



11242

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**CORRELACION CLINICO-ESPECTROSCOPICA ENTRE
EL TRASTORNO DE LA MEMORIA RECIENTE Y
LOS METABOLITOS ALTERADOS EN EL GIRO DEL CÍNGULO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA E IMAGEN**

P R E S E N T A :

DRA. MARISOL NADITHZA RENGEL MONZON

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

MÉXICO, D.F.

2005

m346069



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SEDE: CLINICA LONDRES



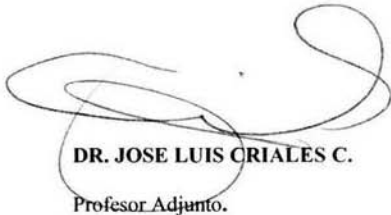
DR. JOSE MANUEL CARDOSO R.

Profesor Titular del Curso.



DR. SERGIO FERNANDEZ T.

Profesor Adjunto.



DR. JOSE LUIS CRIALES C.

Profesor Adjunto.

Director de Tesis.



DR. BERNARDO BOLEAGA D.

Profesor Adjunto.



DRA. MARISOL NADITHZA RENGEL MONZON

Titular de Tesis.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA.

A DIOS porque me acompañó cada segundo de mi vida, hasta permitirme llegar a este momento, **GRACIAS!**

A mis amados padres quienes con sus enseñanzas y vida, son un ejemplo a seguir; porque constituyen la inspiración para mi superación continua.

A mis queridos maestros que paso a paso me enseñaron a caminar en el mundo de la Radiología e Imagen.

A todos los pacientes que necesiten de esta especialidad, ya que fueron el pilar fundamental de mi motivación desde el primer año de la carrera de medicina y son el máximo estímulo, para lograr los mejores conocimientos que me permitan servirles adecuadamente cuando lo requieran.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	5
2.- MARCO TEORICO.....	7
2.1. DEMENCIA.....	7
2.1.1.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS INTERNACIONALES.....	9
2.2.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	10
2.2.1.- INTRODUCCIÓN.....	10
2.2.2.- ETIOLOGÍA.....	10
2.2.3.- PATOLOGÍA BIOQUÍMICA DÉFICIT DE NEUROTRANSMISORES.....	11
2.2.3.1.- ACETILCOLINA Y OTROS NEUROTRANSMISORES.....	11
2.2.3.2.-SISTEMAS GLUTAMATÉRGICOS EN EA.	13
2.2.3.3.- PROBABLE MECANISMO DE LA NEUROTOXICIDAD DE AB.....	15
2.2.4.- NEUROPATOLOGÍA.....	16
2.3. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA.....	17
2.3.1.- PRINCIPIOS FUNDAMENTALES.....	18
2.3.2.- INSTRUMENTACIÓN.....	22
2.3.3.- TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN.....	25
2.3.4.- TÉCNICAS DE GRADIENTE B0 CON SELECCIÓN DE CORTE.....	25
2.3.4.1.-SELECCIÓN DEL CORTE.	25
2.3.4.2.- LOCALIZACIÓN EN TRES DIMENSIONES.....	26
2.3.5.- APLICACIONES CLÍNICAS Y DE INVESTIGACIÓN DESARROLLO DE LA ESPECTROSCOPIA IN VIVO.....	26

2.3.5.1.-INFORMACIÓN DE LA ESPECTROSCOPIA IN VIVO.....	27
2.4.-NEUROESPECTROSCOPIA.....	29
2.5.-ERM APLICADA A LA DEMENCIA.....	31
2.5.1.- INTRODUCCIÓN.....	31
2.5.2.-INDICACIONES TÉCNICAS.....	32
2.5.3.- ANORMALIDADES ESPECTRALES.....	33
3.- METODOLOGIA DE ESTUDIO.....	36
4.- MATERIAL.....	37
5.- HIPOTESIS.....	38
6.- OBJETIVOS.....	38
6.1.- OBJETIVO PRINCIPAL.....	38
6.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	38
7.- RESULTADOS.....	40
8.- DISCUSIÓN.....	49
9.- CONCLUSIONES.....	52
10.- BIBLIOGRAFIA.....	53

**CORRELACION CLINICO-ESPECTROSCOPICA ENTRE EL TRASTORNO
DE LA MEMORIA RECIENTE Y LOS METABOLITOS ALTERADOS EN EL
GIRO DEL CÍNGULO**

1.- INTRODUCCION.-

Se calcula que en el año 2025 unos 300 millones de personas residentes en los países en desarrollo tendrán más de 65 años (US Bureau of the census). Si consideramos que la prevalencia de las demencias alcanza a 1 % en los mayores de 60 años, llegando casi al 20% en los mayores de 80, podemos suponer que entre 3 y 6 millones de personas mayores de 65 años, podrían sufrir algún tipo de demencia en nuestros países (4). Estos datos presentados por este autor, sugieren que las demencias, dentro de estas la más frecuente la de Alzheimer, requieren de nuestra atención. Así el mismo autor indica que las estadísticas que presentó “obligan a los profesionales y autoridades de la salud, a tomar medidas de difusión, prevención y tratamiento de esta enfermedad. Ya en organismos de países desarrollados, como el NIA (National Institute of Aging), departamento dependiente del servicio de salud y recursos humanos de EEUU, sugería: ... otros países, culturas, grupos étnicos o grupos poblacionales expuestos a situaciones diferentes y con hábitos de vida característicos, pueden ofrecer algunas claves o pautas en relación a la enfermedad de Alzheimer (EA), que no han sido aún aparentes en naciones occidentales industrializadas. Se debe buscar en forma agresiva y amplia los posibles factores de riesgo que pudieran ser modificables más allá de las fronteras nacionales.....Es decir, existe un desafío a nivel mundial, en el sentido de poder

proporcionar al mundo en desarrollo, algunas claves no solo en relación a los factores de riesgo de las demencias, sino que sobre todo a las características específicas que esta enfermedad pudiera tener en su generación y evolución en nuestros países en desarrollo.”(4).

Por lo descrito anteriormente, considero que es importante brindar nuestro apoyo a este movimiento que se realiza en torno a las demencias y sus perspectivas a futuro para nuestros países en vías de desarrollo; en el campo que nos toca cubrir, el de diagnóstico por imagen y en base a datos que se tratarán en el marco teórico del presente estudio, podemos también aportar, tratando de ofrecer datos que permitan hacer un diagnóstico temprano, en las demencias, dentro de ellas específicamente en la EA, utilizando una herramienta valiosa, valorada por algunos autores, ya descrita en la literatura, pero desde mi punto de vista no muy utilizada, esta herramienta de diagnóstico es la Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM).

La ERM esta empleándose recientemente para reducir el diagnóstico diferencial de la demencia primaria en adultos. El síndrome de deterioro cognitivo leve (SDCL), está bien reconocido en el estadio preclínico de la Enfermedad de Alzheimer (EA), siendo este el estadio intermedio entre la normalidad en pacientes mayores y la EA. (1)

La ERM es un método no invasivo, que provee información de las anomalías en el estadio temprano de los procesos previamente mencionados, cuando aún los hipocampos no están atrofiados. Estudios neuropatológicos demostraron que la porción posterior del giro del cíngulo, es la primera área que se daña en los estadios tempranos de la enfermedad (1). Por ello estos autores indican que a todo paciente con sospecha de EA

o con datos de deterioro cognitivo leve, se le podría realizar una RM con Espectroscopia, con el voxel posicionado en la porción posterior del giro del Cíngulo.

Actualmente la ERM no siempre define el Dx de EA, pero si es muy usada para excluir o confirmar la sospecha clínica. (1)

Es en base a esta revisión bibliográfica que nace la inquietud de hacer un estudio donde se valore la relación directa, de tipo clínico- espectroscópica, entre los trastornos de la memoria reciente y los metabolitos que se alteran en la ERM en la parte posterior del giro del Cíngulo, seleccionando los siguientes metabolitos: Mioinositol, N-acetilapartato y Colina, elegidos porque ya se demostró en otros estudios que se modifican cuando hay datos sugestivos del SDCL.

En el presente estudio se tomo en cuenta el síntoma de trastorno en la memoria reciente (TMR), porque es un requisito fundamental para hacer un diagnóstico precoz de la demencia, además porque es el síntoma que más frecuentemente indicaron los pacientes en su historia clínica.

2.- MARCO TEORICO.-

2.1.- DEMENCIA.-

La demencia se considera un trastorno cognitivo múltiple, que incluye trastorno de la memoria y al menos uno de los trastornos siguientes: afasia, apraxia, agnosia o perturbación en las funciones ejecutadas. (1). Como en cualquier definición compleja, se realizaron varias emisiones de conceptos; pero en sí, el concepto formal de demencia es difícil predicarlo en su esencia íntima, de lo que es, lo que tiene que ser, porque aún no se

conocen bien las bases físicas, neurológicas y cada uno de los fenómenos que componen y dan consistencia a sus síntomas y signos. (2).

Existe también un acuerdo generalizado en definir la demencia como un síndrome adquirido, producido por una afección orgánica que, en pacientes sin alteraciones de la conciencia, produce un deterioro persistente de varias funciones mentales que provoca una incapacidad funcional en el ámbito social y/o laboral. El amplio consenso que ha conseguido esta definición ha permitido su incorporación en la mayoría de nosologías para el diagnóstico de demencia con la intención de posibilitar una elevada fiabilidad interexaminadores.

Es importante empezar en este marco teórico con la definición de demencia, porque como se describió, el trastorno de la memoria evaluado en este trabajo, forma parte de esta definición.

El trastorno de la memoria es un REQUISITO FUNDAMENTAL para hacer un diagnóstico precoz. En general los pacientes presentan alteración funcional en la capacidad para aprender material nuevo y/o al mismo tiempo olvidan los conceptos aprendidos previamente.

La mayoría de los pacientes con demencia tienen ambas formas de trastornos de memoria aunque a veces es difícil demostrar la pérdida mental de material previamente aprendido, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad. Los pacientes pueden perder la billetera, las llaves u olvidar que están haciendo; pueden llegar a perderse en vecindarios poco familiares o incluso en casos ya avanzados presentan tal problema de memoria que olvidan su ocupación previa, los cumpleaños de los miembros de la familia y finalmente hasta su nombre. (1).

2.1.1.- Criterios diagnósticos internacionales.-

Ya en 1987 el MRC, en Inglaterra, se hizo unas recomendaciones sobre datos clínicos mínimos requeridos para sustentar un diagnóstico de demencia, establecer la graduación de su intensidad y presumir su causa. En el mismo año en EEUU, los National Institutes of Health publicaron un documento consensuado que establecía las bases del diagnóstico diferencial de las demencias.

Al especificarse los criterios diagnósticos de demencias, los errores no han de ser atribuidos al médico que diagnostica si no a la aplicación correcta de los criterios establecidos en el momento del diagnóstico. El síndrome demencial, entidad clínica que se asienta en la asociación de síntomas y signos característicos establecidos por criterios explícitos (2).

