



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**GRUPO CT SCANNER DE MEXICO  
HOSPITAL**

**UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA EN LA PATOLOGIA DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA E IMAGEN**

PRESENTA:

***DRA. MICHELLE LAMOTHE IBARRA***

ASESOR:

***DRA. LAURA YADIRA QUIROZ ROJAS***

MÉXICO, DF. OCTUBRE 2008

---

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**GRUPO CT SCANNER DE MEXICO  
HOSPITAL**

**UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA EN LA PATOLOGIA DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA E IMAGEN**

PRESENTA:

***DRA. MICHELLE LAMOTHE IBARRA***

ASESOR:

***DRA. LAURA YADIRA QUIROZ ROJAS***

MÉXICO, DF. OCTUBRE 2008

---

---

---

**Dr. José Manuel Cardoso Ramón**  
Jefe de Enseñanza / Profesor Titular  
Grupo CT Scanner

---

**Dr. Kenji Kimura Fujikami**  
Profesor Adjunto  
Grupo CT Scanner

---

**Dr. Sergio Fernández Tapia**  
Profesor Adjunto  
Grupo CT Scanner

---

**Dr. José Luis Criales Cortés**  
Profesor Adjunto  
Grupo CT Scanner

---

**Dra. Laura Y. Quiroz Rojas**  
Asesora  
Jefa del Depto. de Resonancia Magnética  
Grupo CT Scanner

---

**Dr. David Estebez Ancira**  
Jefe del Depto. de Enseñanza e Investigación  
Hospital Sta. Fe

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis está dedicada a mis Padres, a quienes agradezco de todo corazón por su amor, confianza, apoyo y comprensión. A mi hermano por su compañía y cariño. Sé que cuento con ellos siempre.

Agradezco a Dios por llenar mi vida de dicha y bendiciones.

A mi Esposo por su apoyo incondicional, amor y confianza, que me permite sentir que puedo lograr lo que me proponga. Gracias por ser parte de mi vida.

A mis amigos por su cariño y lealtad

Agradezco a mis maestros por sus conocimientos y amor por la Radiología, especialmente a la Dra. Laura Quiroz y al Dr. José Luis Criales por la colaboración, paciencia, apoyo brindados desde siempre y sobre todo por esa gran amistad que me brindan, por escucharme y aconsejarme siempre.

## INDICE

OBJETIVOS	I
INTRODUCCION	II
I. APLICACIONES CLINICAS EN NEUROLOGIA DE LA H-ERM	
1.1 PATOLOGÍA TUMORAL	1
1.2 RADIONECROSIS Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO	2
1.3 TUBERCULOMAS	4
1.4 EPILEPSIA	4
1.5 ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)	8
1.6 INFARTO (EVC)	9
1.7 ENFERMEDADES METABÓLICAS	10
1.8 COMPLEJO DE DEMENCIA ASOCIADO AL VIH-1	11
1.9 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)	11
1.10 ENFERMEDADES EXTRAPIRAMIDALES	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFIA	17

## **OBJETIVOS**

### **-OBJETIVO GENERAL:**

Mostrar la utilidad de la espectroscopia en la patología del SNC.

### **- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Realizar una descripción de los sucesos cronológicos que llevaron desde el descubrimiento de la Resonancia magnética hasta sus aplicaciones actuales.
2. Describir los aspectos técnicos que conllevan la realización de una espectroscopia por Resonancia magnética.
3. Conocer las principales aplicaciones de la espectroscopia en el SNC, describiendo los hallazgos en base a la literatura y a nuestra experiencia en el departamento de resonancia en CT SCANNER del Sur.

## INTRODUCCION

La resonancia magnética (RM) junto con la tomografía multicorte son la herramienta más útil en el campo de la neuroradiología, dentro de las muchas ventajas que posee la resonancia magnética es la de no emplear radiaciones ionizantes.

La RM permite además realizar diferentes técnicas de exploración como la resonancia funcional, espectroscopia, difusión, etc. Muchas de estas técnicas se basan en la detección de señales muy débiles en las que la intensidad del campo magnético que proporciona el equipo es definitiva para realizar estudios de calidad realmente diagnóstica.

En este sentido los equipos de alto campo (1.5 T) y de ultra campo (3 T), representan una nueva manera de obtener información, especialmente en el ámbito funcional y bioquímico (1,2).

