



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA "MANUEL VELASCO SUAREZ"

**"HALLAZGOS POR ESPECTROSCOPIA EN LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN LA REGION ORBITOFRONTAL"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

SUBESPECIALIDAD EN NEURORRADIOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. OMAR SANCHEZ FIGUEROA

TUTORES:

DR. ROGER CARRILLO MEZO

DR. ULISES RODRIGUEZ ORTIZ

COAUTOR

M. C. SARAEL ALCAUTER SOLORZANO

MÉXICO, D.F.

ENERO DE 2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y

NEUROCIRUGIA "MANUEL VELASCO SUAREZ"

**"HALLAZGOS POR ESPECTROSCOPIA EN LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN LA REGION ORBITOFRONTAL"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

SUBESPECIALIDAD EN NEURORRADIOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. OMAR SANCHEZ FIGUEROA

TUTORES:

DR. ROGER CARRILLO MEZO

DR. ULISES RODRIGUEZ ORTIZ

COAUTOR

M. C. SARAEL ALCAUTER SOLORZANO



MÉXICO, D.F.

ENERO DE 2009

**“HALLAZGOS POR ESPECTROSCOPIA EN LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN LA REGION ORBITOFRONTAL”**

Dr. Jesus Rodríguez Carbajal

Profesor Titular del Curso de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez"

Dr. Roger Carrillo Mezo

Médico Adscrito del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" y Tutor del presente trabajo

Dr. Ulises Rodríguez Ortiz

Médico Adscrito a la Clínica de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" y Tutor del presente trabajo

Dr. Ricardo Colín Piana

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
"Manuel Velasco Suarez"

Dr. Nicasio Arriada

Subdirector de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suarez"

AGRADECIMIENTOS

A:

- **DIOS.**
Por darme vida, salud y guiarme por el camino que me ha permitido ayudar a mis semejantes.
- **A MI MADRE.**
Quien me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: amor. Que sin escatimar esfuerzo alguno, ha sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. A quien la ilusión de su vida ha sido convertirme en persona de provecho. A quien nunca podré pagar todos sus desvelos.
Por esto y más...
- **A MI PADRE.**
Por la oportunidad de existir, por su sacrificio en algún tiempo incomprendido, por su ejemplo de superación incasable, por su comprensión y confianza, por su amor y amistad incondicional, porque sin su apoyo no hubiera sido posible la culminación de esta etapa de mi carrera profesional.
- **A NANCY**
Por estar a mi lado, con su amor incondicional, por su comprensión, por su cariño y por darme la ilusión de compartir la vida contigo, eres lo mejor que me ha pasado.
- **A MIS HERMANOS:**
Itzel, Ángel y Brenda Por impulsarme a ser un buen hermano mayor y permitirme crecer a su lado, por dejarme amarlos, por traer a este mundo a esa pequeña chispa de alegría (Margot).
- **AL DR. ROGER**
Al maestro, por compartir sus conocimientos, por su paciencia, por su valiosa amistad y por el apoyo para la realización de este trabajo.
- **A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE RESIDENCIA**
A Mariana, Berenice, Alejandro, Raúl y Valente por compartir en este tiempo sus momentos de tristeza y alegría, por sus consejos y apoyo siempre estarán en mi corazón. A Mario, Javier, Dulce, Arturo y Fernando por su paciencia y amistad.
- **A MIS PROFESORES**
Dr. Rodríguez Carbajal, Dr. Gutiérrez Alvarado, Dra. Perla Salgado, Dr. Ángel Romero, Dr. Gómez Llata, Dra. Josefina Sandoval, Dra. Delia Delgado, Como un testimonio de gratitud por haberme dado la inspiración que necesitaba para terminar esta etapa de mi formación y por abrirme las puertas de este Instituto.

- **AL PERSONAL DEL INN**

Especialmente a la Srita. Miriam Coloapa y a Germán Botello por toda su ayuda y apoyo para la realización de este trabajo. Al físico Erick, los técnicos Luis, Daniel, Lorenzo, Arturo, Paquito, Robert, Juanito, Ericka, Fernando y las Sritas. Ely, Amalia y Vanesa por su amistad.

- **A MIS OTROS HERMANOS LOS CUATREROS Y SUS FAMILIAS:**

A Pedro, Quique, José, Héctor, Alejandro, Arturo y Eric Monterrubio, Erick Padilla, a mi carnal Mauricio y a Don Rolando por enseñarme el verdadero valor de la amistad.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I. Resumen	1
II. Antecedentes	2
III. Introducción	12
IV. Planteamiento del Problema	18
V. Hipótesis	19
VI. Objetivos	20
VII. Justificación	21
VIII. Metodología	22
IX. Resultados	24
X. Discusión	29
XI. Conclusión	30
XII. Bibliografía	31

I. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida, el cual afecta más de 1, 000,000 de personas en Norte América. La edad es el único factor de riesgo contundente y con el incremento de la edad en la población general la prevalencia del Parkinson aumentará en el futuro.

Metodología: Se incluyeron 16 pacientes con Enfermedad de Parkinson que cumplieron con los criterios de diagnóstico establecidos en nuestra institución para Enfermedad de Parkinson mediante la clasificación de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) y que acudieron a la clínica de movimientos anormales. 6 sujetos controles sanos o con diagnóstico de envió de patología no localizada a nivel frontal ni occipital o no sugerente de cambios espectroscópicos; a estos sujetos se les realizaron pruebas y de emociones para valorar depresión.

Resultados: No se encontraron diferencias entre los grupos con los valores de la región orbitofrontal derecha. Los valores de la región orbitofrontal izquierda mostraron una tendencia a la reducción del NAA, No observamos diferencias en el resto de los metabolitos analizados. La pobre significancia observada en el NAA también pudiera estar dado por qué nuestros pacientes contaron con poco tiempo de evolución de la EP.

En el lóbulo occipital encontramos una tendencia a la reducción de los valores del NAA, especialmente en su relación NAA/Cr (P: 0.154) y una tendencia a la elevación del Mio-inositol.

Conclusión: El número de pacientes debe ser mayor, aunado a un mayor tiempo de evolución o deterioro cognitivo para demostrar contundentemente alteraciones en el NAA en la región orbitofrontal en los pacientes con EP.

II. ANTECEDENTES

Los primeros bosquejos de la descripción de la enfermedad de Parkinson las hizo el célebre médico y escritor griego Galeno, en el siglo II, en el siglo XVII Sylvius distinguió dos tipos de temblores: uno que aparecía en reposo (tremor coactus) y otro con movimientos voluntarios (motus tremulous). La primera descripción formal de la enfermedad de Parkinson la realizó el médico londinense James Parkinson en 1817, en su ensayo reconocía una serie de síntomas aislados con una sola enfermedad.

Jean-Martin Charcot a finales del siglo XIX denominó a la “Parálisis agitante” Enfermedad de Parkinson en honor al médico inglés. En 1919 Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y anomalías en la sustancia nigra, hasta finales del decenio de 1950 se descubre que en el cerebro de los enfermos hay poca dopamina. (1)

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida, el cual afecta más de 1, 000,000 de personas en Norte América. La edad es el único factor de riesgo contundente y con el incremento de la edad en la población general la prevalencia del Parkinson aumentará en el futuro. La triada clásica de la enfermedad de Parkinson está caracterizada por temblor, rigidez y acinesia, y su diagnóstico esta hecho en base a los criterios clínicos, la prueba estándar para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson radica en el examen neuropatológico (2)

Las modalidades de imagen pueden proporcionar datos sobre la fisiopatología de complicaciones por el empleo de Levodopa a largo plazo y sobre complicaciones no motoras de la EP como la depresión y el deterioro cognitivo. (3)

En 1948 Nicolas Bloembergen, Edward Purcell y Robert Pound publican un estudio sobre la relajación magnética, en 1949 es descubierto el fenómeno de eco spin en las mediciones de resonancia magnética por Erwin Hahn, En 1971 se inicia una nueva etapa gracias a Godfrey Hounsfield quien construye el primer escáner de tomografía computada y en 1972 Paul Lauterbur combina la idea del gradiente con la idea del escáner de tomografía computada para realizar varias proyecciones.

En 1976 Peter Mansfield concibe la técnica ecoplanar, capaz de explorar todo el cerebro en unos segundos. (4)

La EP es un padecimiento neurodegenerativo, progresivo y sin tratamiento curativo hasta el momento. Hasta antes de introducir la Levodopa al tratamiento de la EP se podía observar, de manera muy clara, la forma en que este padecimiento evolucionaba, pero el advenimiento del tratamiento sintomático eficaz modificó su historia natural en dos

aspectos: La calidad de vida de los enfermos y los efectos indeseables de los medicamentos por el tiempo de administración (fenómeno de on-off, wearing off, etc.).