Considerando los dos tipos más frecuentes de demencias, la tipo Alzheimer DTA y la demencia Vascular DV, se puede decir que los criterios utilizados para distinguirlos han sido su inicio y curso del deterioro cognitivo. Se tiende a considerar que mientras en el DTA el inicio es insidioso y el curso progresivo, en la DV el inicio es brusco y el curso es escalonado, pero esto se cumple solo en un 34% y 81% de las DV y DTA respectivamente, según el autor de esta referencia (2), pero si podemos ver que se marcan nuevamente como parámetro clínico el deterioro cognitivo, dentro de este el trastorno de la memoria reciente, que se tomó como parámetro de diagnóstico clínico. Este mismo autor menciona otros signos y síntomas diferenciales como los de localización neurológica en la DV. La rigidez con rueda dentada, la paratonía, en la DTA, mioclonias y crisis convulsivas, reflejos primitivos. La focalidad de la DTA es más frecuente si el inicio es precoz (2).

Vamos a prestar atención en describir la demencia tipo Alzheimer, porque en el aporte diagnóstico precoz por espectroscopia, radica la importancia del presente estudio.

2.2.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.-

2.2.1.- Introducción.-

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencias en el mundo y más aún en los países industrializados. Por encima de los 85 años afecta a uno de cada tres individuos. El cuadro clínico se inicia habitualmente con una afectación de la memoria a corto plazo o de la atención que se sigue de la afectación de otras habilidades cognitivas, como el lenguaje el pensamiento abstracto, el juicio crítico y el reconocimiento de lugares o personas,. En estadios avanzados, el paciente evoluciona a un estado de mutismo casi absoluto, con un deterioro casi progresivo de sus capacidades motrices, pudiendo llegar a una total desconexión con el entorno que le rodea, siendo incapaz de controlar sus funciones fisiológicas más simples.

Desde el punto de vista neuropatológico, se distingue un proceso de envejecimiento normal, por la presencia cuantitativamente muy superior de las llamadas placas seniles, constitudas por material amiloide, o de degeneración neurofibrilar, ausente o presente en mucha menor medida en los cerebros de ancianos no demenciados (2).

2.2.2.- Etiología.-

En los últimos años y coincidiendo con el desarrollo de la tecnología del ADN se ha puesto el acento en la hipótesis genética. Se observaron casos familiares secundarios a mutaciones en una serie de genes, descubiertos en los últimos años. La frecuencia de

estas familias apenas alcanza el 5% del total de casos de EA y la mayoría de ellas presentan mutaciones de 3 genes, localizados en los cromosomas 21,14 y 1. (5)

2.2.3.- Patología Bioquímica déficit de neurotransmisores.-

Desde 1976, se estableció que existe una pérdida notable de inervación colinérgica de la corteza cerebral (neocórtex y arquicórtex).

El proceso patológico se origina en áreas límbicas del lóbulo temporal y de allí pasa a lo largo de vías corticocorticales a otras zonas del hipocampo y del neocórtex y de aquí en dirección retrógrada, baja a los centros subcorticales.

La descripción de este punto es larga, por lo que mejor realizaremos un enfoque que nos sirva para entender mejor las probables razones para la detección de los metabolitos en la espectroscopia.

2.2.3.1.- Acetilcolina y otros neurotransmisores.-

Los sistemas colinérgicos y su contribución al síndrome de demencia, de una disfunción colinérgica central es un hecho aceptado, estos sistemas son importantes en los procesos de memoria y aprendizaje.

En los cuadros de demencia, entre estas la de Alzheimer existe una marcada disminución de la enzima colinaacetiltransferasa (CHAT) en el hipocampo y la neocorteza alterada. Esta enzima es la que cataliza la síntesis de acetilcolina a partir de la colina + acetilcoenzima A y hasta hoy se considera un excelente marcador de actividad colinérgica así como de supervivencia de neuronas colinérgicas.

Posteriormente se estableció que el origen de la mayor parte de las proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral se hallan a nivel del núcleo basal de Meynert que es un grupo discontinuo de neuronas grandes multipolares en su mayor parte. Estudios

necropsicos informaron una pérdida de entre 25 y 90 % de células a nivel del núcleo basal, las neuronas sobrevivientes presentan anomalías vacuolares y degeneración neurofibrilar.

Resta por explicar la selectividad de la abiotrofia del sistema colinérgico, restringida a las neuronas de proyección o de axón largo. Al respecto, Wurtman ha postulado la hipótesis del autocanibalismo de las neuronas colinérgicas (Wurtman, 1992). Las neuronas colinérgicas poseen una característica única respecto a la utilización de colina: ésta no solamente es el sustrato de componentes básicos de la membrana neuronal como fosfatidilcolina, sino que también es el sustrato limitante de la síntesis del neurotransmisor, la acetilcolina. Bajo condiciones normales, la biodisponibilidad de colina es suficiente para satisfacer los requerimientos de síntesis de neurotransmisor y reparación de membranas. Pero si se produce una situación de déficit de colina, la neurona "privilegiada" la síntesis de acetilcolina llegando incluso a degradar su propia membrana para obtener el sustrato ("autocanibalismo"). Esto llevaría a la exposición de proteínas de membrana como la APP a la acción de proteasas con el consecuente aumento de la AB y por tanto amiloidogénesis.

Las evidencias para un trastorno metabólico de las neuronas centrales colinérgicas de axón largo en la EA se pueden sintetizar así:

- a) En biopsias de enfermos, la fosfatidilcolina está en un régimen de recambio acelerado.
- b) En biopsias de enfermos se demuestra que la disponibilidad de colina está marcadamente disminuida (50% de los controles).
- c) Los metabolitos de fosfolípidos de la membrana como glicerofosfocolina y glicerofosfoetanolamina están aumentados. Lo anterior ha sido demostrado tanto en

estudios neuroquímicos *postmortem* como en estudios *in vivo* empleando la técnica de espectroscopia por resonancia magnética. Es especialmente destacable que estos hallazgos no se encuentran en el síndrome de Down, a pesar de mostrar abundantes placas seniles y ovillos neurofibrilares. Este trastorno de fosfolípidos de membrana en la EA se supone un defecto primario, pues se da también en áreas cerebrales que no presentan amiloidosis ni ovillos neurofibrilares.

d) El transportador de colina a través de la barrera hematoencefálica disminuye marcadamente con la edad de la rata.

e) A nivel de las neuronas colinérgicas del núcleo basal se ha encontrado una disminución del mRNA que codifica para el receptor del factor de crecimiento neural (NGF). Sin embargo, no parece haber un problema en el ligamen NGF-receptor celular para NGF. La significación funcional de este hallazgo no se conoce aún.

Las alteraciones producidas en la membrana plasmática a consecuencia del déficit de colina provocarían una exposición anormal de APP a la acción de proteasas calcio-dependientes (calpaína I), cuya activación puede relacionarse al daño excitotóxico, generando así proteína AB. Por otra parte, la poca distancia existente entre el aparato de Golgi y la terminación nerviosa en las neuronas colinérgicas de axón corto permitiría que los fosfolípidos del cuerpo neuronal compensen el déficit de colina a nivel del terminal, explicando así su indemnidad. (7).

2.2.3.2.-Sistemas glutamatérgicos en EA. Se ha postulado que una disfunción de los sistemas de neurotransmisión glutamatérgicos podría continuar tanto a las manifestaciones clínicas: hipoactividad glutamatérgica, como a la etiopatogenia: citotoxicidad de la EA.

Se ha señalado que existe una disminución en los niveles de glutamato en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con EA, en comparación con controles sanos y con pacientes portadores de demencia vascular; estos hallazgos se correlacionan positivamente con el deterioro neuropsicológico que presentan los pacientes. Estudios efectuados en biopsias cerebrales corticales frontales en pacientes con EA han demostrado una reducción en las concentraciones de glutamato, lo cual podría traducir una pérdida de fibras glutamatérgicas, así como una mayor liberación de este neurotransmisor evocada por estímulos despolarizantes, posiblemente en relación al déficit bioenergético demostrado en estos pacientes. Se ha descrito también una pérdida de terminales glutamatérgicos a nivel del hipocampo, corteza temporal y núcleo caudado. Todo lo anterior podría interpretarse como expresión de una hipofunción glutamatérgica la disminución en los niveles de glutamato en LCR y tejido, así como de una injuria por excitotoxicidad disminución de la densidad de receptores por destrucción de las neuronas inervadas por vías glutamatérgicas.

Se ha postulado también un posible cruce entre la hipótesis del autocanibalismo de las neuronas colinérgicas y la disfunción glutamatérgica. La degradación de fosfolípidos de membrana genera, como producto colateral, L-fosfoserina, esta molécula es un análogo estructural de glutamato y actúa como inhibidor competitivo a nivel de los receptores correspondientes. Se ha documentado mediante espectroscopia por resonancia magnética una elevación precoz del orden del 300% en los niveles de L-fosfoserina en pacientes portadores de EA, lo cual podría explicar una disfunción en los sistemas glutamatérgicos con indemnidad anatómica de los mismos. (7).

2.2.3.3.- Probable mecanismo de la neurotoxicidad de A β . Dada la enorme evidencia que relaciona el depósito de A β con EA y envejecimiento, más la evidencia que relaciona esto con una exagerada producción de β APP por sobreexpresión genética (trisomía de Down-C21, animales transgénicos) o por un probable procesamiento erróneo de β APP por proteasas, es indispensable dar los argumentos disponibles en la actualidad para vincular directamente el depósito anormal de A β a injuria/muerte neuronal. Probablemente éste sea el desafío más complejo en la investigación en EA en el presente. Los antecedentes se resumen a continuación.

Muchas veces los depósitos de A β en cerebro de pacientes de EA no evocan daño alguno evidenciable estructuralmente o por inmunocitoquímica en las neuronas, procesos neuronales o células gliales que los rodean. Esta ha sido una de las principales objeciones a la "hipótesis del amiloide", ya que esto ocurre en cerebros envejecidos sin demencia. Estudios de las placas en cerebros de S. de Down han permitido aclarar los requisitos del depósito de A β para que sea tóxico en las células vecinas. Estos serían: 1) cantidad de A β que se acumula en el tiempo, 2) estado fisicoquímico de agregación y conformación del péptido, especialmente su disposición fibrilar, 3) presencia de proteínas asociadas al A β como heparán sulfato, A1-antiquimotripsina y apolipoproteína E (APOE). Estas proteínas asociadas se encuentran predominantemente en las placas "maduras" como se ve en la EA y mucho menos en las placas de cerebros viejos sin demencia. Se ha comprobado que la incubación *in vitro* ("maduración") de A β que induce cambios conformacionales (disposición fibrilar) que lo hacen tóxico para células en cultivo. Precisamente los estudios en cultivos celulares de la acción de A β , permiten resumir su toxicidad a dos mecanismos que pueden ser complementarios:

a) Cuando el péptido A β se encuentra en disposición fibrilar, actúa como tóxico per se al agregarlo a cultivos neuronales. El mecanismo involucrado sería un ligamen específico o una adsorción no-específica a proteínas de la membrana celular.

b) La adición de AB a cultivos neuronales puede potenciar la vulnerabilidad de las neuronas a otros agentes injuriantes, como por ejemplo aminoácidos excitatorios o radicales libres. Esta sensibilización a la injuria estaría dada por un aumento del Ca⁺⁺ citosólico inducido por A β .