En los estudios cerebrales, la RM puede estudiar con mayor detalle las estructuras mucho más pequeñas, como las arterias, que pueden ser visibles hasta con un tamaño de 200-300 micras, que por tomografía.

### RM FUNCIONAL

En los estudios de función cerebral, no sólo es posible obtener mapas de actividad cerebral durante tareas sencillas como el movimiento o la visión, o complejas como el lenguaje o la atención, sino que es posible estudiar la recuperación del cerebro después de lesiones como infartos o traumatismos.

De esta manera se puede definir el mapa de función cerebral que varía de un paciente a otro y así poder orientar al cirujano sobre las áreas que debe respetar en una intervención quirúrgica, para evitar secuelas o daño cerebral que puedan limitar la vida del paciente.

El mapa de actividad cerebral nos permitirá en un futuro próximo poder diferenciar de forma precoz la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Otra herramienta importante es la espectroscopia por resonancia magnética ya que nos brinda información del metabolismo celular de los diferentes tejidos y órganos. De la cual hablaremos a fondo más adelante.

### CRONOLOGÍA

Esta cronología muestra la cadena de investigaciones que condujeron al desarrollo de la resonancia magnética y la resonancia magnética funcional.

#### 1845

Michael Faraday investiga las propiedades magnéticas de la sangre seca.

#### 1936

Linus Pauling y Charles D. Coryell descubren que el estado magnético de la hemoglobina cambia según su estado de oxigenación.

**1937**

I. I. Rabi y sus colegas desarrollan la resonancia magnética de haces moleculares al hacer pasar un haz de moléculas de cloruro de litio a través de un campo magnético y, a continuación, someterlo a ondas de radio.

**1945**

Con tres semanas de diferencia, los grupos de investigación dirigidos por Edward Purcell y Felix Bloch demuestran de forma independiente el fenómeno conocido como "resonancia magnética nuclear en materia condensada".

**1948**

Nicolaas Bloembergen, Edward Purcell y Robert Pound publican un estudio sobre la "relajación magnética nuclear".

**1949**

Erwin Hahn descubre el fenómeno del eco de espín en las mediciones de resonancia magnética nuclear.

**1960**

Richard Ernst y Weston Anderson aplican el análisis de Fourier a las señales de impulso para aumentar la sensibilidad de la resonancia magnética nuclear.

**1971**

Godfrey Hounsfield construye el primer escáner de tomografía computerizada, la base de casi todos los sistemas de obtención de imágenes que se usan en la actualidad.

**1972**

Paul Lauterbur combina la idea del gradiente con la idea del escáner de tomografía computerizada para realizar varias proyecciones y reconstruirlas para obtener la primera imagen por resonancia magnética.

**1976**

Peter Mansfield concibe la técnica ecoplanar, capaz de explorar todo el cerebro en unos segundos.

**1976**

Mansfield y sus colegas de Inglaterra publican la primera imagen de un dedo humano obtenida por resonancia magnética.

**1990**

Seiji Ogawa detecta variaciones en la oxigenación del tejido local al utilizar contraste dependiente del nivel de oxígeno de la sangre.

**1992**

John W. Belliveau, Peter Bandettini y Seiji Ogawa publican de forma independiente sus estudios sobre la respuesta cerebral a la estimulación sensorial para los que utilizan imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional.

## ESPECTROSCOPIA

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es un examen que permite determinar de forma no invasiva la presencia de compuestos químicos en el cuerpo humano.

Mientras que la resonancia magnética convencional (RM) obtiene información anatómica basada en la señal del agua, la espectroscopia obtiene información química sobre diversos metabolitos.

En los tejidos sanos, los metabolitos están presentes en concentraciones de estado estacionario típicas de cada tejido específico. Las concentraciones de los metabolitos pueden variar debido al estrés, trastornos funcionales o enfermedades (1,2). Estos cambios en la concentración se detectan mediante la ERM, las cuales se reflejan mediante diferentes frecuencias de resonancia, esto es lo que se conoce como transferencia química.

Diversos núcleos atómicos pueden ser estudiados por espectroscopia, los más usados son el  $^1\text{H}$  (hidrógeno) y el  $^{31}\text{P}$  (fósforo), ambos se encuentran en el cerebro en concentraciones que pueden ser detectados por la espectroscopia y se han usado extensamente en el estudio in vivo de los metabolitos cerebrales.