Habitualmente comienza con temblor episódico unilateral en la mano, que tiende a ser constante en pocos meses; luego se agrega lentitud y rigidez del lado afectado, fallas para escribir y realizar de manera eficiente actividades motoras cotidianas y a menudo en esta etapa se arrastra ligeramente el pie afectado. En pocos años, las fallas se perciben del lado opuesto del cuerpo, casi siempre con menor gravedad que en el lado inicial, condición que suele conservarse. En tres años se advierten alteraciones en la marcha, los pasos se vuelven cortos y los miembros inferiores pueden congelarse; poco después la voz disminuye de volumen y se torna algo áspera, en este periodo experimentan falla para transitar a través de lugares angostos, a los 5 años existen caídas y la marcha se vuelve propulsiva. En un periodo de 10 a 15 años el enfermo de EP suele requerir asistencia para la mayoría de sus actividades diarias y el 30% puede llegar a presentar demencia. (1)

Las imágenes rutinarias de RM pueden mostrar intensidades de señal tanto altas como bajas y atrofia a nivel del putamen en pacientes con degeneración Nigroestriatal y cambios cerebelares y pontinos en atrofia olivopontocerebelosa (ambos subtipos de atrofia de sistemas múltiples), atrofia del mesencéfalo en la parálisis supranuclear progresiva, atrofia cortical asimétrica en degeneración ganglionar corticobasal, una multitud de infartos en el estriado además de cambios en la sustancia blanca cortical y subcortical en casos de parkinsonismo vascular. (5)

La EP está caracterizada por la muerte progresiva de poblaciones neuronales dentro de las cuales se encuentran las dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia nigra, los núcleos del tallo cerebral que responden a catecolaminas y serotonina, el núcleo basal de Meynert, neuronas del hipotálamo y pequeñas redes neuronales corticales principalmente en el giro del cíngulo y la corteza entorrinal, también en el bulbo olfatorio, ganglios simpáticos y neuronas parasimpáticos (6, 7, 8)

Actualmente se han postulado varias teorías para explicar la génesis de la EP dentro de las cuales destacan las del metabolismo oxidativo, las de disfunción mitocondrial, toxinas exógenas, acumulación intracelular de metabolitos tóxicos, infecciones virales, excitotoxicidad y deficiencias del sistema inmune. (6-10).

La disfunción mitocondrial y el metabolismo oxidativo produce toxicidad por 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), por la inhibición del complejo I (NADH-ubiquinona reductasa) de la cadena de transporte de electrones, llevando a una falla de energía y muerte celular, este daño puede condicionar una predisposición a las alteraciones tóxicas o afecciones genéticas o un incremento en la susceptibilidad de la apoptosis (6, 9 y 10)

Bajo circunstancias normales hay una regulación en la producción y eliminación de poderosos oxidantes que se producen en el curso del metabolismo neuronal, estos incluyen el peróxido de hidrogeno y actúan como radicales como el superóxido, radicales de peróxido, oxido nítrico y radicales hidroxilo. Estas moléculas, alteran su estructura y causan daño celular. (6 y 9).

El metabolismo endógeno de la dopamina puede producir también compuestos tóxicos que contribuyen a aumentar el estrés oxidativo en la EP. El tratamiento con Levodopa y su conversión a dopamina puede acelerar la muerte neuronal en la pars compacta de la sustancia nigra, aunque no se ha corroborado del todo su toxicidad. (6).

El concepto de excitotoxinas ha sido aplicado a un número de padecimientos neurodegenerativos, incluyendo la EP. La activación del receptor N-metil -D-aspartato glutamatergico incrementa los niveles intracelulares de los iones de calcio, llevando a una potencial activación de proteasas, endonucleasas, fosfolipasas y sintetasas de oxido nítrico con la resultante generación de radicales libres de oxido nítrico. Este proceso además libera hierro de la ferritina, induciendo una peroxidación lipídica, perjudicando la función mitocondrial. (6, 9 y 10).

Los factores neurotróficos tienen un importante papel en la supervivencia y diferenciación neuronal durante el desarrollo y después de una lesión. Inadecuados niveles de soporte neurotrófico llevan a una muerte apoptótica neuronal. El factor neurotrófico derivado de la glía y el factor neurotrófico derivado tienen potente efecto protector y regenerador en las neuronas dopaminérgicas. El descubrimiento benéfico de estos factores neurotróficos en modelos animales con EP abre la posibilidad de que al aplicar estos se pueda limitar o incluso eliminar los vías disfuncionales de la EP que llevan a una degeneración de las células dopaminérgicas. (9 y 10).

Los factores inmunológicos pueden contribuir a una pérdida secundaria y progresiva de células de la sustancia nigra. Esta posibilidad está apoyada por los hallazgos del HDL-DR el cual incrementa los niveles de citocinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa en la pars compacta de la sustancia nigra en etapas más tardías del padecimiento. (9 y 10).

Todos estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que la EP es un padecimiento sistémico caracterizado por la disfunción de las cadenas transportadoras de electrones en las mitocondrias, originando un defecto en el complejo I. En modelos animales de la EP se ha demostrado que una de las consecuencias de la inhibición del complejo I es la elevación en la producción de ácido láctico, con los niveles de lactato elevados al doble o triple. Estos resultados responden el por qué de la elevación del lactato en pacientes con EP en

el sistema nigro estriado y en otras poblaciones neuronales. Algunos resultados preliminares muestran una elevación de los niveles de lactato en la corteza occipital de pacientes con Huntington, estos resultados deben de tomarse con cautela, debido a las variaciones en los niveles de lactato en pacientes sanos. (10).

En 1950 Proctor y Yu proponen que la frecuencia de resonancia de un núcleo depende de su entorno químico, el cual produce un pequeño, pero perceptible cambio en la frecuencia de resonancia de Larmor en el núcleo, estos cambios a nivel nuclear se conoce con el termino de “cambio químico” y es causado por los campos magnéticos generados por la circulación de electrones que rodean al núcleo e interactúan con el campo magnético. (11)

En 1995 la FDA aprueba el uso de la espectroscopia (MRS), como un método no invasivo que provee información metabólica acerca del cerebro. La MRS apoya la caracterización tisular a un nivel bioquímico superando las imágenes convencionales de RM, ya que la MRS es capaz de detectar anomalías metabólicas que frecuentemente preceden a los cambios estructurales. (11).

La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) permite la determinación no invasiva de los metabolitos presentes en los tejidos, evalúa sus fluctuaciones e identifica la presencia de metabolitos específicos en enfermedad. En la MRI la señal obtenida se usa para generar una imagen, mientras que en la MRS la señal captada se utiliza para generar un espectro de frecuencias. (11-13).

Dentro de las aplicaciones de MRS en humanos, existen la Espectroscopia que emplea los núcleos de Fosforo (^{31}P -MRS) y la que ocupa los átomos de Hidrogeno (^1H -MRS) En la ^{31}P -MRS se buscan los metabolitos de fosfomonoesteres, fosfodiesteres y Fosfocreatina así como fosfatos inorgánicos. El núcleo de Hidrogeno es ideal su abundancia en los tejidos vivos, su desventaja principal es que la magnitud de los metabolitos es menor que la señal producida por el agua y la grasa, su dispersión química es pequeña, por lo que se debe obtener un campo magnético sumamente homogéneo y suprimir la señal del agua por medio de pulsos de saturación o CHESS (Cambio químico selectivo). (11, 13 y 14)

Dentro de las secuencias que se emplea para la adquisición de ^1H -MRS se encuentran:

Las secuencias de Spin eco (SE, PRESS, PRIME), la cual es una secuencia constituida por tres pulsos de excitación con selección de plano, el primero de 90 grados y los otros dos de 180 grados. El primer pulso excita la magnetización de un plano mientras que el segundo se aplica en un plano perpendicular al anterior. Entonces solo la magnetización

de la columna o fila que ha sido excitada es reenfocada. Finalmente se aplica el tercer pulso en un plano perpendicular a los dos anteriores. El grosor de estos planos viene determinado por las dimensiones del volumen del cual se desea obtener el espectro, el resultado final es una señal de eco proveniente de solamente del volumen de interés que ha sido excitado por los tres pulsos, esta secuencia es precedida de 1 a 3 pulsos selectivos a la frecuencia del agua destinados para suprimirla.