2.2.4.- Neuropatología.-

Los cambios estan confinados en general a la corteza cerebral, a la limbica y a los ganglios basales. Se caracteriza por presentar a nivel microscópico:

a) Placas seniles.

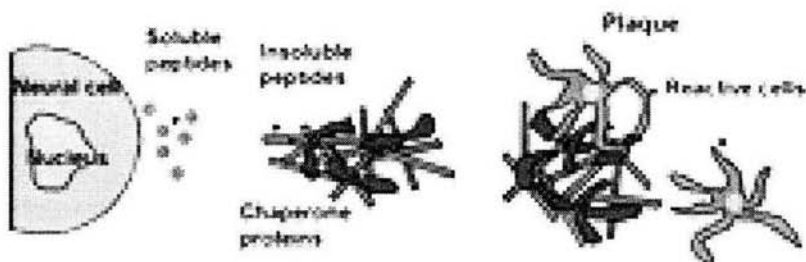
b) Ovillos neurofibrilares.

c) Degeneración neurofibrilar, los cuerpos de Hirano y acumulación de lipofucsina en el citoplasma neural. Como consecuencia o paralelamente aparecen neuronas degeneradas y en los estados finales de la enfermedad espongiosis y gliosis cortical. Esto provoca una disminución importante de la enfermedad, reemplazados por las placas.

La acumulación del precursor del Beta amiloide formaría las placas seniles de tipo difuso, lo que significa una agresión o lesión de las neuronas, a sus terminales o a ambos. Se considera que esta placa empieza a fibrilar por la influencia de la microglia, que es atraída a estos depósitos de proteínas solubles. Otras teorías indicaban que esta fibrilación se producía espontáneamente.

Los ovillos neurofibrilares son estructuras formadas por material filamentososo anormal.

Grafico # 1.- Alteraciones morfológicas que producen agresión neuronal.



2.3 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA.-

La espectroscopia de resonancia magnética (ERM) es la única técnica no invasiva capaz de medir los productos químicos presentes en el cuerpo. La rápida proliferación de imanes para imágenes de resonancia magnética (RM), con posibilidad de ERM, en toda Europa y EE. UU. ha acentuado el interés en el desarrollo de la ERM como técnica de diagnóstico clínico.

Aunque la RM y la ERM se basan en principios fundamentales semejantes, entre estas dos técnicas pueden destacarse numerosas diferencias importantes. Para el clínico, una de las principales es que la RM produce una imagen visual, mientras que de la ERM se obtiene una información química que puede expresarse mediante valores numéricos.

Las diferencias entre RM y ERM se han difuminado, sin embargo, a partir del desarrollo de las técnicas de imagen de espectroscopia de resonancia magnética (ERM), que suministra información metabólica en un formato de imagen. Desde el punto de vista físico, la diferencia fundamental entre ambas técnicas reside en que la RM se obtiene de

la señal de los protones de agua adquirida en presencia de un gradiente de campo magnético, mientras que las señales de ERM se producen a partir de metabolitos de concentraciones muy inferiores y normalmente, en ausencia de un gradiente de campo.

En principio es importante hacer un resumen de las consideraciones técnicas generales sobre la Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM), para recordar los principios físicos que nos ayuden a justificar los cambios bioquímicos sucedidos en los tejidos cerebrales en la demencia, detectados por los sistemas de computo.

2.3.1.- Principios Fundamentales.-

La frecuencia de la señal de resonancia magnética nuclear (RMN) viene determinada por los dos factores siguientes: 1) la constante giro-magnética, una propiedad intrínseca del núcleo en cuestión y 2) la intensidad del campo magnético en la posición del núcleo. La frecuencia observada (de Larmor) de un núcleo determinado es proporcional a la intensidad del campo magnético en la posición de dicho núcleo.

Este campo magnético está dominado principalmente por el campo externo (B_n) aplicado por el imán. Sin embargo, el campo magnético detectado por el núcleo es función también de los electrones cercanos que lo rodean, así como de los átomos adyacentes. Esta interacción de los electrones con el campo externo, que altera el campo en la posición del núcleo, se conoce por *desviación química*. Por tanto, para un campo externo dado, las diferencias químicas entre los núcleos de cada especie hacen que éstos entren en resonancia a frecuencias ligeramente distintas, de lo que resultan frecuencias de RMN diferentes y picos separados en el espectro de RMN.

Esta propiedad de la desviación química permite al espectroscopista detectar una amplia variedad de protones individuales en una determinada proteína, fosfatos diferentes

en adenosintrifosfato (ATP) o muchos carbonos distintos que actúan como mediadores metabólicos. Para aprovechar la información suministrada por los mínimos cambios producidos por la desviación química en la frecuencia de RM es vital que el campo magnético externo sea extraordinariamente homogéneo.

Pequeñas alteraciones o imperfecciones en la homogeneidad de B_0 produce frecuencias diferentes en la muestra para una misma especie química. Ello origina un ensanchamiento de los picos de resonancia de ERM, donde dejan de ser distinguibles los picos producidos por especies químicas diferentes.

La necesidad de una excelente homogeneidad del campo magnético en la ERM puede ser fuente de dificultades cuando se aplican en ERM técnicas de gradiente de campo magnético propias de la RM. El principal problema es que, incluso después de desactivar los gradientes de campo, persisten corrientes parásitas que destruyen la homogeneidad del campo principal. Sin embargo, la mejora en los diseños de los imanes y los gradientes, ha mitigado este problema, y en la actualidad se desarrolla un trabajo notable de investigación que persigue combinar la información espacial suministrada por una RM con la información química producida por ERM mediante IER M.

Como sucede en todos los experimentos modernos de RM, la técnica ERM requiere pulsos breves de energía de radiofrecuencia (RF) para excitar los núcleos seguidos de un período de adquisición de señal. La señal adquirida es la caída de inducción libre (C1L), que se convierte mediante transformada de Fourier en valores espectrales. Alternativamente, puede utilizarse un par de pulsos de RF, espaciados por un intervalo denotado por $TE/2$, para formar un eco en la CÍL que se inicia en el instante TE . (un experimento de eco de espín).

Para sustancias químicas en solución, el espectro consta de una serie de picos relativamente estrechos, cuya área es proporcional al número de núcleos detectados, siempre y cuando el experimento se repita suficientemente despacio (en intervalos de tiempo TR) para permitir la recuperación completa de la magnetización entre excitaciones. El eje horizontal (abscisa) de un espectro representa la frecuencia de resonancia. En ERM se utilizan numerosas intensidades diferentes de campo de RM; por tanto, la abscisa suele expresarse en partes por millón (ppm), lo que representa un intervalo de frecuencia pequeño proporcional a la frecuencia de resonancia total usada en el experimento.

En la nitidez de cada pico, o anchura de línea, influyen varios factores.

1. La homogeneidad del campo magnético externo. (La optimización de esta homogeneidad en el volumen de muestra se denomina *nivelación del campo*.)
2. La falta de homogeneidad del campo magnético (gradientes de susceptibilidad magnética) dentro de la muestra. (Una muestra no homogénea puede distorsionar la homogeneidad del campo, originando un ensanchamiento de los picos.)
3. El tiempo de relajación transversal (T₂). (Cuanto más largo es T₂ más estrecha es la línea. Existen múltiples factores que originan un acortamiento de T₂, como la interacción con macromoléculas, la viscosidad del entorno y la presencia de sustancias paramagnéticas.)

En general, la ERM persigue detectar señales mucho más débiles que las obtenidas en RM de protones. Por tanto, los experimentos de ERM se repiten muchas veces, y las señales resultantes se compendian en la memoria de un ordenador para obtener un nivel de señal aceptable con respecto al ruido. Normalmente, para reunir un espectro de ERM

se necesitan varios minutos, de manera que los datos producidos representan un promediado de las señales obtenidas durante el tiempo de adquisición. Cada pulso de RF origina una perturbación del sistema de espines nucleares, con lo que normalmente se respeta un breve retardo después de la adquisición de la señal y antes del pulso siguiente, para permitir que los espines recuperen su estado de equilibrio. Este retorno al equilibrio suele ser exponencial con respecto a la constante de tiempo longitudinal (T₁), que puede variar entre una pequeña fracción de segundo y varios segundos. Si el retardo es relativamente corto, el espectro no se obtendrá en «condiciones totalmente relajadas» y se mostrará parcialmente «saturado», lo que resultará en niveles de señal reducidos.

El análisis de los espectros de RM incluye normalmente el cálculo de las siguientes propiedades:

1. Centro de la frecuencia de resonancia para el pico en cuestión, que suele ofrecerse referido a un cierto estándar interno o externo con una frecuencia de resonancia que permanece relativamente invariante.
2. Altura de pico.
3. Anchura de línea a media altura, que indica la nitidez del pico.
4. Área del pico, que representa el área total abarcada por éste y que es proporcional a la concentración de la especie que lo produce, siempre que el experimento se repita con suficiente lentitud (es decir, en condiciones de completa relajación).
5. Forma del pico, que puede ser lorentziana, gaussiana o una combinación de ambas; y simetría o asimetría del pico.
6. Multiplicidad de la resonancia, originada por acoplamiento espín-espín, de forma que la resonancia pueda estar constituida por varios picos (p. ej., un doblete o un triplete).

En los espectros de RM se utilizan, entre otras, las siguientes convenciones y nomenclatura:

La dirección ascendente del campo es a la derecha (frecuencias menores), y la descendente, a la izquierda.

Las resonancias ascendentes se dice que están protegidas, y las descendentes, desprotegidas.

Las desviaciones químicas en partes por millón son positivas hacia la izquierda, y el punto cero se sitúan en la frecuencia de resonancia de cada compuesto.

- Se usa tetrametilsilano (TMS) para H (con H₂O a temperatura ambiente cerca de 4,8 ppm).
- También se usa TMS para espectros de carbono 13 (C), mientras que en los de fósforo 31 (P) in vivo se utiliza normalmente fosfocreatina.

2.3.2.- Instrumentación.-

Para ERM se utilizan en esencia los mismos instrumentos que en RM: imán, sintetizador de RF, amplificador, receptor de RF y ordenador. Sin embargo, entre ambos equipos instrumentales existen algunas diferencias de aparatos necesarios en ERM y RM. Primero, en ERM la homogeneidad del campo magnético B_0 debe ser muy superior para que no se pierda la información de desviación química. En experimentos típicos de ERM, la falta de homogeneidad en B_0 debe ser menor que 0,1 ppm en la región de interés. En segundo lugar, en ERM no se necesitan bobinas de gradiente de campo magnético, aunque sí son necesarias para aplicar la mayoría de las técnicas de localización espacial. Tercero, se necesita capacidad para generar un intervalo amplio de frecuencias, con el fin de permitir el estudio de núcleos diversos con frecuencias de resonancia muy diferentes

(en un denominado espectrómetro de banda ancha). Aunque la ERM no necesita equipos de procesamiento de imagen, se precisa un conjunto de hardware y software informático para visualizar los espectros, calcular la frecuencia de desviación química, medir las áreas de los picos y otras manipulaciones de datos.