Así como en la espectrofotometría, el espectro de la luz se divide basado en su diferencia en longitud de onda, en la espectroscopia por RM el espectro del cerebro se logra basado en la diferencia en la frecuencia de resonancia de sus metabolitos.

La espectroscopia presenta mayores retos que la RM convencional. En primer lugar, los metabolitos en el cerebro se encuentran en concentraciones miliosmolares, por lo tanto, las señales del agua, de la grasa del cerebro y las estructuras vecinas pueden sobrepasar y distorsionar las señales de los metabolitos de interés. Para superar esto, se emplean técnicas para suprimir estas señales o para impedirles resonar.

En segundo lugar, la relación señal / ruido es muy baja (por la baja concentración de los metabolitos); por tanto, el tamaño del área a estudiar (voxel) debe ser de al menos 20mm por lo que en ocasiones no se logra obtener un espectro fidedigno de lesiones muy pequeñas.

Por último, en tercer lugar, la cuantificación del espectro es compleja, como no es posible realizar una cuantificación absoluta, se usa la comparación y relaciones entre los diferentes metabolitos, generalmente usando a la creatina como base por considerarse el pico más estable.

En el tejido cerebral los núcleos de  $^1\text{H}$  se encuentran en concentraciones suficientes para ser detectados y estudiados por la ERM utilizando equipos superconductores empleados en clínica.

Para el estudio en  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$  y otros metabolitos se necesitan equipos de mayor "teslaje" con programas especiales de espectroscopía.

La mayor señal de la RM 1.5 Tesla permite estudiar áreas más pequeñas del cerebro, ya que los picos son más altos, pero al mismo tiempo, el campo separa los diferentes picos del espectro, por lo que es posible discriminar mejor entre diferentes picos situados muy próximos, por lo que el análisis bioquímico es mucho más exacto.

La concentración normal de metabolitos es diferente en la sustancia gris y la sustancia blanca y varía de acuerdo a la edad del paciente, principalmente durante los primeros tres años de vida, sin embargo, se puede observar hasta los 16 años. Esto refleja la maduración neuronal y el incremento del número de axones, dendritas y sinapsis.

Después del nacimiento existe un incremento gradual de los niveles del N-acetil- aspartato (NAA) y de la relación Creatina (Cr) / NAA probablemente en relación con la maduración neuronal (incremento en el número de axones, dendritas y conexiones sinápticas).

En los neonatos hay aumento de la colina y del mioinositol hasta los 8 meses por la mielinización activa, se normaliza entre los 8 meses a los 2 años. Los bebés de pretérmino y de término hasta los 4 meses.

En los ganglios basales, los niveles de colina gradualmente se reducen en el primer año de vida, nivelándose por el año. Después de los 2 años, el patrón espectral es casi idéntico al de los adultos.

En los ancianos se observa disminución del NAA y de la relación NAA/Creatina, con aumento de la colina (Cho) y de la relación Cr/ Cho, a veces también se puede observar disminuido el mioinositol.

## **CONSIDERACIONES TÉCNICAS**

En el estudio de la ERM los núcleos atómicos de  $^1\text{H}$  son sometidos a un campo magnético uniforme y reciben pulsos de radiofrecuencia (RF) a  $90^\circ$ , lo que determina su rotación desde el eje z al eje x, al suspender el pulso de RF el núcleo regresa a su posición original. La variación de voltaje que esto produce se denomina FDI ("free induction decay" decaimiento de la inducción libre) es una oscilación RF que disminuye exponencialmente y es detectada por el receptor y decodificada usando el algoritmo de la transformada de Fourier como sus componentes de frecuencia (6). El resultado es una gráfica o espectro en donde cada punta se caracteriza por:

1.- Frecuencia de resonancia: Bajo la influencia de un campo magnético (CM) externo, las cargas de los electrones que rodean al núcleo crean un campo opuesto débil que produce un efecto de escudo sobre el núcleo. La frecuencia de resonancia (rotación) de un núcleo particular es proporcional a la fuerza del CM que experimenta, debido a que en diferentes ambientes químicos la densidad de los electrones y por lo tanto el CM varían, los núcleos de H de distintos compuestos van a resonar a frecuencias discretamente diferentes.

Estas pequeñas diferencias de transferencia química convencionalmente se representan en el eje de las X, de derecha a izquierda, expresadas en partes por millón o ppm (1 Hz por millón de Hz de la frecuencia del resonador)(5,6).