La otra secuencia empleada es la secuencia de eco estimulado (STEAM), la cual es muy parecida a la anterior en donde la diferencia se encuentra en que en los tres pulsos de excitación con selección de plano son siempre de 90 grados. El primer pulso es el mismo que en la secuencia PRESS, pero se deja transcurrir un tiempo $TE/2$, antes de enviar el segundo pulso de excitación, entre el segundo y el tercer pulso se deja un intervalo que oscila entre 13 y 30 ms que se denomina tiempo de mezcla (TM, Mixing time) y después de un tiempo de intervalo de $TE/2$ se registra la señal del eco estimulado. Es importante que el TM sea muy corto en comparación con los valores del T1 de los compuestos de interés para evitar una importante pérdida de la señal.

Existen otras secuencias de imagen de desplazamiento químico o de imagen espectroscópica con excitación selectiva de un volumen (SE-CSI, STEAM-CSI, CSI HIBRIDAS) esta es una metodología que permite la adquisición de múltiples espectros localizados de manera simultánea, pero presenta los inconvenientes de que la señal de la grasa subcutánea puede contaminar espectros de volúmenes próximos. (14).

Dentro de los métodos de localización comúnmente usados en el ámbito clínico de la MRS se encuentran:

DRESS (Depth resolved surface coil spectroscopy).

PRESS (Point-resolved surface coil spectroscopy).

SPARS (Spatially resolved spectroscopy).

STEAM (Stimulated-echo method)

Las secuencias de PRESS y STEAM son las menos sensibles al movimiento, debido a que la señal del pico de agua es mucho mayor comparado con el de otros metabolitos, por lo que se necesita ser suprimido para una adecuada visualización de los otros picos (la concentración del agua puede ser 10 000 veces la concentración de otros metabolitos), se debe tener en consideración que si tenemos el mismo voxel y los parámetros de adquisición son los mismos, la secuencia PRESS produce una relación señal-ruido doble que la secuencia STEAM ya que en este último caso solo una parte de la magnetización se

utiliza para generar el eco estimulado. Por otro lado la secuencia STEAM permite trabajar con tiempos de eco más cortos. Las resonancias de los metabolitos con un T2 corto se desfazan muy rápido y pueden perderse durante el tiempo de eco. (12 y 13)

La MRS se efectúa mediante la realización de dos tipos de muestreo:

- A. Voxel Único. (pequeño volumen cúbico de un área cerebral entre 1 y 8 cm³.)
- B. Multivoxel. Espectro de un corte total del cerebro, obtiene su análisis de varias regiones en forma simultánea.

Para tener una MRS de calidad se debe mantener el voxel alejado de sangre, productos de degradación de la sangre, aire, líquido cefalorraquídeo, grasa, áreas necróticas, metal, calcificaciones y hueso. En estas áreas la diferencia de susceptibilidad magnética es diferente por tratarse de un campo magnético no homogéneo. (13, 15, 17, 22 y 23)

La mayoría de los estudios de MRS se han realizado en el cerebro, los compuestos que se pueden detectar dependen de los parámetros utilizados para registrar el espectro y de la región del cerebro sobre el cual se ha realizado la exploración, algunos de los espectros detectables en vivo por medio de MRS son los que se detallan a continuación (Tabla 1):

Tabla 1

No.	Metabolito	Abreviatura	ppm.
1.	N-acetilaspártato	NAA	2.02
2.	Creatina	Cr	3.02 y 3.9
3.	Colina	Cho	3.2
4.	Lactato	Lac	1.3
5.	Mioinositol	MI, Ins	3.56 y 4.06
6.	Glutamato Glutamina	Glx Glu/gln	2.1-2.5
7.	Alanina	Ala	1.3-1.4
8.	Lípidos	Lip	picos entre 0.8, 1.2, 1.5 y 6

El pico más elevado en personas normales es el que se sitúa a 2.02 ppm y se debe al grupo N-acetil, principalmente el N-acetilaspártato (NAA), otro que se encuentra en la misma frecuencia es el N-acetilaspártilglutamato (NAAG), y produce entre un 10 y un 20% del pico final, estos compuestos se encuentran presentes en las neuronas de personas adultas, Sin embargo es conocido que también se encuentra en células precursoras como los oligodendrocitos lo que lo ha catalogado como marcador neuronal, de viabilidad axonal y de densidad neuronal, existe concentración similar en sustancia blanca y gris.

Creatina (Cr) y Fosfocreatina (PCr) aparecen a 3.02 y 3.9 ppm. de manera conjunta. Estos compuestos son sensibles a los cambios osmóticos y se consideran en los cerebros sanos como constantes o como los menos variables de los metabolitos, es por ello que la manera más habitual de expresar los cambios en los metabolitos es mediante los cocientes de resonancia de los demás metabolitos. Juega un papel en mantener los sistemas dependientes de energía en las células cerebrales que sirven como una reserva de fosfatos de alta energía y como amortiguadores en ATP y ADP. Se incrementa en estados hipometabólicos y disminuye en los hipermetabólicos.

Los derivados de la Colina (Cho) resuenan a 3.2 ppm. y se componen de metabolitos de colina libre, fosfocolina, fosfatidilcolina y glicerofosfocolina, es un componente del metabolismo de los fosfolípidos en las membranas celulares, y refleja los cambios a nivel de las membranas celulares, estos metabolitos se encuentran en mayor concentración en sustancia blanca comparado con la sustancia gris, es un componente del metabolismo de los fosfolípidos y de la membrana celular, se emplea como un marcador de proliferación celular o de síntesis de membrana.

El Lactato (Lac) tiene una configuración particular que consiste en dos picos distintos de resonancia causado por la interacción entre el campo magnético y los protones adyacentes, se detecta a 1.3 ppm y un segundo pico a 4.1 ppm, debido a que este pico es más cercano al agua generalmente se suprime, normalmente el lactato a nivel cerebral es bajo y su presencia nos indica que el mecanismo normal de respiración celular oxidativa no es lo suficientemente efectivo y ha sido sustituido por el catabolismo de los carbohidratos que puede alterar la excitabilidad de las neuronas locales, este se invierte con tiempos de eco de 135 y 144 ms.

Mioinositol (MI, Ins) es un metabolito involucrado en la neurocepción hormono-sensible y es un posible precursor del ácido glucurónico el cual tiene un papel de detoxificación por conjugación, es un azúcar que forma parte de un tipo de lípidos, fosfatidilinositol y se le otorga también un importante papel como osmolito y se ha sugerido su papel como marcador de astrocitos. En diversos trabajos se ha propuesto su valor como marcador de degradación de la mielina, no se puede descartar que nos indique un funcionamiento

anormal del metabolismo de los inositol-polifosfatos, cuyo pico de resonancia se encuentra entre 3.56 y 4.06.

El Glutamato (Glx) es un neurotransmisor excitatorio, el cual juega un rol importante en el metabolismo mitocondrial y en el ácido amino gama butírico que es un importante productor de glutamato. La Glutamina (Glu/gln) juega un papel importante en la detoxificación del amonio y regulación de las actividades de los neurotransmisores, estos dos metabolitos resuenan de manera estrecha en un pico localizado entre 2.1 y 2.5 ppm.

La Alanina (Ala) es un aminoácido no esencial con una función que no ha sido explicada, su pico se encuentra entre 1.3 y 1.4 ppm, y puede ser ocultado por la presencia de lactato. Es similar al lactato, también se invierte cuando el tiempo de eco es cambiado de 135 hasta 272 milisegundos.

Los Lípidos (Lip) se encuentran en las membranas celulares y tienen un tiempo de relajación corto y normalmente no se observa si no se emplean tiempos de eco muy cortos, Los lípidos producen picos entre 0.8, 1.2, 1.5 y 6 ppm. Estos picos se conforman por los grupos metil, metileno, allelico y vinil de los protones de acidos grasos insaturados. Estos metabolitos pueden incrementarse en astrocitomas de alto grado y meningiomas y reflejar un proceso necrótico, se debe tener en consideración que la presencia de lípidos puede ser secundario a la contaminación del voxel. (11-17, 19-24)

Espectroscopia en la Enfermedad de Parkinson.

La MRS también ha sido aplicada al estudio de la EP ya que la mayoría de las veces no se observa anormalidad estructural visible pero las anormalidades funcionales son claramente identificables en regiones cerebrales definidas. Estudios de MRS univoxel localizados en el lenticular y el estriado han sido realizados en pacientes con desordenes extrapiramidales.

