las irregularidades en la línea de base causadas por lo amplio de la base del pico del agua. Generalmente se utilizan estas técnicas de supresión de agua durante la adquisición de los datos, eliminando o reduciendo esta señal antes de llevar a cabo la excitación y obtención de las señales de los metabolitos. Una de las técnicas más utilizadas en la clínica se conoce como *Chemical Shift Selective* (CHESS) que consiste en la excitación del agua con un pulso selectivo de 90° , seguido de un pulso de gradiente de campo magnético que desfasa la señal [De Graaf, 1998].

Metabolitos Observados en MRS ^1H

Los metabolitos se dividen en primarios y secundarios.

Los metabolitos primarios son moléculas de bajo peso molecular, implicados en los procesos vitales. Intervienen en las distintas rutas anabólicas y catabólicas del organismo. Específicamente se relacionan con las reacciones que dan lugar a los ácidos carboxílicos del ciclo del ácido cítrico.

Los más importantes son los aminoácidos, carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas y ácidos nucleicos.

Los metabolitos secundarios son sintetizados por determinados microorganismos, normalmente en una fase tardía de su ciclo de crecimiento, no son esenciales para la vida pero contribuyen a la adaptación de las especies y su supervivencia. Ejemplo de ellos son los antibióticos y ciertas toxinas.

Ciclo del Ácido Cítrico

La mayor parte de los metabolitos que mencionaremos aquí, participan en el ciclo del ácido cítrico, también conocido como ciclo de Krebs o ciclo de los ácidos tricarboxílicos, figura 18, ya sea como intermediarios o como productos finales del mismo.

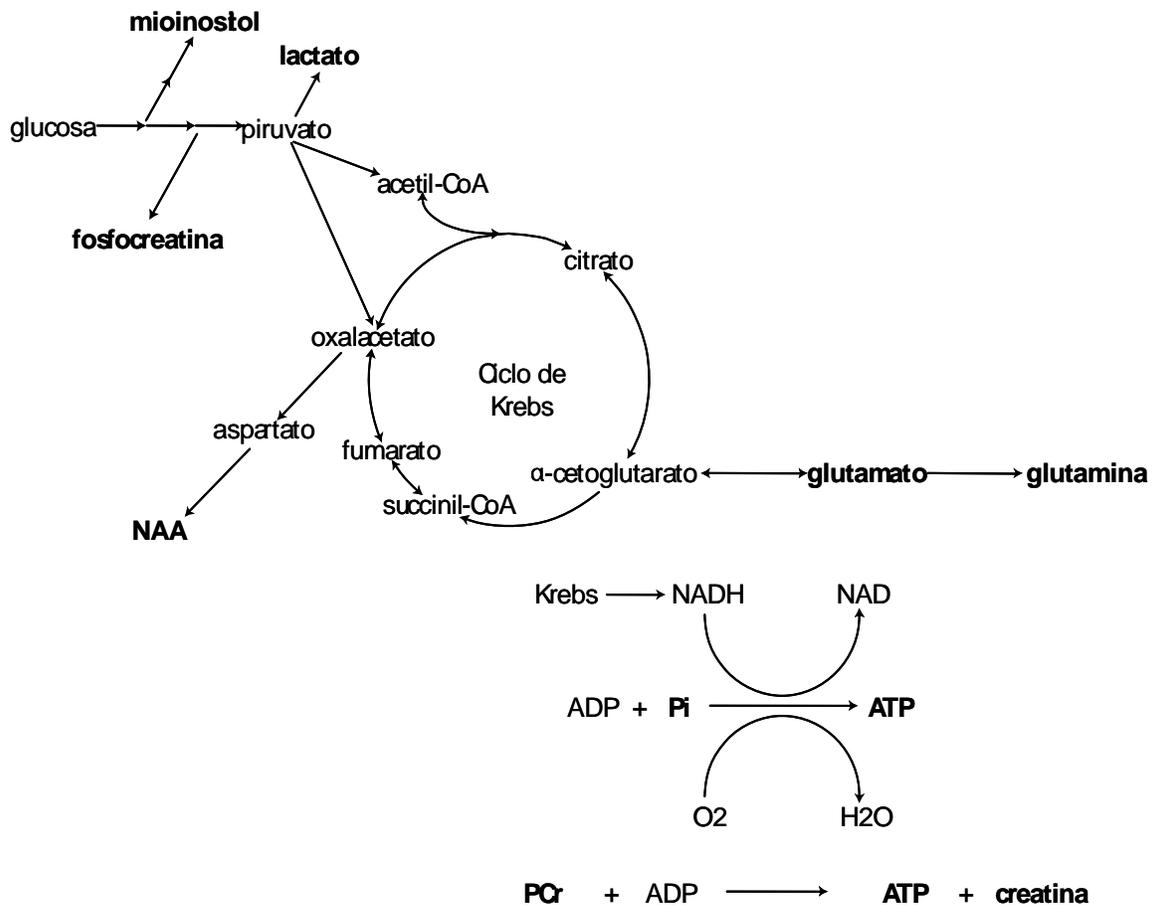


Figura 18. Ciclo de Krebs. Los compuestos resaltados en negritas forman parte del espectro de ^1H ó del de ^{31}P .

El ciclo del ácido cítrico es una secuencia de reacciones en la que la acetil-CoA se metaboliza hasta CO_2 y átomos de H. Su función principal es actuar como vía común final de la oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas, que son obtenidos de la glucosa que capta el organismo. Las reacciones de este ciclo son llevadas a cabo en casi todos los tejidos, sin embargo el tejido hepático es el único en el que ocurren todas.

Los metabolitos que se observan de forma más frecuente en un espectro de ^1H son:

Creatina (Cr)

La Cr es una amina, representa un marcador del metabolismo energético cerebral cuya síntesis, a diferencia de todos los metabolitos que mencionaremos, se lleva a cabo en los riñones y en el hígado. Por ello se utiliza como una concentración de referencia para los cocientes metabólicos, sin embargo esto debe tomarse con reserva pues se ha demostrado su alteración en algunas patologías neuropsiquiátricas. Las concentraciones en el cerebro humano son de aproximadamente 4.8 a 5.6 mmol [Govindaraju, 2000]. La Cr se relaciona con la homeostasis de la bioenergética celular como elemento de reserva de fosfato de alta energía en el citosol de los músculos y neuronas, aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo. Los abscesos, tumores e infartos pueden disminuir su concentración, mientras que la distrofia muscular puede aumentarla [Frahm, 1989]. Sus frecuencias de resonancia visibles en MRS son de 3.03 ppm y 3.94 ppm [Frahm, 1989]. En los picos de la creatina contribuyen la fosfocreatina y, en menor grado, la lisina y el glutatión [Onofre, 2002]. Su estructura química se muestra en la figura 19.

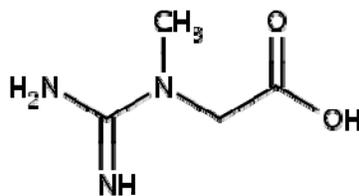


Figura 19. Estructura química de la Cr.

Colina (Cho)

La Cho es una amina que refleja el estado de síntesis y degradación de la membrana y/o el contenido glial y se requiere para la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Las concentraciones de colina en el cerebro son de aproximadamente 1 a 2 mmol [Govindaraju, 2000]. Los niveles de colina se incrementan en las lesiones desmielinizantes agudas y en los procesos proliferativos por incremento de la tasa de síntesis de membrana (tumores cerebrales). Su frecuencia de resonancia es de 3.22 ppm [Frahm, 1989]. En el pico de la Cho contribuyen la fosfocolina (PCh), glicerofosfocolina y fosfotidilcolina [Onofre, 2002]. Su estructura química se muestra en la figura 20.

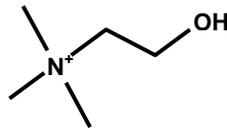


Figura 20. Estructura química de la Cho.

Fosfocreatina (PCr)

La PCr, al igual que la Cr, se encuentra en el cerebro, en los músculos y en la sangre. Las concentraciones en el cerebro humano son de aproximadamente 4.0 a 5.5 mmol. La PCr actúa como un reservorio para la generación de ATP (adenosina trifosfato). En resonancias *in vivo* en el cerebro se observa el pico de la creatina y la fosfocreatina como uno solo a una frecuencia de resonancia de 3.03 ppm. [Govindaraju, 2000]. Su estructura química se muestra en la figura 21.

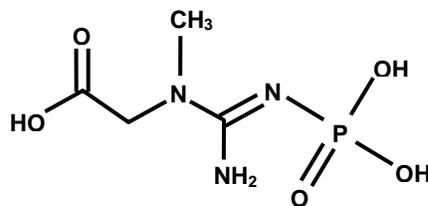


Figura 21. Estructura química de la PCr.

Glutamato (Glu)

El Glu es el aminoácido más abundante en el cerebro humano, con una concentración de 8 a 12 mmol aproximadamente [Pouwels, 1998]. Se sabe que actúa como un neurotransmisor excitatorio en el metabolismo de las mitocondrias y se cree que tiene otras funciones. Se ha reportado que hay aumento de glutamato en isquemia cerebral y en encefalopatía hepática, además de incrementarse con el uso de ciertos medicamentos. Su identificación *in vivo* resulta complicada debido a que se traslapa con las resonancias del n-acetilaspártato y de la glutamina [Govindaraju, 2000]. Sus frecuencias de resonancia van de 2.04 a 2.35 ppm además de 3.74 ppm [Onofre, 2002]. Su estructura química se muestra en la figura 22.

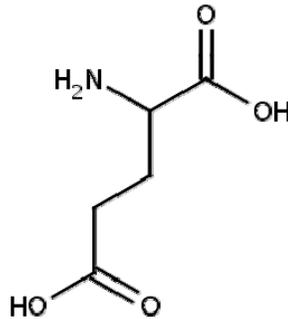


Figura 22. Estructura química del Glu.

Glutamina (Gln)

La Gln es un aminoácido precursor del glutamato localizado en los astrositos en concentraciones que van de los 2 a los 4 mmol [Pouwels, 1998]. Se presenta un incremento de glutamina cuando el ciclo glutamato/glutamina se altera con hiperamonemia, en esos casos la glutamina es un buen indicador de enfermedad hepática por medio del monitoreo del cerebro. La glutamina es estructuralmente similar al glutamato. Sus frecuencias de resonancia van de 2.12 a 2.46 ppm, así como 3.75 ppm. La separación de las frecuencias de resonancia del glutamato y la glutamina es muy difícil a intensidades de campo bajas, menores de 3 T, sus contribuciones son comúnmente combinadas cuando se analizan espectros *in vivo*, por lo que se refiere a ellos como contribución glutamina-glutamato (Glx), se ha

demostrado que estos metabolitos pueden ser separados en espectros *in vivo* a partir de intensidades de campo mayores a 4 T [Govindaraju, 2000]. Su estructura química se muestra en la figura 23.