En ERM de protones, las bobinas utilizadas son las mismas que las de equipos de RM. Al igual que en esta última disciplina, el empleo de distribuciones de bobinas permite mejorar la sensibilidad de los tejidos cercanos a la superficie. En núcleos diferentes de protones se requieren bobinas especiales que se sintonicen con la frecuencia nuclear de interés. Además, para desacoplamiento de protones (v. exposición más adelante) se precisan bobinas de doble ajuste. En la actualidad existen múltiples diseños de tipo «jaula de pájaro» para doble ajuste.

Para tratar de estandarizar los estudios se ha desarrollado un método habitual de ERM localizada mediante imagen guía, con tiempo de eco corto ($TE = 30$ ms), que se aplica en la sustancia blanca del lóbulo parietal y en la sustancia gris de la corteza occipital. Este método, propuesto por Frahm y cols., aumenta de 4 a 12 el número de metabolitos que se pueden detectar en el espectro encefálico⁴². Para cumplir las condiciones necesarias es muy importante realizar la ERM como se ha descrito, utilizando parámetros de medida idénticos, como el TE de 30 ms. pequeñas variaciones (p. ej., TE de 16 ms) o cambios en la localización de la secuencia alteran los pequeños detalles del espectro clínico. También son útiles las adquisiciones de ERM del H' con un TE más largo ($TE > 100$ ms), con imágenes para los datos de adquisición y para la representación de la imagen de desviación química (LDQ), aunque siempre aplicando las mismas «reglas». Sin una normalización la utilidad clínica disminuye.

La elección de un TE de 30 ms pretende mantener los metabolitos con T2 corto acoplados en .7, a pesar del incremento de la distorsión basal que acompaña a los TE más cortos. Este método utiliza un sistema automático de procesado de datos que proporciona datos reproducibles de forma numérica. Esto no resuelve la cuestión de la cuantificación absoluta de los metabolitos cerebrales, aunque proporciona índices metabólicos fiables que son útiles en el diagnóstico clínico. También proporciona la reproducibilidad de la que depende en último término la cuantificación absoluta.

Es importante que el significado de los términos *índice metabólico* y *cuantificación absoluta* quede claro. Los índices metabólicos se pueden obtener a partir de un espectro, que se adquiere en sólo 1 -2 minutos. El procedimiento estándar es utilizar uno de estos metabolitos como «supuestamente constante» y medir los demás metabolitos respecto a éste. Sin embargo, se puede hacer una cuantificación absoluta y calcular cada metabolito sin que sus resultados dependan de suposiciones sobre un metabolito concreto. Los ensayos adicionales para una cuantificación absoluta duran menos de 3 minutos. El examen «completo» de ERM del H, incluyendo un localizador de imagen de RM, los ajustes y los ensayos para la cuantificación absoluta se puede realizar en unos 20 minutos. La combinación de la imagen de RM y la ERM puede durar media hora. Con los nuevos procedimientos de «imágenes rápidas», un estudio completo de RM y de ERM se puede ajustar dentro de la dinámica de trabajo clínico habitual más ocupada. Esto es importante por razones administrativas y económicas

2.3.3.- Técnicas de Localización.-

La interpretación de los resultados de la ERM se simplifica enormemente si el volumen de tejido que produce las señales está localizado, de manera que corresponda a un volumen de interés (VDI) limitado. En general, la localización exige el uso de gradientes de campo magnético ya sea en el campo B_0 , como en la obtención de imágenes, o en el B_1 (RF). La imposición de un gradiente en B_0 para localización origina el problema de las corrientes parásitas; estas corrientes se inducen en las estructuras conductoras del imán durante la conmutación de gradiente, y producen inhomogeneidades transitorias en el campo B_0 . Tales corrientes parásitas pueden persistir más allá de la duración del gradiente aplicado, y destruir la homogeneidad del campo externo durante la adquisición de las señales. Sin embargo, la aparición de bobinas de gradiente autoprotegidas, ofrece grandes esperanzas de reducir los problemas de las corrientes parásitas. (10)

2.3.4.- Técnicas de gradiente B_0 con selección de corte.-

2.3.4.1.-Selección del corte. Los métodos de gradiente B_0 con selección del corte referidos en este apartado se basan en pulsos de RF con selección de frecuencia aplicados durante la aplicación de un gradiente B_0 . El uso del gradiente persigue producir una diversidad de frecuencias de RMN en la muestra. Al excitar los espines en un intervalo de frecuencias limitado, el pulso de RF de selección de frecuencia excita sólo un corte de la muestra. Este principio se utiliza también en la selección de corte en RM convencional. Un primer ejemplo de localización ID lograda con selección del corte fue la técnica de espectroscopia de superficie con resolución de profundidad (DRESS). Sin embargo, si la longitud del lóbulo de gradiente de enfocado no fuera suficientemente corta en

comparación con el T2 de la señal deseada, se perdería un nivel importante de señal y se reduciría la sensibilidad.

2.3.4.2.- Localización en tres dimensiones.-

El uso de selección del corte para localización tridimensional (3D) de un VDI el cubo grande representa la muestra, y la excitación sucesiva de tres cortes ortogonales produce una señal del volumen representado por la intersección de los cortes (el VDI). El número de métodos de localización desarrollado durante los últimos doce años, aproximadamente, junto con sus variantes respectivas, es demasiado amplio como para proceder aquí a su enumeración. Sin embargo, entre ellos han surgido cuatro métodos de localización 3D particularmente adecuados para su empleo en personas, para ello se usa el **STEAM** que es el experimento de modo de adquisición de eco estimulado y el **PRESS** que es el experimento de localización de espectroscopia con resolución de puntos.

2.3.5.- APLICACIONES CLÍNICAS Y DE INVESTIGACIÓN Desarrollo de la espectroscopia in vivo.-

Desde los primeros desarrollos de la RM, los investigadores se dieron cuenta de la posibilidad de realizar con esta técnica medidas no invasivas de los tejidos. Los primeros experimentos demostraron que era posible detectar los protones de agua de los tejidos vivos. Varios investigadores utilizaron la RM de H para estudiar las propiedades del agua de los tejidos. Los protones del agua pura en una solución libre poseen tiempos de relajación T1 y T2 largos. En contraste, los tiempos de relajación del agua de los tejidos son considerablemente más cortos, lo que sugiere que parte de esta agua está «ligada» (es

decir, posee importantes restricciones de movimiento). Ello condujo a un gran número de investigaciones a amplios debates, si bien en la actualidad se piensa que la mayoría del agua de los tejidos se halla libre en solución, y sólo una pequeña fracción queda inmovilizada transitoriamente por la acción de las macromoléculas. A principios de la década de 1970, se realizó una importante observación, al encontrar que los tiempos de relajación de los protones en tejidos malignizados eran superiores que en los tejidos no afectados. Sugirió entonces que este hecho constituía una diferencia cualitativa entre células normales y tumorales, y que sería posible utilizar la RM para diagnosticar neoplasias malignas.

Un hecho importante en la aplicación in vivo de la ERM fue la demostración de que las señales procedentes de varios fosfatos involucrados en el metabolismo energético podrían detectarse a partir del interior de hematíes intactos y de los músculos. Esta observación alentó a numerosos investigadores a estudiar los diversos aspectos del metabolismo energético en células aisladas, órganos perfundidos y órganos in vivo

2.3.5.1- Información de la espectroscopia in vivo.-

El protón (núcleo de hidrógeno 1, o H) es el núcleo más abundante del cuerpo. Los primeros experimentos de RM se realizaron en protones, y la observación de este núcleo sirve de base a la RM presenta un pico muy grande para los protones de agua. Además, a la derecha aparecen resonancias de los lípidos de los tejidos, con una desviación química de 3,3 ppm con respecto al agua, donde los lípidos entran en resonancia a una frecuencia menor que el agua. También es posible observar los protones de los metabolitos de tejidos presentes en concentraciones mucho menores, por medio de

las llamadas técnicas de supresión de agua, que eliminan la señal de agua por saturación o por excitación selectiva de la región sin agua.

Los picos principales corresponden a **NAA**; este compuesto aparece sólo en el sistema nervioso central (SNC) y, sobre todo en las neuronas, y no en las células gliales⁺. Por tanto, NAA se ha utilizado ampliamente como marcador de la densidad y la viabilidad neuronal. Las enfermedades neurodegenerativas que originan una pérdida neuronal (como la enfermedad de Alzheimer [EA], la epilepsia y la isquemia) se asocian frecuentemente con proliferación de glía (gliosis), que en cierta medida se extiende al espacio ocupado por las neuronas perdidas. Por ello, la gliosis atenúa la atrofia que se derivaría de la pérdida neuronal. Es de esperar que las medidas de NAA sean un marcador más sensible de la pérdida neuronal que la atrofia. Los espectros de ERM de H también muestran un pico para Cr (que representa la suma de Cr y PCr, y no indica el estado energético de la célula). También es posible detectar otros muchos metabolitos, como la colina, mio-inositol (ml), los aminoácidos glutamina y glutamato y sustancias neurotransmisoras, como el ácido γ -aminobutírico (GABA).

Un problema asociado con la ERM de H es que el gran pico de lípidos puede oscurecer parte de las resonancias metabólicas. Así, las técnicas de ERM de H se han aplicado principalmente al encéfalo, donde existe una cantidad detectable de lípidos pequeña (excepto en algunos tumores y en enfermedades degenerativas, como los accidentes cerebrovasculares y la esclerosis múltiple, donde pueden detectarse lípidos móviles, presumiblemente como consecuencia de la rotura de las membranas o la infiltración de células inflamatorias). Sin embargo, en el tejido subcutáneo existe una

gran cantidad de lípidos, y las señales de esta reserva de lípidos y de las macromoléculas celulares puede contaminar los espectros obtenidos del encéfalo cuando se manejan valores de TE cortos. En principio es posible lograr la separación de las señales de las macromoléculas a partir de moléculas de metabolitos mucho menores, basándose en las diferencias de T1. La aplicación de ERM de H a otros tejidos que contienen lípidos es más problemática. Se han desarrollado también técnicas de edición espectral, que mejoran la selectividad de ERM de H en picos que muestran acoplamiento de espines, entre las que se incluyen métodos basados en vías cuánticas múltiples (CM).

La ERM clínica tiene dos objetivos principales:(9).

