



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

“Estudio de la confiabilidad temporal (Test -
Retest) de Espectroscopía Cerebral por
Resonancia Magnética a 3.0 Teslas”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

CHRISTIAN ESTRADA HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Fernando Barrios Álvarez

MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: Dr. Javier Miranda Martín del Campo

ASESOR PROFESIONAL: M. en C. Juan José Ortiz Retana



posgrado en ciencias físicas
u n a m

MÉXICO, D.F.

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.

Dedicatoria

A mis padres, mi ejemplo a seguir y cuyo apoyo incondicional y cariño me han permitido seguir adelante y alcanzar mis metas.

A mis hermanos, que de una u otra forma me impulsaron a ser mejor cada día.

A Fer, Hellen, Tony y Byron, por su cariño y las alegrías compartidas.

A Adair, que desde su llegada ha sido el motor e inspiración de mi vida.

A Aby, por su paciencia, apoyo y cariño.

Agradecimientos

Al M. en C. Sarael Alcauter Solórzano por su tiempo, amistad, conocimientos, apoyo incondicional y confianza. Por su empeño y dedicación para dirigir este trabajo.

Al Dr. Fernando A. Barrios Álvarez por el apoyo y confianza brindada.

Al Psiquiatra Francisco Romo y al Dr. Roger Carrillo por los conocimientos compartidos y colaboración para el desarrollo de este trabajo.

A los miembros del comité tutorial y sinodales: Dr. Javier Miranda, Dr. Jorge Márquez, Dr. Marcelo Lugo, M. en C. Rafael Favila, M. en C. Juan José Ortiz, por sus valiosas aportaciones.

A las personas que participaron voluntariamente, ya que sin su apoyo hubiera sido imposible desarrollar este trabajo.

Al Instituto Nacional de psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”, lugar en que se realizó este trabajo.

A la Dra. María de Lourdes Martínez Gudiño, jefa del departamento de Imágenes Cerebrales, por las facilidades brindadas.

Al Dr. Armando Vázquez López-Guerra, director de servicios clínicos, por el apoyo para desarrollar y sustentar este trabajo.

Al personal del área de Imágenes cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría por su apoyo y amistad.

A mis compañeros de generación, por su amistad y buenos momentos compartidos.

Al posgrado en Ciencias Físicas de la UNAM y al Dr. Manuel Torres por el apoyo a los alumnos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada.

Índice

Resumen.....	8
1. Imagen por Resonancia Magnética (IRM).....	9
1.1. Antecedentes históricos de la Resonancia Magnética (RM).....	9
1.2. Elementos principales de un sistema de IRM.....	13
1.2.1. Magneto principal.....	13
1.2.2. Sistema de generación de gradientes.....	15
1.2.3. Sistema de radiofrecuencia.....	16
1.3. Generación y detección de señales.....	17
1.3.1. Perspectiva del núcleo en RM.....	18
1.3.2. Magnetización.....	20
1.3.3. Ecuación de Larmor.....	23
1.3.4. Excitación con radiofrecuencia (RF).....	24
1.3.4.1. Condición de resonancia.....	24
1.3.4.2. Pulso de RF.....	25
1.3.5. Precesión libre y relajación.....	26
1.3.6. Detección de la señal.....	28
1.4. Señales características.....	30
1.4.1. Decaimiento por inducción libre.....	30
1.4.2. Ecos por RF.....	32
1.4.3. Ecos de gradiente.....	33
1.5. Localización de la señal.....	34
1.5.1. Selección de rebanada.....	35

2. Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM).....	39
2.1. Técnicas y secuencias de localización.....	40
2.1.1. Point Resolved Spectroscopy (PRESS).....	41
2.1.2. Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM).....	43
2.2. Corrimiento químico.....	44
2.3. Supresión de agua.....	47
2.4. Factores que afectan la reproducibilidad temporal.....	47
2.5. ERM clínica.....	48
2.5.1. ERM del hidrógeno (¹H).....	49
2.5.2. Metabolitos detectados en ERM del ¹H.....	52
2.5.2.1. N – Acetil Aspartato (NAA) y N – Acetil Aspartil Glutamato	
(NAAG).....	54
2.5.2.2. Creatina (Cre) y Fosfocreatina (Pcr).....	55
2.5.2.3. Colina (Cho).....	55
2.5.2.4. Glutamato (Glu) y Glutamina (Gln).....	56
2.5.2.5. Lactato (Lac).....	56
2.5.2.6. Mioinositol (mI o Ins).....	57
2.5.2.7. Aminoácidos.....	57
2.6. Procesamiento de datos en ERM.....	58
2.7. Análisis de un espectro de RM.....	61
2.8. Cuantificación (Modelo de Combinación Lineal).....	62
3. Método experimental.....	64
3.1. Justificación y relevancia.....	64
3.2. Objetivo general.....	64
3.3. Sujetos.....	64
3.4. Parámetros de adquisición y regiones de interés.....	66
3.5. Posicionamiento del sujeto en el escáner.....	67
3.6. Adquisición y transferencia de datos.....	67
3.7. Análisis con LCModel.....	68
3.8. Análisis estadístico.....	68

4. Resultados.....	71
4.1.Sujetos y regiones exploradas.....	71
4.2.Concentraciones obtenidas por región.....	74
4.3.Prueba estadística para descartar diferencia entre regiones izquierdas y derechas.....	77
4.4.Prueba estadística para descartar la existencia de error sistemático en el retest.....	79
4.5.Estadística descriptiva para la reproducibilidad.....	81
5. Discusión y Conclusiones.....	83
6. Bibliografía.....	86

Resumen

La Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) es una técnica que ofrece una valoración bioquímica y metabólica *in vivo* y que complementa los estudios convencionales. Esta técnica ofrece la posibilidad de detectar señales de pequeñas concentraciones de metabolitos en presencia de una gran concentración de agua sobre un rango reducido de frecuencias. En la actualidad la ERM se utiliza en el estudio de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC), mama y próstata permitiendo la identificación de una gama de metabolitos como: mioinositol (Ins), N-acetil aspartato (NAA), lactato (La), colina (Cho) y creatina (Cre). Los datos obtenidos con ERM dependen de una amplia variedad de factores, los cuales incluyen preparación del sujeto, supresión de la señal del agua, parámetros de adquisición y post-procesamiento de datos [1]. Tanto en el ámbito clínico como en los estudios de investigación, la precisión y reproducibilidad de las mediciones son básicas para detectar cambios temporales asociados a la progresión y/o tratamiento durante una enfermedad, clasificar un individuo o determinar si hay alguna diferencia significativa entre diferentes grupos o sujetos. La variabilidad temporal (medida por el coeficiente de variación: CV), reportada en la literatura ilustra la importancia de caracterizar las propiedades de confiabilidad temporal en cada equipo clínico de ERM [2, 3]. Mediante este estudio se caracterizó la confiabilidad temporal de la Espectroscopia por Resonancia Magnética de Hidrógeno (^1H -ERM) que se realiza en el resonador de 3.0 T del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz” en una muestra de 11 sujetos sanos. La prueba de confiabilidad se realizó a corto plazo (en forma inmediata) y a 2 semanas. El CV obtenido a corto plazo para los distintos metabolitos fue $\leq 17.85\%$. El CV obtenido a largo plazo fue $\leq 18.44\%$ en el cíngulo posterior, $\leq 15.56\%$ en el lóbulo frontal, ≤ 5.75 en la región semioval y ≤ 24.19 en el hipocampo. La reproducibilidad a 3.0 T parece ser mejor (o al menos similar) a la reproducibilidad a 1.5 T.

Capítulo 1

1. Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) es una modalidad muy potente en el campo de la imagenología debido a su sensibilidad y flexibilidad para un amplio rango de propiedades en los tejidos. La naturaleza no invasiva de los campos magnéticos utilizados hace posible su uso en personas prácticamente de cualquier edad con la ventaja de no utilizar radiación ionizante. Actualmente la IRM ofrece la posibilidad de entender cada vez más el cuerpo humano, tanto en morfología como en función y composición química.

La IRM se deriva de la aplicación de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en el campo de la imagenología. El adjetivo “magnético” se refiere al uso de campos magnéticos y “resonancia” se refiere a la necesidad de igualar la frecuencia de un campo magnético oscilante con la frecuencia precesional del espín de algún núcleo (de aquí el término “nuclear”) en las moléculas de un tejido. Quizá es más preciso referirse a este campo como Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (IRMN) en lugar de IRM, pero se ha suprimido la palabra nuclear debido a la equivocada asociación con temas de medicina nuclear y el uso de radiación ionizante [4].

1.1 Antecedentes Históricos de la Resonancia Magnética (RM)

El camino hacia el descubrimiento de lo que hoy se conoce como Resonancia Magnética (RM) comenzó con las primeras investigaciones sobre la naturaleza del átomo. Aunque el concepto de átomo se remonta hasta la Grecia antigua, ha sido en los últimos cien años aproximadamente (gracias al desarrollo de la mecánica cuántica) cuando se ha adquirido un conocimiento objetivo de su existencia y de las partes que lo forman.

En la década de 1930, Isidor Isaac Rabi y su equipo de investigación utilizaron una técnica denominada resonancia de haces moleculares para estudiar las propiedades magnéticas y

estructura interna de los átomos, moléculas y núcleos, trabajo por el que le fue otorgado el premio Nobel de física en 1944.

Rabi y su equipo ajustaron la potencia del campo magnético hasta hacer que los momentos magnéticos de los núcleos se invirtieran, lo que sucede cuando la frecuencia de la señal de radio coincide con la frecuencia precesional característica de los núcleos. Cuando se produce esta coincidencia (la frecuencia de resonancia), un núcleo absorbe energía de la señal de radio igual a la diferencia entre sus dos estados de energía y, por tanto, salta al estado superior. También se produce una inversión cuando un núcleo emite dicha energía al pasar de nuevo del estado superior de energía al inferior. Rabi podía detectar la transición tanto si el núcleo saltaba al estado de energía superior como si descendía al inferior. Esta técnica se denomina en la actualidad resonancia magnética [5].

Varios meses después de realizar estos experimentos, el equipo de Rabi intentó una variación: manipular la frecuencia de radio en lugar de la potencia del campo magnético. Este método, que amplía el espectro de las señales resultantes al igual que se amplía el espectro de la luz visible al pasar por un prisma, es la base de la espectroscopia de radiofrecuencias, que revolucionaría el análisis químico y resultaría ser un componente esencial en el desarrollo de las exploraciones mediante resonancia magnética como herramienta de diagnóstico médico.

En 1945, dos grupos de investigación independientes, uno dirigido por Edward Purcell de la Universidad de Harvard y el otro por Félix Bloch de la Universidad de Stanford, detectaron "resonancia magnética nuclear en materia condensada" [6].

Las investigaciones en resonancia magnética nuclear siguieron avanzando. Los investigadores que formaban parte de los laboratorios de Purcell y Bloch pronto comenzaron a utilizar la espectroscopia de la resonancia magnética nuclear para investigar la composición química y la estructura física de la materia. Uno de los primeros avances en este sentido fue la medición de las cantidades denominadas tiempos de relajación, T1 y T2.

Nicolás Bloembergen fue el primer investigador en medir los tiempos de relajación de forma precisa así como el modo en que estos tiempos cambiaban en gran variedad de líquidos y sólidos [6].

El manejo de los tiempos de relajación ha proporcionado un método de gran eficacia en química y biología para analizar la estructura de las moléculas y, como otros investigadores descubrirían más tarde, resulta esencial para producir el contraste necesario para la obtención de imágenes de tejidos del organismo humano.

A finales de la década de 1940, Henry Torrey de la Universidad de Rutgers y, de forma independiente, Erwin Hahn de la Universidad de Illinois, llevaron a cabo un nuevo avance en el campo de la resonancia magnética nuclear al aplicar a la muestra impulsos de ondas de radio potentes en lugar de una única onda continua. Primero observaron señales de resonancia magnética nuclear transitorias durante la aplicación de impulsos largos. Gracias a las observaciones posteriores de Hahn acerca de que las señales de resonancia magnética nuclear transitorias podían medirse después de la aplicación de impulsos cortos, la técnica de impulsos se convirtió en la opción ideal para físicos y químicos que investigaban átomos y moléculas [6].

Además, Hahn descubrió un fenómeno conocido como "eco de espín", que resultó ser de gran importancia para la medición de los tiempos de relajación, causadas por la aceleración y desaceleración de los núcleos giratorios debido a las variaciones en los campos magnéticos locales. Al aplicar dos o tres impulsos de radio cortos y, a continuación, escuchar el eco, Hahn descubrió que podía obtener información aún más detallada sobre la relajación del espín nuclear de lo que era posible con un único impulso.

A finales de la década de 1960, Richard Ernst y Weston Anderson, que por entonces trabajaban para Varian Associates, estaban estudiando el complejo espectro de resonancia magnética nuclear, de gran interés para los químicos. El hecho de buscar las frecuencias que producen la gran cantidad de líneas del espectro mediante el método de aproximaciones sucesivas hacía que el proceso fuera extremadamente lento. Estos investigadores se dieron

cuenta de que si emitían de forma simultánea un intervalo de frecuencias de radio a los átomos de la muestra y, a continuación, realizaban el análisis de Fourier a la señal de impulso resultante, podían obtener todos los resultados del método de onda continua [5].

Ya en 1959, J. R. Singer propuso que la resonancia magnética nuclear podía utilizarse como herramienta de diagnóstico en medicina.

El gran avance técnico que hizo posible producir una imagen útil a partir de las señales de resonancia magnética nuclear de tejidos vivos lo realizó el químico Paul Lauterbur. En 1971, Lauterbur observó al químico Leon Saryan repetir los experimentos realizados un año antes por el médico Raymond Damadian con tumores y tejidos sanos de ratas. Lauterbur llegó a la conclusión de que la técnica no ofrecía la información suficiente para diagnosticar tumores y se propuso idear un método práctico para obtener imágenes a partir de la resonancia magnética nuclear. La clave estaba en ser capaz de localizar la ubicación exacta de una determinada señal de resonancia magnética nuclear en una muestra: si se determinaba la ubicación de todas las señales, sería posible elaborar un mapa de toda la muestra [6].

La innovadora idea de Lauterbur consistía en superponer al campo magnético estático espacialmente uniforme un segundo campo magnético más débil que variara de posición de forma controlada, creando lo que se conoce como gradiente de campo magnético.

Al otro lado del Atlántico, Peter Mansfield, de la Universidad de Nottingham, Inglaterra, tuvo una idea similar. En 1972, Mansfield estaba estudiando el modo de utilizar la resonancia magnética nuclear para obtener información detallada acerca de la estructura de materiales cristalinos. En un trabajo publicado en 1973, Mansfield y sus colegas también utilizaron un esquema de gradiente de campo. En 1976 desarrolló una técnica ultrarrápida para obtener imágenes con resonancia magnética conocida como ecoplanar, que permite explorar todo el cerebro en cuestión de milésimas de segundo. La técnica ecoplanar es la clave para crear imágenes con resonancia magnética de forma rápida para el diagnóstico de

infartos cerebrales e imágenes con resonancia magnética funcional en las investigaciones sobre el cerebro.

Actualmente, los avances en el campo de la informática de alta velocidad y los imanes superconductores han permitido que los dispositivos de resonancia magnética proporcionen imágenes detalladas de la estructura anatómica y que la resonancia magnética funcional detecte cualquier cambio en el funcionamiento del cerebro y de otros órganos. Estas características convierten a los dispositivos de resonancia magnética en herramientas de diagnóstico de incalculable valor para la medicina moderna.

1.2 Elementos principales de un sistema de IRM

Los tres componentes principales de un equipo de RM son: el magneto principal, el sistema de gradientes de campo magnético y un sistema de radiofrecuencia (RF). En las secciones siguientes se presenta una breve descripción de cada componente.

1.2.1 Magneto principal

A lo largo de la historia se han utilizado diferentes tipos de magnetos:

- **Magnetos permanentes:** Hechos de material magnético duro. El campo principal (B_0), es generado por imanes gigantes y son de baja intensidad, de 0.2T - 0.5T. Estos magnetos usualmente tienen una apertura rectangular con un campo vertical. La magnetización decrece con el tiempo, lo que sucede muy lentamente por lo que no se afecta la calidad de las imágenes. No requieren de criógenos para mantener el campo principal. La mayoría de estos sistemas son conocidos como abiertos, reduciendo el efecto de claustrofobia en pacientes.
- **Electroimanes:** Hechos de núcleo de hierro y energizados por corrientes que fluyen en alambres que rodean una porción del magneto (Obsoleto).

- **Magnetos resistivos con núcleo de aire:** Estos producen el campo haciendo fluir corrientes eléctricas a través de alambres o cintas de material conductor. Las bobinas tienen simetría cilíndrica (Obsoleto).
- **Magnetos superconductores:** Requieren de un material superconductor, para lo cual el conductor que genera el campo principal está inmerso en un criógeno, Helio líquido (He), produciendo una resistencia casi nula en el conductor. La corriente que genera el campo principal se inyecta una sola vez y se mantiene constante bajo condiciones estrictas. La característica de superconductor se logra reduciendo su temperatura a 4 K. El material con que se hace la bobina principal de estos magnetos es una aleación de *niobium-titanium* cuya temperatura de transición de superconductor a conductor es de 10 K. El equilibrio de este sistema es de vital importancia para mantener el campo magnético siempre activo. Estos magnetos generan los campos magnéticos más intensos utilizados actualmente, dichos campos se encuentran orientados a lo largo del eje central del túnel.

La principal función del magneto es generar un campo magnético estático utilizado para la polarización de los espines del objeto de interés. La magnitud de campo magnético óptimo depende de la aplicación así como del tipo de estudio a realizar. Un aspecto fundamental es que a mayor intensidad se obtienen mejoras en el cociente señal a ruido obteniendo así una mejor resolución espectral en comparación con los campos de baja intensidad. Actualmente en el campo clínico se cuenta con magnetos que generan intensidades de campo magnético que varían entre 0.2 T y 3.0 T [7].

La homogeneidad del campo magnético principal está definida como la máxima desviación del campo sobre un volumen dado en la región de interés:

$$Homogeneidad = \frac{B_{0,max} - B_{0,min}}{B_{0,promedio}} \quad (1)$$

El magneto principal requiere una homogeneidad moderada sobre un gran volumen para producir una imagen de buena calidad. Un requerimiento típico es de 10 a 50 partes por millón (ppm) sobre un volumen esférico con diámetro entre 30 y 50 cm. Para espectroscopia se requiere una mejor homogeneidad ya que en este caso variaciones muy pequeñas influyen en forma decisiva sobre la medición media de la concentración de un elemento en el volumen estudiado, debido a que la velocidad angular, que es directamente proporcional a su constante giromagnética y al campo magnético, es fundamental para identificar cada elemento [8].

En la práctica, el magneto principal por sí mismo no es capaz de generar un campo con tal homogeneidad. La forma común de resolver este problema es utilizar un campo magnético secundario compensador generado por un conjunto de bobinas llamadas “*shimming*”.

1.2.2 Sistema de generación de gradientes

El sistema de generación de gradientes consiste normalmente de tres pares de bobinas cuya función es hacer la selección de la región anatómica deseada. La bobina de gradientes es un cilindro con varias recubiertas donde cada recubierta contiene un arreglo especial del material conductor para generar un pequeño campo magnético en cada una de las tres direcciones principales x , y y z [9].

El conductor más utilizado es cobre, sobre él circula una corriente para generar campos magnéticos del orden de mili-teslas, y así producir el gradiente de campo magnético. Estas variaciones del campo nos permiten hacer una clasificación espacial con base en el valor de campo magnético.

Las especificaciones importantes para un sistema de gradientes son la magnitud de éste así como cuánto tiempo puede aplicarse. La magnitud de gradiente se mide en militeslas por metro (mT/m) y cuanto más alto sea es mejor. El límite inferior para la magnitud del gradiente requerido está definido por el criterio de que el campo de gradiente debe ser más fuerte que las inhomogeneidades del campo magnético principal [7].

La fuerza máxima del gradiente de un sistema de RM es un parámetro muy importante que define la resolución limitante. El uso de gradientes más fuertes permite incrementos en la resolución y/o mayor velocidad en la adquisición de imágenes si hay una relación señal a ruido lo suficientemente alta para hacer una imagen útil con la resolución o velocidad deseada [9].

1.2.3 Sistema de Radiofrecuencia (RF)

El sistema de radiofrecuencia incluye un amplificador de potencia para la RF y un preamplificador que van de y hacia el espectrómetro respectivamente, un switch para seleccionar receptor/emisor y las bobinas de RF por sí mismas.