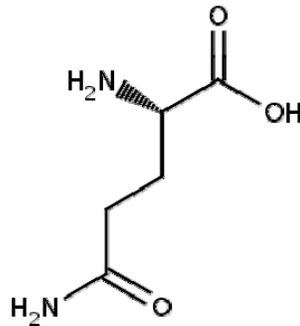


Figura 23. Estructura química de la Gln.

Lactato (Lac)

El Lac es el producto final de la glucólisis, su presencia indica que el mecanismo oxidativo de respiración celular es inadecuado y que está siendo reemplazado por el catabolismo [Onofre, 2002]. Sus concentraciones son bajas en el cerebro en condiciones normales y, por tanto, generalmente no se observa en estudio de espectroscopia *in vivo* [Govindaraju, 2000]. Un aumento transitorio de lactato se ha observado en el cerebro humano posterior a una activación funcional y a hiperventilación. Aparece en la espectroscopia como evidencia de isquemia, por ejemplo en el infarto, aumentado en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico, en tumores, en trauma, así como en lesiones necróticas y quísticas. Su frecuencia de resonancia es de 1.33 ppm [Frahm, 1989]. Su estructura química se muestra en la figura 24.

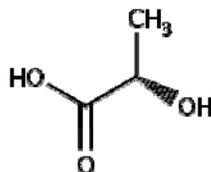


Figura 24. Estructura química del Lac.

Mioinositol (ml)

El ml es una molécula simple, parecida a un azúcar, que se localiza casi exclusivamente en los astrocitos, donde se le reconoce como el osmolito más importante por ser regulador del volumen celular. Las concentraciones de mioinositol en el cerebro humano son de aproximadamente 4 a 8 mmol [Pouwels, 1998]. Actúa en la neurorecepción hormona sensible y es precursor del ácido glucurónico [Onofre, 2002]. Su elevación se asocia a gliosis y astrocitosis reactiva mientras que su disminución se ha asociado con la acción protectora del litio en manía y neuropatía diabética. Su intensidad espectral se modifica en situaciones de metabolismo membranar alterado. Sus frecuencias de resonancia visibles en el espectro son 3.55 y 4.06 ppm [Frahm, 1989]. Su estructura química se muestra en la figura 25.

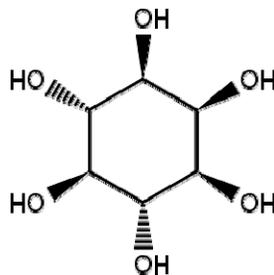


Figura 25. Estructura química del ml.

N-acetilaspártato (NAA)

El NAA es un aminoácido considerado como marcador neuronal distribuido en toda la corteza cerebral en concentraciones altas, de 6 a 11 mmol, se altera en algunas enfermedades neuropsiquiátricas [Pouwels, 1997]. Se ha comprobado por inmunohistoquímica que está presente en el interior del cuerpo de las neuronas. También es un marcador axonal que llega por transporte lento a través del axón desde el lugar de síntesis de la mitocondria neuronal. Tiene un papel bioquímico como osmorregulador y/o donador de grupos acetilo, su disminución en el cerebro es un signo de muerte neuronal o de daño axonal. El NAA tiene la intensidad de señal más alta en el intervalo que se registra en el espectro. Tiene frecuencias de

resonancia visibles en MRS de 2.02, 2.5 y 2.6 ppm [Gadian, 1995]. Su estructura química se muestra en la figura 26.

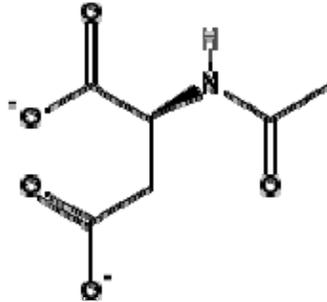


Figura 26. Estructura química del NAA.

N-acetilaspártilglutamato (NAAG)

NAAG es un dipéptido, se encuentra presente en el sistema nervioso central y periférico de muchas especies, en el cerebro humano se encuentra en concentraciones de 0.6 a 3 mmol [Pouwels, 1997]. Se cree que el NAAG está relacionado con la neurotransmisión excitatoria, además de ser una fuente de glutamato, aunque su función aun no se encuentra bien establecida.

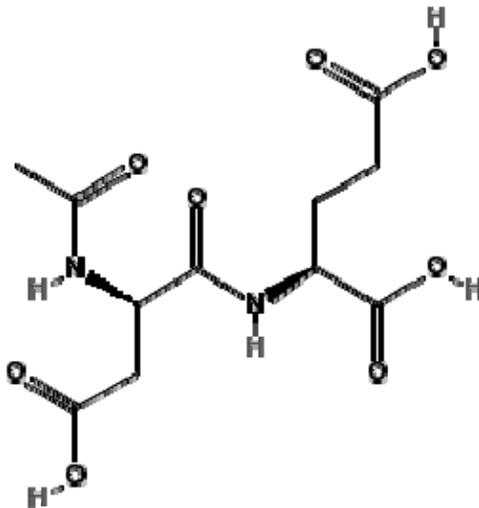


Figura 27. Estructura química del NAAG.

La molécula de NAAG consiste de acetil, aspartil y glutamato. Debido a que estructuralmente el NAAG es muy similar al NAA y al glutamato muchos de los picos de sus resonancias se translanan. Para estudios *in vivo* a intensidades de campo bajas, NAAG es detectado por los protones del acetyl-CH₃ que tienen una frecuencia de resonancia de 2.04 ppm, y que aparecen como un hombro de la resonancia del CH₃ del NAA [Govindaraju, 2000]. Su estructura química se muestra en la figura 27.

La identificación y cuantificación de los distintos metabolitos de interés en la MRS *in vivo* se dificulta debido a que las muestras generalmente son heterogéneas, produciendo señales con superposición de picos, variaciones en los espectros debido a la presencia de macromoléculas complejas sin espectros caracterizados y SNR pequeñas.

Modelo de Combinación Lineal (LCModel)

LCModel es un método con el que se obtienen estimaciones de las concentraciones de los metabolitos en el cerebro con sus incertidumbres.

Este método es completamente automático, no interactivo, independiente del operador.

El programa LCModel utiliza espectros obtenidos *in vitro* como una base para analizar otros espectros medidos *in vivo*, por medio de una combinación lineal de un modelo de espectros de soluciones de metabolitos [Provencher, 2001].

El modelo de combinación de espectros, a diferencia de las resonancias individuales, se utiliza para incorporar al análisis la mayor cantidad de información obtenida.

El conjunto base del modelo *in vitro* necesario para ejecutar LCModel debe ser adquirido con una secuencia idéntica a la que se utilizó para obtener las mediciones *in vivo*. De esta forma, la información obtenida *in vitro*, tal como el corrimiento químico, el FWHM y los patrones de división, se pueden utilizar directamente para el espectro *in vivo*. Además, imperfecciones experimentales como las corrientes inducidas no interfieren en el proceso de ajuste del espectro. El espectro *in vivo* puede ser analizado como una combinación lineal del espectro *in vitro*, que es modificado para cuantificar varios efectos, tal como el ancho de la línea debido a la relajación T_2 , a las inhomogeneidades del campo B_0 , a la línea base y a los efectos de fase [Provencher, 2001].

CAPÍTULO 2

Estudio

Antecedentes

En los últimos años se ha realizado una serie de investigaciones en pacientes con esquizofrenia utilizando MRS ^1H , las variantes han sido múltiples, estas investigaciones han tratado de mostrar los cambios metabólicos que produce esta enfermedad a nivel cerebral.

Entre los resultados obtenidos se han encontrado anomalías en los niveles de metabolitos en los lóbulos temporal y frontal. Los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución del NAA en el lóbulo temporal y frontal, y un incremento de la Cho tanto en lóbulo temporal como en el frontal [Szulc, 2003]. Se ha demostrado también una disminución del NAA en la corteza cerebral y el vérmix lo que en estos pacientes lleva a una disfunción corticocerebral [Ende, 2005].

Además, por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) se ha encontrado una disminución en el flujo sanguíneo de algunas regiones del cerebro en pacientes con esquizofrenia mientras realizaban tareas cognitivas, esta disminución se ha relacionado con alteraciones en la actividad dopaminérgica [Weinberger, 1986].

La dopamina se ha postulado como uno de los neurotransmisores fundamentales en la patogénesis de la esquizofrenia [Grace, 1993], siendo el núcleo caudado la región anatómica por donde atraviesa la mayor cantidad de fibras dopaminérgicas y el cerebelo la región donde existe el menor número de fibras.

Posterior al tratamiento de los pacientes esquizofrénicos con risperidona, se ha encontrado un aumento en las concentraciones del glutamato [Stip, 2005], así como aumento en las funciones de la corteza frontal en aquellos enfermos a los que se les realizó un estudio de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) mientras realizaban una tarea de memorización, este efecto hipotéticamente se debe al bloqueo de los receptores D_2 .

Objetivos

- Cuantificar los diferentes metabolitos que se encuentran en el núcleo caudado y en el cerebelo de pacientes con esquizofrenia así como en sujetos control.
- Comparar las concentraciones obtenidas de los metabolitos de los pacientes con esquizofrenia antes de recibir tratamiento antipsicótico y los sujetos control.
- Comparar las concentraciones obtenidas de los metabolitos de los pacientes con esquizofrenia después de recibir tratamiento con risperidona durante cuatro semanas y los sujetos control.
- Comparar las concentraciones de metabolitos obtenidas de los pacientes con esquizofrenia antes y después del tratamiento farmacológico.

Hipótesis

- Debido a que la dopamina se encuentra relacionada con la fisiopatología de la esquizofrenia y a que el núcleo caudado es la región anatómica por donde pasa el mayor número de fibras dopaminérgicas, las concentraciones de (NAA+NAAG)/Cr en el núcleo caudado presentarán una disminución en los pacientes antes del tratamiento con risperidona en comparación con los sujetos control.
- Las concentraciones de (NAA+NAAG)/Cr en los pacientes esquizofrénicos después de recibir tratamiento con risperidona tenderán a los niveles normales (los que presentan los sujetos control).
- Los espectros del cerebelo tanto en sujetos normales como en los pacientes esquizofrénicos no mostraran ninguna alteración.
- Las concentraciones de Glu/Cr aumentarán en los pacientes esquizofrénicos después de recibir tratamiento con risperidona.