Observando a que frecuencia resuenan o en que posición se encuentran los núcleos se puede determinar a que molécula corresponden. En la aplicación práctica, los espectros, se pueden comparar medidos en el tejido sano y en el patológico.

De esto se entiende que a mayor potencia del equipo, la frecuencia (Hz) va en aumento y es posible ver más elementos metabólicos que tienen frecuencia de resonancia muy próximas entre sí(3,6).

2.- Intensidad de la punta: Se encuentra determinada por la altura o área bajo la punta y es directamente proporcional al número de núcleos que contribuyen a su formación en un volumen particular, es decir, depende de la concentración del metabolito, sin constituir una medida directa de éste(7).

La cuantificación de los datos espectrales se puede estimar en términos relativos de coeficientes metabólicos, es decir, relaciones entre las intensidades de las diferentes puntas (ej: NAA/Cr, Cho/ Cr, etc.).

Para determinar la posición y dimensión de los volúmenes espectroscópicos, es decir, cuál y cuánto tejido se analizarán, la técnica de localización utilizada es uno de los requisitos previos más importantes en la ERM para humanos, Tiene que ser capaz de asignar las señales del espectro a un volumen anatómico determinado.

Hay disponibles dos técnicas de localización diferentes para los exámenes espectroscópicos.

1. La espectroscopía de volumen único (SVI).
2. Formación de imagen por desplazamiento químico (CSI), también llamada multivoxel.

Tanto la técnica SVS como la CSI utilizan actualmente secuencias que están basadas en ecos de espín (SE) o ecos estimulados (STEAM).

El examen clínico de la ERM siempre incluye la formación de imagen por RM. Los espectros RM se visualizan junto con las imágenes de RM que indican la posición anatómica del volumen de medición seleccionado para la espectroscopia.

En la SVS solamente se adquiere un volumen de interés reducido (VOI). Se obtiene un solo espectro (espectroscopia de volumen individual).

El volumen de medición que proporciona las contribuciones a la señal. En la SVS, el VOI y el vóxel son idénticos.

En la SVS, la localización se realiza simulando 3 planos situados ortogonalmente entre sí. El VOI se deduce del volumen de corte de los tres planos. La longitud de borde alcanzada en el vóxel es de 10- 40 mm.

Las ventajas de la SVS sobre la CSI es la localización más precisa, mejor calidad espectral y menos tiempo postprocesamiento.

Para la formación de la imagen por desplazamiento químico (CSI), el volumen de medición comprende varios vóxeles en forma de corte 2D o bloque CSI 3D. El resultado es una matriz espectral (un espectro por vóxel).

El volumen de medición incluye varios cortes contiguos, las ventajas sobre SVS área de imagen más grande, posibilidad de vóxeles más pequeños y el VOI muestra la distribución del metabolito.

Para obtener un espectro adecuado es necesario suprimir las señales de los protones del agua y de la grasa que, debido a su gran concentración en los tejidos, determinan señales que son hasta diez mil veces mayores que las de los metabolitos a estudiar. Las señales (relación de señal/ruido) de los metabolitos son muy débiles y pueden ser encubiertas por el ruido de base, por

lo que en la ERM se deben usar vóxeles más grandes que los empleados en la RM de imágenes diagnósticas.

## **METABOLITOS DE INTERÉS CLÍNICO**

El estudio de la ERM con  $^{31}\text{P}$  permite detectar metabolitos de: adenosin trifosfato (ATP), fosfomonoésteres (PME), fofodiésteres (PDE), fosfocreatina (PCr) y fosfato inorgánico (Pi),(2).

Estos metabolitos entregan información de los fosfolípidos de membrana y del metabolismo energético del fosfato.

El estudio de la H-ERM detecta los siguientes metabolitos:

### 1.- Residuos N-acetilados:

Compuestos principalmente por el N-acetil aspartato (NAA) que es el metabolito más abundante en el espectro normal (6,9) y, en menor proporción, por N-acetil aspartato glutamato (NAAG), glutamato y ácido siálico. Se desplazan químicamente a 2.0 ppm. El NAA es un marcador neuronal(5), que disminuye en casos de daño o pérdida de neuronas(2,6). La enfermedad de Canavan es la única patología en la que el NAA está aumentado(5,6).

A pesar de que el N-acetilaspártato (NAA) está presente en altas concentraciones en el cerebro, muy poco se conoce sobre su rol en las funciones normales o en los procesos patológicos.