El elemento central del sistema de RF es la bobina transmisora, capaz de generar un campo magnético rotatorio (B_1) que se utiliza para la excitación de un sistema de espines y una bobina receptora que convierte la energía del decaimiento de inducción libre del vector de magnetización en una señal eléctrica. Existen bobinas capaces de transmitir y recibir. Tanto las bobinas que emiten como las que reciben se llaman bobinas de RF o antenas de RF.

Una característica deseada en los componentes de la RF es proveer un campo uniforme B_1 y una alta sensibilidad. Para lograr esto los equipos de RM están equipados con bobinas de diferentes formas y medidas para diferentes propósitos. Algunos ejemplos comunes son:

- **Bobinas solenoidales:** Consiste de muchas vueltas de alambre estrechamente espaciadas sobre una forma cilíndrica con un diámetro mucho menor a su longitud y que puede producir un campo uniforme B_1 en su interior (*Figura 1-1 a*).
- **Bobinas de silla:** Tiene un par de bobinas enrolladas sobre una superficie cilíndrica y es capaz de generar una homogeneidad de campo relativa cerca de su centro (*Figura 1-1 b*).

- **Bobinas de jaula:** Consiste en series de vueltas idénticas conectadas entre sí y localizadas sobre la superficie de un cilindro dando la apariencia de una jaula (*Figura 1-1 c*).
- **Bobinas de superficie:** Vienen en diferentes tamaños y formas, la más simple es una vuelta de alambre, que es útil para limitar la región de interés de la imagen (*Figura 1-1 d*).

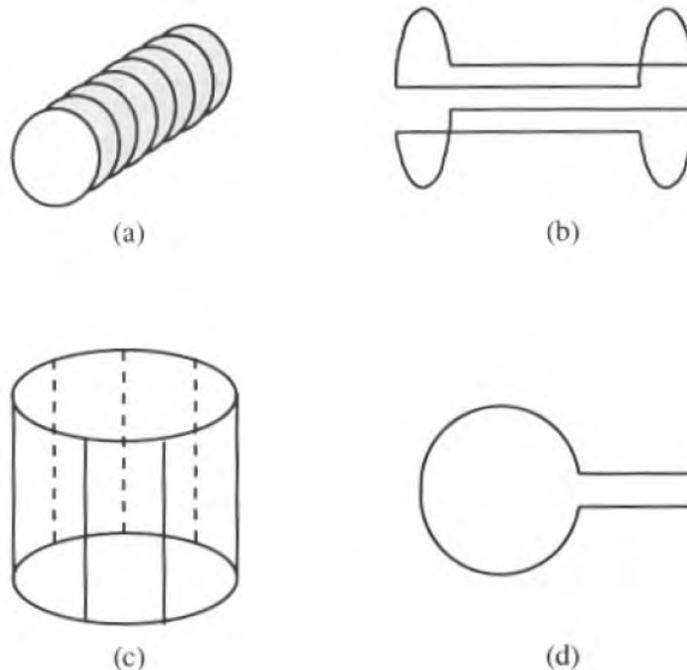


Figura 1-1 Tipos de bobinas utilizadas en RM: a) Bobina solenoidal, b) Bobina de silla, c) Bobina de cuadratura y d) Bobina de superficie.

1.3 Generación y detección de señales

La RM involucra núcleos (del objeto en cuestión), campos magnéticos (generados por el equipo) y el fenómeno de resonancia (originado por las interacciones del campo magnético con los núcleos). Por lo tanto, para comprender el mecanismo fundamental en la generación y detección de señales en IRM así como las características de las señales medidas, necesitamos en principio, iniciar desde el nivel nuclear. Las partículas subatómicas se

comportan de acuerdo a la interpretación cuántica, afortunadamente es posible realizar la descripción utilizando vectores clásicos debido a que la IRM se basa en medir el comportamiento colectivo de un conjunto de núcleos presentes en el objeto macroscópico. Específicamente, se adoptará un sistema aproximado, en esta aproximación el objeto del cuál se obtendrá la imagen se considera como un sistema lineal, y la señal detectada es una respuesta que fue activada en el sistema por una excitación de RF que conduce al sistema a un estado de resonancia. En las secciones subsecuentes se describe un sistema magnetizado de espines, los efectos de las excitaciones de RF sobre el sistema de espines y características de las señales observadas.

1.3.1 Perspectiva del núcleo en RM

Una muestra biológica o algún objeto físico pueden ser subdivididos en las moléculas que los constituyen, en átomos y finalmente en los núcleos y sus respectivos electrones orbitantes. Una propiedad de los núcleos que es fundamental para la RM es el momento angular \vec{J} , frecuentemente llamado espín. A un conjunto de núcleos del mismo tipo presente en un objeto de interés se le conoce como un sistema de espines. Una propiedad importante del sistema de espines es el magnetismo nuclear debido al posicionamiento en un campo magnético externo.

El magnetismo nuclear de un sistema de espines se origina del campo magnético microscópico asociado con el espín nuclear. Un argumento clásico para la existencia de este campo magnético es: (1) un núcleo, al igual que un protón, tiene carga eléctrica, y (2) el núcleo rota alrededor de su propio eje si tiene un espín distinto de cero. Al igual que un objeto cargado que gira, un núcleo con espín distinto a cero crea un campo magnético a su alrededor, el cuál es análogo a aquel que rodea una barra magnética. Físicamente, éste campo magnético se representa por una cantidad vectorial $\vec{\mu}$, la cuál se llama momento dipolar magnético que es proporcional y, por tanto, paralela a \vec{J} (Figura 1-2). La manipulación de la orientación del espín de los núcleos dentro de un campo magnético externo es la base para la Resonancia Magnética.

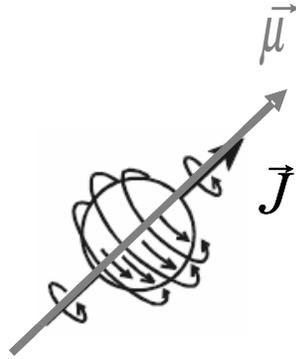


Figura 1-2 Representación de un núcleo con su espín nuclear \vec{J} y su momento dipolar magnético asociado $\vec{\mu}$, girando sobre su propio eje.

La relación fundamental entre el momento dipolar magnético y el momento angular o espín está dada por:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad (2)$$

Donde γ es una constante física conocida como constante giromagnética. Otra constante ampliamente utilizada es \hbar , la cual se define como:

$$\hbar = \frac{\gamma}{2\pi} \quad (3)$$

Es importante mencionar que el valor de γ o \hbar depende del núcleo. Algunos valores de \hbar para núcleos relevantes en clínica se muestran en la *tabla 1-1*:

Núcleo	Espín	Sensibilidad ^a Relativa a ¹ H	Constante Giromagnética \hbar (MHz/T)
¹ H	1/2	1.000	42.58
¹³ C	1/2	0.016	10.71
¹⁹ F	1/2	0.870	40.05
³¹ P	1/2	0.093	11.26

^aCalculado a un campo constante e igual número de núcleos.

Tabla 1-1 Propiedades de núcleos importantes en RM

Es importante recordar que el momento dipolar magnético es una cantidad vectorial por lo que es necesario conocer su magnitud y orientación para definirlo. Basados en mecánica cuántica, la magnitud de $\vec{\mu}$, frecuentemente representada como $|\vec{\mu}|$ ó simplemente μ está definida por:

$$\mu = \gamma \hbar \sqrt{I(I+1)} \quad (4)$$

Donde \hbar es la constante de Planck $h(6.6 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s})$ dividida por 2π e I es el número cuántico de espín. Éste último puede tener valores enteros, medios o cero. El valor que I toma para cada núcleo depende de tres simples reglas:

- (a) **Espín cero** ($I = 0$). Corresponde a núcleos con peso atómico y número atómico par.
- (b) **Espín medio** ($I = \frac{1}{2}, \frac{3}{2}, \frac{5}{2}, \dots$). Corresponde a los núcleos con peso atómico impar.
- (c) **Espín entero** ($I = 1, 2, 3, \dots$). Corresponde a los núcleos con peso atómico par y número atómico impar.

1.3.2 Magnetización

A pesar de que $\vec{\mu}$ es una propiedad física presente en los núcleos con espín distinto de cero, su dirección es completamente aleatoria como consecuencia del movimiento térmico. La suma vectorial de $\vec{\mu}$ sobre todos los núcleos es cero y por lo tanto no se percibe campo magnético neto en los objetos macroscópicos.

Cuando se coloca un objeto dentro de un campo magnético intenso los dipolos magnéticos constituyentes tienden a alinearse con éste originando un vector de magnetización neta \vec{M}_0 . Al suceder esto, el momento magnético nuclear precesa alrededor del campo magnético externo \vec{B}_0 y el eje de rotación se alinea con él (*Figura 1-3 a*). Dependiendo del espín del

núcleo el eje de rotación puede tomar un conjunto específico de orientaciones con respecto a la dirección de \vec{B}_0 . Cuando los núcleos poseen espín $\frac{1}{2}$ se tienen dos posibles orientaciones del eje de rotación: paralelo (misma dirección) y antiparalelo (dirección opuesta), que a su vez corresponden a un nivel energético bajo y otro alto, respectivamente (Figura 1-3 c, d) [7]. De acuerdo a la mecánica cuántica, los dos posibles estados de energía corresponden a un ángulo de 54.7° del vector $\vec{\mu}$ respecto a la dirección del campo magnético (Figura 1-3 b).

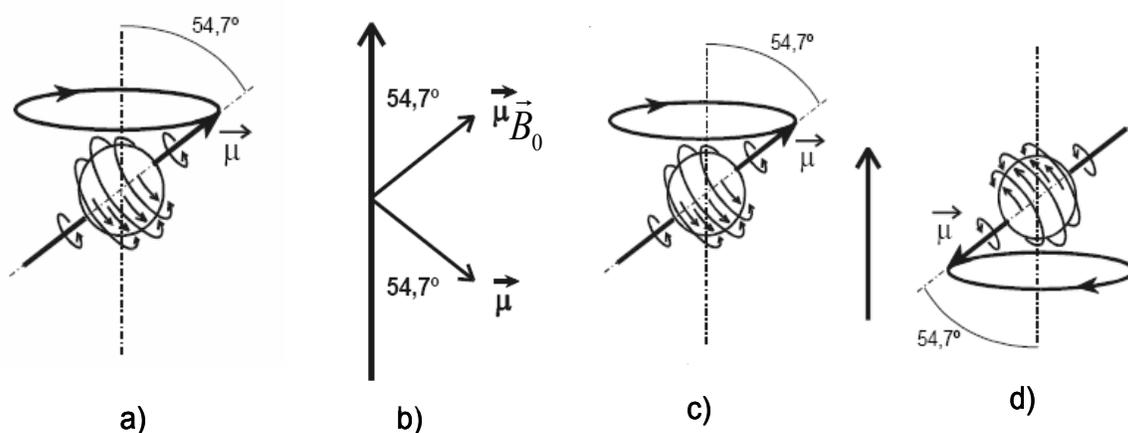


Figura 1-3 a) Movimiento de precesión del vector $\vec{\mu}$ alrededor del campo magnético principal, b) Las dos posibles orientaciones del espín de H según la mecánica cuántica, c) Interpretación en mecánica clásica del movimiento de precesión en estado de baja energía (paralelo) y d) En estado de alta energía (antiparalelo).

La diferencia entre los núcleos orientados en formas paralela o antiparalela con \vec{B}_0 determina la magnitud de \vec{M}_0 del objeto o elemento de interés (Figura 1-4). La distribución en los estados posibles está descrita por la ecuación de Boltzmann:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{KT}\right) \quad (5)$$

Donde N_{\uparrow} es la cantidad de núcleos orientados en forma paralela a \vec{B}_0 , N_{\downarrow} los núcleos orientados en forma antiparalela, ΔE es la diferencia entre ambos estados de energía, K es la constante llamada de Boltzmann ($1.381 \times 10^{-23} JK^{-1}$) y T es la temperatura absoluta del sistema.

La energía asociada al momento magnético dipolar $\vec{\mu}$ al estar inmerso en un campo magnético \vec{B}_0 está dada por:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\mu_z B_0 = -\gamma \hbar m_I B_0 \quad (6)$$

Donde m_I es llamado número cuántico magnético. Para núcleos con espín distinto de cero, m_I toma el siguiente conjunto de $(2I + 1)$ valores:

$$m_I = -I, -I + 1, \dots, I \quad (7)$$

El cual corresponde a $(2I + 1)$ posibles orientaciones para $\vec{\mu}$ con respecto a la dirección del campo externo. En nuestro caso particular para los espines que apuntan en la dirección de \vec{B}_0 , $m_I = 1/2$ y por lo tanto:

$$E_{\uparrow} = -\frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (8)$$

Y para los espines que apuntan en la dirección contraria a \vec{B}_0 , $m_I = -1/2$,

$$E_{\downarrow} = \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (9)$$

De las ecuaciones (8) y (9) se deduce que la diferencia entre ambos estados de energía, es decir, la energía requerida para pasar de un estado a otro esta dada por:

$$\Delta E = E_{\uparrow} - E_{\downarrow} = \gamma \hbar B_0 \quad (10)$$

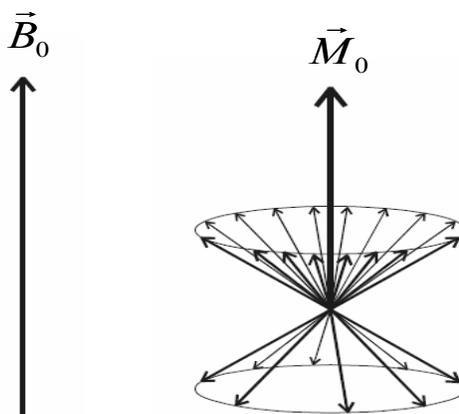


Figura 1-4 Obtención del vector de magnetización como resultante de la suma vectorial de los momentos magnéticos de los protones. Los protones precesan alrededor del campo externo, en su mayoría, en el estado de mínima energía.

1.3.3 Ecuación de Larmor

La frecuencia de precesión de $\vec{\mu}$ experimentando un campo \vec{B}_0 esta dada por:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (11)$$

Esta relación, conocida como ecuación de Larmor, es una ecuación importante debido a que la frecuencia de Larmor es la frecuencia de resonancia natural de un sistema de espines. Como se observa en la ecuación, la frecuencia de resonancia de un sistema de espines es linealmente dependiente de \vec{B}_0 y de γ . En el caso del hidrógeno, su frecuencia de resonancia natural en un equipo de Resonancia Magnética está determinada por su constante giromagnética, con valor de 42.58 MHz. Esta relación es la base física que permite seleccionar núcleos específicos en estudios de RM.

En la práctica, un sistema de espines, por ejemplo de ^1H , tendrá un intervalo de frecuencias resonantes. Esto se debe a dos razones primordiales: (a) la existencia de inhomogeneidades en el campo \vec{B}_0 y (b) el efecto del corrimiento químico.

1.3.4 Excitación con Radiofrecuencia (RF)

El efecto macroscópico de un campo magnético externo \vec{B}_0 sobre los núcleos de una muestra con espín distinto de cero es la generación de una magnetización neta observable \vec{M} en la dirección de \vec{B}_0 . A pesar de que hay una componente transversal microscópica para cada vector de momento magnético, la componente transversal de \vec{M} es cero debido a que los momentos magnéticos precesantes tienen fases aleatorias. Una imagen instantánea de un conjunto de espines será un conjunto de vectores dispersándose hacia fuera en el cono precesante. El establecimiento de una coherencia de fase en los espines que precesan aleatoriamente en un sistema de espines magnetizados es referido como una resonancia.

1.3.4.1 Condición de resonancia

Para entender con facilidad la condición de resonancia es conveniente hacer una analogía. Supongamos un conjunto de columpios colgando de una barra, de las mismas características, de tal forma que tengan la misma frecuencia natural. Si los columpios no se mecen al mismo tiempo se tendrán fases aleatorias; esto es, a un tiempo dado, cada columpio estará en un punto distinto del arco de movimiento. Para establecer coherencia en las fases se deben aplicar fuerzas externas a la frecuencia natural de los columpios. Por ejemplo, si todos los columpios son puestos al unísono a la frecuencia natural del movimiento todos los columpios estarán en fase, ejerciendo una fuerza coherente sobre la barra que los suspende [7].

Para un sistema de espines magnetizado, la fuerza externa viene de un campo magnético oscilante denotado como $\vec{B}_1(t)$. La condición de resonancia basada en física clásica es que $\vec{B}_1(t)$ rote en la misma forma que los espines precesantes. Un argumento más riguroso está basado en el modelo cuántico: para inducir una transición coherente de espines desde un estado de energía a otro, la energía de la radiación debe ser igual a la diferencia de energía ΔE entre estados adyacentes, como se muestra en la ecuación (12):

$$\hbar\omega_{rf} = \Delta E = \gamma \hbar \vec{B}_0 \quad (12)$$

O

$$\omega_{rf} = \omega_0 \quad (13)$$

Donde ω_{rf} es la frecuencia de la radiación electromagnética.

1.3.4.2 Pulso de RF

Un pulso de radiofrecuencia es sinónimo de un campo magnético B_1 . Se le llama así porque su duración es muy corta, del orden de micro o milisegundos, y oscila en el orden de las radiofrecuencias. En comparación con el campo \vec{B}_0 , el campo B_1 es mucho más débil, del orden de militeslas. El campo $\vec{B}_1(t)$ toma la siguiente forma:

$$\vec{B}_1(t) = 2B_1^*(t) \cos(\omega_{rf}t + \varphi) \hat{i} \quad (14)$$

Donde $B_1^*(t)$ es la función envolvente del pulso e indica la forma y duración del pulso de RF, ω_{rf} es la frecuencia de excitación determinada por la condición de resonancia, φ es el ángulo de fase inicial, el cuál mientras se mantenga constante no afecta significativamente el resultado de la excitación y t corresponde al tiempo [7].

Cuando se aplica un pulso de RF a un conjunto grande de espines se produce una cantidad significativa de efectos de emisión y absorción de energía. Sin embargo, como hay más cantidad de espines en el nivel bajo de energía, dominarán los eventos de absorción, resultando en absorción de energía por parte del tejido en cuestión.

La energía absorbida se pierde conforme el movimiento térmico desplaza los núcleos entre sí y con respecto al campo magnético externo. Mientras los espines recuperan su nivel

energético original emiten una señal débil de RF en la frecuencia de Larmor. Esta señal débil de RF es la señal de RM (Figura 1-5).

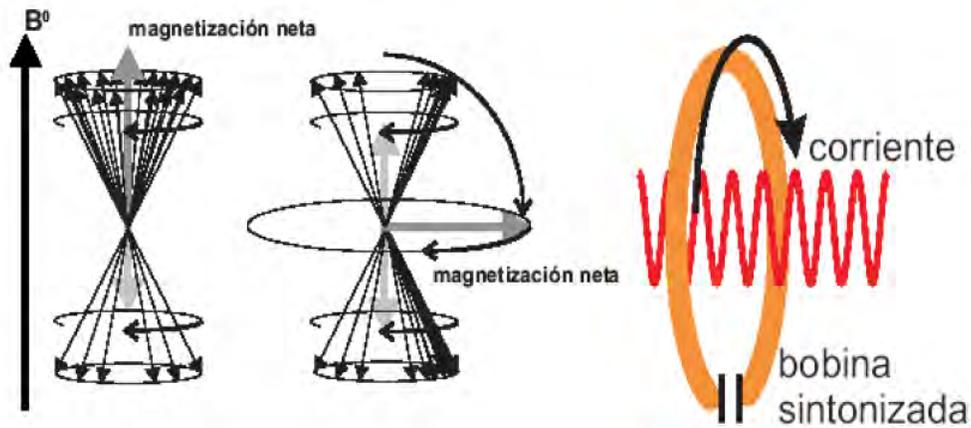


Figura 1-5 Efecto de un pulso de RF. Todos los espines (flechas negras) rotan sobre el eje vertical a la frecuencia de Larmor. Al inicio la magnetización neta (flechas grises) es mayor en el estado de baja energía. El pulso igualará las poblaciones de espines e introducirá la coherencia de fase. En el plano transversal horizontal aparece un vector neta debido a la coherencia de fase. Este vector sigue rotando a la frecuencia de Larmor y este campo magnético móvil se considera un campo magnético oscilante, que induce una corriente alterna (RF) en la bobina del receptor.

1.3.5 Precesión libre y relajación

Después de que un sistema de espines magnetizados ha sido perturbado de su equilibrio térmico por un pulso de RF, de acuerdo a las leyes termodinámicas, el sistema regresará a dicho estado siempre y cuando la fuerza externa sea eliminada y además se le dé tiempo suficiente. Este proceso se caracteriza por una precesión de \vec{M} alrededor del campo \vec{B}_0 , llamada precesión libre; una recuperación de la magnetización longitudinal M_z , llamada relajación longitudinal; y la destrucción de la magnetización transversal M_{xy} , llamada relajación transversal [7].