Metodología

En este estudio participaron 9 pacientes con esquizofrenia de los servicios de consulta externa y de hospitalización del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) Manuel Velasco Suárez y 19 individuos sanos (controles).

Se tomaron en consideración los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión de los Pacientes Esquizofrénicos:

1. Diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los criterios de la asociación psiquiátrica americana considerando el Manual de diagnóstico y estadística, cuarta edición (DSM-IV) y corroborado con los esquemas para evaluación clínica en neuropsiquiatría (SCAN)
2. Edad de 18 a 45 años
3. Ambos sexos
4. Duración de la enfermedad \leq 5 años
5. No haber tomado medicamentos antipsicóticos el mes previo al estudio
6. Presencia de signos y síntomas psicóticos agudos definidos por la escala de signos y síntomas positivos y negativos (PANSS)

Criterios de Exclusión de los Pacientes Esquizofrénicos:

1. Diagnóstico distinto al de esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV
2. Antecedente de abuso y/o dependencia a sustancias farmacológicas
3. Antecedente de enfermedad médica o neurológica (diferente de esquizofrenia)
4. Tener implantes metálicos y/o marcapaso que imposibiliten un estudio de MRS

Criterios de Inclusión de los Controles:

1. Edad de 18 a 45 años
2. Ambos sexos

Criterios de Exclusión de los Controles:

1. Cualquier diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV
2. Antecedentes familiares de esquizofrenia
3. Antecedente de abuso y/o dependencia a sustancias farmacológicas
4. Antecedente de enfermedad médica o neurológica
5. Tener implantes metálicos y/o marcapaso que imposibiliten un estudio de MRS

Para realizar el estudio se trabajó con dos grupos:

1. Sujetos control
2. Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia

A los sujetos control se les realizó sólo un estudio de espectroscopia por resonancia magnética.

A los pacientes esquizofrénicos se les realizaron dos estudios de espectroscopia, el primero de ellos antes de recibir tratamiento con risperidona y el segundo espectro se adquirió cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento farmacológico.

Procedimiento

- Antes de iniciar el estudio se informó al paciente y a sus familiares acerca del protocolo, se le explicó el tipo de estudio, haciendo hincapié en que no se trataba de exposición a radiación ionizante, ni se usaría medio de contraste. Los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.
- La misma información se dio a los individuos control.
- Los datos fueron obtenidos en el resonador magnético Signa 3T (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) instalado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, en la Ciudad de México.
- En el resonador las regiones de interés se localizaron en los planos axial, coronal y sagital con la finalidad de obtener una correcta ubicación, sin embargo fue sobre los cortes axiales donde se prescribieron tres espectros:

1. Con vóxel de 4 ml (2x2x1 cm). El vóxel utilizado para la adquisición del espectro se localizó centrado en la cabeza del núcleo caudado, cuidando dentro de lo posible de no tomar señal ventricular, para evitar contaminar la señal con volumen parcial de agua (líquido cefalorraquídeo).
 2. Vóxel de 1ml (1x1x1 cm), tomando en cuenta las consideraciones anteriores de la ubicación del vóxel.
 3. Vóxel de 4 ml (2x2x1 cm), ubicado sobre el cerebelo.
- Los parámetros que se utilizaron para la obtención de los espectros fueron los siguientes:
 - escáner de 3.0 Teslas
 - secuencia PRESS
 - $T_E = 35 \text{ ms}$
 - $T_R = 1500 \text{ ms}$
 - número de repeticiones = 128
 - Los datos obtenidos se procesaron y analizaron utilizando el programa LCModel. Para ello se transfirieron a una estación de trabajo Silicon Graphics Octane que se encuentra en el Instituto de Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla, Querétaro. Para realizar este análisis fue necesario utilizar un conjunto base de metabolitos, creado en LCModel con datos de espectros de 15 metabolitos con características específicas, obtenidos en el mismo equipo en el que se realizó este estudio.
 - Los resultados de las cuantificaciones para los sujetos control y los pacientes con esquizofrenia antes y después del tratamiento con risperidona, obtenidos en LCModel, fueron comparados utilizando la prueba *t* de *Student*, para determinar si existían diferencias significativas entre los grupos.

CAPÍTULO 3

Resultados

En este estudio participaron 28 sujetos, descritos en la tabla 3.

	Sexo		Edad Media (años)			Total
	Masculino	Femenino	Hombres	Mujeres	Hombres y Mujeres	
Sujetos Control	13	6	27±14	25±4	27±14	19
Pacientes Esquizofrénicos	6	3	24±5	25±6	24±6	9
Total	19	9	26±14	25±6	27±14	28

Tabla 3. Sexo y edad media de los sujetos que participaron en el estudio.

Los datos de los tres espectros de cada paciente obtenidos en el escáner se procesaron utilizando el programa LCModel. En la figura 28 se presenta un ejemplo de un resultado típico de LCModel. En él se puede apreciar el espectro original que se obtiene en el equipo de resonancia magnética, la línea roja representa el ajuste que realiza LCModel al hacer la comparación con el conjunto base de metabolitos. En la parte superior se grafica el ruido que contiene la señal y en la parte inferior la línea base, que se toma como referencia para cuantificar las concentraciones de cada metabolito. En el cuadro que se encuentra en la parte superior derecha del espectro podemos observar la forma en que LCModel despliega las concentraciones de los metabolitos, la desviación estándar y su normalización con respecto a la creatina. En la parte inferior derecha se pueden observar algunos de los parámetros utilizados en el procesamiento, como son el conjunto base, la relación señal ruido, así como los directorios accesados para el uso del programa.

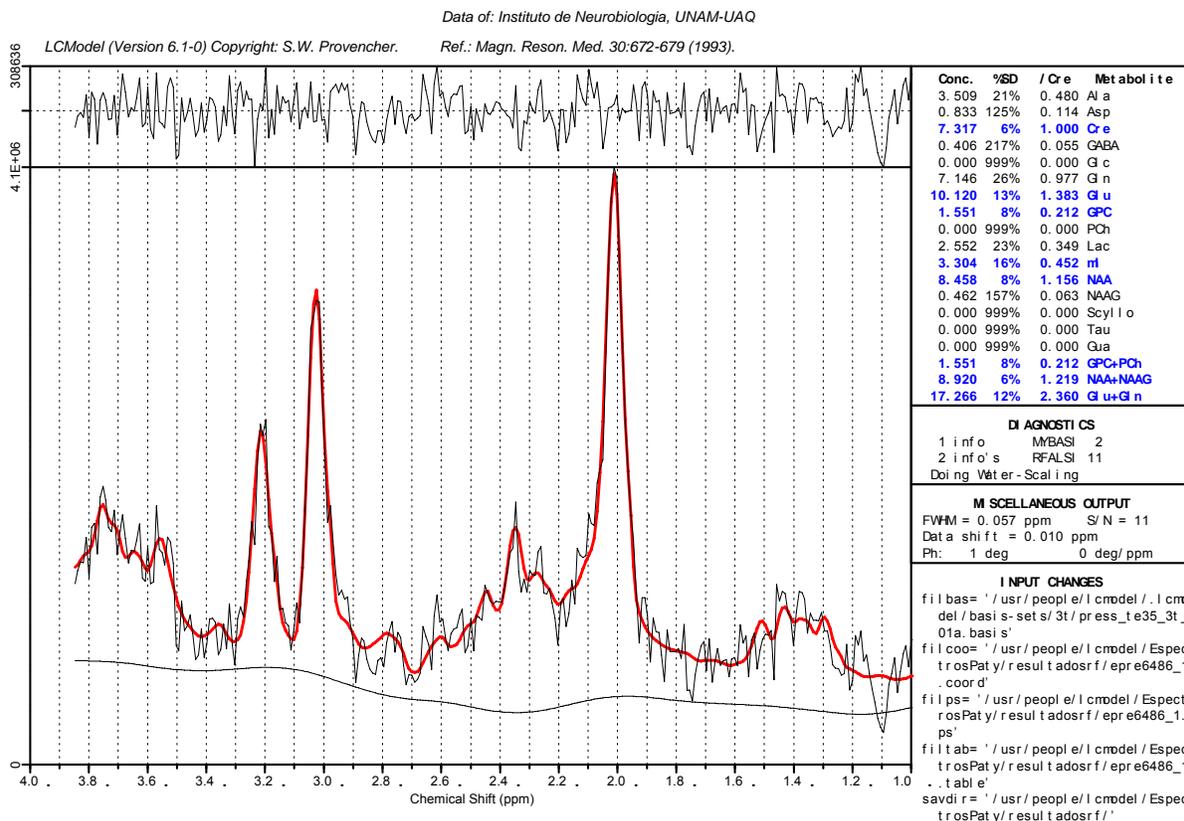


Figura 28. Ejemplo de un resultado típico de LCMoDel, correspondiente al espectro, con vóxel de 4 ml, del núcleo caudado de un paciente esquizofrénico antes de recibir tratamiento con risperidona.

LCMoDel nos da las concentraciones milimolares de los metabolitos con sus desviaciones estándar. Para este estudio sólo se consideraron las concentraciones que tuvieron una desviación estándar menor al 20% [Provencher, 2001].

En las tablas 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se resumen las concentraciones obtenidas de los metabolitos, normalizadas con respecto a creatina. Sólo se presentan los resultados de los espectros adquiridos con un vóxel de 4 ml, ya que la relación señal ruido en los espectros adquiridos con un vóxel de 1 ml en el núcleo caudado fue muy baja y la mayoría de las concentraciones tenía una desviación estándar mayor al 20%.

Los espacios que se muestran en blanco en las tablas, se deben a que en ese sujeto la desviación estándar de la concentración del metabolito era mayor al 20% por lo que no se consideró para el análisis.