Anormalidades no concluyentes han sido demostradas en el globo pálido y estriado o en el lóbulo occipital en EP idiopática en comparación con los controles.

Se ha demostrado también que con la edad existen cambios significativos en la fracción de anisotropía, especialmente a nivel de la rodilla del cuerpo caloso, centros semiovais y sustancia blanca frontal, lo cual puede ser indicativo de lesiones cerebrales. (24, 25). Pero se debe tomar en cuenta que estos cambios incluso pueden presentar cierto grado de asimetría el cual puede aumentar o disminuir dependiendo de la edad. (25)

Existen estudios que han intentado demostrar por medio del DTI y Tractografía (DTT) la progresión de la EP y diferenciarla de la atrofia de sistemas múltiples, pero por ser series de pocos casos no son lo suficientemente significativas. (26)

También se han descrito patrones de hipometabolismo a nivel temporoparietal por medio del PET-CT, empleando la FDG en aquellos pacientes que cursan con demencia y EP sin poder demostrar diferencias claras entre la demencia de Alzheimer y la EP ya que existe un hipometabolismo secundario a la pérdida neuronal en estas patologías el cual en ambos casos puede ser de predominio temporoparietal (27). Además de otros métodos como el SPECT que han intentado estudiar las alteraciones presentes en la EP por medio de neurotransmisores marcados, encontrando datos importantes para diferenciarla de otras causas de movimientos anormales como los de tipo metabólico (28 y 29).

Estudios de espectroscopia enfocados específicamente en EP han demostrado que es importante realizar comparaciones con sujetos sanos ya que han encontrado un incremento significativo de Lactato el cual postulan se encuentra directamente relacionado con la inhibición del Complejo I en estudios en ratones y el cual falta comprobar en adultos.

Las relaciones de NAA/Cr y NAA/Cho parecieron no depender de la edad en el estudio publicado por Bowen y cols. Pero comparando entre los sujetos con EP y los controles sanos se encontraron valores que no fueron significativamente elevados pero debe de tenerse en consideración que han sido reportados valores menores en mujeres con EP en las relaciones de NAA/Cho comparado contra mujeres sanas, cuya explicación radicaría en el hecho de que la depleción de la dopamina altera el metabolismo de la colina. Otra relación que ha presentado cambios es la de Lac/NAA cuyas determinaciones fueron a nivel del lóbulo occipital, pero con el inconveniente de que las series realizadas cuentan con pocos pacientes.

Se ha demostrado también una variabilidad del lactato interpacientes, lo cual también puede interferir en el análisis de estas relaciones. (30)

Enfermedad de Parkinson valorado con otros métodos de imagen.

Otros estudios han intentado establecer los parámetros normales del coeficiente de difusión aparente (ADC) de acuerdo al sexo, edad e incluso determinar si existen cambios en estos valores dependiendo el hemisferio cerebral y sus aplicaciones en EP, existen algunos estudios sobre los valores absolutos de ADC en cerebros normales y el efecto del envejecimiento pero por ser series con pocos casos sus efectos en realidad son desconocidos, únicamente pudiéndose determinar que las diferencias parcialmente encontradas entre la sustancia gris y blanca son debidas a las diferencias estructurales y

funcionales. Los valores ADC en la corteza son mayores debido a su mayor contenido de agua y al mayor volumen sanguíneo. Sin encontrarse una relación directa del ADC con el envejecimiento. (31-33).

Los hallazgos más importantes en la EP por RM se caracterizan por disminución de la pars compacta de la sustancia nigra, ocasionalmente con una disminución de la señal en secuencias de T2 de putamen y en menor grado del núcleo caudado por un depósito sugestivo de hierro. El PET y el SPECT han mostrado una moderada disminución global del metabolismo, principalmente en la región temporoparietal. (34, 35 y 36).

Se ha demostrado también que algunas demencias asociadas a otras patologías cursan con una reducción del flujo de un 15 a un 20% en las regiones frontotemporales 8.5 a un 12% en las aéreas sensorimotoras por perfusión por RM, encontrándose también datos de hipoperfusión en las regiones temporoparietooccipitales y parietooccipitales los cuales se correlacionan con el grado de demencia en la enfermedad de Alzheimer. (36).

III. INTRODUCCION

Es difícil diferenciar clínicamente entre los variados síndromes parkinsonicos, en donde cerca de la cuarta parte es diagnosticada como EP idiopática durante su vida y en estudios neuropatológicos postmortem tenían otro padecimiento. Algunas veces se confirma la presencia de parálisis supranuclear progresiva, la cual había sido diagnosticada como EP. En las primeras etapas de la espectroscopia en la EP se habían obtenido espectros a nivel de los ganglios de la base a nivel del estriado, sin demostrar una reducción significativa en la relación del N-acetilaspato (NAA) y Creatina en los pacientes con EP comparado con el grupo control, los investigadores notaron una disminución en la relación NAA/colina en los pacientes mayores con EP y concluyeron que este hallazgo podía indicar una simple disminución del NAA o alternativamente un incremento en los niveles de colina y creatina en este subgrupo. Otro estudio realizado por Clarke y colaboradores no mostró una diferencia significativa en las concentraciones absolutas de los metabolitos, incluyendo el NAA, creatina y colina. También Davie y colaboradores no demostraron un cambio significativo en las concentraciones de glutamina y glutamato a nivel de los ganglios basales en los pacientes con EP. (21)

Kreis y Ross han reportado que los valores de las relaciones de NAA/Cr y Cho/Cr en el lóbulo occipital en sujetos sanos son constantes en un rango de los 22 a los 89 años. (24)

Reneman y Cols, demostraron que existe alteraciones en las relaciones de NAA/Cr y NAA/Cho en la sustancia gris a nivel frontal pero no hay cambios espectroscópicos a nivel de la sustancia gris occipital o a nivel de la sustancia blanca parietal en aquellos pacientes con Parkinson y daño neuronal secundario o en aquellos con uso de anfetaminas, secundario a la neurotoxicidad de esta, sin encontrar elevaciones en los lípidos o lactato, además de que las alteraciones en estas relaciones de metabolitos se encuentran en relación directa al uso de las anfetaminas, por las anomalías neuronales secundarias a las mismas. (23)

Estudios de espectroscopia enfocados específicamente en EP han demostrado que es importante realizar comparaciones con sujetos sanos ya que han encontrado un incremento significativo de Lactato el cual postulan se encuentra directamente relacionado con la inhibición del Complejo I en estudios en ratones y el cual falta comprobar en adultos.

Las relaciones de NAA/Cr y NAA/Cho parecieron no depender de la edad en el estudio publicado por Bowen y cols. Pero comparando entre los sujetos con EP y los controles sanos se encontraron valores que no fueron significativamente elevados pero debe de

tenerse en consideración que han sido reportados valores menores en mujeres con EP en las relaciones de NAA/Cho comparado contra mujeres sanas, cuya explicación radicaría en el hecho de que la depleción de la dopamina altera el metabolismo de la colina. Otra relación que ha presentado cambios es la de Lac/NAA cuyas determinaciones fueron a nivel del lóbulo occipital, pero con el inconveniente de que las series realizadas cuentan con pocos pacientes.

Se ha demostrado también una variabilidad del lactato interpacientes, lo cual también puede interferir en el análisis de estas relaciones. (30, 31 y 36).

Algunos autores han postulado que la extensión de los procesos neurodegenerativos se extienden más allá de los ganglios de la base y esto probablemente es el origen de los hallazgos clínicos ya sean motores o no. Se han empleado técnicas de RM como el DTI en la EP tratando de encontrar alteraciones en la sustancia gris y blanca o a nivel microestructural tratando de comprender y dar seguimiento a estos pacientes, mediciones normales de difusión han sido reportadas en la EP en el tallo cerebral, pedúnculos cerebrales, y ganglios de la base, pero en la atrofia de sistemas múltiples y la parálisis supranuclear progresiva estas mediciones resultaron con alteraciones. Se han encontrado alteraciones en la sustancia blanca en la EP en comparación con sujetos sanos, principalmente en las regiones que contienen las vías nigro estriatales. Otros estudios demuestran incremento en el ADC en la sustancia blanca precentral y prefrontal y algunos encontraron disminución en la Fracción de anisotropía (FA) en la sustancia nigra y una disminución significativa en los valores de FA en los lóbulos frontales, incluyendo las áreas motoras suplementarias, prefrontal, y cíngulo anterior comparado con sujetos sanos de la misma edad, estos cambios no se encontraron asociados a cambios morfológicos en la sustancia gris o blanca, se ha podido demostrar que una rápida pérdida de volumen cerebral frontal anual se encuentra relacionada con la duración de los síntomas motores, los cambios cognitivos y la demencia. (37).