La relajación se produce una vez que los núcleos desprenden el exceso energético que han absorbido al entrar en resonancia. La relajación termina cuando la proporción de núcleos entre los dos estados energéticos coincide con el equilibrio Boltzmanniano.

Al aplicar un pulso de RF de inversión, es decir, de 180° (respecto a la dirección de \vec{B}_0) se tendrá un mayor número de espines en el nivel alto de energía. Tras un pulso de 90° se tendrá igual número de espines alineados con el campo y en contra de él. La vuelta al equilibrio desde cualquiera de estos niveles energéticos se describe mediante la constante de relajación longitudinal T_1 (Figura 1-6).

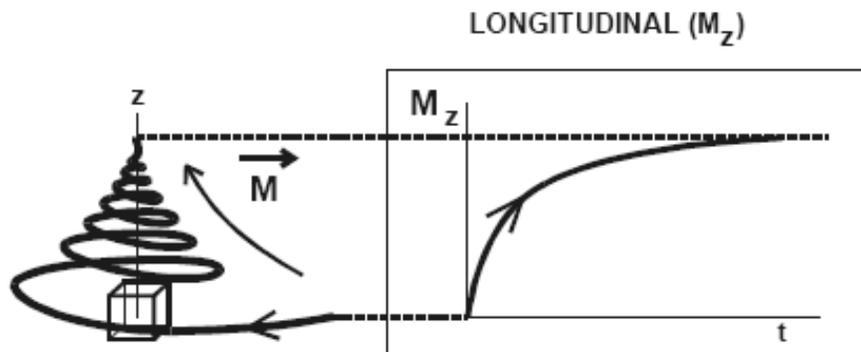


Figura 1-6 Forma exponencial creciente de la relajación longitudinal. Cuando la proyección alcanza el valor de la magnetización inicial, la relajación ha terminado.

Al aplicar un pulso de RF de 90° se induce una alineación del vector de magnetización neta a lo largo de un eje en el plano XY debido a que todos los espines precesan en fase. A medida que los distintos vectores se dispersan como consecuencia de las diferencias en las velocidades de rotación de los espines disminuye el vector magnético neto, que es la suma de todos esos vectores. El resultado es una disminución gradual de la intensidad de la señal que es proporcional al vector magnético neto. Esta pérdida de señal se caracteriza mediante el tiempo de relajación transversal T_2 si suponemos un campo externo perfectamente homogéneo y un tejido sin variaciones magnéticas locales fijas, o T_2^* si consideramos dichos factores (Figura 1-7).

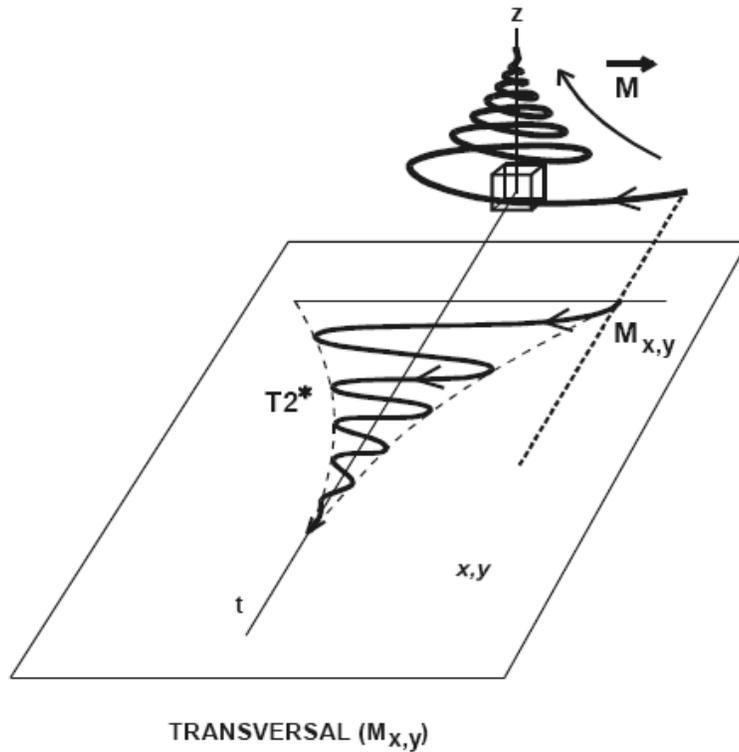


Figura 1-7 Estudio de la relajación transversal M_{xy} después de un pulso de 90° . A lo largo del tiempo adopta una forma sinusoidal amortiguada.

1.3.6 Detección de la señal

Anteriormente se explicó lo que sucede cuando se coloca un objeto en un campo magnético externo \vec{B}_0 y se estimula con otro campo magnético oscilante o alternante $\vec{B}_1(t)$. Ahora es fundamental saber cómo detectar el magnetismo producido, o más específicamente, cómo convertir esta magnetización en señales eléctricas.

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

Cuando las líneas de fuerza del campo magnético de un imán pasan a través de un conductor se induce una fuerza sobre los electrones libres del conductor que causa el

movimiento de los electrones constituyendo una corriente eléctrica. Esta fuerza es llamada Fuerza Electromotriz (FEM). El flujo de corriente es de polaridad alterna debido a que el campo magnético es dipolar (todo magneto tiene un polo norte y uno sur), esto es, cuando las líneas de campo del polo norte cruzan el conductor, la fuerza electromotriz se origina en una dirección; cuando las líneas de campo del polo sur cruzan el conductor, la fuerza electromotriz se da en el sentido opuesto. La frecuencia a la que alterna la corriente esta determinada por la tasa de giro del magneto [9].

La señal de Resonancia Magnética (RM) se genera de modo similar al método para producir corrientes alternas. En este caso, el magneto rotante utilizado para producir la señal de RM es el vector de magnetización \vec{M} y los conductores son las regiones de interés del cuerpo. La magnitud de la señal de RM es directamente proporcional a \vec{M} , en específico, a su componente transversal M_T . La magnitud inicial de M_T es directamente proporcional al número de núcleos presentes. Esto es, la magnetización del tejido será mayor con altas fuerzas de campo y esto producirá una señal de RM más larga. La frecuencia alternante de la señal de RM será igual a la frecuencia de \vec{M} . Después de algún tiempo M_T será menor como resultado de procesos de relajación, esto es, la señal disminuirá [9].

Al existir una componente del vector de magnetización perpendicular al campo magnético externo se creará una corriente eléctrica oscilante de la misma frecuencia en una bobina detectora colocada en forma perpendicular a la dirección del campo principal. La función primordial de la bobinas es recibir la señal de RF para, después de pasarla por varios sistemas de amplificación, enviarla a un sistema de reconstrucción. Algunas bobinas son de transmisión / recepción como es el caso de las de cuadratura, algunas otras son sólo de recepción como es el caso de las de superficie.

En una señal de RM es posible medir las siguientes propiedades:

- a) Frecuencia. Está determinada por la frecuencia de Larmor y permite conocer el tipo de núcleo y su medio químico.

- b) Amplitud. Corresponde a la intensidad de la señal y por tanto esta relacionada con el número de espines. Después de la excitación disminuye como consecuencia del fenómeno de relajación.
- c) Fase. Es función del punto inicial de la rotación de la señal en el plano XY.

1.4 Señales características

Las señales obtenidas al aplicar un pulso de RF a una muestra se clasifican en tres grandes categorías: Decaimiento por Inducción Libre (FID por sus siglas en inglés), Ecos por Radiofrecuencia y Ecos de Gradiente.

1.4.1 Decaimiento por inducción libre

El Decaimiento por inducción libre (FID) se origina de la acción de un pulso individual sobre un sistema de espines. El termino “libre” se refiere al hecho de que la señal se genera por la precesión libre del vector de magnetización neta en torno al campo \vec{B}_0 ; el término “inducción” indica que la señal fue producida basándose en la ley de Faraday de inducción electromagnética; y el termino “decaimiento” se refiere al decaimiento característico de la amplitud de la señal conforme transcurre el tiempo.

Debido a las interacciones de los protones con el medio en que se encuentran, cada espín experimentará su propio campo magnético local por lo tanto la muestra en cuestión contendrá muchos campos magnéticos lo que producirá diversas señales de RM a diversas frecuencias. Como las frecuencias son relativamente altas, la señal de FID que se esta analizando es una señal diferente a la que se transmitió originalmente. La mayoría de las antenas receptoras de RM 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 es llamada antena receptora de cuadratura y las dos señales obtenidas son llamadas imaginaria y real [8] (Figura 1-8).

Las señales de FID son la forma más básica de señales transitorias de un sistema de espines después de un pulso de excitación. Matemáticamente, una señal de FID resultante de un pulso α toma la siguiente forma:

$$S(t) = \sin \alpha \int_{-\infty}^{\infty} \rho(\omega) e^{-\frac{t}{T_2(\omega)}} e^{-i\omega t} d\omega \quad t \geq 0 \quad (15)$$

Claramente, la función de densidad espectral $\rho(\omega)$ determina las características de una señal por FID. Dos parámetros básicos para una señal por FID son su amplitud y tasa de decaimiento.

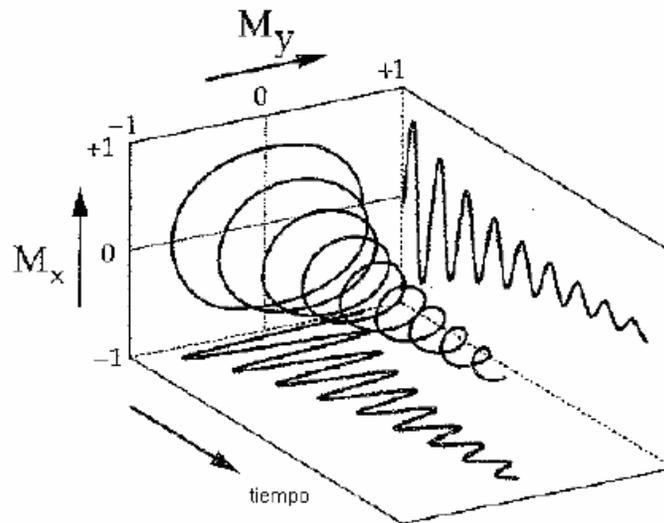


Figura 1-8 Decaimiento por inducción libre. La magnetización transversal precesa a la frecuencia de Larmor y decae como función del tiempo. M_x y M_y corresponden a los componentes imaginario y real de la FID, respectivamente.

1.4.2 Ecos por RF

Este tipo de señal es generada por pulsos múltiples de RF. Para generar un eco por RF se necesitan al menos dos pulsos. Una excitación simple se realiza con un arreglo de dos pulsos que consiste de un pulso de 90° seguido por un tiempo de retardo τ o de una forma más precisa $TE/2$ donde TE es el Tiempo de Eco (el tiempo entre el pulso de excitación y el eco de la señal) y entonces un pulso de 180° . Este arreglo es denotado como:

$$90^\circ - \tau - 180^\circ$$

La señal generada por esta excitación se llama Espín Eco (SE). La secuencia clásica SE consiste en enviar un primer pulso de 90° que excita a los núcleos. Después de dejar relajar los núcleos un cierto tiempo $TE/2$ durante el cuál los espines se desfasarán, se envía un pulso de 180° de tal forma que invierta la posición de los espines respecto al campo magnético. Transcurrido exactamente un nuevo intervalo de tiempo $TE/2$ se recoge la señal. Después de un Tiempo de Repetición (TR) se repite el proceso (*Figura 1-9*).

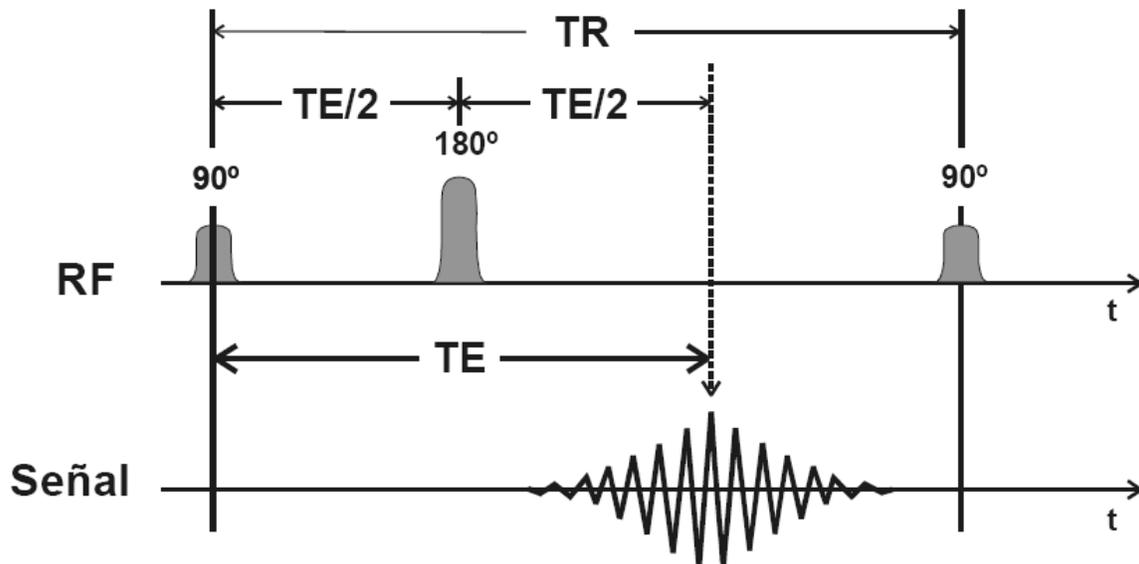


Figura 1-9 Esquema de la secuencia Espín - Eco.

Debido a que el tiempo TR es mucho mayor que el tiempo TE, una posibilidad muy útil en la práctica es obtener varios ecos dentro del mismo TR. Para ello después del primer eco se deja transcurrir de nuevo un tiempo $TE/2$ de desfase y se vuelve a enviar un pulso refasador de 180° , recogándose un nuevo eco al cabo de un tiempo $TE/2$ y así sucesivamente. Cada uno de estos ecos tiene un TE más largo.

En las imágenes obtenidas mediante la secuencia SE, la potenciación de la imagen viene regulada por TE y TR. En toda imagen SE:

- Están presentes los 3 factores: Densidad de protones (D), T1 y T2.
- Cuanto mayor es el TE, mayor es la potenciación en T2.
- Cuanto menor es el TR, mayor es la potenciación en T1.

1.4.3 Ecos de gradiente

Uno de los objetivos permanentes en el uso clínico de la RM es el disminuir los tiempos de adquisición. Una posibilidad es tratar de obtener imágenes sin tener que utilizar el pulso de 180° . Para ello una vez enviado el pulso inicial con un ángulo α° , tendríamos que poder obtener una medida mientras los núcleos se están desfasando. Una manera de lograrlo es interferir en el proceso normal de desfasamiento de los espines, potenciando mediante un gradiente de desfase (con lo que la señal disminuiría), para después, invirtiendo el gradiente (gradiente de refase), hacer aumentar la señal hasta el valor que le correspondería por su decaimiento normal. Con ello se puede detectar fácilmente una señal (Eco de gradiente) que permitirá hacer una imagen con los valores de la relajación de los núcleos. Este conjunto de gradientes de desfase y refase de igual amplitud y tiempo de aplicación, pero de signos opuestos, recibe el nombre de gradiente bipolar.

A estas secuencias con un α° - pulso inicial y un gradiente bipolar se les denomina secuencias de Eco de Gradiente (GE).

En las secuencias GE, la obtención de la señal de eco mediante una inversión de gradientes (gradiente bipolar) permite adquirir la señal con TE muy cortos con lo que también los tiempos TR pueden ser más cortos y en consecuencia, los tiempos de adquisición son mucho menores que en las secuencias SE (Figura 1-10).

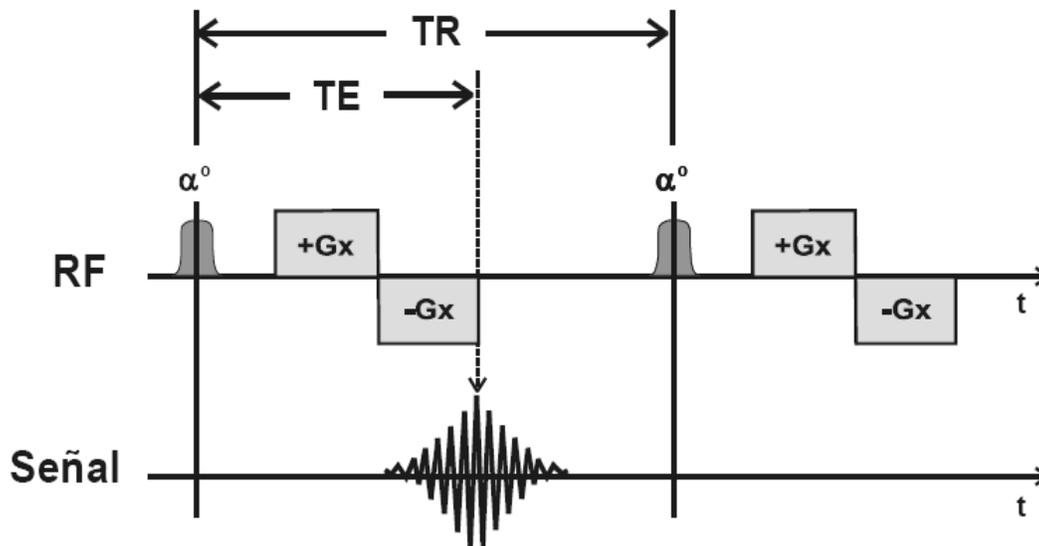


Figura 1-10 Esquema de la secuencia Ecos de gradiente. Después de un pulso inicial de α^0 , se aplica un gradiente bipolar (+Gx, -Gx) para obtener un eco de gradiente. El tiempo entre el pulso inicial y la recogida del eco se llama TE.

1.5 Localización de la señal

De las discusiones anteriores sabemos que al colocar una muestra u objeto en un campo magnético uniforme y excitarla con otro campo magnético que oscile a su frecuencia de resonancia, obtenemos una señal que es la suma de todas las señales locales que forman el objeto. Para un objeto espacialmente homogéneo esta señal es todo lo que necesitamos ya que las señales locales son las mismas independientemente de su origen espacial. En la práctica, la mayoría de los objetos son heterogéneos y es necesario diferenciar las señales locales de las diferentes 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.

En nuestro caso particular, sólo será importante describir la selección de rebanada, la forma más popular de excitación selectiva.

1.5.1 Selección de rebanada

Una de las grandes ventajas de la RM es la posibilidad de obtener la imagen de un corte prácticamente en cualquier dirección del espacio. Para ello hay que tener presente que según la ecuación fundamental de Larmor, para excitar selectivamente los núcleos en un determinado plano basta lograr que el campo magnético que perciban sea el mismo ya que en estas condiciones, todos ellos entrarían en resonancia con una emisión de RF a la frecuencia de resonancia.

Si el campo magnético fuera uniforme todos los núcleos absorberían la energía de RF a la misma frecuencia. Para lograr una excitación selectiva por planos hay que inducir una variación uniforme del campo magnético según la dirección perpendicular a los planos elegidos, lo que constituye un gradiente de campo magnético en aquella dirección.

Los gradientes de campo se crean mediante pares de bobinas recorridas por corrientes continuas en sentidos contrarios (*Figura 1-11*).

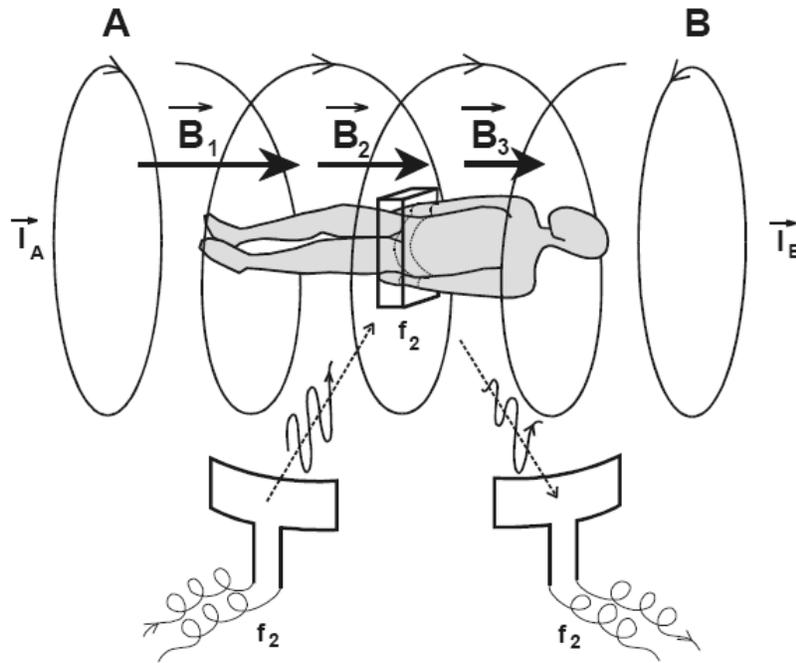


Figura 1-11 Selección de la rebanada. Las dos bobinas A y B crean un gradiente de campo en la dirección cráneo – caudal. Cada plano axial percibe un campo magnético distinto y por tanto sus núcleos precesarán por planos a frecuencias distintas. Sólo será excitado el plano que entre en resonancia con la frecuencia f_2 de la emisión de radiofrecuencia.