Sujetos control							
Sujeto	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
1	1.3599	0.2186	0.4715	0.8709	0.2186	1.0619	2.1494
2	1.0143	0.2696		1.1927	0.2696	1.4566	1.8146
3	1.0717			1.2863	0.2876	1.3650	1.6697
4	1.3591	0.2724	0.4644	1.3257	0.2724	1.4621	1.5910
5	1.2072	0.2170	0.4189	1.2605	0.2170	1.3432	1.5322
6	1.0861	0.2184	0.6534	1.1558	0.2184	1.5519	1.6334
7	1.5157	0.2878	0.5358	1.1831	0.2878	1.4161	2.1526
8	1.6608	0.2370	0.5119	1.1424	0.2370	1.2555	2.1120
9	1.2905	0.1954	0.5749	0.9303	0.1954	1.0292	2.2927
10	1.0738	0.2192	0.5230	0.9987	0.2192	1.1826	1.2738
11	1.0207	0.2349	0.7249	0.7956	0.2349	1.0653	1.9048
12	1.3772	0.2274	0.5612	1.1214	0.2274	1.2768	2.0868
13	1.2323	0.2225	0.4643	1.2156	0.2225	1.3472	2.1125
14	1.3360	0.2247	0.6191	0.9064	0.2247	1.3726	1.7529
15	1.2627	0.2445	0.4901	1.0181	0.2445	1.3824	1.4822
16	1.2736	0.2342	0.3481	1.3251	0.2342	1.3251	1.7225
17	1.3775	0.2263	0.3697	1.0704	0.2263	1.1721	1.8998
18	1.3689	0.2433	0.4455	1.2337	0.2433	1.3425	2.1127
19	1.2142	0.2469	0.3328	1.0624	0.2469	1.3299	2.1609
Promedio	1.269	0.236	0.501	1.110	0.238	1.302	1.866

Tabla 4. Concentración de metabolitos normalizada con relación a Cr en el núcleo caudado de los sujeto control.

Pacientes esquizofrénicos pre-tratamiento							
Sujeto	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
1	1.3414	0.2449	0.4021	1.0755	0.2449	1.1913	1.9723
2	1.1457	0.2382	0.4607	0.8918	0.2382	1.1281	1.9127
3	1.3507	0.0827	0.5361	0.9812	0.2663	1.1629	1.8632
4	1.6273	0.3061	0.3782	1.0091	0.3061	1.1453	2.2852
5	1.3464	0.2405	0.4599	0.8392	0.2405	1.1629	1.8825
6	1.1911	0.2222	0.4005	0.8555	0.2222	1.1210	1.6485
7	1.3831	0.2120	0.4516	1.1559	0.2120	1.2191	2.3597
8	1.2401	0.2404	0.5940	1.0157	0.2404	1.1968	1.8260
9	1.8100	0.2635	0.4677	1.1391	0.2635	1.2722	2.4451
Promedio	1.382	0.228	0.461	0.996	0.248	1.178	2.022

Tabla 5. Concentración de metabolitos normalizada con relación a Cr en el núcleo caudado de los pacientes esquizofrénicos antes de recibir tratamiento con risperidona.

Pacientes esquizofrénicos post-tratamiento							
Sujeto	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
1	1.7101	0.2516	0.4492	1.1442	0.2516	1.2220	2.3057
2	1.5059	0.2380	0.4295	0.8805	0.2380	1.0545	2.5029
3	1.5384	0.2018	0.4564	1.0696	0.2018	1.2829	1.8107
4	1.3892	0.2543	0.5506	1.1411	0.2543	1.1411	1.7152
5	1.4480	0.2420	0.4732		0.2420	1.2780	2.0383
6	1.4330	0.2041	0.3653	0.8966	0.2041	1.0915	2.1408
7	1.2713	0.2275	0.4120	0.9999	0.2275	1.1533	1.8363
8	1.0997	0.2808	0.4970	1.2123	0.2808	1.2365	1.7272
9	1.6342	0.2900	0.6126	1.0481	0.2900	1.1674	2.1675
Promedio	1.448	0.243	0.472	1.049	0.243	1.181	2.027

Tabla 6. Concentración de metabolitos normalizada con relación a Cr en el núcleo caudado de los pacientes esquizofrénicos después de recibir tratamiento con risperidona.

Sujetos control							
Sujeto	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
1	1.1954		0.9198	1.0323	0.3002	1.6153	2.7864
2	1.3338		0.9910	1.3151	0.2464	1.4942	1.3338
3	1.6484			0.9259	0.5864		2.8026
4	0.7189	0.2753	0.7529	0.7370	0.2753	0.8521	1.1824
5	0.9742	0.2933	0.8523	0.7875	0.2933	1.0038	2.3793
6	0.9637	0.2599	0.8131	0.7061	0.2599	1.2900	1.6712
7	0.9910	0.2500	0.6152	0.6663	0.2500	0.8466	1.2806
8	1.0476	0.2765	0.7483	0.7285	0.2765	0.7991	1.1928
9	1.0512	0.2369	0.7217	0.7137	0.2369	0.9390	1.7769
10	1.1094	0.2548	0.5192	0.5840	0.2548	0.9360	
11	1.4135	0.2712	0.5242	1.2270	0.2712	1.3020	2.4351
12	1.5942	0.2586	0.7157	0.8095	0.2586	0.9964	1.6544
13		0.1999	0.6690	0.6403	0.1999	0.9341	1.9357
14	0.8516		0.6508	0.7120	0.2654	0.9250	1.4432
15	1.2634	0.2473	1.0546	0.8300	0.2473	1.0542	1.5336
16	1.1741	0.2795	0.6727	0.4801	0.2795	1.2271	1.2338
17	1.1456		0.6026	0.7440	0.2489	0.8340	1.8841
18	1.1625	0.2893	0.9659	0.8344	0.2893	1.2616	1.5420
19	1.2553		0.5999	0.6402	0.2629	0.6850	
Promedio	1.161	0.179	0.705	0.795	0.279	1.000	1.583

Tabla 7. Concentración de metabolitos normalizada con relación a Cr en el cerebelo de los sujetos control.

Pacientes esquizofrénicos pre-tratamiento							
Sujeto	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
1	1.3960	0.2608		0.6539	0.2608	0.6539	2.1389
2	1.0987	0.2688	0.9622	0.9007	0.2688	1.2319	
3	0.9543	0.2516	0.7875	0.5289	0.2516	0.9198	1.4228
4	0.9832	0.2206	0.6670		0.2206	1.2311	1.6365
5	1.1146	0.2800	0.4864	0.8364	0.2800	1.0640	1.8475
6	1.0211	0.2479	0.5778	0.6196	0.2479	0.8804	1.1252
7	0.9271	0.2332	0.7412	0.6641	0.2332	0.8643	1.6236
8	1.0652	0.2250	0.7804	0.6016	0.2250	0.8322	1.3290
9	1.0070	0.2601	0.4275	0.7764	0.2601	1.0338	1.4222
Promedio	1.063	0.250	0.603	0.620	0.250	0.968	1.394

Tabla 8. Concentración de metabolitos normalizada con relación a Cr en el cerebelo de los pacientes esquizofrénicos antes de recibir tratamiento con risperidona.

Pacientes esquizofrénicos post-tratamiento							
Sujeto	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
1	1.1499	0.3510	0.8671	1.0209	0.3510	1.5742	1.6977
2		0.2874	0.9731	1.2422	0.2874	1.4768	2.7297
3	1.1158	0.2214	0.6478	0.8039	0.2214	1.1347	1.6450
4	1.1448	0.2473	0.6810	0.6461	0.2473	1.0007	1.2398
5	1.2422	0.2769	0.6410	0.8812	0.2769	1.1168	1.8103
6	1.3745	0.2033	0.8567	1.0445	0.2033	1.1030	2.0806
7	1.1267	0.2261	0.6247	0.1278	0.2261	0.7027	1.1267
8	1.5507	0.3156	0.6042	0.8727	0.3156	1.1030	2.3014
9	0.9327	0.2127	0.6112	0.4777	0.2127	0.9518	0.9327
Promedio	1.205	0.260	0.723	0.791	0.260	1.129	1.729

Tabla 9. Concentración de metabolitos normalizada con relación a Cr en el cerebelo de los pacientes esquizofrénicos después de recibir tratamiento con risperidona.

En las figuras 29 y 30 se grafican las concentraciones de cada metabolito, normalizadas con respecto a Cr, en el núcleo caudado de los tres grupos experimentales. Las barras denotan un intervalo de confianza del 95%.

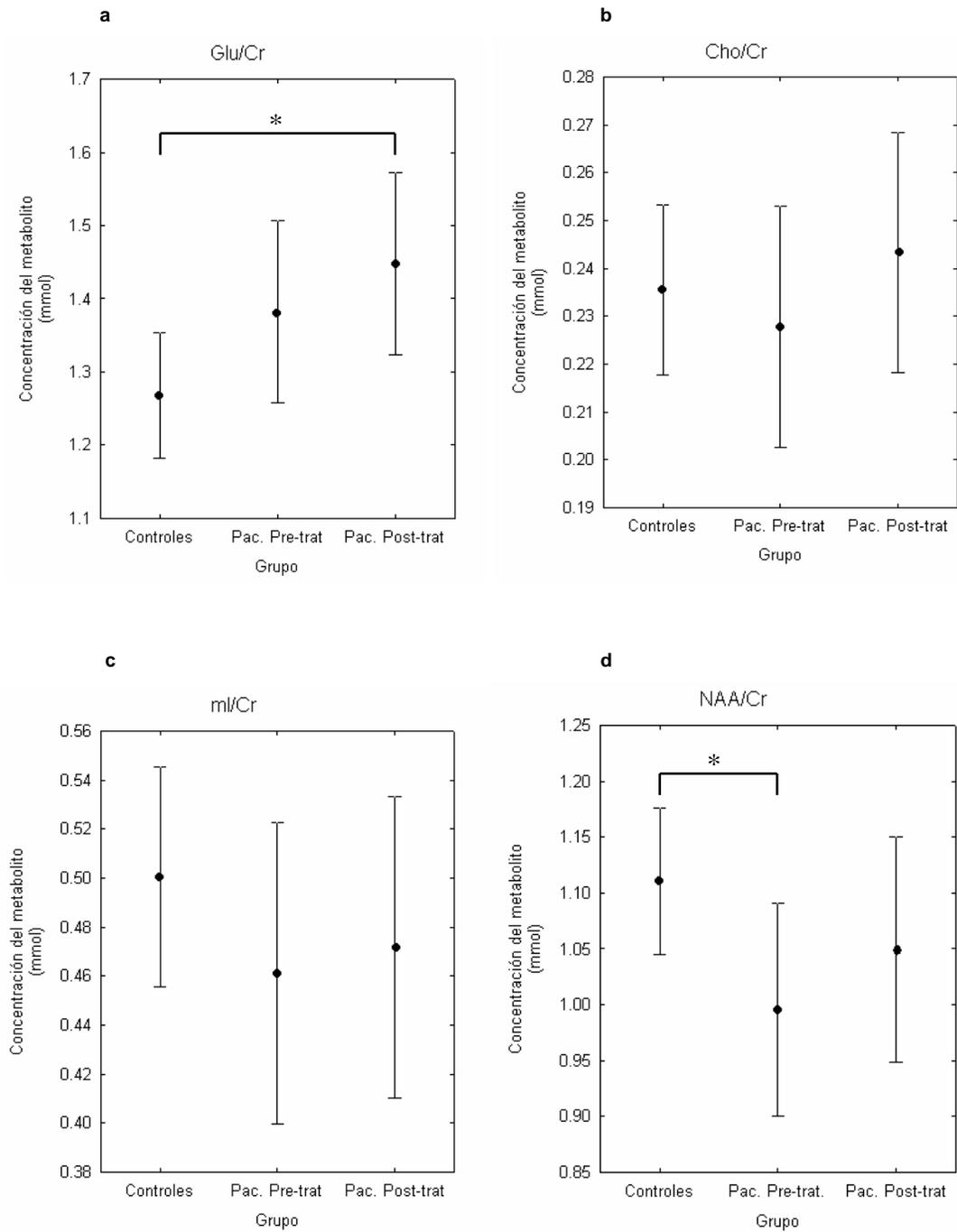


Figura 29. Gráfica de las concentraciones de a) Glu/Cr, b) Cho/Cr, c) ml/Cr y d) NAA/Cr en el núcleo caudado de los tres grupos de sujetos en los que se obtuvieron los espectros.