Se han empleado también nuevas técnicas tratando de determinar la volumetría de la sustancia nigra, empleando secuencias como la densidad de protones y la secuencia STIR, sin conseguir resultados alentadores. (38) al igual que secuencias como PRIME (Intervalo de ecos múltiples parcialmente reenfocado) para determinar la elevación en las concentraciones de hierro en la sustancia nigra a nivel del putamen. (39)

En 1986, Alexander y cols. introdujeron el concepto de circuitos frontosubcorticales paralelos y agregados. Describieron cinco circuitos frontosubcorticales, aunque probablemente existan más, cada uno de ellos consta, como el motor, de un circuito directo autoactivador y de uno indirecto de carácter inhibitorio:

1. *Circuito motor*: originado en el área suplementaria motora.
2. *Circuito oculomotor*: originado en los campos visuales frontales.
3. *Circuito dorsolateral*: originado en la corteza prefrontal dorsolateral.
4. *Circuito orbitofrontal*: originado en la corteza orbitaria.
5. *Circuito cingulado anterior*: originado en el área 24.

Esto permite postular que los ganglios basales intervienen en el movimiento voluntario, regulan la conducta y el pensamiento. (40).

La corteza prefrontal dorsolateral recibe conexiones fundamentalmente parietales. En cambio, la corteza prefrontal y orbitofrontal medial reciben conexiones temporales en su vertiente lateral y sobre todo, de las estructuras límbicas (amígdala, hipocampo y parahipocampo) en su porción medial. De este modo, cualquier estímulo y cualquier asociación entre estímulos, sean procedentes del medio exterior o del propio organismo, podrán alcanzar la corteza prefrontal. (40)

Similar a otros trastornos neurodegenerativos, la edad es un factor de riesgo mayor para la EP, existiendo un aumento en la prevalencia de los estados depresivos con cambios funcionales como son la reducción en el metabolismo de la glucosa en la corteza orbitofrontal inferior y el núcleo caudado. Demostrándose una disminución significativa en la densidad de la sustancia gris en el giro orbitofrontal izquierdo, giro recto bilateral y polo temporal superior en aquellos pacientes que presentan estados depresivos. La parte medial del giro orbitofrontal izquierdo juega un papel importante en el procesamiento de emociones y los cambios morfométricos han sido reportados consistentemente en los estados depresivos. (41)

Se considera también que la depresión de la EP se debe a una disfunción de los circuitos orbitofrontales y dorsolateral, junto con hipometabolismo orbital, del núcleo caudado y del tracto dorsolateral frontal. (41 y 42).

En estudios histopatológicos postmortem se ha demostrado una reducción en el grosor cortical y tamaño neuronal en las regiones posteriores del giro orbitofrontal en pacientes con trastornos que cursan con deterioro cognitivo. (41)

Se ha demostrado también que en los pacientes con demencia en la EP existe un hipometabolismo de la glucosa en el núcleo caudado y la corteza orbitofrontal inferior. La disfunción y los cambios morfológicos a nivel del giro orbitofrontal y del giro recto son

bien conocidos en las formas severas de trastornos depresivos, con la reducción del volumen y de la función de la corteza de la región orbitofrontal. (42, 43, 44)

En estudios de volumetría por RM en pacientes ancianos con depresión se ha demostrado una reducción significativa de la sustancia gris a nivel del cíngulo anterior, giros rectos y corteza orbitofrontal (43).

Se ha sugerido que el daño a la corteza frontal dorsolateral y orbitofrontal sería el sustrato anatómico común para los desórdenes afectivos en las enfermedades psiquiátricas y neurológicas. (44)

Siguiendo los esquemas de especialización del comportamiento y conectividad neural propuestos por Mesulam, las áreas de asociación heteromodales (frontal, parietal y temporal) y las regiones paralímbicas (corteza orbitofrontal, región anterior de la ínsula, el cíngulo y áreas parahipocámpicas) integran la información sensorial necesaria para unir procesos internos (psíquicos, somáticos, sensoriales) con el mundo extrapersonal. A su vez, la conexión entre estas estructuras y las límbicas (septum, sustancia innominada, amígdala, corteza piriforme e hipocampo) suministra una interacción más íntima entre la información procesada por la corteza cerebral y el afecto, la conducta y las funciones cognitivas. Las estructuras límbicas también disponen una conexión con estructuras subcorticales hipotálamo. (44)

En 1992 Hughes establece los criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson Idiopático que la dividió en 4 etapas las cuales comprenden los siguientes puntos:

1ª ETAPA:

Diagnostico de un síndrome parkinsoniano: bradicinesia y al menos uno de los 3 síntomas siguientes:

- rigidez,
- temblor de reposo (4 a 6hz),
- inestabilidad postural no atáxica.

2ª ETAPA:

Exclusión de diagnósticos diferentes a la enfermedad de Parkinson ausencia de síntomas atípicos

- crisis oculógiras
- remisión prolongada
- signos estrictamente unilaterales después de 3 años de evolución

- parálisis supranuclear de la mirada
- signos cerebelosos
- disautonomía precoz severa
- demencia severa precoz con problemas de lenguaje, de la memoria y apraxia.
- Signo de Babinski
- Respuesta negativa a una dosis suficiente de L-dopa

Ausencia de etiología a favor de un diagnóstico diferente al de la enfermedad de Parkinson

- Antecedentes de eventos vasculares cerebrales con progresión en escalón de síntomas parkinsonianos
- Antecedentes de traumatismo craneal repetido
- Antecedentes de encefalitis viral
- Tratamiento con neurolépticos al momento del inicio de los síntomas.
- Existencia de más de un caso cercano en la familia
- Existencia de un tumor cerebral o de una hidrocefalia comunicante sobre tomografía axial cerebral.
- Exposición a MPTP

3ª ETAPA:

Criterios de diagnóstico positivo de la enfermedad de Parkinson (3 o más son necesarios)

- Debut unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Agravación progresiva
- Asimetría persistente con un síntomas del lado afectado al inicio mostrando una sensibilidad importante con dopa terapia (mejoría de 70 al 100% de la sintomatología)
- Movimientos anormales involuntarios sobre dopa terapia de intensidad severa
- Respuesta positiva a la dopa terapia durante los 5 años o más
- Evolución clínica en 10 años o más.

Aunado a el UPDRS el cual es un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson. Consta de las siguientes secciones: 1) Estado mental, Conducta, y Humor, 2) AVD y 3) Sección Motora. Más los criterios de Schwab y England para las actividades de la vida diaria y los de Hoehn y Yahr los cuales son evaluados mediante una entrevista. Algunas secciones requieren múltiples grados asignados a cada extremidad. La cantidad total de puntos puede ser 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad. (Anexo 1)

No encontramos los antecedentes de estudios con espectroscopia en la región orbitofrontal, la cual se encuentra relacionada con el estado cognitivo y las emociones del paciente. Por ello consideramos que pudiéramos encontrar cambios mediante espectroscopia como ya se encontró con otras técnicas tales como volumetría, difusión y

tensores de la difusión; Nosotros esperamos que exista una reducción del NAA en las espectroscopias de esta región en pacientes con enfermedad de Parkinson y además estar correlacionado linealmente en forma inversa con el estado cognitivo y emotivo. Como se ha encontrado en otras regiones de estos pacientes el incremento del Lactato también esperamos encontrar incremento en la región orbito frontal.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pretendemos demostrar cambios bioquímicos en la sustancia blanca del giro orbito-frontal izquierdo por medio de espectroscopia de protones de hidrógeno en los pacientes con Enfermedad de Parkinson y las diferencias metabólicas para el entendimiento de esta enfermedad.

V. HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo:

Los valores del NAA obtenidos por espectroscopia a nivel de la sustancia blanca de la región orbito frontal izquierdo y lóbulo occipital se encuentran reducidos en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la diferencia en la relación de los principales metabolitos por espectroscopia a nivel de la sustancia blanca de la región orbito-frontal izquierda y lóbulo occipital en pacientes con Enfermedad de Parkinson comparado con sujetos sin EP.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar si existe reducción del NAA en la región orbitofrontal izquierda y occipital por espectroscopia en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Determinar si existe incremento del lactato en la región orbitofrontal izquierda y occipital por espectroscopia en pacientes con Enfermedad de Parkinson

VII. JUSTIFICACION

Los estudios convencionales de imagen por resonancia magnética, no ofrecen información específica en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson idiopática ni diferencias espectroscópicas con respecto a sujetos sanos.