Mediante tres pares de bobinas que crean los gradientes magnéticos en las tres direcciones del espacio, se pueden lograr no solamente rebanadas transversales, sagitales o coronales, sino que enviando las intensidades de corriente adecuadas a las bobinas, se consiguen gradientes en cualquier dirección del espacio y en consecuencia cortes de obtención directa en las direcciones más adecuadas para el propósito deseado sin tener que mover al paciente.

El establecimiento de un gradiente magnético implica que en el espacio ocupado por un voxel exista una variación de frecuencias. Por tanto cada voxel vendrá determinado por un intervalo de frecuencias centrado alrededor de una frecuencia media de resonancia. Cuando enviamos el pulso excitador éste lleva implícito una amplitud de banda alrededor de la frecuencia principal, que cubre todo el intervalo del voxel. Por tanto un pulso excitador sobre un gradiente implica la excitación de todo un plano de voxels (*Figura 1-12*).

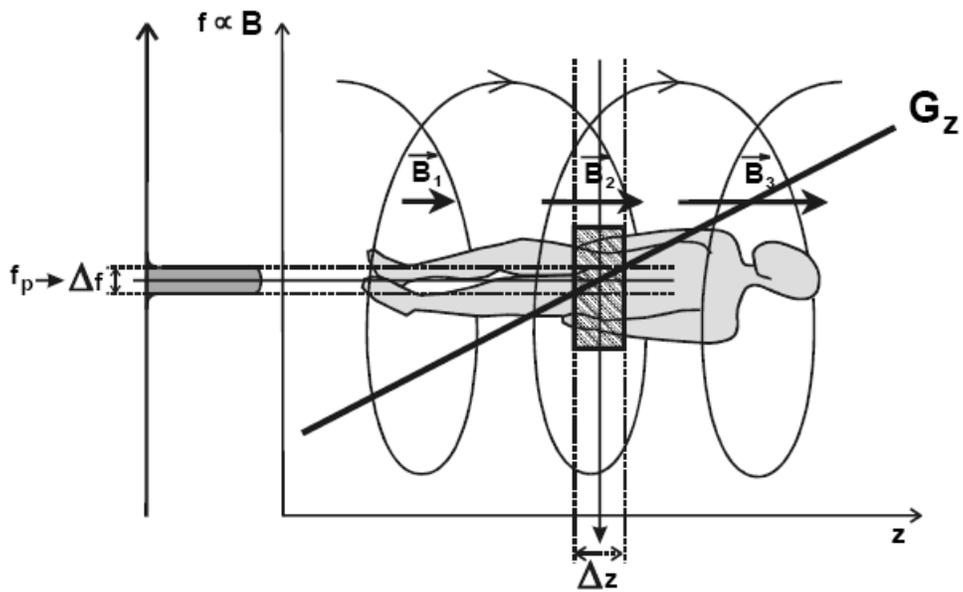


Figura 1-12 Determinación de la rebanada. Una vez establecido el gradiente G_z , se envía un pulso de radiofrecuencia a la frecuencia de precesión correspondiente al centro del plano. El ancho de banda de este pulso Δ_f implica la excitación de los núcleos sobre un grosor Δ_z .

El grosor del plano de corte puede regularse mediante la amplitud del pulso excitador manteniendo el gradiente, pero la forma habitual es mantener constante la amplitud del pulso de radiofrecuencia y variar el valor del gradiente (Figura 1-13). El valor máximo alcanzable por los gradientes G_{\max} fija el grosor mínimo del corte.

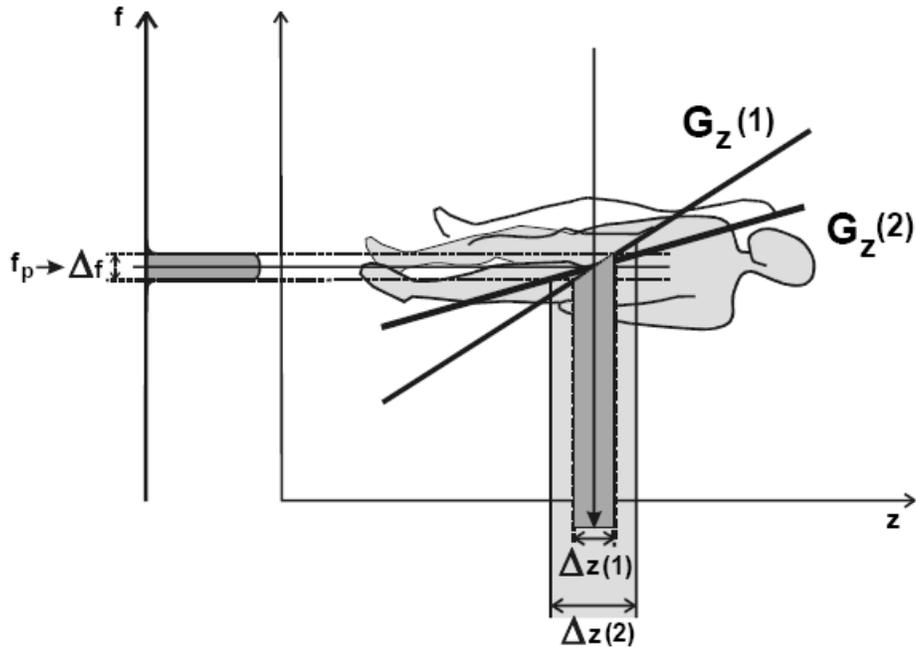


Figura 1-13 Si mantenemos la misma amplitud del pulso de radiofrecuencia excitador Δ_f , al aumentar el gradiente (pasar de $G_z(2)$ a $G_z(1)$), disminuimos el grosor de la rebanada ($\Delta_z(1) < \Delta_z(2)$).

Así como la selección de la rebanada se realiza en la excitación, la dimensión de la zona a visualizar (campo de visión o *Field of View*: FOV) se determinará durante la relajación, admitiendo en la antena receptora tan sólo la señal de los voxels comprendidos en la zona determinada. Ello permitirá además obtener imágenes con campos de visión en cualquier punto del plano seleccionado, es decir, FOV desplazados del centro del campo.

Capítulo 2

2. Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM)

Existen diversas técnicas que utilizan la señal de RM mediante las cuales se puede obtener información funcional, metabólica y bioquímica. Una de estas técnicas es la Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM).

La ERM es una técnica diagnóstica que ofrece una valoración bioquímica y metabólica en enfermedades del sistema nervioso central y que complementa los estudios convencionales. Esta técnica tiene aplicaciones tanto en el ámbito clínico como en la investigación incluyendo dolor, esquizofrenia, depresión, epilepsia, esclerosis múltiple, tumores en cerebro, demencias y otras enfermedades del sistema nervioso central.

La posibilidad de obtener información de ERM mediante campos magnéticos de 3.0 Teslas (T), junto con la posibilidad de estudiar en forma directa algunos procesos metabólicos sin utilizar para ello técnicas invasivas, hace de la ERM una herramienta de trabajo con grandes posibilidades en el diagnóstico e investigación en medicina.

Al igual que otras técnicas de resonancia magnética, la ERM se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos de absorber selectivamente energía de radiofrecuencia cuando se colocan bajo un campo magnético. Este exceso energético es liberado por los núcleos mediante un proceso de relajación nuclear. Las frecuencias de las radio-ondas en los procesos, tanto de absorción como de relajación, son directamente proporcionales al valor del campo magnético que percibe el núcleo. Si el entorno electrónico del núcleo varía, la frecuencia de relajación variará también, entonces el núcleo emitirá frecuencias distintas según los radicales de los que forme parte [8].

Para que se pueda emplear la técnica los núcleos deben tener un momento magnético distinto de cero. Los núcleos importantes en ERM son: ^1H y ^{31}P , ya que tienen número cuántico de espín nuclear igual a $1/2$ y no originan señales cuyos picos en un espectro

característico de ERM sean muy anchos (esto implica mayor resolución al diferenciar los picos en los espectros) [8].

La mayor ventaja de utilizar Espectroscopia de Resonancia Magnética de Hidrógeno (^1H -ERM) es la posibilidad de detectar señales de pequeñas concentraciones de metabolitos en presencia de una gran concentración de agua sobre un intervalo reducido de frecuencias [8]. Actualmente esta técnica se utiliza ampliamente en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central, permitiendo la identificación de una gama de metabolitos siendo los más comunes: N-acetil aspartato (NAA), mioinositol (Ins), lactato (La), colina (Cho), creatina (Cre), glutamato (Glu) y glutamina (Gln).

2.1. Técnicas y secuencias de localización

Las bases físicas de la espectroscopia y de la imagen por RM son las mismas y, en consecuencia, los conceptos introducidos anteriormente son válidos. La principal diferencia entre las dos técnicas es que la frecuencia en una exploración de imagen codifica el espacio mientras que en un estudio de espectroscopia la frecuencia codifica al grupo químico que origina la señal.

Las técnicas de localización pueden caracterizarse como de volumen simple (univoxel) y multivolumen (multivoxel). La espectroscopia univoxel adquiere un espectro de un volumen pequeño definido por la intersección de tres planos ortogonales. En este caso se utilizan dos aproximaciones para la definición del volumen: la primera excita sólo el volumen de interés con pulsos selectivos de radiofrecuencia y la segunda incluye excitación y subsecuentemente una substracción de señales indeseables. La espectroscopia multivoxel puede ser de una, dos o tres dimensiones (1D, 2D y 3D, respectivamente). El número de dimensiones se refiere al número de dimensiones espaciales codificadas en la señal.

Las dos variantes principales que se utilizan para obtener espectros univoxel son:

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

Para obtener espectros multivoxel se utilizan secuencias tales como:

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

Un método clínicamente aceptable para la localización espacial en ERM debe cumplir con varios criterios. Debe permitir la elección de pequeños volúmenes de interés (VOI) utilizando imágenes anatómicas de RM como referencia. Debe producir espectros representativos del VOI con mínimas contribuciones provenientes del exterior del volumen definido. El espectro producido debe tener buena relación señal a ruido, picos angostos (buena resolución espectral) y una línea base relativamente limpia permitiendo una cuantificación precisa. Adicionalmente, debe ser fácil de utilizar y rápido para la práctica clínica [8].

En la clínica, las dos técnicas de localización utilizadas para la ERM de ^1H univoxel están basadas en la aplicación de gradientes para lograr la excitación de protones de una región específica. Estas secuencias son STEAM y PRESS; por lo que se describen a detalle a continuación.

2.1.1. Point Resolved Spectroscopy (PRESS)

Es una secuencia constituida por tres pulsos de excitación con selección de plano, el primer pulso es de 90° , y los otros dos de 180° (*Figura 2-1*). El primer pulso excita la magnetización de un plano mientras que el segundo se aplica en un plano perpendicular al anterior. Entonces sólo la magnetización de la columna o fila que ha sido excitada por los dos pulsos es reenfocada. Finalmente se aplica el tercer pulso en un plano perpendicular a los dos anteriores (*Figura 2-2*). 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 que proviene solamente del VOI que ha sido excitado por los tres pulsos. Adicionalmente se aplican gradientes alrededor de los pulsos de 180° que ayudan a destruir

la magnetización de regiones externas al VOI. Esta secuencia de pulsos esta precedida por un número variable, entre 1 y 3, de pulsos selectivos a la frecuencia de resonancia del agua destinados a suprimir su resonancia.

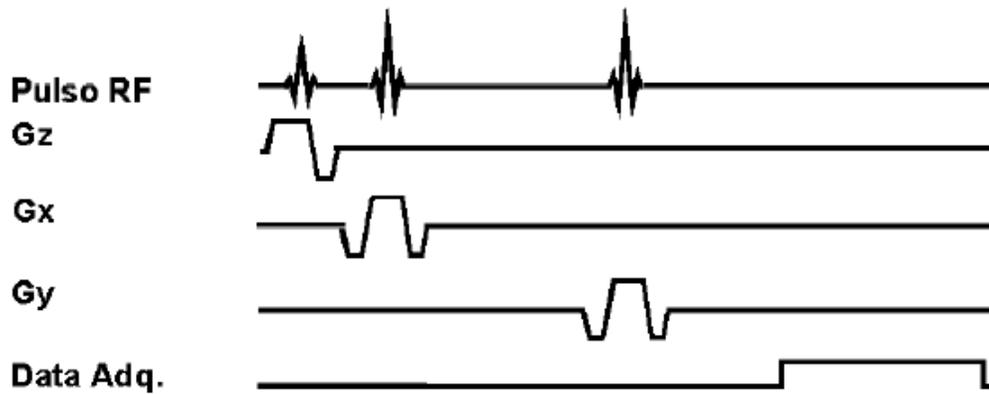


Figura 2-1 Diagrama de la secuencia de pulsos PRESS.

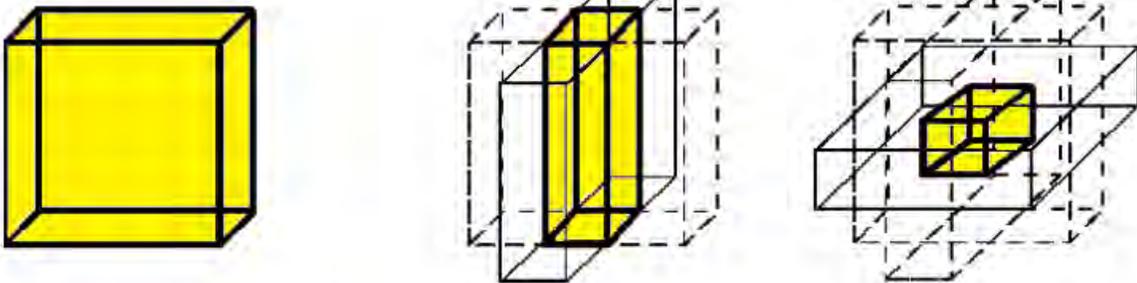


Figura 2-2 La localización espacial se obtiene a partir de la excitación secuencial de tres planos ortogonales de tal manera que la región común a los tres planos corresponde al volumen de interés del cual se desea obtener el espectro.

2.1.2. Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)

Esta es una secuencia muy parecida a la anterior, la diferencia principal radica en que los tres pulsos de excitación con selección de plano son siempre de 90° (Figura 2-3). Para obtener la localización se utiliza la misma estrategia que se describió anteriormente (Figura 2-2). La secuencia de pulsos procede de la siguiente manera: el primer pulso es el mismo que en la secuencia PRESS. Después del primer pulso 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 de tiempo que se denomina tiempo de mezcla (TM, mixing time). A continuación es enviado el tercer pulso y después de un intervalo de tiempo $TE/2$, se registra la señal de eco estimulado. Durante el intervalo TM la magnetización de interés esta orientada en el eje Z y no está afectada por el tiempo de eco. Sin embargo, es importante que TM sea muy corto comparado con los valores de T_1 de los compuestos de interés para evitar una pérdida importante de señal. En diferentes momentos de la secuencia de pulsos se activan gradientes para producir el desfase de la magnetización no deseada. Se utiliza la misma técnica que en PRESS para suprimir la resonancia del agua.

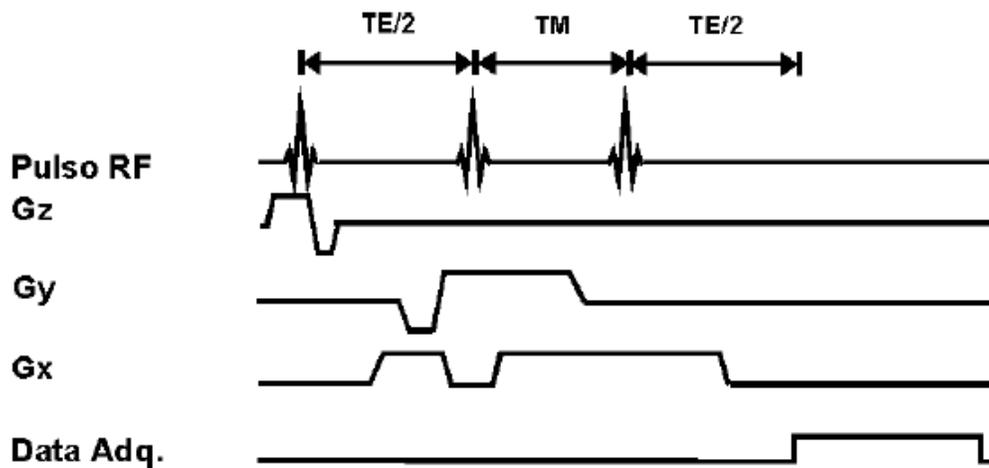


Figura 2-3 Diagrama de la secuencia de pulsos STEAM.

Debe tenerse en cuenta que si tenemos el mismo voxel y los parámetros de adquisición son los mismos, la secuencia PRESS produce una relación señal/ruido del doble que la secuencia STEAM ya que en ésta última sólo una parte de la magnetización se utiliza para generar el eco estimulado. Por el contrario, una secuencia STEAM permite trabajar con TE más cortos que la secuencia PRESS, siendo útil para estudiar metabolitos con T₂ cortos, ya que dichos metabolitos se desfazan muy rápido y pueden perderse durante el tiempo de eco. Por ello, los espectros obtenidos con un tiempo de eco largo muestran menos señales, siendo más fáciles de analizar que los obtenidos con un tiempo de eco corto.

2.2. Corrimiento químico

Según se desprende de la ecuación de Larmor, la frecuencia de resonancia de un núcleo depende directamente del campo magnético que lo rodea. Núcleos distintos tienen distintas frecuencias de resonancia debido a que sus constantes giromagnéticas son distintas. Sin embargo, aún átomos con el mismo núclido pueden tener frecuencias resonantes ligeramente distintas debido al ambiente químico del átomo. En las moléculas, los electrones forman enlaces entre los átomos, estos electrones no están completamente localizados cerca de uno u otro núcleo de aquellos que forman el enlace, por el contrario, están distribuidos entre los átomos formando una nube electrónica. En general, la forma de la distribución electrónica depende de los núcleos involucrados en el enlace atómico.

Como se mencionó en secciones previas, los electrones poseen espín. Así, cuando se colocan en un campo magnético externo, comenzarán a precesar e inducir un pequeño campo magnético \vec{B}' alrededor del núcleo. Estos pequeños campos magnéticos generados por las distribuciones de los electrones alrededor del núcleo se restan al campo magnético externo \vec{B}_0 , normalmente en magnitudes del orden de partes por millón del campo \vec{B}_0 .

Como consecuencia, un cierto núcleo i experimentando un campo magnético \vec{B}_i' debido a la distribución electrónica propiciada por sus enlaces con otros átomos, estará en un campo magnético definido por:

$$\vec{B}_i = \vec{B}_0 - \vec{B}_i' \quad (16)$$

Que se puede escribir como:

$$\vec{B}_i = \vec{B}_0 (1 - \sigma_i) \quad (17)$$

Donde σ_i se conoce como el blindaje o apantallamiento químico.

Debido a este cambio en el campo magnético local, el núcleo tendrá una frecuencia de resonancia ligeramente distinta, determinada por la ecuación de Larmor considerando el nuevo campo magnético.

$$\omega_i = \gamma \vec{B}_0 (1 - \sigma_i) \quad (18)$$

Este fenómeno se denomina corrimiento químico y constituye la base de la ERM. Esta es la razón por la que las moléculas de los distintos metabolitos tienen distintas frecuencias de resonancia aún cuando el espectro adquirido considere únicamente al núcleo de ^1H .

El corrimiento químico en estudios de ERM de hidrógeno generalmente se cuantifica relativo a la posición de un compuesto estable, ácido 3-metil-1-propano-sulfonato, también conocido como ácido DSS, que se toma como referencia en 0.0 ppm.