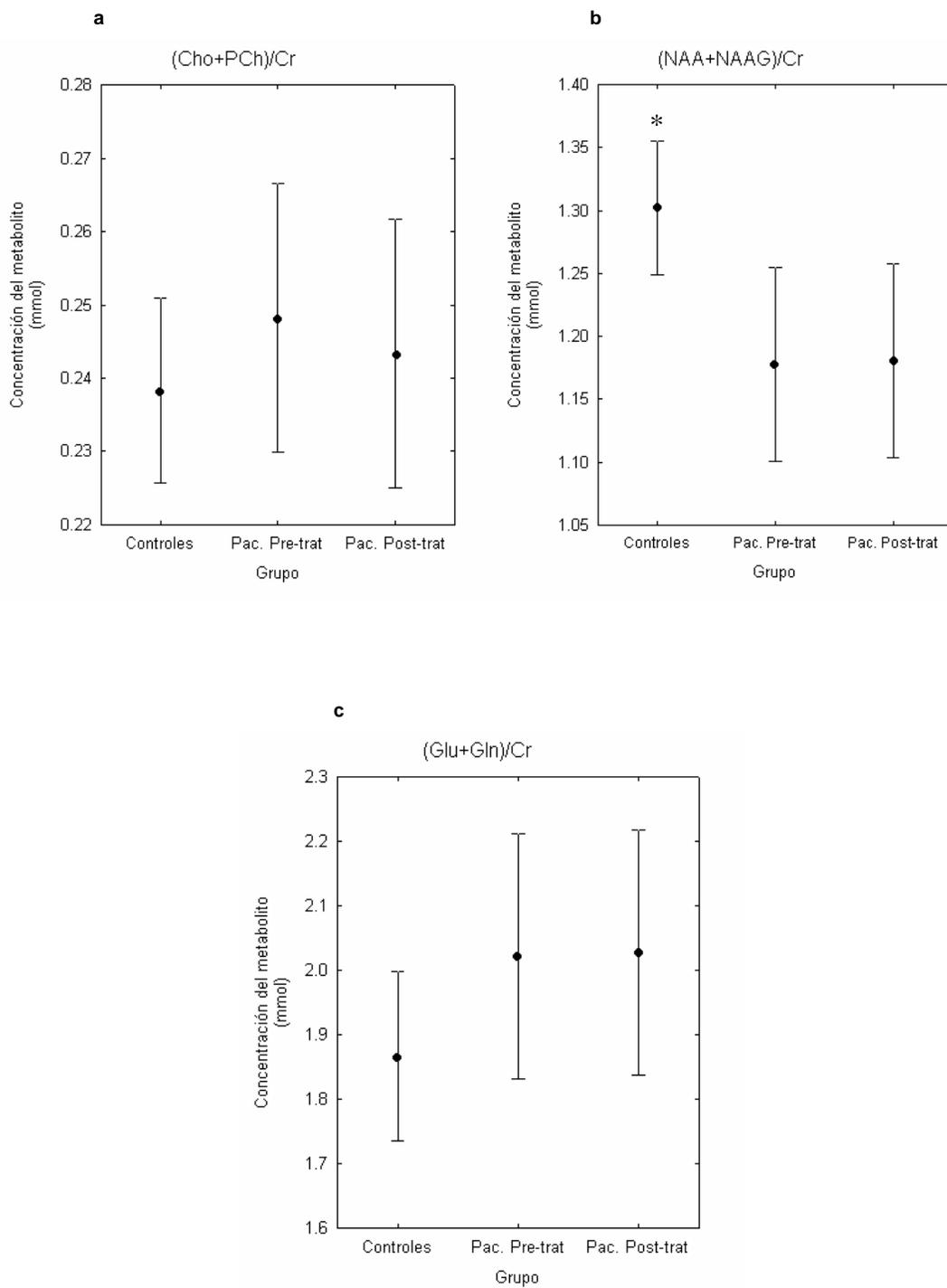


Figura 30. Gráfica de las concentraciones a) (Cho+PCh)/Cr, b) (NAA+NAAG)/Cr y c) (Glu+Gln)/Cr en el núcleo caudado de los tres grupos de sujetos en los que se obtuvieron los espectros.

En las figuras 31 y 32 se grafican las concentraciones de cada metabolito en el cerebelo, normalizadas con respecto a Cr.

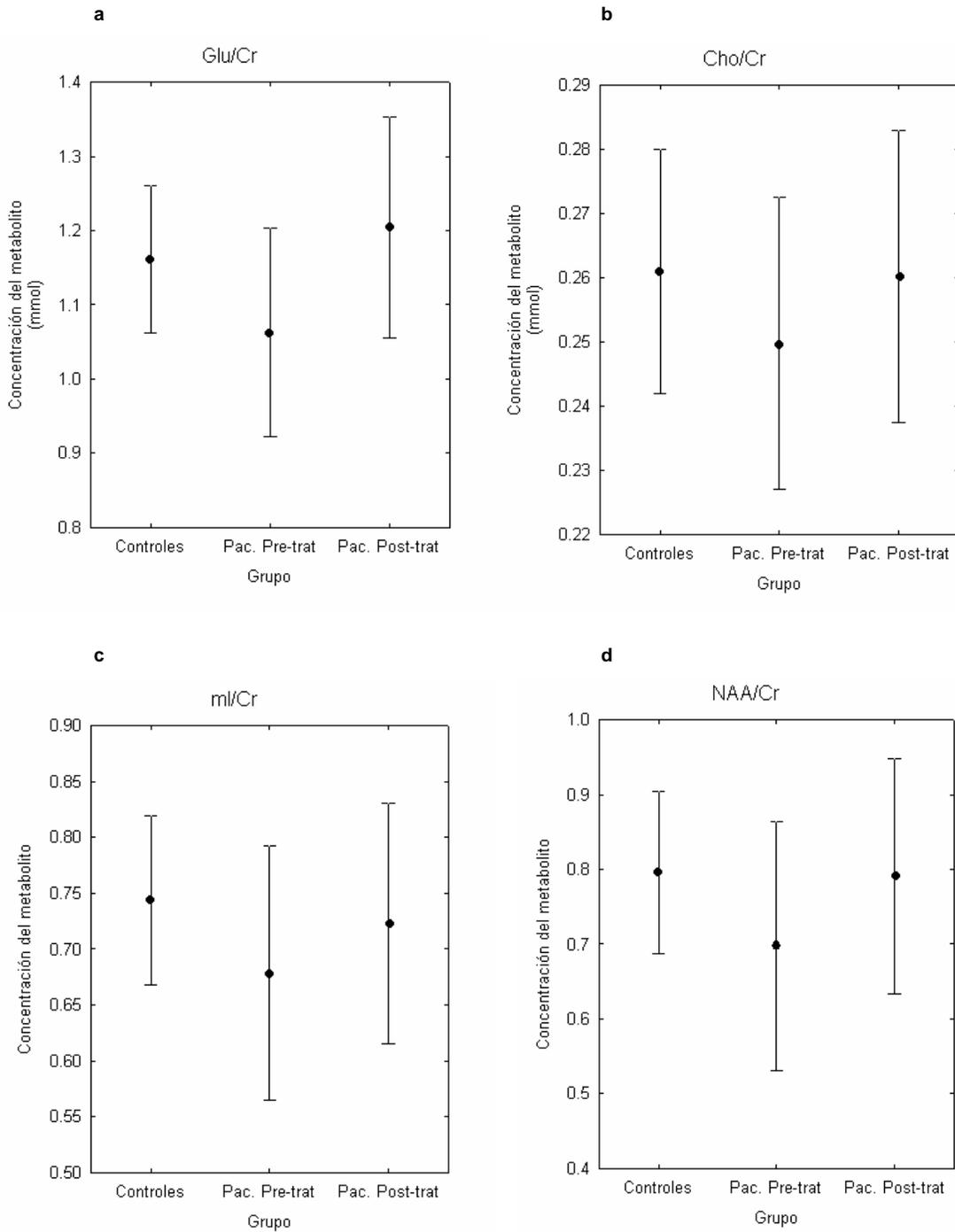


Figura 32. Gráfica de las concentraciones de a) Glu/Cr, b) Cho/Cr, c) ml/Cr y d) NAA/Cr en el cerebelo de los tres grupos en los que se obtuvieron los espectros.