El NAA fue descubierto por Tallan en 1956, él demostró que el acetil aspartato estaba presente en concentraciones más altas que el aspartato en el cerebro', este trabajo fue largamente ignorado, hasta que en 1984 Koler y col. demostraron que el NAA existía en concentraciones más altas en la sustancia gris que en la blanca y desaparecía cuando se inyectaba ácido kiánico en las neuronas.

Estos y otros estudios posteriores establecieron además que el NAA estaba presente solamente en el sistema nervioso central, mayormente en las neuronas, mas no en las células gliales.

El N-acetil-aspartil-glutamato(NAAG) 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.

Debido a su característica de encontrarse sólo en el sistema nervioso central, en espectroscopia el NAA se utiliza como marcador de viabilidad neuronal Todo aquello que produzca una destrucción neuronal, sea tumor, esclerosis múltiple, infarto o enfermedad de Alzheimer entre otras causas, originará una disminución en este metabolito, lo cual se verá reflejado en la espectroscopia.

2.- Colina (Cho): El alza ocurre a 3.2 ppm(6). Está involucrado en la síntesis o destrucción de la membrana celular(9) y el incremento de Cho probablemente refleja la proliferación celular(5,6)

La colina es un nutriente que es absorbido en la dieta, es precursora de la acetil colina y de la fosfatidilcolina. La síntesis de acetil colina ocurre solo en las neuronas colinérgicas, mientras que todas las células utilizan la colina para sintetizar fosfatidilcolina, la cual es un constituyente importante de la membrana celular.

La colina es el paso limitante en la síntesis de acetil colina y es también requerida en la forma de fosfatidilcolina como componente de la membrana celular. Cuando las células que sintetizan acetil colina se ven privadas de colina, catabolizan a la membrana y utilizan la colina para sintetizar acetilcolina.

El pico de colina (Cho) en espectroscopia incluye tanto a la acetilcolina como a la fosfatidilcolina, y por ello, es capaz de reflejar un aumento de fosfatidilcolina cuando la síntesis de membrana celular se encuentra incrementada, tal como ocurre en los tumores.

3.- Creatina (Cr): Compuesto por creatina, fosfocreatina y, en menor grado, por ácido  $\gamma$ -aminobutírico, lisina y glutatión(6). El alza ocurre a 3.03 ppm., un alza adicional se puede registrar a 3.94 ppm. Las concentraciones de Cr son relativamente constantes y tienden a ser resistentes a los cambios por lo que es el metabolito más estable y se utiliza de referencia para cocientes metabólicos (NAA/Cr, Cho/Cr etc),(4,6).

La Cr se relaciona con la homeostasis de la bioenergética celular como elemento de reserva de fosfatos de alta energía en el citosol de músculos y neuronas, aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo(6,9).

La creatina es ingerida en la dieta, además es sintetizada en el hígado, riñones y páncreas. Sus moléculas precursoras son la arginina, glicina y S-adenosilmetionina.

Tanto la creatina como la creatina fosfato están presente en el músculo y las neuronas y aproximadamente 2 g por día son reemplazados por la dieta y la síntesis de novo.

La creatina fosfato sirve como reserva de fosfatos de alta energía en el citosol M músculo y neuronas. La creatinquinasa convierte a la creatina en creatina fosfato utilizando ATP. En el músculo en reposo la creatina fosfato es tres veces más alto que la creatina, aunque esta relación se invierte con el ejercicio intenso. Los tejidos como el músculo y el cerebro donde ocurren los mayores cambios metabólicos de energía poseen las más altas concentraciones de creatinquinasa.

Por ser la creatina el pico relativamente más estable en espectroscopia se usa como valor de referencia para los demás metabolitos como el NAA y la colina.

4.- Lactato (LA): Presenta dos alzas características a 1.32 y a 4.1 ppm., la primera es muy cercana a la línea basal y la segunda al estar cercana al agua generalmente es suprimida(4). Normalmente los niveles de LA en el cerebro son bajos, pero pequeñas cantidades pueden ser detectadas en el cerebro de los recién nacidos.

El lactato aumenta en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico. Es un marcador de metabolismo anaeróbico, es el producto final de la glicólisis y se acumula cuando el metabolismo oxidativo es incapaz de cubrir los requerimientos energéticos del cerebro(6).

El lactato también se acumula en el compartimiento extracelular del tejido necrótico, quistes de contenido líquido, en el LCR de los ventrículos y hay circunstancias en las que se acumula un infiltrado inflamatorio.