En la práctica, cuando se grafican los espectros, las frecuencias de resonancia no se muestran en unidades absolutas como los Hz. Si el corrimiento químico es reportado en Hz, entonces depende del campo magnético. Por ejemplo, si el campo magnético \vec{B}_0 fuese del doble, entonces los valores del corrimiento químico serían del doble, lo cual llevaría al doble de espacio en la escala de frecuencias de dos picos de resonancia. Una forma más conveniente de presentar la escala de las frecuencias es usar partes por millón (ppm). La escala ppm está definida para diferencia de las frecuencias de resonancia relativas a una frecuencia de resonancia:

$$\delta_i = \frac{\omega_i - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \quad (19)$$

Estas unidades son útiles porque son independientes del campo \vec{B}_0 utilizado, y por tanto, los valores de corrimiento químico son válidos para cualquier campo utilizado. Por ejemplo, la frecuencia de resonancia de los protones de la grasa difiere de aquellos del agua en 150 Hz a 1 T y en 225 Hz a 1.5 T, aun así, la diferencia es de 3.5 ppm en ambos casos. En la *tabla 2-1* se muestran los corrimientos químicos de ERM de ^1H para algunas moléculas de importancia biológica.

Molécula / Grupo Funcional	Corrimiento Químico (ppm)
Lactato, grupo metil	1.3
N-Acetilaspártato (NAA), grupo Metil	2.0
Creatina/Fosfocreatina, grupo Metil	3.0
Colina, grupo metil	3.2
Colina, grupo metileno	3.9
Agua	4.7

Tabla 2-1 Corrimiento químico de resonancias de moléculas de importancia biológica relativas al tetrametilsilano (TMS, $(\text{ME})_4\text{Si}$).

El método normal de desplegar el eje de ppm en los espectros de RM es de derecha a izquierda, esto se debe más a razones históricas que a otro motivo especial. En sus orígenes, la espectroscopia por RMN utilizaba una señal de radiofrecuencia continua y lo que se variaba era la señal de campo magnético. Desde esta perspectiva, se grafica desde intensidades de campo bajas (a la izquierda) a intensidades de campo mayores (hacia la derecha). Los datos se pueden presentar en cualquier dirección, pero se mantiene la perspectiva original para preservar la consistencia de trabajos previos.

El corrimiento químico permite la identificación de núcleos o grupos funcionales en las moléculas, lo cual es parte importante en la determinación de la estructura molecular.

2.3. Supresión de agua

Las imágenes de RM se obtienen gracias a la intensidad de señal producida por la alta sensibilidad a los protones (relativa al resto de los núcleos) y a las altas concentraciones de agua en los tejidos. En la ERM, la sensibilidad es crítica para detectar la señal de las pequeñas concentraciones de los metabolitos, así como para mejorar la resolución y reducir los tiempos de adquisición. Sin embargo, la señal tan intensa que produce el agua puede ocultar las señales de los metabolitos, cuyas concentraciones pueden ser cientos o miles de veces más pequeñas. Esto se debe a una propiedad del equipo de adquisición, el denominado intervalo dinámico de los convertidores de la señal analógica a digital (ADC, *analog to digital converter*), definido como el cociente de la señal más intensa y la más pequeña que es capaz de digitalizar. Puede suceder que las señales del agua y los metabolitos tengan un cociente mayor que el intervalo dinámico y esto dé como resultado que las señales más pequeñas no puedan ser digitalizadas o, ni siquiera, detectadas. Se puede llevar a cabo la caracterización de las señales más débiles y una digitalización más adecuada si se suprime en forma selectiva la señal con la amplitud más grande. Este proceso se conoce como supresión de solvente y se utiliza comúnmente en la clínica para suprimir la señal del agua en la ERM de protones.

La supresión no tiene que ser total, siempre y cuando sea suficiente para que se detecte la señal de los metabolitos. El resto de la señal del agua puede utilizarse para el proceso posterior de la señal, en correcciones de frecuencia y fase, y después se sustrae del espectro final. La eliminación de la señal del agua del espectro por supresión y sustracción reduce las distorsiones de la línea de la base causadas por lo extendido de la base del pico del agua.

2.4. Factores que afectan la reproducibilidad temporal

La ERM depende de una amplia variedad de factores los cuales incluyen preparación del sujeto, supresión de la señal del agua, parámetros de adquisición y post-procesamiento de datos [1]. La precisión es crítica para detectar cambios temporales asociados a la progresión y/o tratamiento durante una enfermedad. Tanto en el ámbito clínico como en los estudios de

investigación, frecuentemente es necesario comparar los resultados obtenidos de un individuo o grupo con datos normativos. En ambos casos, la precisión y reproducibilidad de las mediciones es básica para clasificar un individuo o para determinar si hay alguna diferencia significativa entre diferentes grupos o sujetos [2, 3].

Maton et al (2001) realizaron una investigación para conocer la reproducibilidad en señales de metabolitos medidas con ^1H -ERM a 1.5 T adquiridas en el hipocampo humano. Las mediciones de reproducibilidad para las áreas de los picos fueron moderadamente concordantes al comparar voxel por voxel. La reproducibilidad entre los dos estudios mejoró de forma significativa al considerar sumas de múltiples voxels para una región anatómica, obteniendo CV menores. Estos resultados concuerdan con otros estudios de reproducibilidad en ^1H -ERM [10-15].

Por otra parte, Simmons et al (1998) realizaron un estudio de la reproducibilidad a corto y largo plazo, *in vitro e in vivo*, en señales de metabolitos con ^1H -ERM a 1.5 T en el lóbulo occipital. Los autores atribuyen la alta precisión al uso de técnicas altamente automatizadas para el shimming del voxel, la supresión de la señal de agua y la medición del área de los picos.

2.5. ERM clínica.

La ERM empleada en la práctica clínica analiza la bioquímica y fisiología de los tejidos vivos. Con el paso del tiempo se han realizado investigaciones en ERM examinando diferentes núcleos (^1H , ^{31}P , ^{19}F , ^{13}C , ^{14}N y ^{23}Na) y utilizando diferentes intensidades de campo magnético (1.5, 3, 7 T).

Clínicamente el núcleo más utilizado en los estudios de ERM es el ^1H ya que la adquisición del espectro se puede combinar con la de imagen al utilizar la misma antena sin perder tiempo realizando cambios en el “hardware” y “software”, ya que dichos componentes están disponibles en casi todos los equipos de RM. La mayor ventaja de utilizar ^1H -ERM es la posibilidad de detectar señales de pequeñas concentraciones de metabolitos en presencia

de una gran concentración de agua sobre un rango reducido de frecuencias. Es fundamental tener una técnica de localización práctica y precisa, la mejor homogeneidad de campo posible y una efectiva supresión de agua, además de contar con parámetros y técnicas de medición óptimas [8].

La ^1H -ERM tiene aplicaciones tanto en el ámbito clínico como en la investigación incluyendo dolor, esquizofrenia, depresión, epilepsia, esclerosis múltiple, tumores en cerebro, demencias y otras enfermedades del sistema nervioso central, permitiendo la identificación de una gama de metabolitos siendo los más comunes: N-acetil aspartato (NAA), lactato (La), colina (Cho), creatina (Cre), glutamato (Glu) y glutamina (Gln).

La posibilidad de obtener información de ERM mediante equipos de 3.0 Teslas (T), junto con la posibilidad de estudiar en forma directa algunos procesos metabólicos sin utilizar para ello técnicas invasivas, hace de la ERM una herramienta de trabajo con grandes posibilidades en el diagnóstico e investigación en medicina.

2.5.1. ERM del hidrógeno (^1H -ERM)

La ^1H -ERM 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.

A pesar de que el protón de ^1H es el núcleo más sensible, con abundancia natural de casi el 100% y, además, es el más ampliamente distribuido en todos los metabolitos de interés biológico, la aplicación de la ^1H -ERM a estudios *in vivo* tuvo un desarrollo lento debido a una serie de problemas y limitaciones técnicas que se han ido superando. La ^1H -ERM se caracteriza porque todas las resonancias aparecen en un estrecho intervalo de desplazamiento químico que se traduce en la existencia de solapamientos entre resonancias de diferentes compuestos y, además, normalmente un compuesto tiene más de una resonancia que pueden estar desdobladas. En consecuencia, la asignación de las resonancias

a los compuestos que las originan y su correcta cuantificación tiene una mayor dificultad y, normalmente, se han necesitado resultados *in vitro* y con disoluciones modelo. En la *figura 2-4* se muestra un espectro de características normales así como la posición de las resonancias más importantes que pueden aparecer en un espectro obtenido por ^1H -ERM.

El análisis de un espectro como el mostrado en la *figura 2-4* nos proporciona información sobre los compuestos presentes, sus niveles y su entorno, así:

1. La posición de la resonancia (pico) nos permite identificar el compuesto que origina la señal.
2. El área bajo cada resonancia es proporcional al número de núcleos que contribuyen a la señal con lo cual se pueden calcular las concentraciones de los metabolitos presentes.
3. El ancho de banda de la frecuencia a media altura (FWHM: Full Width at Half Maximum), que es inversamente proporcional al valor del parámetro de relajación del núcleo. El FWHM se utiliza para identificar si la señal proviene de un solo tipo de espín o si es una superposición de varios tipos; es decir, si un solo metabolito está formando el pico o si en él contribuye más de un metabolito, también se utiliza para determinar la resolución del espectro [8].

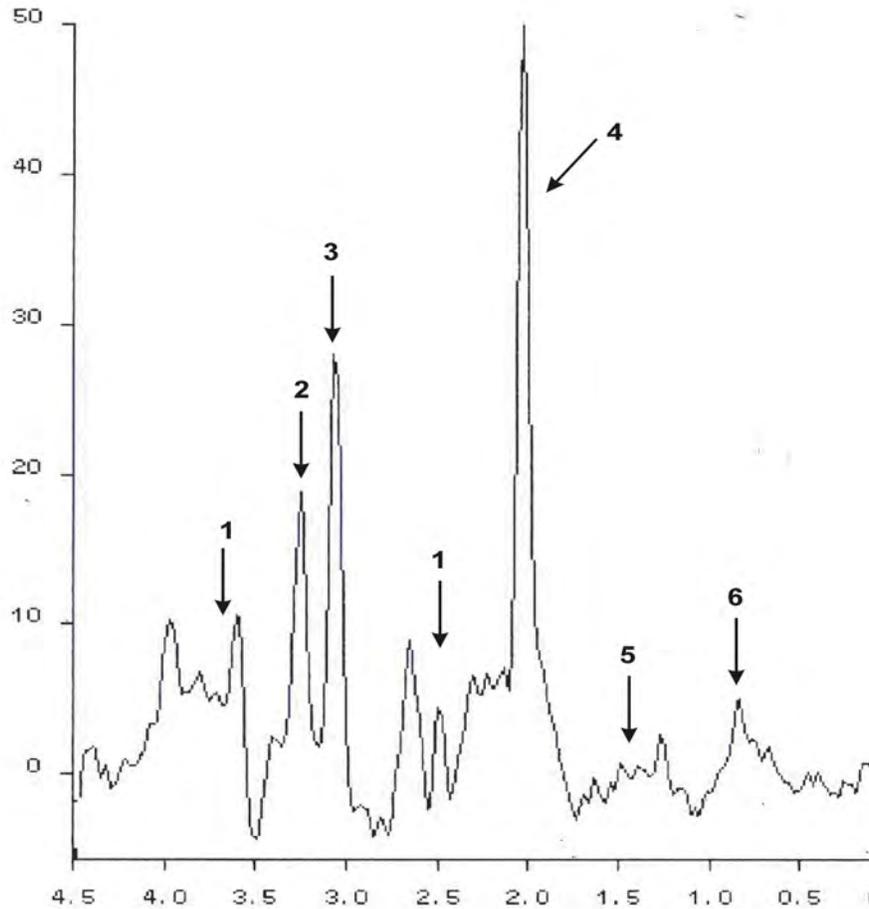


Figura 2-4. Espectro de cerebro normal con voxel de 8 cm³ y TE = 20 ms. [Salibi y Brown, 1998]. Los picos señalados corresponden a: 1) Glutamato (Glu) – Glutamina (Gln) 2) Colina (Cho), 3) Creatina (Cre), 4) N-acetil Aspartato (NAA), 5) Lactato y 6) lípidos.

En un espectro normal (figura 2-4), el pico más alto corresponde a N-acetil aspartato (NAA), éste es un pico único asignado en un cambio químico de 2.0 ppm. El segundo pico más grande es la colina (Cho) éste es asignado a 3.2 ppm, es único y localizado a la izquierda del NAA. Si se utiliza un Tiempo de Eco (TE) de 20 ms., el nivel de colina puede ser menor que el de la creatina (Cre) pero siempre menor que el del NAA. El pico de Cre es asignado a 3.03 ppm, se localiza entre los picos de Cho y NAA. Este pico refleja la cantidad total de creatina, permanece estable en la mayoría de las condiciones y es usado como un nivel estándar para comparar el nivel de otros metabolitos. El lactato es asignado a

1.32 ppm, esta localizado a la derecha del NAA y consiste en dos picos diferentes denominado “dupleta”. Se pueden utilizar diferentes tiempos de eco para localizar este metabolito, si se utiliza TE de 270 ms., el lactato se localiza por encima de la línea a de base, pero si se utiliza un TE menor de 135mseg este se invierte y se visualiza por debajo de la línea basal. El glutamato (Glu) y la glutamina (Gln) resuenan juntos y su alza se localiza entre 2.2 y 2.6 ppm. con un componente adicional a 3.6 y 3.7 ppm. Los lípidos se encuentran en las frecuencias de 0.8, 1.2, 1.5 y 6.0 ppm, de esta manera pueden ocultar otros metabolitos. Generalmente los lípidos son resonancias no deseadas que se presentan por contaminación grasa de la muestra sin embargo esta contaminación depende de la técnica empleada y si se usa TE largo la contaminación es mínima [8].

2.5.2. Metabolitos detectados en ERM del ¹H

Un metabolito es cualquier molécula utilizada o producida durante el metabolismo. La mayor parte de los metabolitos que se mencionarán participan en el Ciclo de Krebs (*Figura 2-5*), también conocido como Ciclo del Ácido Cítrico, ya sea como intermediarios o como productos finales del mismo.

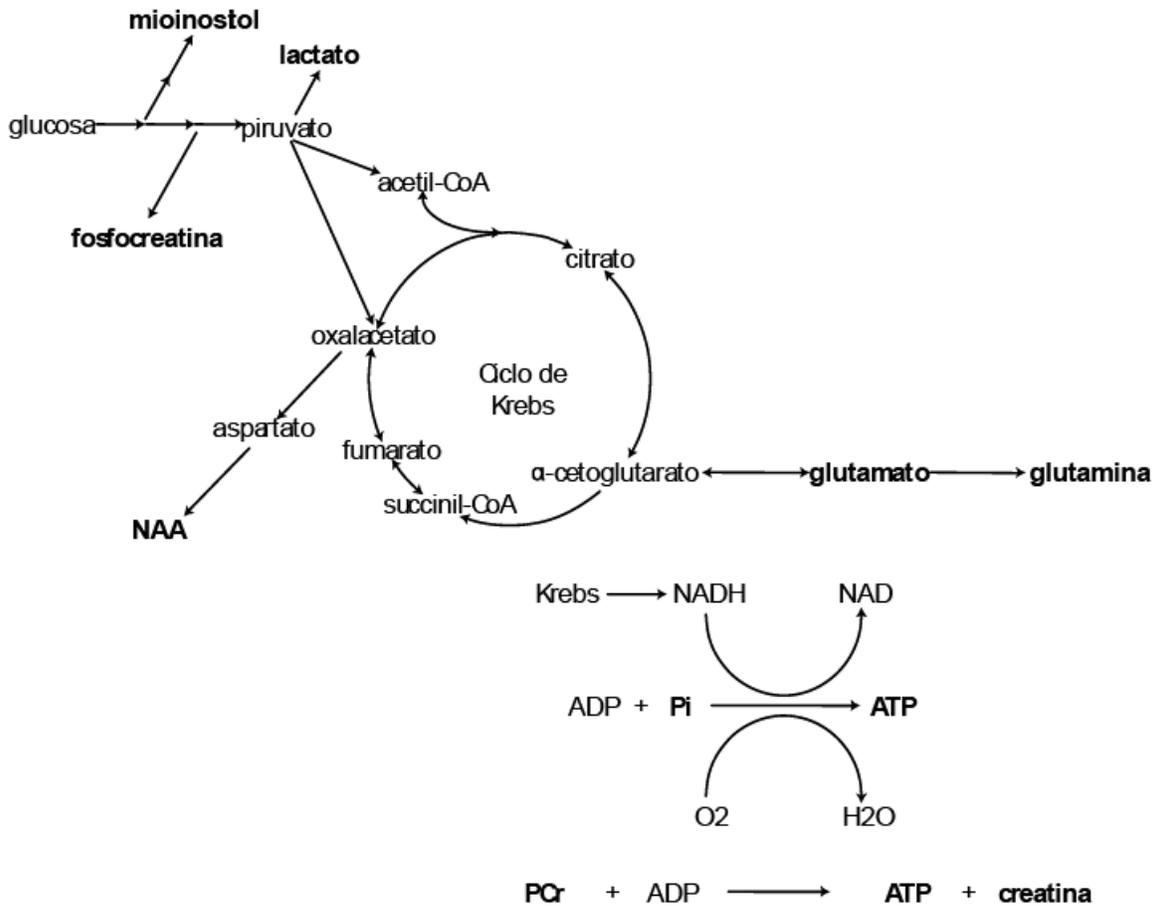


Figura 2-5 Ciclo de Krebs. Se muestran algunos de los metabolitos que pueden visualizarse en ERM.

El ciclo de Krebs es una ruta metabólica, es decir, una sucesión de reacciones químicas, que forman parte de la respiración celular en todas las células aerobias. En organismos aeróbicos, el ciclo de Krebs es parte de la vía catabólica que realiza la oxidación de hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos hasta producir CO₂, liberando energía en forma utilizable (poder reductor y GTP).

El metabolismo oxidativo de glúcidos, grasas y proteínas frecuentemente se divide en tres etapas, de las cuales, el ciclo de Krebs supone la segunda. En la primera etapa, los carbonos de estas macromoléculas dan lugar a moléculas de acetil-CoA de dos carbonos, e incluye

las vías catabólicas de aminoácidos, la beta oxidación de ácidos grasos y la glucólisis. La tercera etapa es la fosforilación oxidativa, en la cual el poder reductor (NADH y FADH₂) generado se emplea para la síntesis de ATP según la teoría del acoplamiento quimiosmótico.

Los metabolitos de mayor interés que se obtienen en ¹H-ERM se mencionan en las secciones siguientes.

2.5.2.1. N – Acetil Aspartato (NAA) y N – Acetil Aspartil Glutamato (NAAG)

En los espectros de hidrógeno de tejido sano de cerebro, la señal de resonancia más intensa aparte del agua es del grupo metil del N – Acetil Aspartato (NAA), cuya señal se registra en el valor de 2.02 ppm. Otros protones del NAA resuenan a 2.499 y 2.69 ppm. El NAA únicamente se localiza en el sistema nervioso central y periférico. Se ha comprobado 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. El decremento en la concentración de NAA se ha observado en desórdenes acompañados de pérdida neuronal, como las etapas crónicas de infartos, tumores y esclerosis múltiple. Hay evidencia de que la disminución de NAA no necesariamente refleja pérdida neuronal, pero sí funcionalidad. A pesar de lo anterior su función exacta permanece desconocida.

El NAAG es un dipéptido, esta localizado junto al NAA en las neuronas y puede ser dividido por una dipeptidasa en NAA y glutamato. El NAAG y el glutamato son aminoácidos excitadores y en concentraciones fisiológicas el glutamato puede ser neurotóxico. Datos recientes sugieren que el NAAG puede ser la forma en que las neuronas almacenan el glutamato para proteger a la célula de la acción excitatoria y potencialmente neurotóxica de dicho metabolito. Aunado a lo anterior su función aún no se encuentra bien establecida.

2.5.2.2. Creatina (Cre) y Fosfocreatina (PCr)

En los espectros de hidrógeno de tejido normal que contienen creatina (Cre), se encuentran picos en 3.03 y 3.93 ppm, que provienen de los protones de los grupos metil y metileno de la creatina y creatina fosforilada, fosfocreatina (PCr). La diferencia de resonancia entre estos dos compuestos es indistinguible. Por ello se refiere generalmente como creatina total (tCre). La Cre es una amina, representa un marcador del metabolismo energético cerebral cuya síntesis, a diferencia de los otros metabolitos, 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. Los abscesos, tumores e infartos pueden disminuir su concentración, mientras la distrofia muscular puede aumentarla.

La PCr, al igual que la Cre, se encuentra en el cerebro, en los músculos y en la sangre. La PCr actúa como un reservorio para la generación de ATP.

2.5.2.3. Colina (Cho)

Aunque está presente en concentraciones menores que los metabolitos descritos, tiene un pico principal en 3.22 ppm debido a sus nueve protones en tres grupos metiles; tiene además picos de resonancia en 3.54 y 4.05 ppm, con intensidades muy pequeñas que no se observan en estudios *in vivo*. En realidad el pico visto en 3.22 ppm es resultado de resonancias de varios compuestos que contienen colina. En cerebro y músculo, fosforilcolina y glicerofosforilcolina son los compuestos que más contribuyen al pico de la señal.