1. El análisis bioquímico in vivo de los pacientes (es decir, la capacidad de realizar medidas bioquímicas importantes de forma directa, y que por tanto tengan una influencia en el tratamiento médico, ya sea por el diagnóstico o por la exclusión).

2. La definición de nuevas características fisiopatológicas de la enfermedad que justifiquen:

- A. Nuevos tratamientos basados en los resultados de la ERM.

- B. El control de la progresión de la enfermedad o de la respuesta terapéutica mediante ERM.

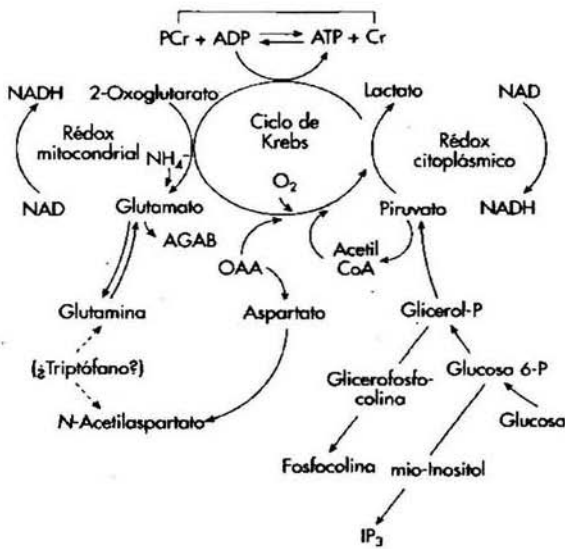
- C. Indicar el pronóstico de la enfermedad de los pacientes mediante medidas no invasivas de ERM.

2.4.- NEUROESPECTROSCOPIA.-

La neuroespectroscopia es el estudio del encéfalo humano con espectroscopia en resonancia magnética (ERM). La ERM puede utilizar diferentes métodos aunque la neuroespectroscopia es sinónimo de ERM protónica (H). (11).

El esquema # 1, representa algunas de las vías neuroquímicas que han adquirido más importancia desde la llegada de la neuro-ERM. Los mayores picos del espectro de RM del H¹, correspondientes al N-acetilaspártato (NAA), la creatina total (Cr; incluida la fosfocreatina fPCr), la colina total (Co); incluida la fosforilcolina y la

Esquema # 1.- Vías Neuroquímicas importantes en neuro-ERM



glicerosfibrilcolina), el **mio-inositol (mI)** y el glutamato más la glutamina (Glx), raramente aparecían en las exposiciones neuroquímicas de la fisiología o de la enfermedad antes de la llegada de la ERM. Actualmente la captación de glucosa y el consumo de oxígeno son los sucesos neuroquímicos más fáciles de medir y deberán adquirir importancia en la exposición neurológica.

2.5.-ERM APLICADA A LA DEMENCIA.-

2.5.1.- Introducción.- La TC y la RM se practican de forma habitual en las demencias y en la enfermedad de Alzheimer en particular, pero aportan muy poca información de valor diagnóstico. El objetivo principal de estas exploraciones es descartar lesiones ocupantes de espacio o hidrocefalia. Con medidas especiales, la atrofia del lóbulo temporal puede llegar a ser una herramienta específica y sensible en el diagnóstico de casos avanzados de enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, la ERM se muestra prometedora en la definición de la demencia (por una disminución de la relación NAA/Cr, aumento de la Co/Cr, disminución del ml/Cr; la ERM tiene más valor que la RM o el SPECT y permite descartar una enfermedad de Alzheimer senil y hacer el diagnóstico precoz de demencia en el síndrome de Down. El diagnóstico clínico actual de enfermedad de Alzheimer tiene una sensibilidad del 80 al 90%. Basándose en los mismos criterios clínicos (es decir, asumiendo que esta referencia defectuosa fuera del 100%), la ERM puede distinguir una enfermedad de Alzheimer de la normalidad con un 95% de especificidad. La ERM puede diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras demencias con una especificidad del 64% y puede descartarla con una eficacia del 80% (9).

Los estudios in vitro de ERM de H en la EA en encéfalos mostraron concentraciones reducidas de NAA. Las técnicas de ERM de H de vóxel único de IERM, han revelado que el NAA se reduce en los lóbulos frontoparietal, temporal y en el hipocampo, comunicaron aumentos de ml en caso de EA, si bien estos aumentos también pueden aparecer en otros cuadros clínicos y no son específicos de la EA. Se han detectado también concentraciones aumentadas de colina, aunque este resultado no ha sido contrastado por otros investigadores, indicaron que los descensos en NAA son independientes de los

cambios en los tejidos y que la ERM y la IERM suministran informaciones complementarias para el diagnóstico. Recientemente, investigadores han detectado una reducción en las concentraciones de NAA en el hipocampo de pacientes con EA, así como en pacientes con trastornos cognitivos leves con riesgo de desarrollar EA. El uso que ha hecho de una nueva técnica de IERM de H multicorte permite mostrar múltiples regiones del encéfalo, lo que aparentemente se traduce en una mejor discriminación entre pacientes con EA y los sujetos de control.

Como ya fue descrito, la demencia es un síndrome clínico.

El rol que juega la neuroimagen en la demencia es importante; la ERM puede proveer información adicional en el diagnóstico diferencial de las diferentes formas de demencia (1).

Usando como parámetro a los pacientes de EA, debido a la importancia de hacer un diagnóstico en estadio temprano, tomamos en cuenta los parámetros que dan para evaluar a estos pacientes por medio de la ERM.}.

2.5.2.-Indicaciones Técnicas.-

El voxel debe ser posicionado en la porción posterior del giro del Cíngulo, en el área de interés, (En un adquisición sagital media, por arriba de el surco parietooccipital y debajo del surco del Cíngulo). Algunos autores indican hacerlo en T1 (14).

Es necesario usar tiempos de eco (TE) cortos de 30 ms aproximadamente, para mostrar las anormalidades del Mioinositol (mI) y el nivel de radio mI/creatina.

2.5.3.- Anormalidades Espectrales.-

Antes de describir las alteraciones halladas es bueno hacer una descripción de las características de los metabolitos estudiados.

El N-acetilaspártato (NAA), su presencia es atribuida al grupo N-acetyl methyl, su pico está en 2.0 ppm, este pico a menudo contiene contribuciones menos importantes del grupo N-acetyl. Es aceptado como un marcador neuronal, su concentración esta disminuida en cualquier insulto cerebral, su rol exacto no se conoce. El y el n-acetilaspártilglutamato, con el NAA son localizados en las neuronas. La ruptura del N-acetilaspártilglutamato, produce glutamato y NAA, y la subsecuente descomposición del NAA produce aspártato. Estos compuestos son aminoácidos excitadores que se incrementan con la isquemia. Es posible que en un futuro cercano las concentraciones de N- acetil y glutamato sirvan como tratamiento monitores designados, para proteger los tejidos cerebrales mediante el bloqueo de los aminoácidos excitadores. NAA no esta presente en los tumores externos al SNC. En la Enfermedad de Kanavan es la única en la que el NAA esta incrementado. En un espectro normal, NAA es una señal amplia. (8)

La Colina (Co), cuyo pico ocurre en 3,2 ppm, dada por la contribución de glicerofosfocolina, fosfocolina y fosfatidilcolina y refleja el almacenamiento total de la colina cerebral. Es un constituyente del metabolismo de los fosfolípidos de las membranas celulares y refleja el recambio de membrana. Y es un precursor de la acetilcolina y fosfatidilcolina, este último compuesto es utilizado para la formación de membranas celulares y el primero es un neurotransmisor crítico involucrado en la

memoria, conocimientos y humor. El aumento de Colina refleja aumento de la síntesis de membrana y/o un aumento en el número de células. (8).

El Mioinositol (mI) es un metabolito implicado en la neurorecepción sensitiva hormonal y es un posible precursor del ácido glucorónico, el cuál es un detoxificador de xenobioticos por conjugación. Su pico ocurre en 3.56 ppm. Su disminución además se asoció a un tipo de acción protectora en la manía y en el desarrollo de la neuropatía diabética, la combinación de la disminución del NAA y elevación de mI puede ser vista en la enfermedad de Alzheimer. El pico de este metabolito es significativo fuera del SNC. (8).

De manera general además otros autores describen algunos puntos importantes de los cuales seleccioné lo siguiente:

1.- Los cambios espectrales son reconocidos primero en el giro del Cíngulo siguiendo eventualmente, por cambios en la corteza occipital.

2.- El primer metabolito anormalmente apreciado es un aumento del radio de mI/Cr, valores por arriba de 0,70 son altamente sugestivos de EA, observando una alta correlación de los datos publicados en la literatura clínica, una posible explicación es la anormalidad en el número de células gliales cuando se comparan con número de neuronas.

3.- Subsecuentemente hay un aumento de la colina Cho/Cr y una reducción del NAA y del radio NAA/Cr indicando pérdida y disfunción neuronal UN HALLAZGO UNIVERSAL EN LAS DEMENCIAS. (12)

4.- Con el posicionamiento del voxel en la porción posterior del giro del Cíngulo, se deben de tener en cuenta los siguientes valores encontrados en la siguiente tabla:

Tabla A.-

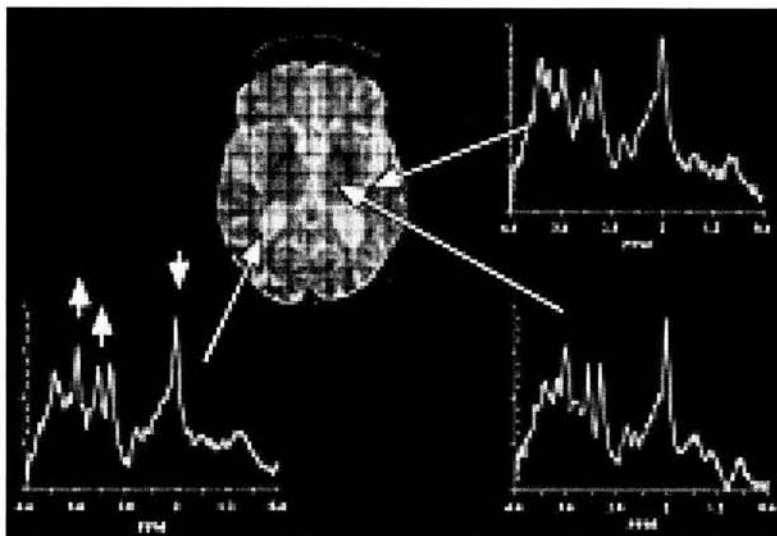
VOXEL POSITIONED IN THE POSTERIOR PORTION OF CINGULOTE GYRUS

	mI/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr
AD	0.74+/- 0.08	1.41+/- 0.11	0.71+/-0.12
MCI	0.67+/-0.07	1.49+/-0.08	0.62+/-0.06
CONTROLS	0.62+/-0.09	1.51+/-0.09	0.60+/-0.07

Donde: AD es Enfermedad de Alzheimer; Cho: Colina; MCI es Síndrome de deterioro cognitivo leve; mI: Mioinositol; NAA: N-acetilaspártato., Cr: Creatinina. (12).