Nosotros pretendemos demostrar cambios bioquímicos en la sustancia blanca de la región orbitofrontal por medio de espectroscopia de protones de Hidrógeno en los pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ya que como otros autores han mencionado las alteraciones de la EP no se limitan al área motora.

VIII. METODOLOGIA

Estudio De tipo Transversal, Comparativo Prolectivo.

Se incluyeron 16 pacientes con Enfermedad de Parkinson que cumplieron con los criterios de diagnóstico establecidos en nuestra institución para Enfermedad de Parkinson mediante la clasificación de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)20 (Anexo 1) y que acudieron a la clínica de movimientos anormales. 6 sujetos controles sanos o con diagnóstico de envió de patología no localizada a nivel frontal ni occipital o no sugerente de cambios espectroscópicos; a estos sujetos se les realizaron pruebas cognitivas (Anexo 2) y de emociones para valorar depresión (Anexo 3).

Se les realizó el estudio estructural convencional de resonancia magnética ECO SPIN en T1 y T2, SPGR, FLAIR en planos axiales, coronales y sagitales y se les agregó la secuencia de espectroscopia a nivel de la sustancia blanca del giro orbito-frontal izquierdo, orbitofrontal contralateral y occipital, está última en forma aleatoria con los siguientes parámetros:

Pulso de secuencia PROBE-PRESS TE 35 mseg, TR 1500 mseg, FOV 24 cm, Voxel de 20 mm, Freq. 1, Phase 1 NEX 8

Mediante pos-procesamiento se determinaron los valores de las relaciones del NAA, Creatina, Colina, Lactato, y Mio inositol (NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, Lac/Cr, Mio inositol/Cr.)

RECURSOS:

Humanos:

Médicos especialistas en el área de Neurorradiología

Médicos especialistas en el área de Neurología y Neurocirugía (Clínica de movimientos anormales)

Técnicos radiólogos en el área de Resonancia Magnética.

Físicos:

Área de resonancia magnética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez”.

Equipo de Resonancia Magnética de la marca General Electric de 3 Teslas.

Advantage Workstation 4.3 de General Electric.

Financieros: (Materiales, Substancias). No se requirieron debido a que los pacientes con enfermedad de Parkinson rutinariamente se les realiza estudio de resonancia magnética de escrutinio y nosotros únicamente agregamos la secuencia de espectroscopia.

Los pacientes realizaron el pago de su estudio convencional de acuerdo a su clave institucional.

IX. RESULTADOS

Se realizaron los estudios de espectroscopia en ambos giros orbitofrontales y lóbulo occipital, este último en forma aleatoria de 22 sujetos, de los cuales 16 fueron pacientes con EP y 6 pacientes controles, estos últimos fueron tomados de pacientes que acudieron al departamento de Resonancia magnética referidos por neuralgia del trigémino, en los cuales no existía afectación del parénquima cerebral. De los 16 pacientes con EP 10 son de género femenino y 6 de género masculino. De los 6 controles 1 es de género masculino y cinco de género femenino. Del grupo de EP la edad promedio fue de 53.1 años y del grupo control fue de 52.7. El tiempo de evolución promedio de los pacientes con EP fue de 2.75 años. Los puntajes del Minimental state en los pacientes con EP fue de 26.31 y en los controles de 30.

En el giro orbitofrontal derecho encontramos que no existe una diferencia significativa entre los metabolitos, siendo los más representativos el Lac (P: 0.96) con una media de 0.68 en los Controles y de .69 en los pacientes con EP. Y los valores del NAA (P: 0.23) con una media de 0.27 para los controles y de 0.59 para la enfermedad de Parkinson. (Tabla 1)

FRONTAL DERECHO

CASO		FD Lac (P:0.969)	FD NAA (P:0.236)
CONTROLES	Mean	.68483	.27
	N	6	6
	Std. Deviation	.631824	.315
PARKINSON	Mean	.69847	.59
	N	15	15
	Std. Deviation	.753418	.607
Total	Mean	.69457	.50
	N	21	21
	Std. Deviation	.705115	.553

Tabla 1 Valores del NAA y Lac en el Giro orbitofrontal derecho.

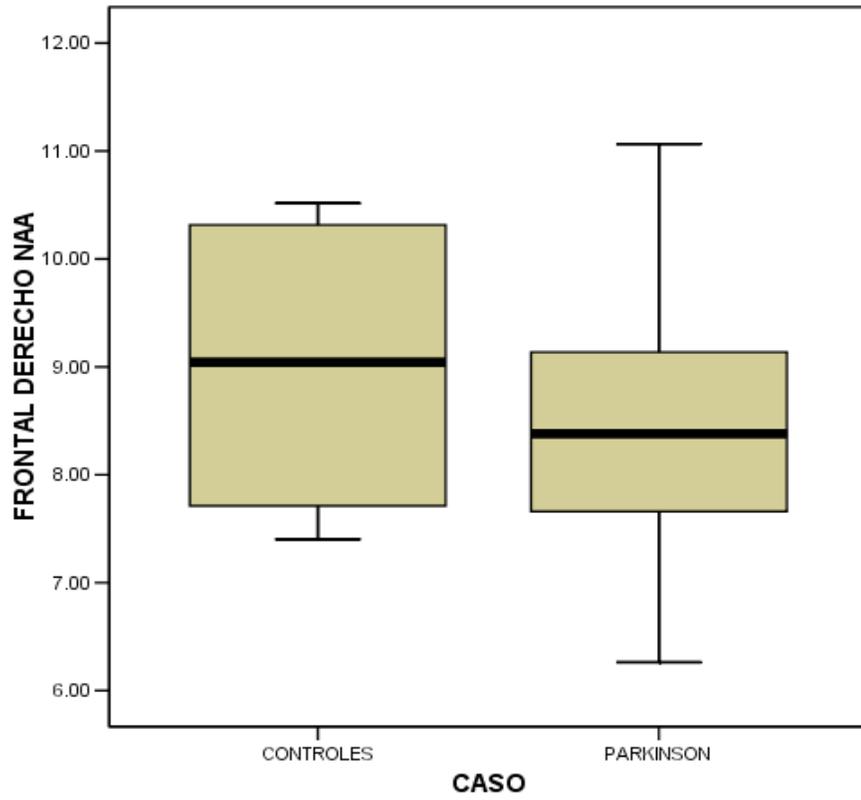


Fig. 1. Relaciones de NAA en el Lóbulo frontal derecho

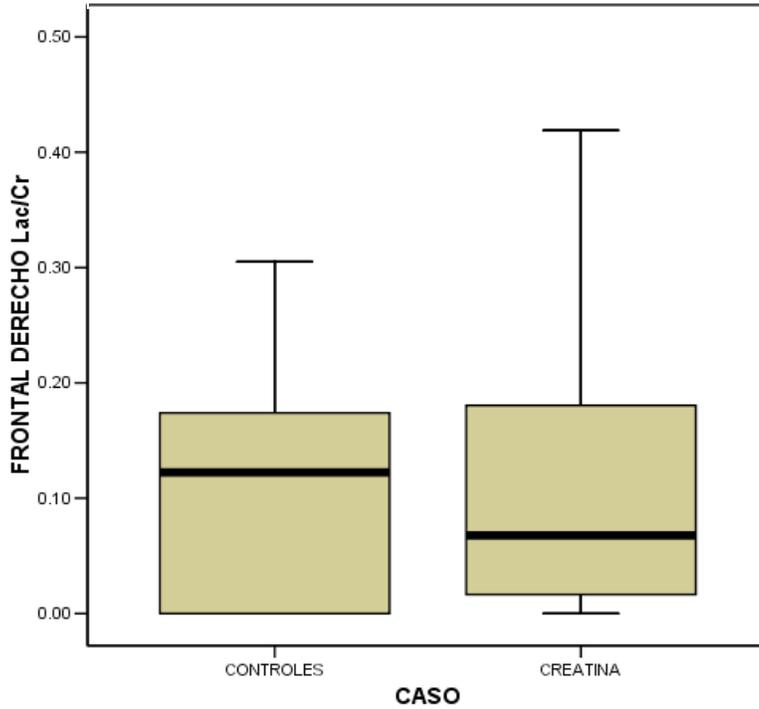


Fig. 2. Relaciones de Lactato/Creatina en el Lóbulo frontal derecho

A nivel del Giro orbitofrontal izquierdo se encontró que los valores relativos del NAA no difirieron (P: 0.63) (Tabla 2 y Figura 3). sin embargo hubo una diferencia con disminución del NAA en los pacientes de EP cuando se realizó la relación NAA/Cr (Figura 4) con una P: 0.021. Con el Lactato encontramos reducción en los pacientes de EP (Figura 5 y 6) principalmente cuando se realizó la relación con la Cr (Tabla 4) (P: 0.06). No se encontró diferencia en los valores de Mio-inositol en ambos grupos.