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. 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).

2.5.2.4. Glutamato (Glu) y Glutamina (Gln)

Los espectros de glutamato (Glu) y glutamina (Gln) son difíciles de observar y dependen del TE utilizado. La concentración del glutamato es similar o incluso mayor que la del NAA; sin embargo, es más difícil de observar y cuantificar debido a que se traslapa con las resonancias del NAA y de la Gln. El Glu y Gln tienen picos de resonancia en 3.74, 2.35, 2.11 y 2.04 ppm.

Se sabe que el Glu actúa como 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.

La Gln es un aminoácido precursor del Glu localizado en los astrositos. Se presenta un incremento de glutamina cuando el ciclo Glu/Gln se altera con hiperamonemia, en esos casos la glutamina es un buen indicador de enfermedad hepática por medio del monitoreo del cerebro. La separación de frecuencias de resonancia del Glu y la Gln es muy difícil por lo que sus contribuciones son comúnmente combinadas cuando se analizan espectros *in vivo*, por lo que se refiere a ellos como contribución glutamina – glutamato (Glx).

2.5.2.5. Lactato (Lac)

El lactato (Lac) tiene resonancias en 4.11 y 1.33 ppm, siendo la segunda la más detectable cuando se incrementan sus niveles. Bajo condiciones de oxigenación normales, la concentración del lactato es casi indetectable. Por lo tanto, el lactato es un importante marcador metabólico de isquemia e hipoxia, ya que su concentración aumenta de forma importante en tejidos como cerebro y músculo cuando se privan de oxígeno, aún cuando sea por periodos de poca duración. Aparece también como evidencia de infarto, en tumores, en trauma, así como en lesiones necróticas y quísticas.

2.5.2.6. Mioinositol (mI o Ins)

El inositol (Ins) tiene resonancias en cuatro posiciones distintas: 3.28, 3.54, 3.60 y 4.05 ppm. La resonancia más pronunciada del Ins ocurre en 3.54 ppm utilizando TE cortos. Su concentración es mayor en los cerebros de niños, y varía hasta que se estabiliza en la edad adulta. Aún no se conoce el significado de este comportamiento.

El Ins es una molécula simple, parecida a un azúcar, que se localiza casi exclusivamente en los astrositos, donde se le reconoce como el osmolito más importante por ser regulador del volumen celular. 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.

2.5.2.7. Aminoácidos

Además del NAA y Glx, otros aminoácidos pueden detectarse con ^1H -ERM *in vivo*. Estos pueden ser alanina, aspartato, ácido gama – aminobutírico (GABA), glicina y taurina. Estos compuestos son observados en extractos de tejido cerebral, pero la resolución de la ERM hace difícil su detección.

La estructura de la alanina es muy similar a la del lactato y resuena a 1.48 y 3.78 ppm. Se ha visto que su concentración aumenta en meningiomas. Aspartato, GABA y glicina son neurotransmisores de gran importancia, pero sus resonancias son difíciles de detectar. GABA tiene resonancias en tres posiciones distintas: 2.31, 1.91 y 3.01 ppm. La sobreposición con resonancias de glutamato, glutamina y NAA complica su detección. La glicina sólo tiene un pico de resonancia a 3.56 ppm, pero su baja concentración y superposición con el Ins dificulta su estudio. La concentración de la glicina aumenta tras isquemia cerebral global.

El espectro de la taurina consiste en picos detectados en 3.27 y 3.44 ppm. Similar al NAA, la función de la taurina no es bien conocida, aunque se han propuesto algunas como osmoregulador, antioxidante y regulador de calcio.

2.6. Procesamiento de datos en ERM

La señal de RM obtenida de un tejido proporciona una gran cantidad de información acerca del contenido bioquímico contenido en él. El análisis de esta señal se puede realizar de diferentes maneras, pero los aciertos de algún método en especial son los siguientes: presentación de los datos de ERM en un formato fácil de interpretar, asignación de las señales medidas a metabolitos específicos y una determinación robusta de las concentraciones de metabolitos ya sea de forma relativa o absoluta. En teoría, tal información puede ser extraída de la señal medida en el dominio del tiempo o de la señal procesada en el dominio de la frecuencia.

El decaimiento de inducción libre (FID) es una señal en el dominio del tiempo que consiste en la superposición de diversas señales que evolucionan con diferentes frecuencias y decaen con distintas constantes de tiempo T_2^* . Es posible analizar en sí mismo el FID, pero es más común procesarlo utilizando transformada de Fourier. Esta transformación convierte la señal del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia originando así el espectro de RM.

Si la señal de RM contiene distintos componentes, cada uno con su respectiva frecuencia, amplitud y constante de decaimiento, la transformada de Fourier produce un espectro con varios picos. La posición, amplitud y ancho de cada pico depende de la frecuencia, amplitud y constante de decaimiento del componente correspondiente (*figura 2-4*).

Mientras algunos de los procesos realizados a la señal de RM deben efectuarse ya sea antes o después de la transformación de Fourier, ciertas operaciones son computacionalmente fáciles en cualquiera de las dos formas de la señal.

Los pasos del procesamiento que usualmente se aplican a la señal en el dominio del tiempo consisten de:

- a) **Corrección Offset.** De acuerdo con el desarrollo teórico de la RM, el FID de una colección de espines debería decaer a un valor medio de 0 V. Si el valor medio hacia el cual decae es diferente de cero, es referido como un voltaje Offset DC (para corriente directa). Cualquier voltaje DC produce una espiga a la frecuencia cero en el espectro resultante. La espiga puede eliminarse durante el procesamiento de datos substrayendo el voltaje Offset DC del FID antes de la transformación de Fourier.

- b) **Rellenado con ceros.** El ancho de banda espectral (SBW) es igual al número de puntos digitalizados, N, dividido por el tiempo de colección de datos T (esto es $SBW = N/T$). Para la mayoría de las mediciones de RM, el SBW es específico para cada núcleo y es determinado por el rango de frecuencias contenidas en la señal. El ancho de banda receptor se conserva lo suficientemente amplio para detectar todas las frecuencias espectrales, pero lo suficientemente angosto para minimizar la contribución del ruido a la señal. El periodo T debe ser lo suficientemente largo para coleccionar señales desde el inicio del FID pero lo suficientemente corto para evitar coleccionar ruido de fondo del final del FID. Por lo tanto el número de puntos digitalizados de la señal en el dominio del tiempo, la cual es determinada por SBW y T, no puede incrementarse arbitrariamente con el objetivo de incrementar la resolución espectral. Una alternativa para incrementar N en el periodo de colección de datos es agregar puntos adicionales de amplitud cero al final del FID. Esto es llamado relleno con ceros de la señal en el dominio del tiempo. Un espectro adquirido con 2048 puntos tiene una resolución en frecuencia equivalente a uno adquirido con 1024 puntos y relleno con ceros a 2048 puntos. Rellenando con ceros la señal en el dominio del tiempo se logra el mismo efecto obtenido al interpolar la señal en el dominio de la frecuencia. La resolución espectral es mejorada, produciendo con ello una mejor representación de los detalles finos y permitiendo una definición más precisa de la posición y altura de los picos.

- c) Suavizado. Es la multiplicación del FID por una función filtro para mejorar la relación señal/ruido o resolución y/o reducir artefactos por truncamiento. El filtro de suavizado es diferente de un filtro pasa-bajas el cual es un filtro de hardware aplicado a la señal analógica, mientras que el de suavizado es una multiplicación numérica de la señal digitalizada en el dominio del tiempo llevada a cabo por software. La mejora en la relación señal/ruido tiene como costo el ensanchamiento de los picos del espectro.

Los pasos del procesamiento que usualmente se aplican a la señal en el dominio de la frecuencia consisten de:

- a) Corrección de fase. Durante una medición de espectroscopia, los corrimientos de fase pueden inducirse como un resultado del tiempo de secuencia. Después de la transformada de Fourier, estos corrimientos introducen una mezcla de señales de absorción y dispersión en el espectro de frecuencias. Debido a que el análisis cuantitativo se realiza sobre un espectro de absorción puro, se requiere un procedimiento de corrección de fase con la finalidad de separar los modos de absorción pura y dispersión pura en las partes real e imaginaria del espectro complejo, respectivamente.

- b) Corrección de la línea base. Bajo circunstancias ideales, la línea base de un espectro de RM será plana hasta que el pico de resonancia aparece. Existen diversos factores que distorsionan la línea base. Un retardo entre la excitación de radiofrecuencia y el inicio del periodo de recepción de información produce una ondulación de la línea base, pero se puede aplanar al aplicar una corrección de fase para el retardo. En $^1\text{H-NMR}$, si una señal residual de agua no se sustrae durante el post-procesamiento, los bordes del pico de agua causarían inclinación de la línea base, especialmente sobre un espectro de TE corto.

Para una correcta evaluación del área de los picos, todas las distorsiones deben ser eliminadas y la línea base debe ser tan plana como sea posible. Un procedimiento

comúnmente utilizado es ajustar a una curva secciones de la línea base que están entre los picos, dicha curva es sustraída subsecuentemente del espectro.

2.7. Análisis de un espectro de RM.

Después del procesado de la señal original ya se inicia el análisis del espectro para extraer la información deseada. Para ello se estudia:

1. La **posición** de la resonancia. Nos permite identificar el compuesto que origina la señal.
2. El **área** bajo cada resonancia. Se puede cuantificar mediante procedimientos manuales o semiautomáticos y es proporcional al número de núcleos que contribuyen a la señal con lo cual se puede determinar la concentración del compuesto. La RM es una técnica poco sensible y, por ello, en un espectro de protón, normalmente, sólo se observan los compuestos cuya concentración es superior a 1 – mM. En la práctica, normalmente se registran los espectros sin dejar relajar completamente los núcleos por lo que la señal que se detecta esta influenciada por los parámetros de relajación T1 y T2 de cada metabolito. En consecuencia, se debe corregir el valor del área antes de correlacionarla con la concentración. Existen dos métodos de cuantificación:
 - a) **Cuantificación relativa.** Mediante los cocientes de las áreas de las diversas resonancias o a través de porcentajes respecto a la suma de las áreas de todas las resonancias presentes en el espectro. Hasta ahora esta es la forma más habitual de presentar los resultados. Tiene el inconveniente que puede inducir a error y se pierde información puesto que , por ejemplo, una alteración que cause una reducción a la mitad en la concentración de todos los componentes de una muestra dará los mismos cocientes y, en consecuencia, no será posible observar dicha alteración.

- b) **Cuantificación absoluta.** Mediante la utilización de una referencia interna (agua, creatina total, etc.) o externa (agua u otro compuesto del cual se conoce con precisión la concentración). Diferentes grupos han propuesto metodologías para realizar este tipo de cuantificación que puede incluir una corrección por el volumen del líquido cefalorraquídeo dentro de la región de interés. En general, estas metodologías alargan el tiempo de exploración y, por lo tanto, son relativamente difíciles de aplicar de manera rutinaria.
3. El **ancho de banda de la frecuencia a la mitad de la altura.** Es inversamente proporcional al tiempo de relajación transversal T_2 del núcleo. En efecto, cuanto mayor es el valor de T_2 , es más sincronizada la relajación de los núcleos lo cual implica que se relajan a frecuencias muy similares y, en consecuencia, la resonancia es más estrecha. Sin embargo, en la práctica se ha observado que las resonancias son más anchas debido a la inhomogeneidad del campo magnético y en lugar de utilizar el parámetro T_2 se utiliza T_2^* .

Esta dependencia hace que los núcleos integrados en estructuras rígidas como pueden ser macromoléculas, membranas, etcétera, que presentan valores de T_2 muy cortos originan resonancias muy anchas y, en consecuencia, de baja amplitud que son difíciles de detectar complicando así el análisis de espectros registrados con un TE corto.

2.8. Cuantificación (Modelo de Combinación Lineal).

LCModel de sus iniciales en inglés, Linear Combination of Model Spectra, es un software que 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 [16].

Este 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 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 analizarse 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 [16].

Capítulo 3

3. Método experimental

3.1. Justificación y relevancia

Tanto en el ámbito clínico como en los estudios de investigación, la precisión y reproducibilidad de las mediciones son básicas para clasificar un individuo o para determinar si hay alguna diferencia significativa entre diferentes grupos o sujetos. La variabilidad temporal (medida por el coeficiente de variación: CV) reportada en la literatura ilustra la importancia de caracterizar las propiedades de confiabilidad temporal en cada equipo clínico de ERM. Mediante este estudio se caracteriza la confiabilidad temporal de la ^1H -ERM que se realiza en el resonador de 3.0 T del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz” en sujetos control sanos. La prueba de confiabilidad se realiza a corto plazo (en forma inmediata) y a 2 semanas (en promedio). De este modo será posible proponer estrategias para optimizar el proceso de adquisición y análisis de ERM en clínica e investigación. Así mismo, se podrán realizar cálculos adecuados de muestra para estudios longitudinales.

3.2. Objetivo general

Caracterizar la confiabilidad temporal en la ^1H -ERM que se realiza en el resonador de 3.0 T del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”. La confiabilidad se realiza a corto plazo (en forma inmediata) y a 2 semanas.

3.3. Sujetos

La muestra estará formada por 11 participantes sanos con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

1. Sano de acuerdo a mini entrevista internacional neuropsiquiátrica MINI versión en español [17].
2. Aprobar examen neurológico breve aplicado por un médico especialista.
3. Puntuación superior a 24 en Mini Mental State Examination [18-21].
4. Puntuación menor a 2 en todas las subescalas del SCL-90 versión computarizada [22-25].
5. Edad entre 18 y 35 años.
6. Escolaridad mínima de preparatoria.
7. Cooperación para el estudio del individuo.
8. Aceptación de su participación en el estudio por medio de un consentimiento informado por escrito.

Criterios de Exclusión:

1. Presencia de implantes metálicos, tatuajes, marcapasos o incapacidad para mantenerse en el aparato de RM.
2. Enfermedad médica o neurológica concomitante.
3. Peso corporal mayor a 100 Kg. o diámetro corporal mayor a 160 cm que impida su ingreso en el túnel del equipo de RM.
4. A discreción de los investigadores para sobreguardar la seguridad del sujeto.

La muestra incluida en este estudio corresponde a una subpoblación de los participantes del protocolo “Espectroscopia por resonancia magnética de hidrógeno, relación de la edad con el metabolismo cerebral” (protocolo #2375) del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”.

Se utiliza esta estrategia para optimizar recursos tanto de tiempo de resonancia como para la evaluación clínica de los participantes. Se incluyeron 11 sujetos control con estudio satisfactorio durante la evolución basal.

3.4. Parámetros de adquisición y regiones de interés

¹H – ERM: Se localizan las regiones de interés (cíngulo posterior, lóbulo frontal, región semioval e hipocampo) en los planos axial, coronal y sagital con la finalidad de obtener una correcta ubicación. Los voxeles son de volumen variable (*Tabla 3-1*) evitando incluir región ventricular y hueso, para evitar contaminar la señal con volumen parcial de agua (líquido cefalorraquídeo). Los parámetros que se utilizan para la obtención de los espectros son los siguientes: PRESS, TE=40 ms. TR=2000 ms., número de repeticiones = 64 y 128. Así mismo se obtuvieron, con secuencias de imágenes anatómicas de alta resolución, imágenes ponderadas a T1 y T2 para diagnóstico radiológico, y una secuencia 3D TFE de 160 cortes de 1mm³ de resolución espacial en orientación sagital.

Para el lóbulo frontal, la región semioval y el hipocampo se obtuvieron en forma aleatoria espectros de las regiones izquierda y derecha con el objetivo de tener una muestra representativa de la región completa, así como realizar un análisis y saber si existen diferencias significativas entre un lado y otro.

Región	Volumen del voxel [mm³]	No. De repeticiones
Cíngulo Posterior	20 x 20 x 20	64
Lóbulo frontal	20 x 20 x 20	64
Región semioval	16 x 16 x 40	64
Hipocampo	12 x 12 x 30	128

Tabla 3-1 Tamaños de voxel y No. De repeticiones utilizados para cada región en estudio.

3.5. Posicionamiento del sujeto en el escáner.

Para posicionar al sujeto en el escáner se seguirá el protocolo estándar del hospital. Se utilizan los aditamentos del equipo disponibles para brindar soporte y comodidad durante el escaneo. La cabeza se sujeta únicamente con la banda destinada para tal propósito. Al realizar la parte correspondiente a la espectroscopia se tiene especial cuidado en guardar las imágenes de planeación y localización del voxel para utilizarlas en la siguiente sesión. Para el caso del hipocampo se generan cortes de 1 mm en el plano a lo largo del eje del hipocampo con el objetivo de tener una mejor localización del voxel.

Para la segunda sesión (*retest*) se utilizan las imágenes y referencias guardadas de la primera sesión con el objetivo de minimizar el error asociado al posicionamiento.

3.6. Adquisición y transferencia de datos

Para obtener los datos se utiliza equipo de Resonancia Magnética Philips Achieva de 3.0 Teslas (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) versión 1.5.2, con antena de cabeza con capacidad sense para realizar estudios anatómicos y de espectroscopia.

Los datos obtenidos se deben guardar, transferir y procesar. Para el proceso de la información se utiliza el software LCModel. Para que el software pueda interpretarlos se recomienda se guarden en formatos específicos. En este caso, para cada espectro adquirido se producen dos archivos con las extensiones .SDAT y .SPAR. El primer tipo contiene los datos y el segundo los parámetros de adquisición. Al final, se deben tener 4 archivos para cada región: dos correspondientes al espectro con supresión de agua y dos de referencia, necesarios para las correcciones en el post-procesamiento.

El software LCModel se encuentra instalado con su respectiva licencia en una estación de trabajo en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”.

3.7. Análisis con LCModel

Los datos de ERM *in vivo* son analizados con una combinación lineal de espectros de metabolitos individuales recolectados *in vitro*. Esta colección de espectros individuales se conoce como conjunto base y debe contener la mayor cantidad posible de metabolitos que se esperen cuantificar en un estudio de ERM. El conjunto base debe adquirirse una sola vez y se utiliza indefinidamente para analizar estudios *in vivo* que coincidan con: campo magnético del resonador, secuencia de localización y Tiempo de Eco. El tiempo de repetición y el tiempo total de la adquisición no tienen necesidad de coincidir [26].

Los datos de los espectros se analizaron utilizando el programa LCModel. Este programa proporciona las concentraciones milimolares de los metabolitos con sus respectivas desviaciones estándar. Para objeto de este estudio sólo se consideran las concentraciones con desviación estándar en el proceso de cuantificación menor o igual al 20% [16].

3.8. Análisis estadístico

Debido a que se tomaron espectros para regiones izquierdas y derechas se tiene la necesidad de realizar una prueba estadística que nos permita saber si existe una diferencia significativa entre las regiones, es decir, si las concentraciones de metabolitos medidas para un hemisferio difieren de las medidas en el hemisferio opuesto. De ser así no sería recomendable realizar el análisis estadístico para regiones izquierdas y derechas en conjunto y deberían tratarse por separado.

De igual forma es necesario realizar una prueba estadística para saber si existe una diferencia significativa entre las concentraciones medidas en la primera y segunda sesión. De ser así se tendrá evidencia de la existencia de un error sistemático en la realización del *Test – Retest*.

Las diferencias entre grupos (hemisferio derecho e izquierdo así como para *Test - Retest*) serán probadas mediante una prueba t de Student para pares coincidentes. Con esta prueba

se comparan las medias y las desviaciones estándar de un grupo de datos y se determina si entre esos parámetros las diferencias son estadísticamente significativas o si sólo son diferencias aleatorias.

La precisión, o reproducibilidad¹ indica si una medición concuerda con una segunda medición de la misma cantidad, llevada a cabo en un intervalo de tiempo lo suficientemente corto como para considerar que la cantidad fundamental permanece constante. Algunas veces a esto se le llama evaluación de *Test – Retest*. El valor del *Test – Retest* ha sido medido para diferentes técnicas y parámetros, por ejemplo para ERM. Dicho valor depende del método utilizado para medir el parámetro, y frecuentemente es sensible a los detalles precisos del procedimiento de colección de datos (tal como posicionamiento del sujeto) y al análisis de datos. Los resultados de un estudio no deben ser generalizables, un valor pobre de reproducibilidad refleja una técnica pobre. Sin embargo, un buen valor inspira a otros investigadores para refinar las técnicas existentes. Estudios detallados de los diferentes componentes en un proceso de medición pueden identificar las fuentes de mayor variación; por ejemplo, al re-escanear sin mover al sujeto se medirán los efectos del ruido y movimiento del sujeto, mientras que si se remueve y coloca nuevamente al sujeto se incluirá el efecto del posicionamiento en el escáner.