En la tabla se dan los valores de referencia que se seleccionaron para este estudio, a los que haremos referencia a la hora de explicar la metodología, de la misma manera se acompaña en este segmento del marco teórico el siguiente gráfico que muestra las principales modificaciones de los tres metabolitos estudiados (NAA, Co, mI).

Grafico #2.- Imagen que muestra el espectro de la modificación de metabolitos.



La imagen espectral ubicada en la parte inferior y derecha del gráfico muestra los cambios espectrales, este espectro corresponde a la muestra obtenida en la parte posterior del giro del Cíngulo. Así se observa que el pico del NAA (Disminuye), la Co (Incrementa), el Mioinositol (Incrementa).

3.- METODOLOGIA DE ESTUDIO.-

La población utilizada fueron todos los pacientes estudiados con Resonancia Magnética (RM) de cráneo en el Centro de Diagnóstico CT Scanner de México desde Marzo a Julio de 2004.

La muestra escogida los estudios de pacientes con RM craneal (número de 20), que en los datos clínicos indicaron pérdida de la memoria reciente, durante la misma fecha

descrita anteriormente. Los estudios fueron escogidos solo en base al síntoma en estudio sin importar edad, sexo o que necesariamente tengan la espectroscopia en el giro del Cíngulo.

El tipo de estudio es prospectivo, analítico, comparativo.

El procesamiento de la información se llevo a cavo evaluando detenidamente cada espectro obtenido y los metabolitos alterados.

Para la selección de casos con alteración en la espectroscopia, se tomaron aquellos cuyos valores eran inferiores o superiores al valor límite tolerable de los obtenidos en la literatura, específicamente de la referencia número 13, (además ver la tabla # 1 para relacionar), los valores dados para el síndrome de deterioro cognitivo leve; así se tomó como valores: para la Co SUPERIOR a 0,56 (siendo $0,62 \pm 0,06$ entonces de 0,56 a 0,68); el mI SUPERIOR a 0,60 (siendo $0,67 \pm 0,07$ entonces de 0,60 a 0,74); el NA INFERIOR a 1,57 (siendo $1,49 \pm 0,08$ entonces 1,57 a 1,41).

Luego se procedió al análisis de los datos, ordenándolos de manera que se puedan dar respuestas al objetivo principal y a los secundarios.

4.- MATERIAL.-

Veinte estudios de RM craneal, obtenidos del archivo general de casos en CT Scanner de México, previa selección, fundamentalmente se eligieron a los pacientes que presentaban como síntoma la perdida de la memoria reciente.

Los estudios fueron realizados en un Resonador General Electric de 1.5 T.

Libretas de registro de los pacientes atendidos durante el año 2004.

Resúmenes de Historias clínicas registradas de la muestra evaluada antes de realizarles el estudio de RM.

Estación de trabajo de la Unidad de Resonancia Magnética, para evaluar los casos de la muestra seleccionada.

Material de escritorio, necesario.

5.- HIPOTESIS.-

En la mayoría de los casos existe alteración en los metabolitos NAA, Cho, mI en la espectroscopia del giro del Cíngulo.

6.- OBJETIVOS.-

6.1.- OBJETIVO PRINCIPAL:

Confirmar si los metabolitos, descritos en la literatura, se modifican en la espectroscopia realizada en el giro del Cíngulo, a los pacientes que llegan con trastornos en la memoria reciente.

6.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1) Determinar cuales son las variaciones en amplitud de los principales metabolitos alterados en la espectroscopia.
- 2) Cuál es el metabolito modificado con mayor frecuencia.
- 3) Cantidad de pacientes con y sin espectroscopia en el giro del cíngulo (EGC).

- 4) Cuál es la relación de pacientes con EGC normal y EGC alterada.
- 5) Causas probables por las que no se realizó EGC a los pacientes que presentaban pérdida de la memoria reciente.
- 6) Espectros modificados que podrían estar en relación con los valores esperados en la Enfermedad Alzheimer.
- 7) Cuál es el sexo más afectado con el síntoma de pérdida de la memoria reciente.
- 8) Las edades de presentación de la pérdida de la memoria reciente.

7.- RESULTADOS.- Los resultados se presentan en tablas y gráficos, con comentarios debajo de cada resultado.

Tabla # 1.- Resultados de la evaluación general de los pacientes buscando una relación entre el síntoma de TMR y las alteraciones en los metabolitos analizados frecuentemente en el Síndrome de daño cognitivo leve en espectroscopia.

Nombre	mI Mioinositol		NA N-acetil aspartato		Ch Colina		Cr Creatina	
	Mach	Radio	Mach	Radio	Mach	Radio	Mach	Radio
Eva Zamudio	115	1.89	33	0.53	41	0.67	61	Ref
Evelia Urrea	276	1.62	144	8.85	112	0.06	170	Ref
Georgina Yaber	No tiene espectroscopia.*							
Gina Ruiz	Espectroscopia en hipocampos por crisis convulsivas.&							
Graciela Abascal	89	1.66	34	0.62	35	0.66	54	Ref
Irene Talamas	48	2.24	34	1.60	68	-	21	Ref
Iris Gallegos	44	1.72	22	0.86	48	0.77	26	Ref
Juan José Venta	75	1.26	34	0.57	37	0.62	59	Ref
Leonardo Torres	Espectroscopia en hipocampos por crisis convulsivas. &							
Lilia Cuenca	No tiene espectroscopia.*							
Lorenzo López	No tiene espectroscopia.*							
Lucila López	Evaluación de hipofisis por galactorrea.&							
Luis Topote	Evaluación para descartar infarto.&							
Ma. Gpe. Pérez	95	1.35	45	0.64	55	0.75	70	Ref
Manuel Mtz.	Evaluación buscando causa de vértigo. &							

Margarita García	No tiene espectroscopia.*							
María Iturbide	82	1.36	47	0.78	33	0.55	60	Ref
María Ríos	90	1.63	26	0.48	32	0,55	55	Ref
Raúl Ugalde	No tiene espectroscopia*							
Rebeca Díaz	101	1.66	45	0.73	44	0.73	61	Ref

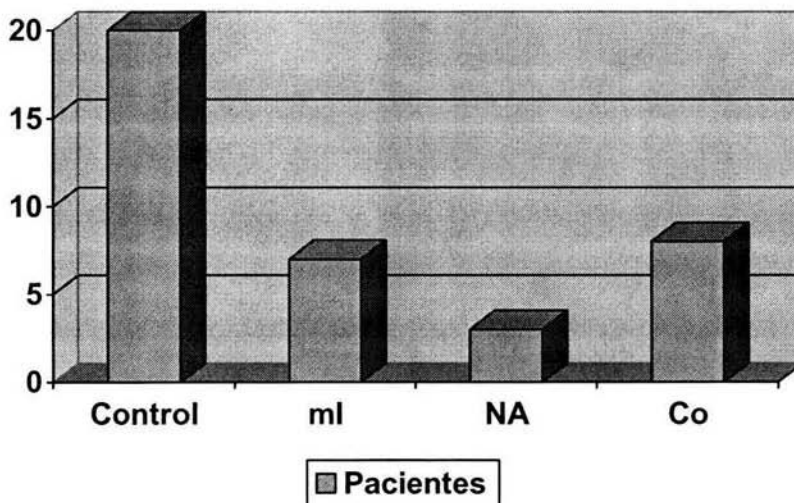
*Pacientes que presentaban el síntoma de trastorno de la memoria reciente, como síntoma principal.

& Pacientes que presentaban otra sintomatología predominante a parte del TMR.

Tabla # 2.- Valores de los metabolitos alterados en las espectroscopias de los pacientes con EGC seleccionados de la muestra.

<u>Nombre</u>	<u>mI</u> 0.67+/- 0.07 0.60 a 0.74	<u>NA</u> 1.49+/- 0.08 1.41 a 1.57	<u>Ch</u> 0,62+/-0.06 0.68 a 0.56
Eva Zamudio	0.67		
Evelia Urrea	0.66		8.85
Graciela Abascal	0.66		0.62
Irene Tálamas			1.60
Iris Gallegos	0.77		0.86
Juan José Venta	0.62	1.26	0.57
Ma. Gpe Pérez	0.75	1.35	0.64
María Iturbide		1.36	0.78
Rebeca Díaz	0.73		0.73

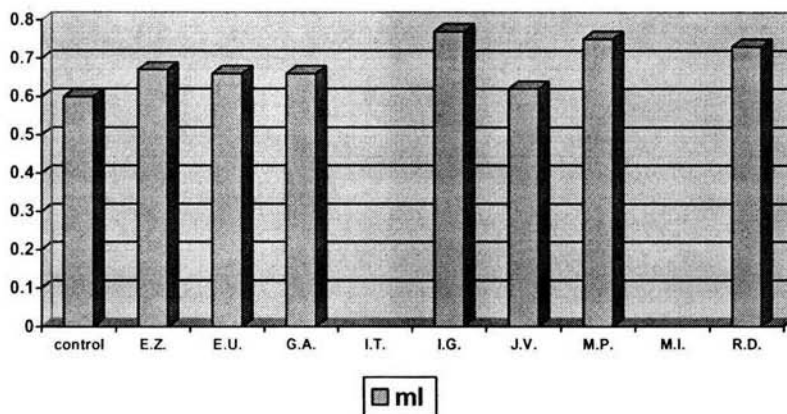
Gráfica # 1.- PRINCIPALES METABOLITOS ALTERADOS EN LA ESPECTROSCOPIA EN EL GIRO DEL CINGULO (EGC).



Los valores conocidos, descritos en la literatura para el diagnóstico temprano del Síndrome de Deterioro Cognitivo Leve (SDCL), son, para la Co $0,62 \pm 0,06$; mI $0,67 \pm 0,07$; NA $1,49 \pm 0,08$; comparando estos valores con los obtenidos después de realizar el análisis de las espectroscopias, se determinó que la Co se modificó en 8 pacientes, el mI en 7 pacientes y el NA en 3 pacientes, siendo los metabolitos evidentemente modificados en la EGC, en pacientes con datos de deterioro de la memoria reciente.

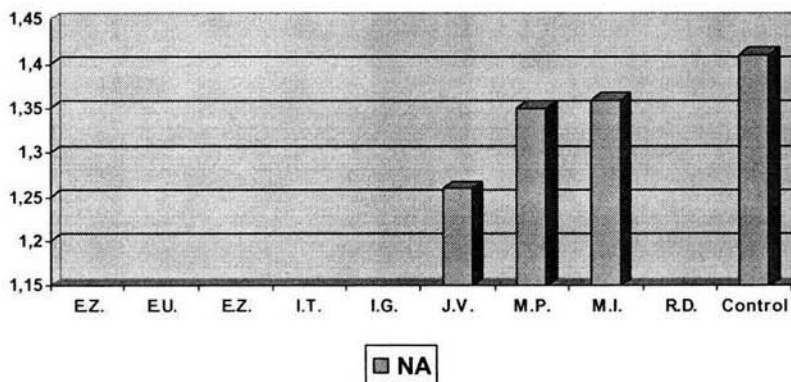
Gráfica # 2.- VARIACIONES EN AMPLITUD DE LOS PRINCIPALES METABOLITOS ALTERADOS EN LA ESPECTROSCOPIA.