FRONTAL IZQUIERDO

Casos		NAA (P:0.639)	NAA/Cr (P:0.021)
CONTROLES	Mean	39.50	1.79492773229186
	N	6	6
	Std. Deviation	7.583	.243624533693584
PARKINSON	Mean	36.81	1.55259898826533
	N	16	16
	Std. Deviation	12.880	.186138206513208
Total	Mean	37.55	1.61868864572711
	N	22	22
	Std. Deviation	11.562	.226013360848223

Tabla 2. Valores de NAA y relación NAA/Cr. En el giro orbitofrontal izquierdo.

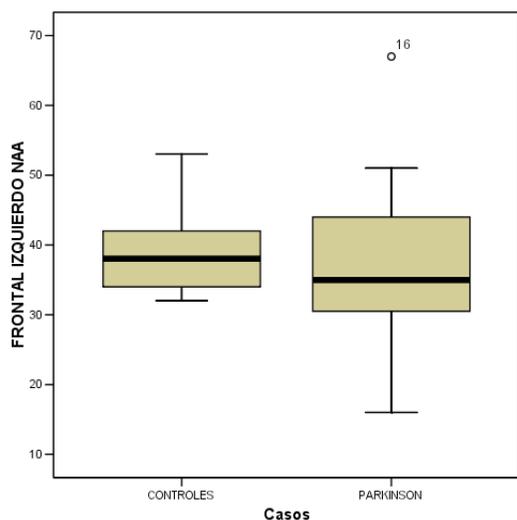


Figura 3. Relacion del NAA en el Lóbulo Izquierdo en Pacientes con EP v controles.

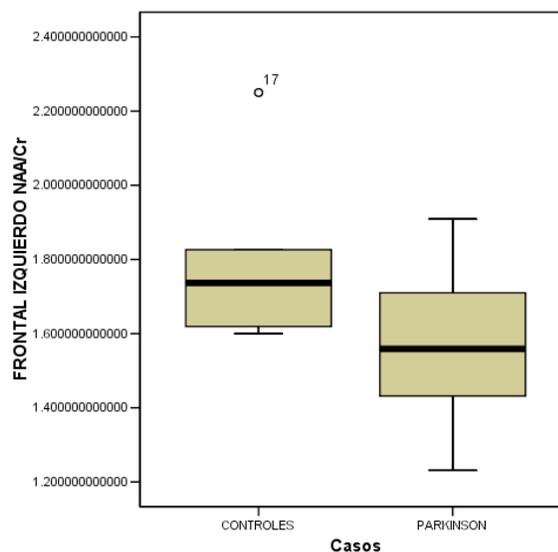


Figura 4. Relacion del NAA/Cr en el Lóbulo Izquierdo en Pacientes con EP v controles.

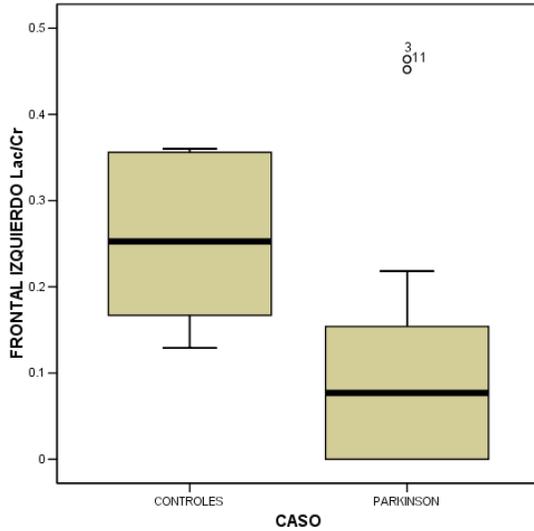


Fig. 5 Relación Lactato/Creatina Giro orbito frontal izquierdo

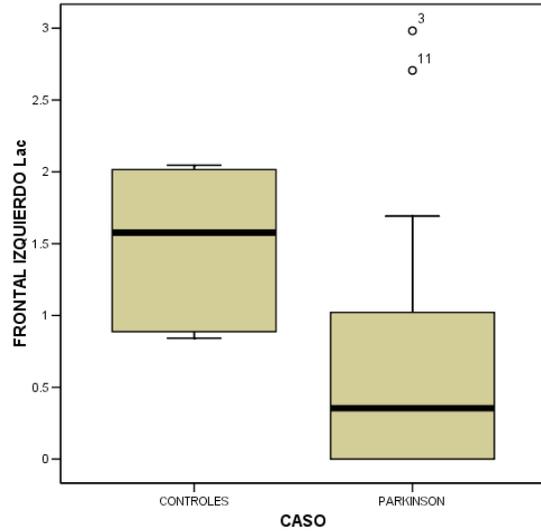


Fig. 6 Valores de Lactato en el Giro orbito frontal izquierdo

FRONTAL IZQUIERDO

CASO		Lac (P: 0.104)	Lac/Cre (P:0.064)
CONTROLES	Mean	1.49	.25
	N	6	6
	Std. Deviation	.551	.098
PARKINSON	Mean	.76	.12
	N	15	15
	Std. Deviation	.986	.155
Total	Mean	.97	.16
	N	21	21
	Std. Deviation	.934	.152

Tabla 4. Valores de Lactato y Lactato/Creatina en el Giro Orbitofrontal izquierdo.

En el lóbulo occipital encontramos una tendencia a la reducción del NAA únicamente mediante la relación NAA/Cr (P: 0.154) (Tabla 5 y Figura 7 y 8). Con el Lactato se vio una tendencia a la reducción principalmente con los valores relativos (P: 0.09) con una media de 1.26 en los controles y de 0.67 en los pacientes con EP. Con el Mio-inositol no se observaron diferencias significativas.

OCCIPITAL

Casos		NAA (P:0.591)	NAA/Cr (P:0.154)
CONTROLES	Mean	51.50	1.77692151025484
	N	6	6
	Std. Deviation	9.050	.179229821907886
PARKINSON	Mean	54.81	1.63973446287387
	N	16	16
	Std. Deviation	13.673	.197891808761004
Total	Mean	53.91	1.67714911215959
	N	22	22
	Std. Deviation	12.463	.198825006709661

Tabla 5. Valores NAA y relación NAA/Cr Lóbulo occipital.

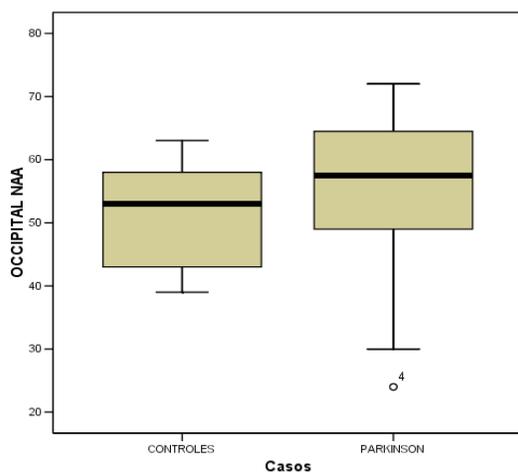


Fig. 7. Valores de NAA en el Lóbulo occipital en pacientes con EP y Controles

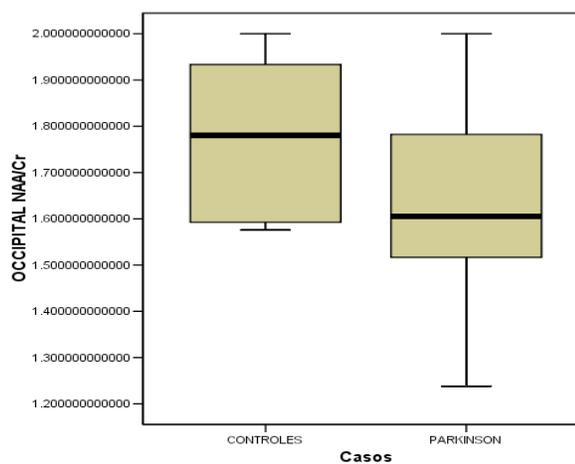


Fig. 8. Valores de NAA/Cr en pacientes con EP y controles.