Los métodos utilizados para reportar la reproducibilidad no siempre son estandarizados, pero se espera que los estudios utilicen el coeficiente de variación (CV), el coeficiente de repetibilidad (CR) y el coeficiente de correlación intra-clase (CCI) [27].

CV

El CV se calcula estimando la desviación estándar Intra-sujeto (SD_{ws}) y dividiéndola entre el valor promedio de la medición para todos los sujetos (\bar{x}). Para estimar el SD_{ws} se realizan pares de mediciones sobre los sujetos y se calcula la diferencia para cada par. Finalmente se calcula la desviación estándar (SD) de este conjunto de diferencias obteniendo así un estimado de la SD_{ws} . Sin embargo, el CV tiene limitaciones mayores

¹ Se dice que una medición es reproducible cuando puede ser repetida (Reproducir: traer de nuevo a existencia, recrear). Sin embargo este término no se usa en estadística, en su lugar se utiliza el término “error de medición” por ser éste más preciso. La reproducibilidad puede incluir factores tales como variaciones biológicas normales a corto plazo, las cuales no son parte del error de medición.

como medición de precisión, la más importante es la dependencia con la magnitud del valor medido. Por lo tanto, un valor único para el CV no necesariamente describe la precisión real [27].

$$CV = \frac{SD_{ws}}{\bar{x}} \quad (20)$$

CR

El CR y ofrece una indicación de la diferencia biológica mínima detectable [27]. Se espera que la diferencia entre dos mediciones para el mismo sujeto sea menor que el CR en el 95% de las observaciones. Las hipótesis inherentes para el CR es que no debe haber un sesgo sistemático entre las mediciones y no debe existir relación entre la SD_{ws} y la media de las mediciones. El CR se define como:

$$CR = 1.95 \times \sqrt{2} \times SD_{ws} \quad (21)$$

CCI

El CCI considera la varianza intra-sujeto resultante del error de medición (más alguna variación biológica en el tiempo) y la varianza resultante de la diferencia entre sujetos (SD_{bs}^2). Se obtiene de acuerdo a la ecuación:

$$CCI = \frac{SD_{bs}^2}{SD_{bs}^2 + SD_{ws}^2} \quad (22)$$

El CCI puede considerarse como la fracción de la varianza total que se atribuye a verdaderas variaciones biológicas en lugar de los errores de medición [27].

Capítulo 4

4. Resultados

4.1. Sujetos y regiones exploradas

En este estudio participaron 11 sujetos control sanos de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos. Para cada sujeto se realizaron dos sesiones de RM separadas, en promedio, por 17 ± 6 días. La población se describe en la *tabla 4-1*:

Sexo	Cantidad de sujetos	Edad promedio [años]	Tiempo de retest* [días]
Femenino	5	25 ± 5	18 ± 6
Masculino	6	25 ± 4	17 ± 6
Total	11	25 ± 4	17 ± 6

Tabla 4-1 Descripción de la población que participó en el estudio.

**Días transcurridos entre la primera y la segunda sesión de RM.*

Las regiones del cerebro exploradas fueron: cíngulo posterior, lóbulo frontal, región semioval e hipocampo. Para cada sujeto se obtuvieron nueve espectros debido a que se realizó, además del retest a largo plazo, un retest inmediato para el cíngulo posterior. Para las regiones de estudio, excepto para el cíngulo posterior, se tomaron en forma aleatoria espectros de las zonas izquierdas y derechas (*Tabla 4-2*).

Sujeto	Sexo	Frontal Derecho	Frontal Izquierdo	Semioval Derecho	Semioval Izquierdo	Hipocampo Derecho	Hipocampo Izquierdo
1	M	X			X	X	
2	M	X			X	X	
3	M	X			X	X	
4	M	X		X			X
5	M		X	X		X	
6	M		X		X		X
7	F	X			X	X	
8	F		X	X			X
9	F		X	X			X
10	F		X	X			X
11	F		X	X			X
Total		5	6	6	5	5	6

Tabla 4-2 Distribución aleatoria de las zonas izquierdas y derechas tomadas para el lóbulo frontal, región semioval e hipocampo.

La localización de los voxels para obtener el espectro correspondiente a cada región se muestra en la *figura 3-1*.

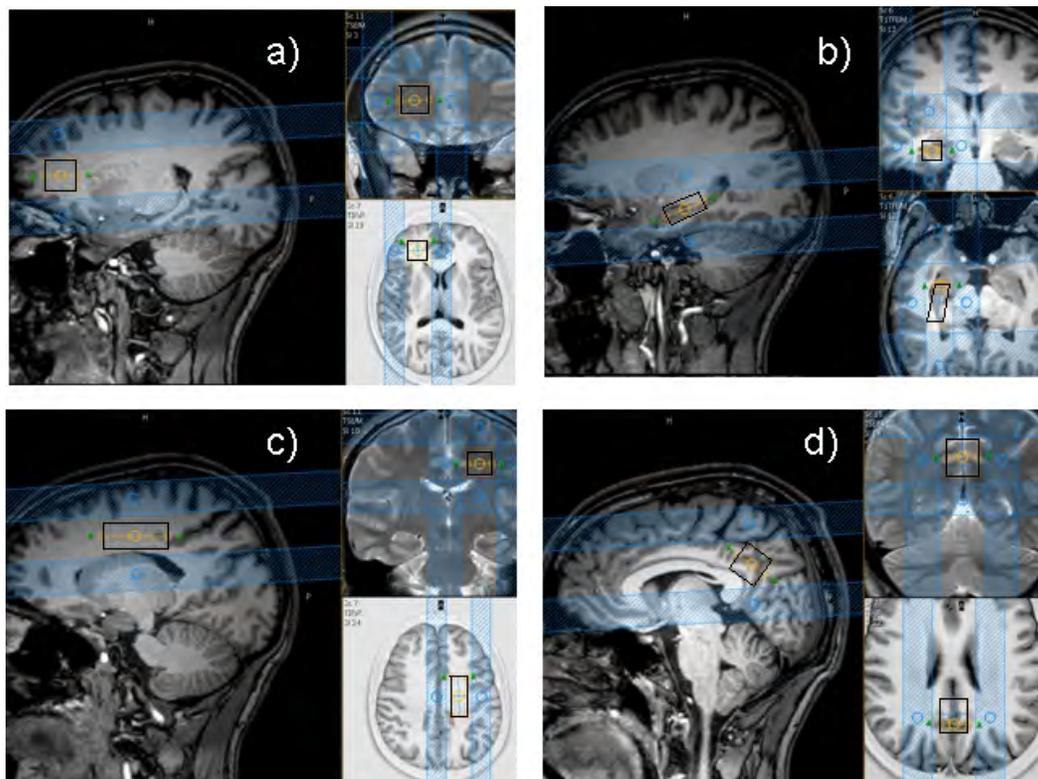


Figura 3-1 Localización del voxel para: a) Lóbulo frontal, b) Hipocampo, c) Región semioval y d) Cíngulo posterior.

Los datos de los espectros se analizaron con LCMoDel. En la *figura 3-2* se muestra un ejemplo de un resultado típico de LCMoDel. En ella se puede apreciar el espectro original obtenido del equipo, el ajuste realizado por el software al comparar con el conjunto base de metabolitos. En la parte superior se gráfica el ruido que contiene la señal y en la parte inferior la línea base. En el cuadro de la derecha se observa la forma en que LCMoDel despliega las concentraciones calculadas para los metabolitos, la desviación estándar y su normalización respecto a la creatina. En la parte inferior derecha se observan: el conjunto base utilizado, la relación señal a ruido y el FWHM.

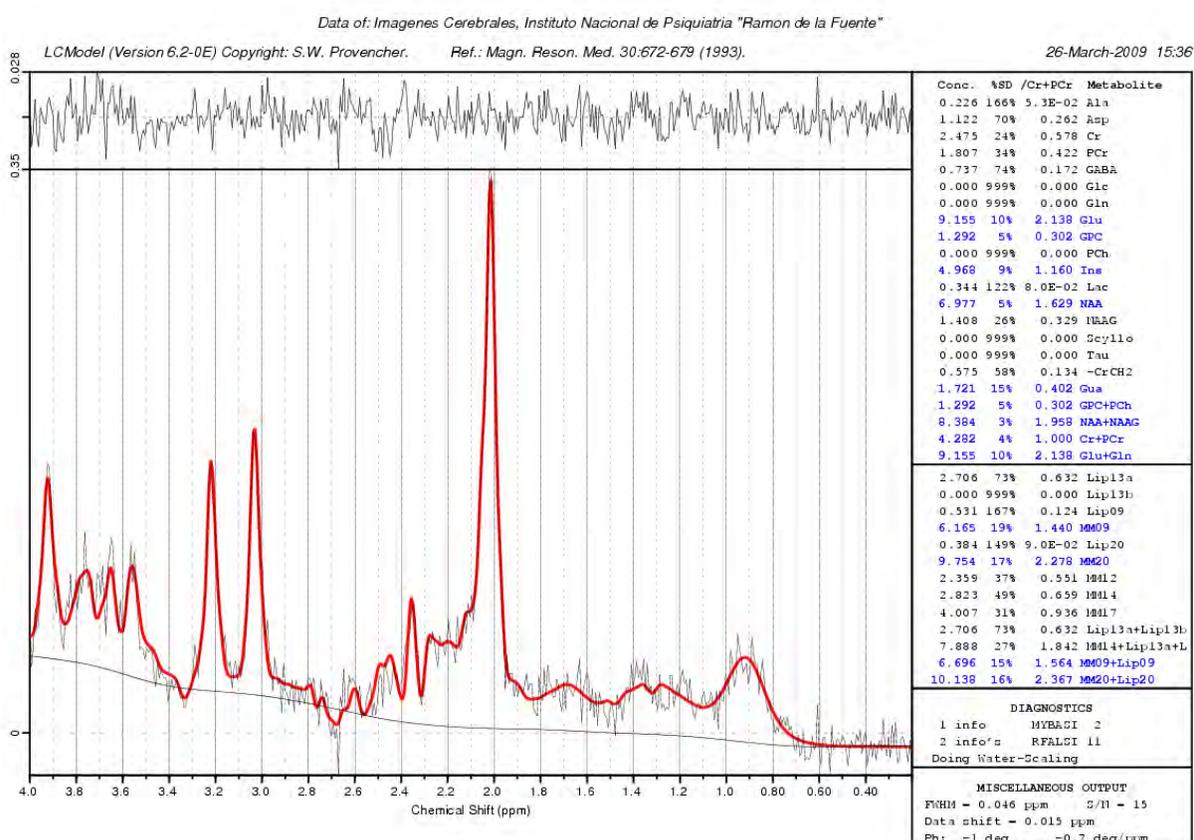


Figura 3-2 Ejemplo de un resultado típico de LCMoDel obtenido durante este trabajo para la región semioval. El espectro con ruido detrás de la línea roja corresponde al espectro obtenido del equipo, el espectro de la línea roja corresponde al ajuste realizado por el software, la línea negra es la línea base y la gráfica de la parte superior corresponde al ruido.

4.2. Concentraciones obtenidas por región

En la *tabla 4-3* se muestran las fracciones de la cantidad de pares de datos utilizados para el análisis (aquellos cuya desviación estándar fuera menor al 20%) respecto a la cantidad ideal de pares esperados (once, correspondientes a toda la población).

Región	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cr+PCr	Glu+Gln
Cíngulo Posterior (LP*)	8/11	11/11	11/11	11/11	10/11
Cíngulo Posterior (CP**)	8/11	9/11	10/11	9/11	9/11
Lóbulo Frontal	8/11	11/11	11/11	11/11	6/11
Hipocampo	5/11	9/11	10/11	9/11	5/11
Región Semioval	10/11	11/11	11/11	11/11	10/11

*Tabla 4-3 Cantidad de pares de datos utilizados para el análisis respecto a la cantidad ideal de pares esperados. *LP: Largo Plazo (retest realizado a 17 ± 6 días). **CP: Corto Plazo (retest realizado inmediatamente).*

El promedio de las concentraciones medidas así como su desviación estándar se muestran en la *tabla 4-4*. Estos datos también se presentan gráficamente para todos los metabolitos, todas las regiones y para las dos sesiones realizadas (*figura 3-3*).

Región	Ins		Cho+PCh		NAA+NAAG		Cre+PCr		Glu+Gln	
	1 ^a Sesión	2 ^a Sesión								
Cíngulo Posterior (LP*)	4.5 ± 1.5	4.9 ± 1.1	0.99 ± 0.08	0.98 ± 0.09	7.8 ± 0.7	7.9 ± 0.6	5.2 ± 0.6	5.6 ± 0.5	10.8 ± 1.9	10.9 ± 1.1
Cíngulo Posterior (CP**)	4.9 ± 1.1	5.4 ± 1.2	0.98 ± 0.09	1.04 ± 0.16	7.9 ± 0.7	7.7 ± 0.6	5.6 ± 0.5	5.5 ± 0.4	10.9 ± 1.1	9.2 ± 1.0
Lóbulo Frontal Izquierdo	5.3 ± 1.7	5.8 ± 2.3	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.4	7.5 ± 1.1	7.5 ± 0.2	4.8 ± 0.5	4.9 ± 0.2	10.3 ± 3.6	10.9 ± 4.1
Lóbulo Frontal Derecho	6.2 ± 1.8	5.4 ± 1.9	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.2	7.4 ± 0.5	7.9 ± 0.4	4.6 ± 0.7	4.5 ± 0.7	11.5 ± 2.9	8.8 ± 2.7
Hipocampo Izquierdo	8.7 ± 0.3	7.5 ± 3.3	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.2	7.1 ± 1.6	6.6 ± 1.5	7.0 ± 1.1	6.2 ± 0.6	13.8 ± 3.9	10.2 ± 1.3
Hipocampo Derecho	7.3 ± 1.3	8.5 ± 0.9	1.7 ± 0.3	1.4 ± 0.2	6.5 ± 0.7	6.3 ± 1.1	5.8 ± 0.5	5.9 ± 0.7	14.3 ± 2.5	14.7 ± 7.4
Región Semioval Izquierda	3.8 ± 0.4	3.9 ± 1.1	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.2	7.9 ± 0.3	8.0 ± 0.4	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.5	7.5 ± 1.8	9.1 ± 1.1
Región Semioval Derecha	4.2 ± 0.4	4.0 ± 0.8	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	8.3 ± 0.6	8.3 ± 0.5	4.3 ± 0.3	4.5 ± 0.3	7.2 ± 1.4	7.3 ± 1.2

Tabla 4-4 Promedios de las concentraciones medidas para los metabolitos de interés en las distintas regiones, expresadas en unidades institucionales. *LP: Largo Plazo (retest realizado a 17 ± 6 días). **CP: Corto Plazo (retest realizado inmediatamente).

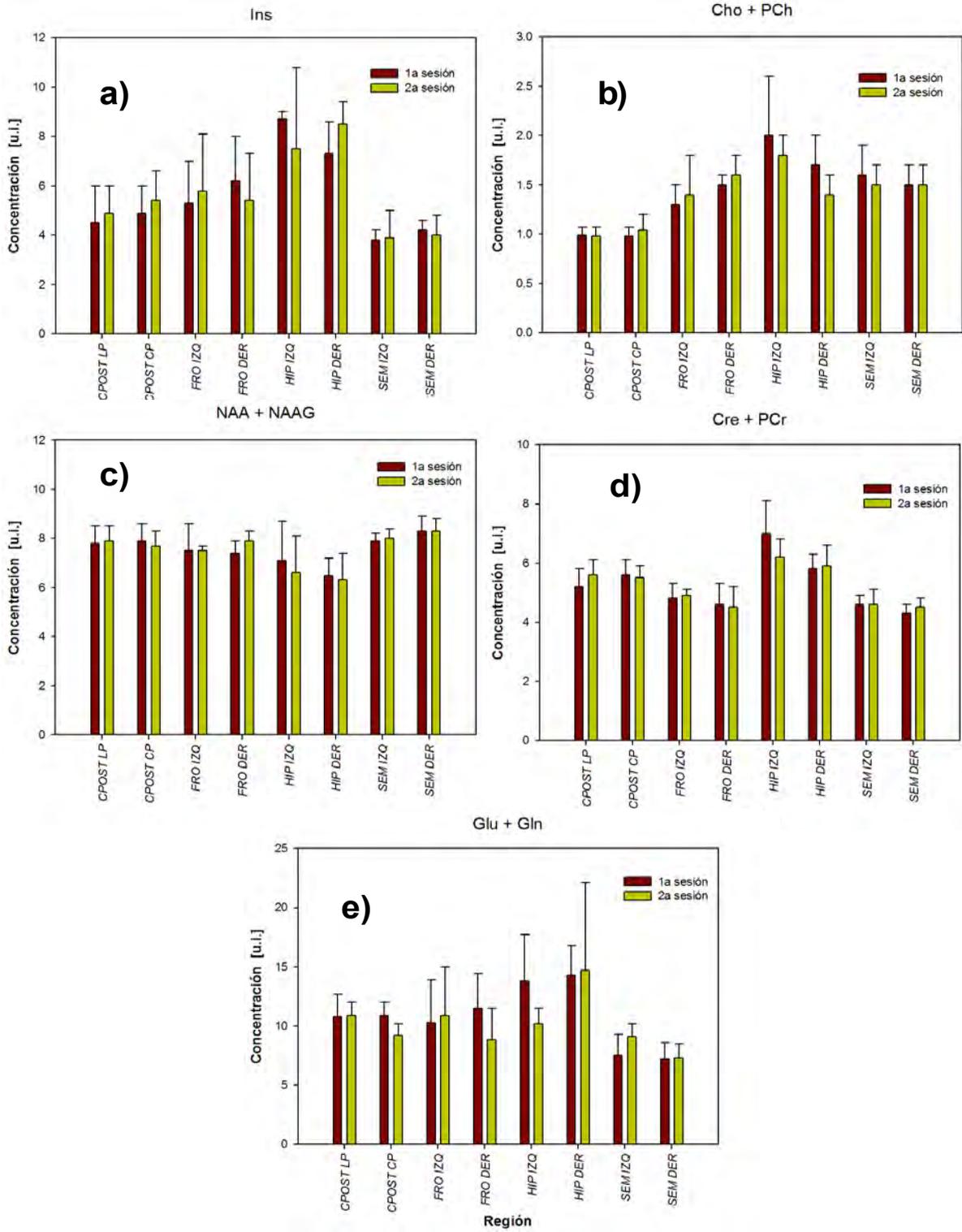


Figura 3-3 Graficas de las concentraciones de: a) Ins, b) Cho + PCh, c) NAA + NAAG, d) Cre + PCr y e) Glu + Gln. Las barras de incertidumbre corresponden a la desviación estándar.

4.3. Prueba estadística para descartar diferencia entre regiones izquierdas y derechas

Se realizó una prueba t de Student para datos pareados con un nivel de confianza del 95%, con el objetivo de comprobar si existe una diferencia significativa entre las regiones izquierdas y derechas. Los valores utilizados en la prueba para el lóbulo frontal se muestran en la *tabla 4-5*, para el hipocampo se muestran en la *tabla 4-6* y para la región semioval en la *tabla 4-7*. En dichas tablas los parámetros mostrados son:

N: Número de pares de datos utilizados para la prueba.

Media: Promedio de las diferencias calculadas para cada par de datos.

Desviación estándar: Calculada sobre el conjunto de diferencias.

T (calculado): Valor de la prueba calculado a partir de los parámetros anteriores.

T ($\alpha=0.05$): Valores críticos de la prueba t de Student obtenidos de tablas.

Prueba: Resultado de la prueba, si $T(\alpha=0.05) > T(\text{calculado})$ no se rechaza H_0 .

Las hipótesis planteadas fueron:

H_0 : Las concentraciones medidas en la región derecha y la región izquierda son iguales.

H_a : Las concentraciones medidas para una región están desplazadas respecto a la otra.

LOBULO FRONTAL					
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr	Glu+Gln
N	6	9	9	9	6
Media	-0.393	0.014	-0.040	0.143	-1.111
Desv. Estándar	1.690	0.227	0.624	0.829	3.831
T (Calculado)	0.570	0.188	0.194	0.518	0.711
T ($\alpha=0.05$)	2.571	2.306	2.306	2.306	2.571
PRUEBA	No rechaza H_0				

Tabla 4-5 Valores utilizados en la prueba t para datos pareados para el lóbulo frontal.

HIPOCAMPO				
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr
N	7	7	9	9
Media	1.685	0.178	-0.240	0.585
Desv. Estándar	5.404	0.494	1.321	2.030
T (Calculado)	0.825	0.954	0.544	0.864
T ($\alpha=0.05$)	2.447	2.447	2.306	2.306
PRUEBA	No	No	No	No
	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho

Tabla 4-6 Valores utilizados en la prueba t para datos pareados para el hipocampo.