2. a.) AMPLITUD DEL MIOINOSITOL.-



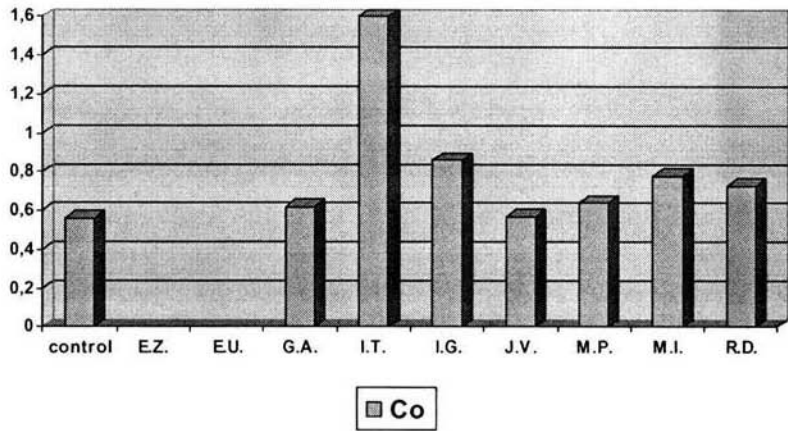
El MI presentó variaciones desde 0.62 a 0,77.

2 b.) AMPLITUD DEL N-ACETIL ASPARTATO.-



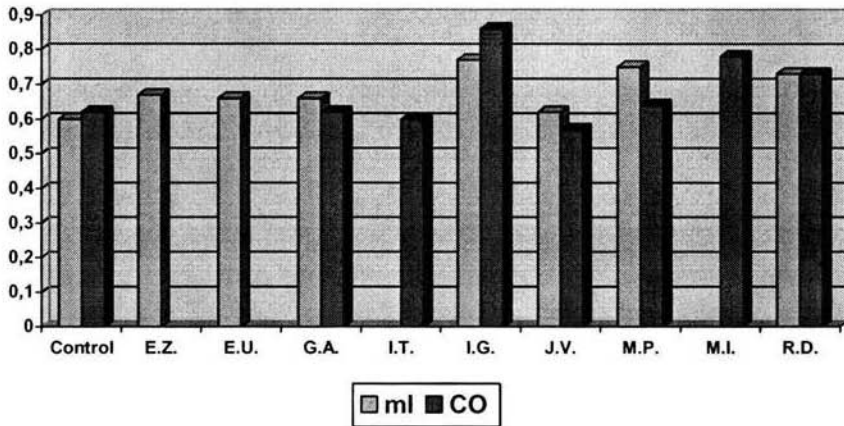
El NA presentó variaciones que van desde 1.26 hasta 1.36

2 c.) AMPLITUD DE LA COLINA



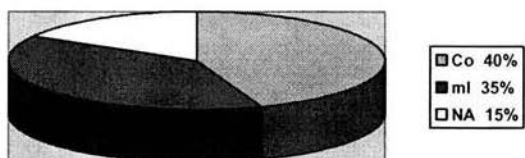
La Co varía desde 0.57 hasta 0.86

2 d.) RELACION DE LOS DOS METABOLITOS MÁS ALTERADOS.-



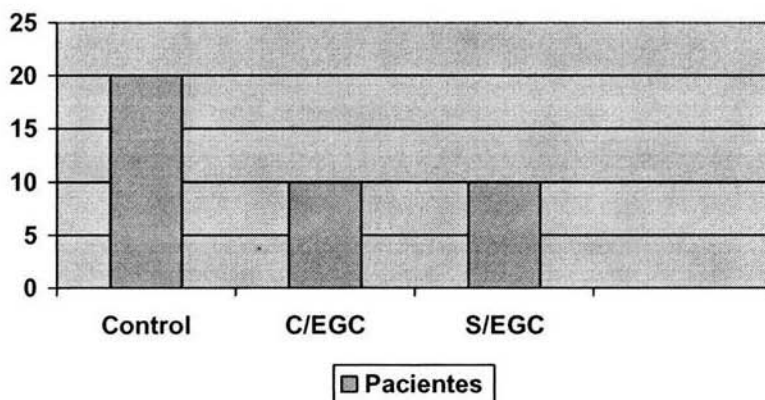
Haciendo una relación de los metabolitos más alterados por paciente, se ve que son el mI y la Co, de los 10 casos, en 6 existió un aumento de ambos, en 2 casos solo de el mI y en otros 2 casos de la Co.

Gráfico # 3.- METABOLITO MODIFICADO CON MAYOR FRECUENCIA



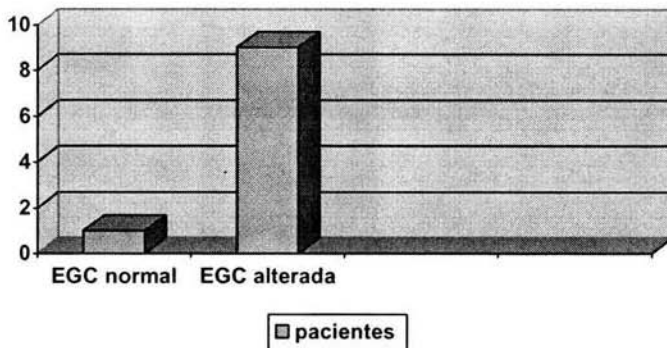
De los 3 metabolitos evaluados, el que se modificó con más frecuencia fue la Colina en 8 pacientes lo que hace un 40%, el Mioinositol en 7 pacientes lo que hace un 34% y el N-acetilaspártato en 3 casos lo que hace un 15%.

Gráfico # 4.- RELACIÓN DE PACIENTES CON Y SIN ESPECTROSCOPIA EN EL GIRO DEL CINGULO.



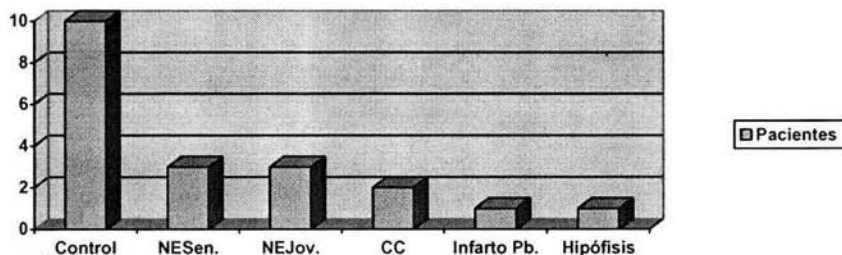
Este resultado interesante ya que de los 20 pacientes que referían pérdida de la memoria reciente solo a 10, que corresponden a la mitad se le realizó espectroscopia en el giro del Cíngulo; los otros 10 pacientes no tenían la espectroscopia.

Gráfico # 5.- RELACION DE PACIENTES CON EGC NORMAL Y EGC ALTERADA.



De los 10 pacientes que presentaban el síntoma de pérdida de la memoria reciente y espectroscopia en el giro del Cíngulo solo uno NO presentó alteración en los metabolitos evaluados en este estudio y 9, SI mostraron alteraciones.

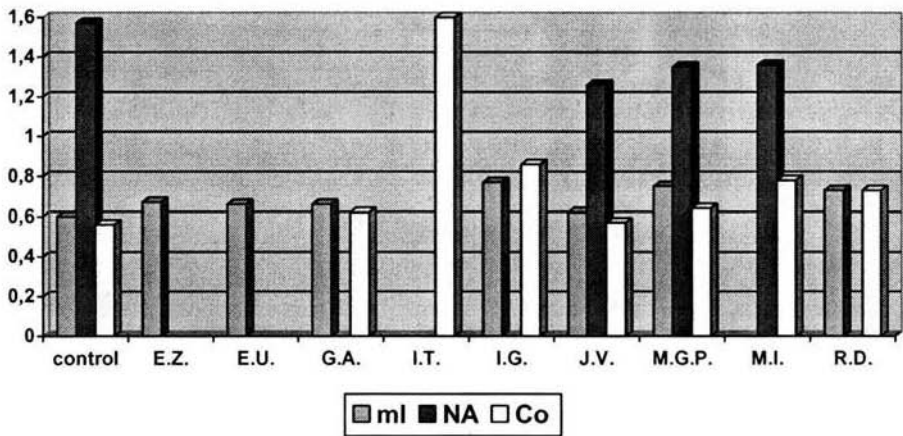
GRÁFICO # 6.- CAUSAS PROBABLES POR LAS QUE NO SE REALIZÓ EGC A LOS PACIENTES QUE PRESENTABAN PERDIDA DE LA MEMORIA RECIENTE.



Revisando las probables causas en los casos respectivos de observo que 3 pacientes de la tercera edad no tenían una razón clara por la que no se les realizó espectroscopia, otros

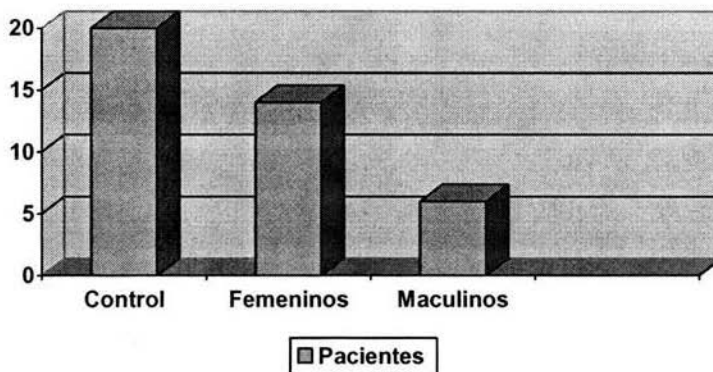
3 casos de pacientes con el síntoma de pérdida de la memoria reciente por las que no se les realizó espectroscopia probablemente por la edad eran adultos jóvenes; 2 pacientes porque se le realizó estudio dirigido a los hipocampos, ya que además del síntoma en estudio, presentaban crisis convulsivas; 1 paciente tenía sospecha de infarto y el último necesitó estudio de RM hipofisiario.

Gráfico # 7.- ESPECTROS MODIFICADOS QUE PODRÍAN ESTAR EN RELACIÓN CON LOS VALORES ESPERADOS EN ENFERMEDAD ALZHEIMER.