X. DISCUSIÓN

No se encontraron diferencias entre los grupos con los valores de la región orbitofrontal derecha.

Los valores de la región orbitofrontal izquierda mostraron una tendencia a la reducción del NAA, estos cambios fueron mínimos pero significativos y esto puede estar justificado por que en el grupo de pacientes existió una reducción en los resultados del minimal state y esto puede estar relacionado a los cambios observados por Serrano-Dueñas et al que también lo relaciono con alteraciones cognoscitivas de los pacientes con EP. No observamos diferencias en el resto de los metabolitos analizados. La pobre significancia observada en el NAA también pudiera estar dado por qué nuestros pacientes contaron con poco tiempo de evolución de la EP (media de 2.75 años). Y como ya se sabe los trastornos cognoscitivos son los últimos en aparecer.

En el lóbulo occipital encontramos una tendencia a la reducción de los valores del NAA, especialmente en su relación NAA/Cr (P: 0.154) y una tendencia a la elevación del Mio-inositol. Ambos resultados ya han sido descritos en la literatura por Bowen y colaboradores.

Nos sorprendió que el Lactato fuera menor en el grupo de EP que en nuestro grupo control, como ya se ha descrito, sin embargo atribuimos estos resultados al poco tiempo de evolución con el cuentan nuestros pacientes.

XI. CONCLUSION

Nuestros resultados en general no fueron significativos y como comentamos anteriormente esto parece ser debido primero a nuestro pequeño grupo de pacientes, segundo al poco tiempo de evolución y por lo tanto al poco déficit cognoscitivo observado.

Nosotros sugerimos que se debe incrementar el número de pacientes y con diferente tiempo de evolución o bien seleccionar aquellos pacientes en los cuales el trastorno cognoscitivo sea importante y con ello se podría demostrar la afectación del NAA en la región orbitofrontal izquierda que forma parte de uno de los circuitos que participan en la atención, memoria y emociones.

BIBLIOGRAFIA

1. García S, Sauri S, Meza D. Perspectiva Histórica y Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson. *Med Int Mex* 2008; 24 (1): 28-37.
2. Lang A, Lozano A, Parkinson Disease. First of Two Parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053.
3. Piccini P, Brooks D. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2006; 21 (12):2035-2041
4. http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007590-06.html.
5. Nakamura K, Edwards R. Physiology versus pathology in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104 (29): 11867-11868
6. Hernandez LH. Parkinson disease: Molecular aspects and prospective neuroprotective and restorative therapies. *Arch Neuroci* 2006; 11 (2): 100-111.
7. Lang A, Lozano A, Parkinson Disease. Second of Two Parts. *N Engl J Med* 1998;339: 1130-1143.
8. Bowen B, Block R, Sanchez J, et al. Proton MR spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson Disease. *AJNR* 1995; 16: 61-68.
9. Rango M, Arighi A, Barberis B, et al. Magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and parkinsoniano Syndromes. *Funct Neurol*. 2007;22(2):75-9.
10. Kreis R, Ross B. Cerebral metabolic disturbance in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: Detection with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 184:123-130.
11. Brandao L, Domingues R. MR spectroscopy of the brain. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004: 4-5.
12. Castillo M, Kwock L and Suresh K. Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy. *AJNR* 17:1-15, Jan 1996.
13. Londoño A, Arbeláez A, Ascencio J. Aplicaciones de la espectroscopia por Resonancia Magnética en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb* 2006; 22: 42-54.
14. Gili J, Alonso J, Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen. Barcelona 18.1-12
15. Jansen J, Backes W, Nicolay K, Kooi M. H-MR Spectroscopy of the Brain: Absolute Quantification of Metabolites. *Radiology* 2006 240(2) 318-332.
16. Hübenschh B, Sappey-Marinié D, et al. P-31 MR Spectroscopy of normal human brain and brain tumors. *Radiology* 1990; 174: 401-409.

17. Lujambio P, Delgado R, Rojas R, et al. Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética funcional. *An Radiol Mex* 2002; 2: 431-446
18. Tofts Paul, Et al, Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease. Wiley 299-340.
19. Castillo J, Martinez H, et al. Espectroscopia por resonancia magnética en enfermedades neurológicas. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3(4) 213-217.
20. Onofre J, Martinez H, Arteaga M, Gomez A, Olivas S. Espectroscopia por resonancia magnetic en enfermedades neurologicas. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:501– 05.
21. Tsang K. Drug-induced movement disorders. *Hong Kong Med D* 2008; 13 (2): 4-5.
22. Hoehn M, Yahr D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427–442.
23. Reneman L, Majoie C, Herman F and Heeten G. Reduced *N*-Acetylaspartate Levels in the Frontal Cortex of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) Users: Preliminary Results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002(23):231–237.
24. Luan P, Hua Q, Lu B, Pan S, Zhang X. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of age-related cerebral white matter diffusion anisotropy in normal human adult. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007 Oct;27(10):1524-7.
25. Ardekani S, Kumar A, Bartzokis G, Sinha U. Exploratory voxel based analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging. *Magn Reson Imaging* 2007 Feb; 25 (2): 154-67
26. Nilsson C, Markenroth K, Brockstedt J, Widner H, Larsson E. Tracking the neurodegeneration of Parkinsonian disorders- a pilot study. *Neuroradiology* (2007) 49:111–119.
27. Norfray J, Provenzale J, Alzheimer's disease: Neuropathologic findings and recent advances in imaging.
28. Hammound D, Hoffman J, Pomper M. Molecular Neuroimaging: From conventional to emerging techniques. *Radiology* Oct 2007; 245(1):21-42.
29. Bonte F, Tintner R, Weiner M, Bigio E, White C. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation. *Radiology* 1993; 186: 361-365.
30. Bowen B, Block R, Sánchez-Ramos J, Patany P, et al. Proton MR Spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson disease. *AJNR* January 1995; 16:61–68.
31. Davie C, Pirtosek Z, Barker G, Kingsley D, Miller P, Lees A. Magnetic resonance spectroscopy study of parkinsonism related to boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:688-691
32. Adachi M, Hosoya T, Haku T, Yamaguchi K, Kawanami T. Evaluation of the substantia nigra in patients with Parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging. *AJNR* 1999;20:1500–1506.

33. Helenius J, Soine L, et al. Diffusion-Weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *AJNR* February 2002 (23):194–199.
34. Li C, Yousem D, Doty R, Kennedy D. Neuroimaging in patients with olfactory dysfunction. *AJR* 1994 February; 162: 411-418.
35. Rutledge N, Hilal S, Silver A, Defendini R, Fahn S. Study of movement disorders and brain iron by MR. *AJR* August 1987; 149:365-379
36. Yu Y, Du A, Schuff N, Weiner M. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 ; 14(3): 145–166.
37. Karagulle K, Lehericy S, Luciana M, Ugurbil K, Tuite P. Altered Diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR* Mar 2008 29:501– 05.
38. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Ehara S, Tohyama K. The substantia nigra in Parkinson disease: Proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings. *AJNR* , Nov/Dec 2002 23:1747–1756.
39. Graham J, Paley M, Grunewald R, Hoggard N, Griffiths P. Brain iron deposition in Parkinson’s disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain* 2000; 123:2423-2431.
40. Catalá-Barceló J. Papel de los ganglios basales en la monitorización de las funciones de los lobulos frontales. *REV NEUROL* 2002; 34 (4): 371-377.
41. Serrano-Deñas M. Dosis bajas de amitriptilina frente a dosis bajas de fluoxetina en el tratamiento de la depresión en enfermos con Parkinson. *REV NEUROL* 2002; 35(11):1010-1014.
42. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al. Morphometric changes of grey matter in Parkinson’s disease with depression: A voxel based morphometric study. *Mov Disord.* 2008 Jan; 23(1):42-6.
43. Ballmaier M, Toga A, Blanton R, Sowell E. Anterior cingulate, gyrus rectus and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; 161:99-108.
44. Lopez O. Las bases fisiopatológicas de los síntomas no cognoscitivos de la enfermedad de Alzheimer. *REV NEUROL* 1998; 27 (Supl 1): S 44-S 48