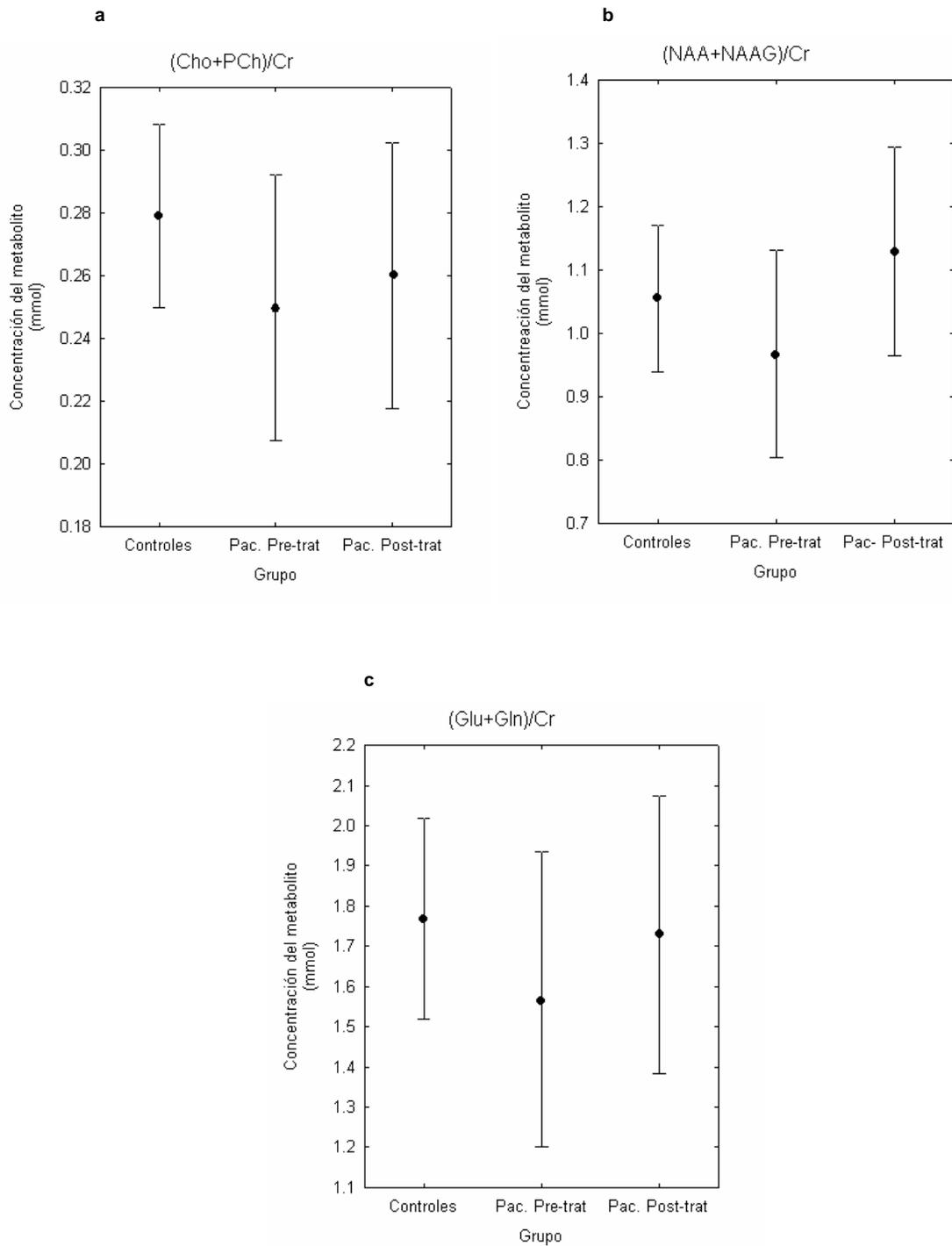


Figura 36. Gráfica de las concentraciones de a) (Cho+PCh)/Cr, b) (NAA+NNAG)/Cr y c)(Glu+Gln)/Cr en el cerebelo de los tres grupos en los que se obtuvieron los espectros.

Para probar si existen diferencias significativas entre los grupos, realizamos una prueba *t de Student* utilizando los metabolitos normalizados con relación a creatina, para ello tomamos una probabilidad de error del 5% ($p=0.05$). Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 10 y 11.

Núcleo Caudado

	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
Control vs Pre-tratamiento	0.070	0.316	0.163	0.032	0.176	0.009	0.093
Control vs Post-tratamiento	0.009	0.229	0.239	0.166	0.322	0.013	0.086
Pre-tratamiento vs Post-tratamiento	0.214	0.175	0.373	0.220	0.341	0.456	0.485

Tabla 10. Probabilidades de error tipo I de la prueba *t de Student* para probar diferencias entre las concentraciones de los metabolitos en los espectros obtenidos en el núcleo caudado de los sujetos control, los pacientes pre-tratamiento y los pacientes post-tratamiento.

Cerebelo

	Glu/Cr	Cho/Cr	ml/Cr	NAA/Cr	(Cho+PCh)/Cr	(NAA+NAAG)/Cr	(Glu+Gln)/Cr
Control vs Pre-tratamiento	0.134	0.139	0.180	0.115	0.140	0.186	0.170
Control vs Post-tratamiento	0.325	0.481	0.371	0.482	0.257	0.243	0.432
Pre-tratamiento vs Post-tratamiento	0.056	0.283	0.335	0.200	0.283	0.097	0.438

Tabla 11. Probabilidades de error tipo I de la prueba *t de Student* para probar diferencias entre las concentraciones de los metabolitos en los espectros obtenidos en el cerebelo de los sujetos control, los pacientes pre-tratamiento y los pacientes post-tratamiento.

De los resultados obtenidos en las tablas 10 y 11, podemos observar que en el núcleo caudado existen diferencias significativas en las concentraciones de Glu/Cr, NAA/Cr y (NAA+NAAG)/Cr.

Las concentraciones de Glu/Cr se encuentran aumentadas en los pacientes esquizofrénicos después de recibir tratamiento con risperidona en comparación con los sujetos control.

Se observa una disminución en las concentraciones de NAA/Cr en los pacientes esquizofrénicos antes de recibir tratamiento en relación a los sujetos control. Además las concentraciones de (NAA+NAAG)/Cr son menores en los pacientes esquizofrénicos, tanto antes como después de recibir tratamiento farmacológico, en comparación con los sujetos control.

En el cerebelo no existen diferencias significativas entre los tres grupos estudiados.

CAPÍTULO 4

Conclusiones

La esquizofrenia se ha postulado como una enfermedad neuropsiquiátrica en la que se presentan cambios estructurales y metabólicos. En este estudio, en el que se midieron las concentraciones de diferentes metabolitos en pacientes esquizofrénicos y se compararon con las concentraciones obtenidas en sujetos control en el núcleo caudado y cerebelo, se observó una disminución en las concentraciones de NAA/Cr y (NAA+NAAG)/Cr en el núcleo caudado de los pacientes antes de recibir tratamiento con risperidona. El aminoácido n-acetilaspártato se encuentra presente en el interior del cuerpo y axón de las neuronas por lo que su disminución se relaciona con daño axonal o con muerte neuronal. El n-acetilaspártilglutamato está relacionado con la neurotransmisión excitatoria. La disminución de estos metabolitos en los sujetos esquizofrénicos, en comparación con los sujetos control, nos indica un daño neuronal a nivel del núcleo caudado.

Después de la administración de risperidona, medicamento antipsicótico que bloquea los receptores dopaminérgicos D₂, se continuó observando un decremento en las concentraciones de (NAA+NAAG)/Cr en el núcleo caudado de los pacientes esquizofrénicos en comparación con los sujetos control. Ya que la risperidona actúa a nivel de los receptores D₂ y por ser el núcleo caudado el sitio donde pasa el mayor número de fibras dopaminérgicas, se esperaba que después de cuatro semanas de tratamiento, además de mejoría en el cuadro clínico, las concentraciones de (NAA+NAAG)/Cr regresaran a las cifras normales (las que presentaron los sujetos control). Esta permanencia del decremento de la concentración de este metabolito después del tratamiento puede deberse a que no sólo exista daño axonal, sino que también se esté presentando muerte neuronal haciendo que el daño a las neuronas sea irreversible, o bien a que el tiempo de administración del fármaco sea muy corto para poder evaluar la acción de éste a nivel metabólico.

Estas diferencias en las concentraciones de (NAA+NAAG)/Cr sólo son significativas entre los sujetos control y los pacientes pre-tratamiento y entre los sujetos control y los pacientes post-tratamiento, no encontrándose ningún cambio significativo entre los pacientes antes y después de recibir el tratamiento farmacológico. El que no se observe una diferencia significativa entre los pacientes pre y post-tratamiento puede deberse a que el fármaco detenga los cambios metabólicos evitando que continúe el daño o la muerte neuronal, o bien a que haya sido muy corto el tiempo de tratamiento para evaluar a través de los metabolitos una degeneración neuronal o una recuperación neuronal.

Otro cambio significativo en las concentraciones de los metabolitos en el núcleo caudado, es un aumento de Glu/Cr que presentan los pacientes post-tratamiento en comparación con los sujetos control. Este incremento se debe principalmente al efecto que tienen la risperidona y otros fármacos antipsicóticos sobre el sistema glutamatérgico, así como a la interacción que existe entre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico.

En el cerebelo, tanto de los pacientes pre-tratamiento como de los post-tratamiento no existe ninguna diferencia significativa en comparación con los sujetos control.

Con la finalidad de evaluar el efecto de la risperidona a nivel metabólico, como trabajo a futuro sería conveniente realizar una comparación de las concentraciones de los metabolitos entre sujetos control y un grupo de pacientes esquizofrénicos a quienes se les administre este fármaco por un mayor periodo de tiempo.

APÉNDICE

A

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un estado mental, notable por la alteración de la percepción de la realidad, comportamiento trastornado y perturbaciones del pensamiento. La esquizofrenia puede darse como enfermedad única o pertenecer a un grupo heterogéneo de estados de enfermedad derivados de una combinación de factores biológicos, genéticos, psicológicos, ambientales y de desarrollo.

Epidemiología

La prevalencia de la esquizofrenia es alta, representando el 1% de la población mundial, con una incidencia de 2 a 4 por cada 10,000 habitantes. Actualmente la Organización Mundial de la Salud ha clasificado a la esquizofrenia como un problema de salud pública, representando la novena causa de discapacidad en el mundo [Desjarlais, 1995].

Esta enfermedad suele iniciarse en la segunda o tercera década de la vida. Afecta por igual a hombres y mujeres, pero los síntomas aparecen entre los 15 y 25 años en los hombres y entre los 25 y los 30 años en las mujeres en quienes la enfermedad presenta un curso menos maligno, se ha postulado que este inicio más tardío en las mujeres se debe a los efectos que los estrógenos ejercen en la reducción a la sensibilidad de los receptores D₂ en el sistema nervioso central. El inicio después de los 30 años es poco común y muy raro después de los 40 años [Elkin, 2000].

En cuanto a la prevalencia e incidencia por países o culturas no se ha encontrado ninguna diferencia en la enfermedad aún entre países desarrollados y aquellos en vía de desarrollo.

Diagnóstico

Los dos sistemas más utilizados para el diagnóstico de la esquizofrenia son el ICD-10 y el DSM-IV.

Ambos sistemas definen objetivamente y de una forma muy similar los síntomas y características de la enfermedad. Las principales diferencias entre estos métodos son dos, la primera es que en el DSM-IV se incluye la disfunción social y ocupacional, mientras el ICD-10 no la incluye y la segunda es la descripción de la duración de la enfermedad, que en el DSM-IV es de seis meses mientras que en el ICD-10 sólo es de un mes.