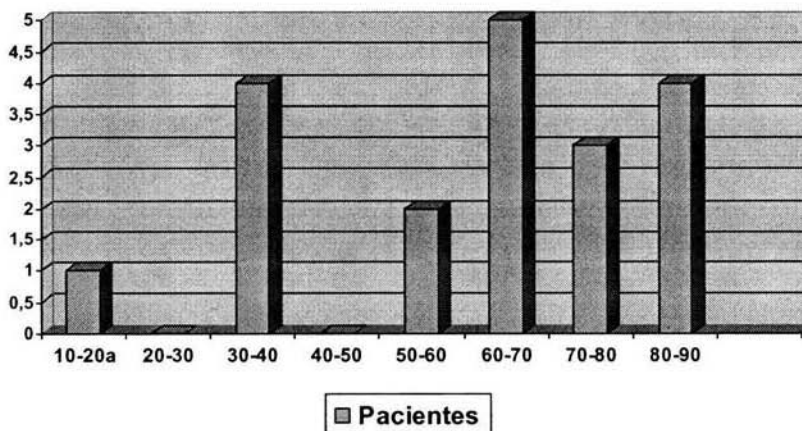
De los 9 pacientes con alteración de los metabolitos en la EGC, solo 2 mostraron en sus EGC valores en los metabolitos, similares a los conocidos en la literatura del Síndrome de Deterioro Cognitivo Leve, de la Enfermedad de Alzheimer.

Gráfico # 8.- SEXO MÁS AFECTADO CON EL SÍNTOMA DE PERDIDA DE LA MEMORIA RECIENTE.



Como se hace evidente el sexo más afectado fue el femenino.

Gráfico # 9.- EDADES DE PRESENTACIÓN DE LA PERDIDA DE LA MEMORIA RECIENTE.



La edad de mayor presentación con alteración de la EGC fue la de 60 a 70 años.

DISCUSIÓN.-

En el presente estudio se trato de establecer que tipo de relación existe entre el **trastorno de la memoria reciente** como síntoma más importante y frecuente del **SINDROME DE DETERIORO COGNITIVO LEVE**, que a su vez forma parte de las características más importantes del diagnóstico clínico temprano de la Enfermedad de Alzheimer, descritos en el marco teórico, con los metabolitos (NAA, Co, mI), que la literatura describe que se modifican en la espectroscopia del giro del Cíngulo.

Si tomamos en cuenta el proceso fisiopatológico y los cambios morfológicos, por el cuál se producen los cambios a nivel bioquímico, en las demencias nos podremos explicar mejor las razones por las que en la espectroscopia del giro del Cíngulo, se alteran el mI, NA y Co.

Los metabolitos más alterados son el mI, el NA y la Co, coincidiendo de manera general con la descripción que hicieron algunos autores en el SDCL, ya que los parámetros que se escogieron para la evaluación de los valores espectrales en los casos estudiados son de este síndrome, que en espectroscopia fueron estudiados para tener un parámetro de predicción temprana en la Enfermedad de Alzheimer.

El NA está dentro de las neuronas en el SNC, pero no en las células gliales, ni en los tejidos no gliales, así este metabolito representa un marcador neuronal., como lo vimos en el marco teórico, recordemos que la perdida neuronal básicamente se produce por dos mecanismos: uno el constante desarrollo de placas densas fuera de las neuronas, y el otro por la actividad de astrocitos y microglia ; por otro lado los ovillos neurofibrilares son los que se encuentran dentro de las neuronas e impiden el transporte

axonal de vesículas sinápticas y así se acelera una lisis neuronal inevitable en 3 a 4 años. (15).

Los niveles de mI aumentados, marcan la gliosis, disfunción de la membrana neuronal y anomalías del citoesqueleto. Una de las causas mejor descritas indica que el mecanismo para el aumento de mI es la inhibición de la enzima convertidora de mI a fosfatidilinositol. El aumento de mI puede afectar a la cascada del segundo mensajero polifosfoinositol, así el aumento del mI se relaciona con cambios en el estado de fosforilación de las proteínas celulares, causando cambios en las estructuras membranosas por alteración en el metabolismo de los fosfolípidos. Es posible que el depósito de proteína Beta amiloide y los ovillos neurofibrilares aumentan el mI (16). Por ende tendríamos que suponer que serían las principales causas por las que incrementa en la EA, además en los resultados se observa que el mI fue el segundo metabolito que aumentó, después de la Co, en estos pacientes estudiados.

La pérdida neuronal, que existe en varios niveles en la enfermedad de Alzheimer, explica la disminución del NA, esto sucede como vimos por los agregados amiloides del péptido Beta, que se sitúan en el espacio extracelular del neuropilo cortical, donde ejercen efectos tóxicos directos sobre las neuronas. Luego esto atrae y activa a las células gliales, que segregan sustancias citotóxicas, amplificando los daños tisulares, (razones que hipotéticamente pueden justificar la presencia de el mI elevado). Todo ello conduce a alteraciones del citoesqueleto neuronal, la formación de ovillos neuronales y la muerte neuronal por apoptosis. Cuando la pérdida neuronal alcanza un cierto grado, el trastorno se expresa clínicamente como DETERIORO COGNITIVO y demencia.

Tomando en cuenta que la Co resulta por la proliferación celular, lesión en la mielina y si se determinó en las biopsias estudiadas, que en el ALZHEIMER hay proliferación celular de tipo glial y además aparentemente afectación de los axones, de las sinapsis; siendo hallazgos presentes en la ERM con Co elevada. Además la razón más documentada es porque los metabolitos de fosfolípidos de la membrana como glicerofosfocolina y glicerofosfoetanolamina están aumentados. Lo anterior ha sido demostrado tanto en estudios neuroquímicos *postmortem* como en estudios *in vivo* empleando la técnica de espectroscopia por resonancia magnética.

Entonces podemos justificar muy bien las modificaciones de estos metabolitos, en los cuadros clínicos de los pacientes que presenten el síntoma de pérdida de la memoria reciente. Además porque si tomamos en cuenta que de los 10 pacientes con estudios de EGC, 9 tuvieron alguno de los metabolitos alterados.

De manera adicional, valorando la relación de EGC realizadas en los pacientes con el síntoma en estudio, se vio que solo la mitad 10 pacientes tenían la EGC, del resto la justificación aparentemente es el predominio de otros síntomas que hicieron centrar la atención médica en dichas patologías, dejando por ese momento la valoración del síntoma en estudio, esto sucedió en 4 casos, en 3 casos eran pacientes jóvenes, justificando de esta manera la ausencia de EGC; sin embargo 3 pacientes en la edad adecuada y con la sospecha clínica, no se le realizó EGC.

CONCLUSIONES.-

Los metabolitos que fueron alterados en todos los pacientes con datos de Síndrome de deterioro cognitivo leve, fueron el mI, la Co y el NAA, siendo los dos primeros los que aparentemente se modifican más, así podríamos considerar que ambos metabolitos se alteran en cuadros de pacientes que refieran en su sintomatología pérdida de la memoria reciente.

De los 3 metabolitos el modificado con mayor frecuencia es la Co en un 40%, por el metabolismo de los fosfolípidos de membrana, en relación a la lesión celular ya descrita en EA; o también porque la Co aumenta con la proliferación celular, sabiendo que en la EA hay proliferación de tipo glial. El mI ocupó el segundo lugar con una modificación en el 35 % y el NAA apenas con un 15%, estos resultados nos dan una visión de que de todos estos pacientes pocos, solo un total de 2, mostraron en sus EGC valores en los metabolitos, similares a los conocidos en la literatura del Síndrome de Deterioro Cognitivo Leve, de la Enfermedad de Alzheimer. Pero eso si el 90 %, ósea 9 pacientes presentaron alteración de uno de los 3 metabolitos por lo menos.

El sexo frecuentemente afectado fue el femenino.

El rango de edad afectado con el síntoma fue desde la segunda década hasta la novena, siendo la más afectada la década de los 60 como se describe en la literatura.

Se debe considerar que solo se le hicieron EGC a la mitad de los pacientes y que en 3 pacientes que tenían todas las indicaciones para realizarle el estudio no se les hizo.

BIBLIOGRAFIA.-

1. - Lara A. Brandao, Romeu C. Dominguez. Foreword by Kim Cecil. MR Spectroscopy of the Brain. Lippincott. Williams. Wilkins. Philadelphia. USA. 2003. 22-23.
2. - R. Alberca, S. López-Pousa. Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Editorial Médica Panamericana. España. 1999.
- 3.- Luis Fornazzari.Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. En: Luis Fornazzari. Alzheimer. Mediterraneo Ltda. Chile.1997. 61-62.
- 4.- Luis Fornazzari.Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. En: Luis Fornazzari. Alzheimer. Mediterraneo Ltda. Chile.1997. 61-62.
- 5.-A. López de Munain. La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: R. Alberca, S.López-Pousa. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.Médica Panamericana. España. 1999. 149-150.
- * F. Coria Balanzat .Amiloidosis y enfermedad de Alzheimer. En : R. Alberca, S.López-Pousa. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.Médica Panamericana. España. 1999. 149-150.
- 7.- Ariel Gómez y Leopoldo Díaz. Neuroquímica de la Enfermedad deAlzheimer. En: Luis Fornazzari. Alzheimer. Mediterraneo Ltda. Chile.1997. 83-88.
- 8.- Mauricio Castillo, Lester Kwock, and Suresh K. Mukherji. Clinical Applications of Proton MR Spectrscopy. AJNR 17:1-15. 1996.
- 9.- Else R. Danielsen y Brain D. Ross. Neuroespectroscopia. En: David D. Stark. William G. Bradley, Jr. Resonancia Magnética. Harcourt S.A. Madrid .España. 2000. 1619-1621 .

- 10.- Gerald B. Matson Michel W. Weiner. Espectroscopia. En: David D. Stark. William G. Bradley, Jr. Resonancia Magnética. Harcourt S.A. Madrid .España. 2000. 181-185.
- 11.- Else R. Danielsen y Brain D. Ross. Neuroespectroscopia. En: David D. Stark. William G. Bradley, Jr. Resonancia Magnética. Harcourt S.A. Madrid .España. 2000. 1595.
- 12.- Lara A. Brandao. Romeu C. Dominguez. Foreword by Kim Cecil. MR Spectroscopy of the Brain. Lippincott. Williams. Wilkins. Philadelphia. USA. 2003. 22-23.
- 13.- Kantarci K, Jack CR et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2000;55:210-217.
- 14.- Piero G. Antuono, MD; Jennifer L. Jones, MS; Yonker Wang, MD, PhD; and Shi-Jiang Li, PhD. Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer s Disease detected in vivo with H- MRS at 0,5T. *Neurology* 2001; 56: 737-742.
- 15.- Joseph F. Norfray and James M. Provenzale. Alzheimer s Disease: Neuropathologic Findings and Recent Advances in Imaging. *AJR* 2004; 182: 3-13.
- 16.- Bruce L. Miller, MD. Rex A. Moats, PhD, Truda Shonk, BS, Thomas Ernst, PhD, Suzanne Woolly, Rn, Brian D.Ross, FRCS, DPhil (Oxon), FRCPath. Alzheimer s Disease: Detection of Increased Cerebral Myo-inositol with Proton MR Spectroscopy. *Radiology* 1993; 187: 433-437.