REGION SEMIOVAL					
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr	Glu+Gln
N	6	8	8	8	8
Media	1.126	-0.021	-0.628	0.033	2.287
Desv. Estándar	4.515	0.147	0.515	0.390	6.089
T (Calculado)	0.611	0.403	3.451	0.237	1.063
T ($\alpha=0.05$)	2.571	2.365	2.365	2.365	2.365
PRUEBA	No	No	Rechaza	No	No
	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho

Tabla 4-7 Valores utilizados en la prueba t para datos pareados para la región semioval

Como se observa en los resultados para la prueba t “NO SE RECHAZA Ho” para ningún metabolito en hipocampo y lóbulo frontal. Por lo tanto, no existe evidencia estadística para afirmar que hay diferencia entre los hemisferios de esas regiones.

En la región semioval, para el NAA + NAAG, se rechaza la hipótesis de que los hemisferios izquierdo y derecho son iguales.

4.4. Prueba estadística para descartar la existencia de error sistemático en el retest

Se realizó una segunda prueba t de Student para datos pareados con un nivel de confianza del 95%, con el objetivo de comprobar si existe una diferencia significativa entre los datos adquiridos en la primera y segunda sesión, de ser así el resultado indicaría la presencia de un error sistemático en la adquisición. Los valores utilizados en la prueba para el lóbulo frontal se muestran en la *tabla 4-8*, para el hipocampo se muestran en la *tabla 4-9*, para la región semioval en la *tabla 4-10*, para el cíngulo posterior a largo plazo en la *tabla 4-11* y para el cíngulo posterior a corto plazo en la *tabla 4-12*. Las hipótesis planteadas fueron:

Ho: Hay diferencia entre las concentraciones medidas en la primera y segunda sesión.

Ha: Las diferencias entre las concentraciones medidas en la primera y segunda sesión se deben al azar.

LOBULO FRONTAL					
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr	Glu+Gln
N	8	11	11	11	5
Media	-0.002	-0.087	-0.185	-0.036	0.591
Desv. Estándar	1.452	0.197	0.828	0.468	3.551
T (Calculado)	0.004	1.463	0.742	0.257	0.372
T ($\alpha=0.05$)	2.365	2.228	2.228	2.228	2.78
PRUEBA	No Rechaza Ho				

Tabla 4-8 Valores utilizados en la segunda prueba t para datos pareados para el lóbulo frontal.

HIPOCAMPO				
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr
N	5	9	10	10
Media	-0.210	0.223	0.350	0.714
Desv. Estándar	2.358	0.307	1.623	1.266
T (Calculado)	0.199	2.181	0.682	1.784
T ($\alpha=0.05$)	2.776	2.306	2.262	2.262
PRUEBA	No Rechaza Ho	No Rechaza Ho	No Rechaza Ho	No Rechaza Ho

Tabla 4-9 Valores utilizados en la segunda prueba t para datos pareados para el hipocampo.

REGION SEMIOVAL					
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr	Glu+Gln
N	11	11	11	11	11
Media	0.950	0.045	-0.073	-0.092	0.838
Desv. Estándar	3.037	0.156	0.507	0.353	5.349
T (Calculado)	1.037	0.954	0.479	0.867	0.519
T ($\alpha=0.05$)	2.228	2.262	2.228	2.228	2.228
PRUEBA	No	No	No	No	No
	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho

Tabla 4-10 Valores utilizados en la segunda prueba t para datos pareados para la región semioval

CÍNGULO POSTERIOR (largo plazo)					
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr	Glu+Gln
N	9	11	11	11	11
Media	-0.749	0.016	-0.124	-0.357	0.315
Desv. Estándar	1.842	0.099	0.766	0.392	2.403
T (Calculado)	1.220	0.515	0.536	3.019	0.435
T ($\alpha=0.05$)	2.306	2.228	2.228	2.228	2.228
PRUEBA	No	No	No	Rechaza Ho	No
	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho

Tabla 4-11 Valores utilizados en la segunda prueba t para datos pareados para el cingulo posterior (largo plazo)

CÍNGULO POSTERIOR (corto plazo)					
	Ins	Cho+PCh	NAA+NAAG	Cre+PCr	Glu+Gln
N	9	11	11	11	11
Media	0.261	-0.028	0.239	0.149	1.189
Desv. Estándar	1.760	0.160	0.554	0.687	1.953
T (Calculado)	0.445	0.569	1.429	0.720	2.019
T ($\alpha=0.05$)	2.306	2.228	2.228	2.228	2.228
PRUEBA	No	No	No	No	No
	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho	Rechaza Ho

Tabla 4-12 Valores utilizados en la segunda prueba t para datos pareados para el cingulo posterior (corto plazo)

Como se observa en los resultados para la prueba t “NO SE RECHAZA Ho” por lo que no existe evidencia estadística para afirmar que hay diferencia entre las concentraciones medidas en la primera y segunda sesión. Por lo tanto, se tiene la confianza de que no se incurrió en error sistemático al realizar las mediciones.

4.5. Estadística descriptiva para la reproducibilidad

En la *tabla 4-13* se muestran los parámetros: concentración promedio para cada sesión, CCI, CV y CR.

Metabolito	Región del cerebro	Concentración Promedio (1ª sesión)	Concentración Promedio (2ª sesión)	CV (%)	CR	CCI
NAA + NAAG	C. Posterior (CP)	8.0 ± 0.7	7.7 ± 0.6	4.39	0.95	0.76
	C. Posterior (LP)	7.8 ± 0.7	8.0 ± 0.6	5.13	1.12	0.72
	L. Frontal	7.5 ± 0.8	7.7 ± 0.4	5.92	1.24	0.66
	R. Semioval	8.1 ± 0.5	8.2 ± 0.5	4.07	0.92	0.66
	Hipocampo	6.9 ± 1.3	6.5 ± 1.3	13.06	2.39	0.68
Cre + PCr	C. Posterior (CP)	5.6 ± 0.5	5.5 ± 0.4	5.08	0.78	0.72
	C. Posterior (LP)	5.2 ± 0.6	5.6 ± 0.5	5.76	0.86	0.75
	L. Frontal	4.7 ± 0.6	4.8 ± 0.5	5.94	0.78	0.79
	R. Semioval	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.4	4.35	0.54	0.75
	Hipocampo	6.6 ± 1.0	6.1 ± 0.6	13.08	2.30	0.48
Cho + PCho	C. Posterior (CP)	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2	5.53	0.15	0.85
	C. Posterior (LP)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	6.15	0.17	0.69
	L. Frontal	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.3	9.46	0.38	0.74
	R. Semioval	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.2	4.98	0.21	0.88
	Hipocampo	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.3	11.83	0.57	0.80
Glu + Gln	C. Posterior (CP)	10.9 ± 1.1	9.2 ± 1.0	12.55	3.54	0.53
	C. Posterior (LP)	10.8 ± 1.9	10.9 ± 1.1	18.00	5.41	0.38
	L. Frontal	11.0 ± 3.0	10.2 ± 3.0	15.56	4.74	0.73
	R. Semioval	7.3 ± 1.5	8.0 ± 1.5	12.13	2.57	0.71
	Hipocampo	14.1 ± 2.6	12.9 ± 5.8	24.19	9.5	0.6
Ins	C. Posterior (CP)	4.9 ± 1.1	5.4 ± 1.2	17.85	2.51	0.58
	C. Posterior (LP)	4.5 ± 1.5	5.0 ± 1.1	18.44	2.42	0.65
	L. Frontal	5.7 ± 1.6	5.7 ± 1.9	15.47	2.38	0.79
	R. Semioval	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.8	5.75	0.63	0.89
	Hipocampo	7.9 ± 1.2	8.1 ± 1.8	17.66	4.31	0.83

Tabla 4-13 Mediciones de reproducibilidad para las regiones exploradas y los metabolitos de interés.

En la *figura 3-4* se muestra la grafica para las concentraciones promedio de metabolitos por región y para las dos sesiones realizadas.

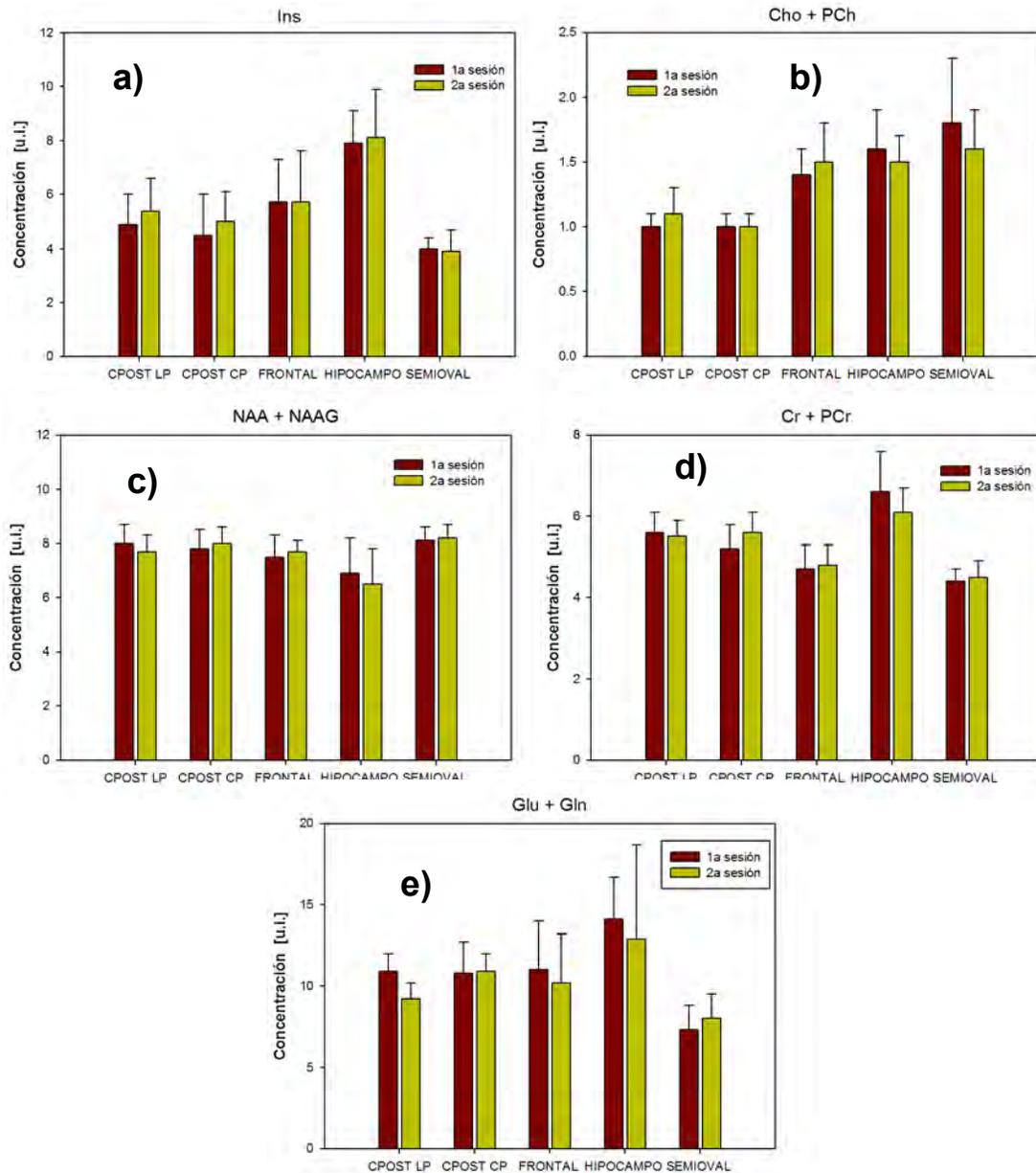


Figura 3-4 Graficas de las concentraciones promedio por región medidas para: a) Ins, b) Cho + PCh, c) NAA + NAAG, d) Cre + PCr y e) Glu + Gln. Las barras de incertidumbre corresponden a la desviación estándar.

Capítulo 5

5. Discusión y conclusiones

Mediante este trabajo se caracterizó la confiabilidad temporal en la ^1H -ERM que se realiza en el resonador de 3.0 T del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”.

Con la aplicación de la prueba t de Student para pares coincidentes en las regiones izquierdas y derechas se demostró que para todas ellas, exceptuando la región semioval, no existe evidencia estadística para afirmar que hay diferencia entre hemisferios. Este hecho sugiere que en lóbulo frontal e hipocampo se puede muestrear cualquiera de las dos regiones sin que eso influya en el resultado final. En la región semioval, para el NAA + NAAG, se rechaza la hipótesis de que los hemisferios izquierdo y derecho son iguales por lo que se recomienda tomar espectros de ambas regiones. Esta recomendación se respalda en los resultados de la prueba t de Student que muestran que no se incurrió en error sistemático al realizar las mediciones.

La estructura cerebral más complicada de explorar (de las regiones elegidas en este trabajo) es el hipocampo, ya que al realizar una comparación entre regiones para los CV y CR se observa que los valores mayores corresponden a esa región. Esto se asocia a la presencia de la arteria basilar, interfaz de líquido, grasa y hueso que distorsionan el campo magnético local deteriorando la calidad de la señal, además de ser una estructura pequeña y relativamente complicada de localizar. Los metabolitos más difíciles de detectar son Ins y Glu + Gln, suceso mostrado en sus CV y CR.

El método de reposicionamiento es bueno y las variaciones registradas corresponden en su mayoría a efectos del ruido y movimiento del sujeto. Esto se sustenta por la mínima diferencia observada al comparar los CV y CR obtenidos para el cíngulo posterior a corto y largo plazo, ya que con el retest inmediato se midieron los efectos del ruido, movimiento y

posibles variaciones biológicas intrasujeto, mientras que en el retest a largo plazo se incluyó además el efecto del posicionamiento en el escáner.

Los valores calculados para CR permitirán, en investigaciones posteriores, saber la diferencia biológica mínima detectable en un estudio longitudinal.

Los valores obtenidos para el CCI demuestran que la mayor parte de la varianza total puede ser atribuida a variaciones biológicas reales entre sujetos. En promedio, sólo el 30% de la varianza total puede ser atribuida a errores asociados a la medición y variaciones intra-sujeto.

Casi todos los estudios de reproducibilidad están realizados a 1.5 T. La mayoría de las variaciones medidas en este tipo de estudios son atribuidas a un origen biológico (originadas por las diferencias entre sujetos) y por lo tanto estarán presentes en cualquier campo magnético. Aunado a esto, la reproducibilidad a 3.0 T, expresada a través del CV y CR, parece ser mejor (o al menos similar) a la reproducibilidad a 1.5 T determinada por otros grupos[2, 3, 10-15, 28].

Jansen et al [29] realizaron un estudio de reproducibilidad a 3.0 T utilizando un equipo con las mismas características al utilizado para este trabajo. La espectroscopia que realizaron fue multivoxel y para comparaciones con otros estudios obtuvieron los parámetros representativos para el conjunto de voxels de cada región por dos formas distintas: método mediana y método modo-voxel. Exploraron las regiones frontal y temporal. La ubicación de esas regiones coinciden con la región semioval e hipocampo exploradas en nuestro trabajo, respectivamente. Los valores presentados en nuestra investigación para CV y CR son claramente menores a los presentados por Jansen et al utilizando ambos métodos, excepto para NAA + NAAG y Cr + PCr en el hipocampo por el método mediana (El método mediana arrojó los valores más pequeños para las mediciones en este trabajo). Este resultado se atribuye al uso de técnicas altamente automatizadas para: el shimming del voxel, la supresión de la señal de agua y la medición del área de los picos. Además de un buen método de reposicionamiento del sujeto y relocalización del voxel. Los valores

obtenidos para el CCI fueron mayores para nuestro trabajo (más cercanos a 1). Esto indica que la varianza total asociada al error fue menor en nuestra investigación.

En lo que corresponde a las concentraciones obtenidas para los metabolitos se obtuvieron diferencias menores al 30 % con respecto a las concentraciones obtenidas en [29], excepto para el mioinositol. Este último hecho se atribuye a la dificultad existente al cuantificar ese metabolito.

6. Bibliografía

1. Ross, B. and S. Bluml, *Magnetic resonance spectroscopy of the human brain*. *Anat Rec*, 2001. **265**(2): p. 54-84.
2. Maton, B., et al., *Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications*. *J Neuroimaging*, 2001. **11**(2): p. 194-201.
3. Simmons, A., et al., *Serial precision of metabolite peak area ratios and water referenced metabolite peak areas in proton MR spectroscopy of the human brain*. *Magn Reson Imaging*, 1998. **16**(3): p. 319-30.
4. Haacke E. Mark, B.R.W., *Magnetic Resonance Imaging Physical Principles and Sequence Design*. 1999, United States of America: Wiley - Liss.
5. Sánchez, F., *Breve resumen histórico de la resonancia magnética*. 2005, Universidad Autónoma de Barcelona: Bellaterra, Barcelona.
6. Conlan, R., *Una ventana abierta a la curación de la mente y el cuerpo: El desarrollo de la resonancia magnética*. 2001, National Academy of Sciences: Estados Unidos de América.
7. Lauterbur, P. and S.-P. Liang, *Principles of Magnetic Resonance Imaging: A signal Processing Perspective*. 2000, New York: IEEE PRESS.
8. Salibi, N., *Clinical MR Spectroscopy*. 1998, New York: WILEY - LISS.
9. Riederer, S. and M. Wood, *Categorical Course in Physics: The Basic Physics of MR Imaging*. 1997: RSNA.

10. Chard, D.T., et al., *Reproducibility of in vivo metabolite quantification with proton magnetic resonance spectroscopic imaging*. J Magn Reson Imaging, 2002. **15**(2): p. 219-25.
11. Charles, H.C., et al., *Reproducibility of high spatial resolution proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the human brain*. Magn Reson Med, 1996. **35**(4): p. 606-10.
12. Brooks, J.C., et al., *Magnetic resonance imaging-based compartmentation and its application to measuring metabolite concentrations in the frontal lobe*. Magn Reson Med, 1999. **41**(5): p. 883-8.
13. Narayana, P.A., D. Johnston, and D.P. Flamig, *In vivo proton magnetic resonance spectroscopy studies of human brain*. Magn Reson Imaging, 1991. **9**(3): p. 303-8.
14. Marshall, I., et al., *Reproducibility of metabolite peak areas in 1H MRS of brain*. Magn Reson Imaging, 1996. **14**(3): p. 281-92.
15. Bartha, R., et al., *Comparison of the quantification precision of human short echo time (1)H spectroscopy at 1.5 and 4.0 Tesla*. Magn Reson Med, 2000. **44**(2): p. 185-92.
16. Provencher, S.W., *Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra*. Magn Reson Med, 1993. **30**(6): p. 672-9.
17. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. J Clin Psychiatry, 1998. **59 Suppl 20**: p. 22-33;quiz 34-57.
18. Ostrosky-Solís, F., G. López-Arango, and A. Ardila, *Influencias de la edad y de la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano-hablante*. Salud Mental 1999. **22**(3): p. 20 - 26.

19. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
20. Folstein, M.F., L.N. Robins, and J.E. Helzer, *The Mini-Mental State Examination*. Arch Gen Psychiatry, 1983. **40**(7): p. 812.
21. Rovner, B.W. and M.F. Folstein, *Mini-mental state exam in clinical practice*. Hosp Pract (Off Ed), 1987. **22**(1A): p. 99, 103, 106, 110.
22. Lara, C., et al., *Reliability and validity of the SCL-90 for the evaluation of psychopathology in women*. Salud mental, 2005. **28**: p. 42 - 50.
23. Derogatis, L.R., *Misuse of the symptom checklist 90*. Arch Gen Psychiatry, 1983. **40**(10): p. 1152-3.
24. Derogatis, L.R., *Symptom checklist 90. Administration Scoring and Procedures Manual*. 1994, Minneapolis: National Computer Systems Inc.
25. González-Santos, L., et al., *Versión computarizada para la aplicación del Listado de Síntomas 90 (SCL 90) y del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC)*. Salud Mental, 2007. **30**(4): p. 31 - 40.
26. Alcauter, S., *Estandarización de secuencias de pulsos y sistemas de análisis para la cuantificación de estudios clínicos de ERM*, in *Instituto de Física*. 2006, UNAM: México DF.
27. Tofts, P., *Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease*. 2003: John Wiley & Sons.

28. Geurts, J.J., et al., *Quantitative 1H-MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: metabolite concentrations, quantification precision, and reproducibility*. J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(3): p. 366-71.
29. Jansen, J.F., et al., *Reproducibility of quantitative cerebral T2 relaxometry, diffusion tensor imaging, and 1H magnetic resonance spectroscopy at 3.0 Tesla*. Invest Radiol, 2007. **42**(6): p. 327-37.