Existe también una escala que ayuda a evaluar los síntomas positivos y negativos, llamada PANSS. La PANSS fue diseñada con el propósito de mejorar algunos aspectos de otras escalas como son la evaluación de la de la severidad de los síntomas, la falta de equilibrio de los reactivos para evaluar los síntomas positivos y negativos, la falta de sensibilidad para evaluar los cambios producidos por el tratamiento farmacológico, la falta de medición de la psicopatología general y su influencia en la gravedad de los síntomas positivos y negativos [Kay, 1987].

Descripción Clínica

La esquizofrenia se caracteriza por tres tipos de síntomas:

- síntomas psicóticos
- síntomas negativos
- déficit cognitivo

Los síntomas psicóticos también conocidos como síntomas positivos, se relacionan con una pérdida del contacto con la realidad, incluyen pensamientos falsos (delirios), experiencias perceptuales que no son compartidas por los demás (alucinaciones) o conductas extrañas. Existen diversos tipos de alucinaciones como las auditivas, visuales, olfatorias, del gusto o táctiles. Los delirios más frecuentes son los de persecución, control del pensamiento, grandiosidad y somáticos [Liddle, 1987].

Los síntomas negativos son estados de déficit en los que los procesos emocionales y conductuales básicos se encuentran disminuidos o ausentes. Estos incluyen falta de expresión facial, tono de voz sin inflexiones, anhedonia, apatía y alogia (disminución en la cantidad o contenido del lenguaje). Estos síntomas permanecen por más tiempo y tienden a fluctuar menos que los síntomas positivos, además de estar fuertemente asociados con un funcionamiento psicosocial pobre [Elkin, 2000].

El déficit cognitivo en esquizofrenia incluye problemas por falta de atención y concentración, así como dificultad en el aprendizaje, memoria y en la ejecución de algunas funciones tales como resolver problemas cotidianos, planificar, organizar o pensar críticamente. El daño cognitivo puede llegar a ser tan incapacitante que el paciente requiera de ayuda para realizar sus actividades diarias.

Además de los síntomas positivos, negativos y del déficit cognoscitivo en estos pacientes se incrementa el riesgo de presentar problemas de alcoholismo, drogadicción, enfermedades infecciosas (SIDA, hepatitis C, etc.) o emociones negativas tales como ansiedad y depresión. El resultado de la exposición a estos riesgos es un incremento en la mortalidad de estos pacientes debido a suicidio, accidentes y a complicaciones por las patologías adquiridas [Inskip, 1998].

Etiología

Existen factores genéticos y ambientales que influyen en la etiología de la enfermedad.

Genéticos. La presencia de esquizofrenia es mayor en los familiares de los pacientes que en la población general, este riesgo se incrementa en un 50% cuando ambos padres son esquizofrénicos y en un 60 a 84% cuando un gemelo monocigoto está afectado. A la fecha se han encontrado que son siete los genes asociados a la esquizofrenia [McGuffin, 1995].

Ambientales. Existen riesgos ambientales incluyendo factores biológicos y psicológicos. El riesgo de desarrollar esquizofrenia se incrementa por eventos

prenatales y perinatales, entre los cuales se incluye que la madre haya contraído el virus de la influenza o de la rubéola durante el embarazo, una malnutrición, diabetes mellitas o tabaquismo durante el periodo de gestación. También algunas complicaciones obstétricas tales como hipoxia durante el parto pueden aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia [Thaker, 2001].

Algunos factores sociodemográficos también se han asociado con el riesgo de presentar esquizofrenia. El bajo nivel socioeconómico de una parte de la población se ha ligado a altas tasas de esquizofrenia, además los individuos nacidos en áreas urbanas son más propensos a desarrollar esquizofrenia que aquellos nacidos en áreas rurales, esto puede deberse al estrés debido al medio ambiente en el que se desenvuelven.

Fisiopatología disminución de los axones neuronales

Los hallazgos neurológicos más comunes en esquizofrenia son el aumento del tamaño del sistema ventricular, específicamente del tercer ventrículo y el ventrículo lateral, y disminución del volumen en varias zonas del cerebro tales como los lóbulos frontales, la amígdala, los hipocampos, el tálamo, la parte medial de los lóbulos temporales y el cíngulo. Estos cambios estructurales aparecen aún antes de presentarse los síntomas de la enfermedad [Wright, 2000].

Por medio de PET se ha encontrado una disminución en el flujo sanguíneo de la región frontal, tálamo y cerebelo de los pacientes con esquizofrenia mientras realizan tareas de memoria y aprendizaje. Esta disminución en la irrigación sanguínea durante tareas cognitivas se ha relacionado con alteraciones en la actividad dopaminérgica [Weinberger, 1986].

La dopamina se ha postulado como uno de los neurotransmisores fundamentales en la patogénesis de la esquizofrenia [Grace, 1993]. Varias líneas de evidencia circunstancial sugieren que hay una actividad dopaminérgica excesiva de fondo en la esquizofrenia:

1. la mayor parte de los antipsicóticos bloquean de modo importante a los receptores D₂ posinápticos en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en el sistema mesolímbico-frontal,
2. los fármacos que elevan la actividad dopaminérgica, agravan la esquizofrenia o la producen *de novo* en algunos pacientes,
3. se ha encontrado *post-mortem*, que la densidad de receptores D₂ de dopamina está aumentada en los encéfalos de los pacientes esquizofrénicos que no son tratados con antipsicóticos,
4. por medio de PET se ha mostrado un incremento en la densidad de receptores de dopamina en esquizofrénicos, tratados como no tratados, cuando se compara con estudios realizados en personas no esquizofrénicas y
5. se ha observado que el tratamiento exitoso de los pacientes con esquizofrenia cambia la cantidad de ácido homovainílico (HVA), un metabolito de la dopamina que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo, en el plasma y en la orina [Katzung, 1999].

Inicio y Curso de la Enfermedad

Esta enfermedad generalmente tiene un inicio gradual e insidioso que dura alrededor de 5 años, iniciando con depresión y con presencia de síntomas negativos, seguidos al poco tiempo por daño cognoscitivo, después de algunos años se presentan los síntomas positivos que tienden a volverse episódicos siendo cada vez más severos y requiriendo la hospitalización del paciente [Hafner, 2003].

Tratamiento

El tratamiento de la esquizofrenia se divide en dos: farmacológico y psicológico.

Farmacológico. Los fármacos antipsicóticos son los medicamentos de primera elección en esta enfermedad, ya que reducen los síntomas positivos y previenen las recaídas de la enfermedad, sin embargo tienen poco efecto sobre

los síntomas negativos y sobre el daño cognitivo. Estos fármacos pueden tener efectos secundarios tales como parkinsonismo y síntomas extrapiramidales [Kane, 1993].

Entre los antipsicóticos más utilizados se encuentran el clonazepan, risperidona, haloperidol, flufenacina, y clorpromacina. El tratamiento farmacológico se complementa con medicamentos antidepresivos, estabilizadores emocionales (litio, ácido valproico, carbamacepina) y benzodiacepinas.

Psicológico. Se utiliza para ayudar al paciente y a la familia a tener una mejor calidad de vida, tratando de que el enfermo sea autosuficiente y que mejore sus relaciones interpersonales. Algunas actividades de este tratamiento incluyen: educación psicológica a los familiares, empleos supervisados, entrenamiento de las habilidades sociales en grupos de apoyo, terapia para mejorar las tareas cognitivas, conscientización de la enfermedad incluyendo terapia para evitar o disminuir el uso de drogas y alcohol [Kane, 1993].

B

Risperidona

La Risperidona es un agente antipsicótico derivado de los bencisoxazólicos con una buena efectividad para tratar a los pacientes con esquizofrenia, es un antagonista monoaminérgico selectivo, posee una gran afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y serotoninérgicos 5-HT₂, bloqueándolos. La dosis efectiva para el episodio agudo varía entre los 3 a 6 mg por día en pacientes mexicanos [Apiquian, 2003].

Farmacocinética

Su biodisponibilidad es del 75%, se absorbe completamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 ó 2 horas después de administrado.

El tiempo para que aparezca la acción es de 1-3 horas y la duración de la misma es de 24 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 80-90%. Es metabolizada en 30-70% en el hígado mediante el citocromo P-450 IID6 dando lugar a un metabolito (9-hidroxi-risperidona) de igual potencia que la risperidona. La risperidona y la 9-hidroxi-risperidona forman la fracción antipsicótica activa. Es eliminada mayoritariamente en la orina en un 40% en forma de fracción activa. Después de la administración oral la risperidona se elimina con una vida media de aproximadamente 3 horas. La vida media de eliminación de 9-hidroxi-risperidone y de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas [Katzung, 1999].

Efectos Secundarios

La risperidona es generalmente bien tolerada, sin embargo existen algunos efectos secundarios que pueden presentarse en los pacientes:

Comunes: insomnio, agitación, ansiedad y cefaleas.

Poco comunes: somnolencia, fatiga, mareos, falta de concentración, constipación, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, visión borrosa, priapismo, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, incontinencia urinaria, rinitis, eritema y otras reacciones alérgicas.

La risperidona posee menor propensión a inducir síntomas extrapiramidales que los neurolépticos clásicos. Sin embargo, en algunos casos pueden producirse los siguientes síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, salivación excesiva, bradiquinesia y distonía aguda. Estos son generalmente leves y reversibles con la reducción de la dosis y/o la administración de una medicación antiparkinsoniana, si fuera necesario.

C

Anatomía del Cerebelo

El cerebelo es la porción más voluminosa del cerebro posterior y constituye la parte del encéfalo situada en la región posterior de la base del cráneo por detrás del bulbo, de la protuberancia y de los pedúnculos cerebelosos superiores. Está colocado por debajo de los lóbulos occipitales, de los que se halla separado por la tienda del cerebelo. Tiene forma aproximadamente de ovoide, aplanado de arriba abajo. Considerado en su conjunto, está formado por dos masas voluminosas llamadas hemisferios cerebelosos, unidos por un saliente anteroposterior y medio segmentado en sentido transversal, que es el *vermis*. El cerebelo mide 9 cm en su diámetro transversal, 6 cm en su diámetro anteroposterior y 5 cm de altura. De consistencia menor que la del cerebro, pesa 140 gramos, siendo su peso relativamente mayor en la mujer que en el hombre.

El cerebelo está constituido por sustancia gris y blanca. La sustancia gris comprende una pequeña parte central, los llamados núcleos grises centrales y otra parte mucho más extensa pero superficial. La sustancia blanca ocupa toda la porción central del cerebelo y está cubierta por la capa cortical, rodea los núcleos grises centrales y emite prolongaciones y ramificaciones que penetran en el espesor de los lóbulos, adoptando una disposición arborescente, por lo que recibe el nombre de árbol de la vida. El cerebelo es la región anatómica por donde pasa el menor número de fibras dopaminérgicas.

Entre las funciones del cerebelo se encuentran recibir los impulsos propioceptivos del organismo, suavizar, coordinar, planificar y programar los movimientos, controlar los músculos dístales de las extremidades, además de ocuparse del equilibrio y de los cambios inducidos por el aprendizaje [Quiroz, 1977].

En la figura 33a se muestra el cerebelo en un corte axial realizado por resonancia magnética.

D

Anatomía del Núcleo Caudado

Se encuentra fuera del tálamo óptico, al que rodea junto con la cápsula interna, tiene la forma de una curva cóncava hacia delante, de tal manera que sus dos extremidades quedan casi al mismo nivel. Se distinguen en él tres regiones: cabeza, cuerpo y cola.

El núcleo caudado es el sitio en donde se encuentra el mayor número de fibras dopaminérgicas, éstas se proyectan desde la sustancia negra hacia el núcleo caudado y tienen interconexión con todas las partes de la corteza cerebral [Quiroz, 1977].

Esta estructura anatómica participa en ciertos procesos cognitivos, cuya alteración se ha relacionado con la esquizofrenia, así como con la coordinación de ciertos movimientos voluntarios [Ganong, 1995].

En la figura 33b se muestra el núcleo caudado en un corte axial realizado por resonancia magnética.

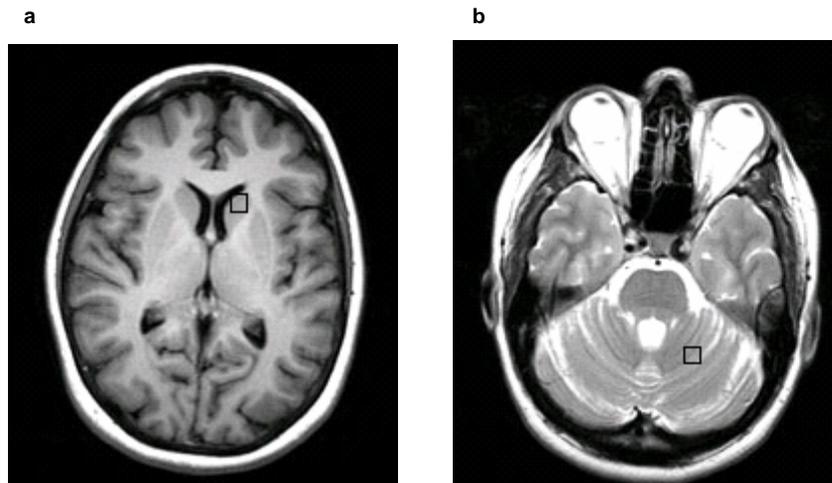


Figura 33. Estudio de resonancia magnética en un corte axial de:
a) núcleo caudado y b) cerebelo.

E

Abreviaturas

Abreviatura	Definición en Inglés	Definición en Castellano
CHESS	<i>Chemical Shift Selective</i>	Corrimiento químico selectivo
Cho	<i>Choline</i>	Colina
Cr	<i>Creatine</i>	Creatina
CSI	<i>Chemical Shift Imaging</i>	Imagen por corrimiento químico
DRESS	<i>Depth Resolved Surface Spectroscopy</i>	Espectroscopia superficial con re-solución de profundidad
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition</i>	Manual de diagnóstico y estadística, cuarta edición
Emf	<i>Electromotive force</i>	Fuerza electromotriz
FID	<i>Free Induction Decay</i>	Decaimiento por inducción libre
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Image</i>	Imagen por resonancia magnética funcional
FT	<i>Fourier Transform</i>	Transformada de Fourier
FWHM	<i>Full Width at Half-Maximum</i>	Ancho del pico a la mitad de la máxima altura
GPMF	<i>Gradients of Pressed Magnetic Field</i>	Gradientes de campo magnético pulsado
Gln	<i>Glutamine</i>	Glutamina
Glu	<i>Glutamate</i>	Glutamato
ICD-10	<i>Tenth Revision of the International Classification of Disease</i>	Décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades
ISIS	<i>Image Selected in vivo Spectroscopy</i>	Espectroscopia in vivo en imagen seleccionada
Lac	<i>Lactate</i>	Lactato

Abreviatura	Definición en Inglés	Definición en Castellano
LCModel	<i>Linear Combination Model</i>	Modelo de combinación lineal
ml	<i>Mioinositol</i>	Mioinositol
MR	<i>Magnetic Resonance</i>	Resonancia magnética
MRS	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>	Espectroscopia por resonancia magnética
NAA	<i>N-acetylaspartate</i>	N-acetilaspártato
NAAG	<i>N-acetylasparticglutamate</i>	N-acetilaspártilglutamato
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	Resonancia magnética nuclear
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>	Escala de signos y síntomas positivos y negativos
PCr	<i>Phosphocreatine</i>	Fosfocreatina
PET	<i>Positron Emisión Tomography</i>	Tomografía por Emisión de Positrones
PRESS	<i>Point Resolved Spectroscopy</i>	Espectroscopia con resolución puntual
RF	<i>Radiofrequency</i>	Radiofrecuencia
SCAN	<i>Schedules for Clinical Evaluation in Neuropsychiatry</i>	Esquemas para evaluación clínica en neuropsiquiatría
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio</i>	Relación señal ruido
STEAM	<i>Stimulated Echo Acquisition Model</i>	Modelo de adquisición por eco estimulado
T_1	<i>Longitudinal relaxation time</i>	Tiempo de relajación longitudinal
T_2	<i>Transverse relaxation time</i>	Tiempo de relajación transversal
T_2^*	<i>Effective transverse relaxation time</i>	Tiempo de relajación transversal efectivo
T_E	<i>Echo time</i>	Tiempo de eco
T_R	<i>Repetition time</i>	Tiempo de repetición

Bibliografía

- Apiquián R, Fresan A, Herrera K, Ulloa RE, Loyzaga C, de la Fuente-Sandoval C, Gutierrez D, Nicolini H. Minimum effective doses of haloperidol for the treatment of first psychotic episode: a comparative study with risperidone and olanzapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 403-408.
- Bloch F. Nuclear Induction. *Phys Rev* 1946; 70: 460-474.
- Brown M, Semelka R. Spectral Analysis and Postprocessing. MRI: Basic Principles and Application. North Carolina; Wiley-Liss, 2003.
- De Graaf RA. In vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques, Utrecht University, The Netherlands; Wiley. 1998.
- Desjarlais R. World Mental Health. Problems and Priorities in Low-income Countries. Oxford University Press; Oxford Science Publications, 1995.
- Elkin G. Psiquiatría Clínica, 2ª edición, University of California, San Francisco; Mc Graw Hill, 2000.
- Elster A, Burdette J. Questions & Answers in Magnetic Resonance Imaging. Winston-Salem, North Carolina; Mosby, 2001.
- Ende G, Hubrich P, et. al. Further Evidence for Altered Cerebellar Neuronal Integrity in Schizophrenia, *Am J Psychiatry* 2005; 162: 790-792.
- Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, and Sauter R. Localized Proton NMR Spectroscopy in Different Regions of the Human Brain *in Vivo*. Relaxation Times and Concentration of Cerebellar Metabolites. *Magnetic Resonance in Medicine* 1989; 11(1): 47-63.
- Gadian D. NMR and its Applications to Living Systems, 2nd edition, Oxford University Press; Oxford Science Publications, 1995.
- Ganong W. Fisiología Médica, 15ª edición, Universidad de California San Francisco; Manual Moderno, 1995.
- Govindaraju V, Young K, Maudsley A. Proton NMR Chemical Shifts and Coupling Constants for Brain Metabolites. *NMR in Biomedicine* 2000; 13(3): 129-153.

- Grace A. Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 1993; 91: 111-134.
- Hafner H, Maurer K, Loffler W, Ander-Heiden W, Hambrecht M, Schultee-Lutter F. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003; 29(2): 325-340.
- Hashemi R, Bradley W, Lisanti C. MRI the basics, Lancaster California; Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 35-37.
- Kane J, Marder S. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19(2): 287-302.
- Katzung B. Farmacología básica y clínica, 8ª edición, Universidad de California San Francisco; Manual Moderno, 1999.
- Kay S, Fiszbein A, Opler L. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13 (2): 261-276.
- Lauterbur P, Liang Z. Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective, University of Illinois at Urbana-Champaign; IEEE PRESS, 2000.
- Lenkinski R. MR Spectroscopy, Radiological Society of North America, Categorical Course in Physics: The Basic Physics of MR Imaging 1997; 163-174.
- Liddle P. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151:145-51.
- McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 678–682.
- Onitsuka T, Shenton M. Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: an MRI Study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1603-1611.

- Onofre J, Martinez H, Londoño O. La Espectroscopia por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3(4): 207-210.
- Pouwels PJ, Frahm J. Differential distribution of NAA and NAAG in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *NMR Biomed* 1997; 10 (2): 73-78.
- Pouwels PJ, Frahm J. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med* 1998; 39: 53-60.
- Provencher S. Automatic quantitation of localized *in vivo* ^1H spectra with LCModel. *NMR in Biomedicine* 2001; 14: 260-264.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37-38.
- Quiroz F. Anatomía Humana tomo II, 17^a edición, México; Manual Moderno 1977.
- Richards TL, Broten JD, Alvoerd EC Jr, Maravilla KR, Dager SR, Rose LM, Posse S. Magnetic resonance brain spectroscopy: basic concepts with emphasis on multiple sclerosis. *Int J Neuroradiol*; 1996; 2: 123-133.
- Salibi N, Brown M. Signal Analysis and the MR Spectrum. *Clinical MR Spectroscopy: first principles*. New York: Wiley-Liss, 1998.
- Stip E, Chouinard S, Boulay LJ. En la búsqueda de un activador cognitivo para el tratamiento de esquizofrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29 (2): 219-232.
- Szulc A, Galinska B. Clinical and Neuropsychological Correlations of ERM ^1H Detected Metabolites in Brains of First Episode and Schizophrenic Patients. *Psychiatr Pol* 2003; 37: 977:988.
- Thaker G, Carpenter W Jr. Advances in schizophrenia. *Nat Med* 2001; 7: 667-671.
- Tofts P. *Quantitative MRI of the Brain*, University College of London; John Wiley & Sons, 2003.

- Weinberger D, Berman K, Zec R. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I-regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 43: 114-124.
- Wright IC, Rabe- Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (1): 16-25.