5.- Mioinositol (ml): El alza ocurre a 3.56 ppm, es un metabolito que al parecer esta relacionado con la transducción de señales celulares y es un posible precursor del ácido glucurónico. Su elevación se asocia a gliosis y a astrocitosis reactiva.

6.- Glutamato-Glutamina-GABA-Aspartato (Glx): Estos metabolitos 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(9).

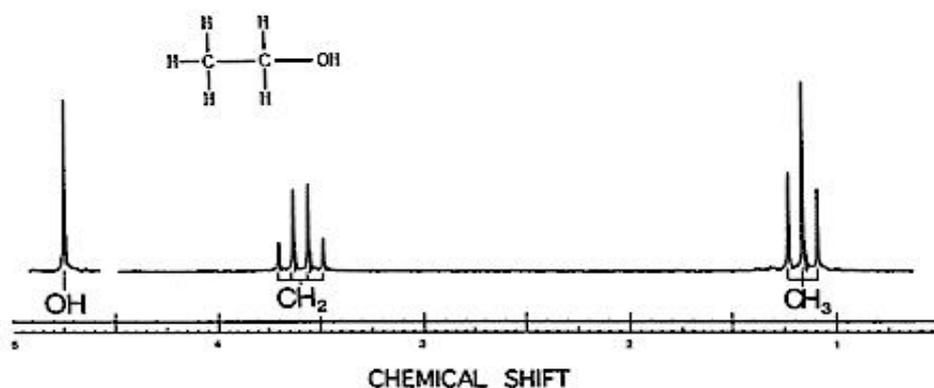
El glutamato es el aminoácido más abundante en el encéfalo humano. La glutamina se encuentra principalmente en los astrositos. A nivel encefálico actúan como neurotransmisores y pueden alterarse en patologías metabólicas.

7.- Alanina (Ala): Su alza se produce a 1.3 y 1.4 ppm por lo que puede ser encubierta por la presencia de LA. En secuencias de tiempo de eco (TE) largo aparece como una onda invertida en relación a la línea de base. Se asocia de manera característica con los meningiomas.

8.- Lípidos (LipX): Compuestos por ácidos grasos no saturados, su alza se produce a 0.8, 1.2, 1.5 y 6.0 ppm y se observan sólo si se emplean TE cortos(6).

Su presencia es anormal, pero pueden aparecer como artefactos por contaminación del tejido adiposo subcutáneo(10).

9.- Otros: Metabolitos como acetato o succinato se relacionan con lesiones infecciosas o parasitarias(9).



*Espectro de RMN de protón de alcohol etílico. Los protones en distintos entornos químicos (es decir,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  y  $\text{OH}$ ) resuenan a distintas frecuencias químicas que corresponden a distintos "cambios químicos". La división de la resonancia de los protones de  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  se debe a las interacciones de sus espines con los espines de los protones de los átomos de carbono adyacentes. (Adaptado de "Selected  $^1\text{H}$  Nuclear Magnetic Resonance Spectral Data" del Thermodynamics Research Center [TRC], Universidad A&M de Texas, 1982. Actualmente, TRC forma parte del departamento de propiedades físicas y químicas del National Institute of Standards and Technology en Boulder, Colorado.)*

## **Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) in CNS Pathology**

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a noninvasive technique that can be used to measure the concentrations of different chemical components within tissues. The technique is based on the same physical principles as magnetic resonance imaging (MRI), i.e., the detection of energy exchange between external magnetic fields and specific nuclei within atoms. With MRI, this energy exchange, measured as a radiofrequency signal, is then translated into the familiar anatomic image by assigning different grey values according to the strength of the emitted signal. The principal difference between MRI and MRS is that in MRI, the emitted radiofrequency is based on the spatial position of nuclei, while MRS detects the chemical composition of the scanned tissue. The information produced by MRS is displayed graphically as a spectrum with peaks consistent with the various chemicals detected. MRS may be performed as an adjunct to MRI. An MRI image is first generated, and then MRS spectra are developed at the site of interest, termed the voxel. While an MRI provides an anatomic image of the brain, MRS provides a functional image related to underlying dynamic physiology. MRS can be performed with existing MRI equipment, modified with additional software and hardware.

MRS has been studied most extensively in a variety of brain pathologies. In the brain, both  $^1\text{H}$  (i.e., proton) and  $^{31}\text{P}$  are present in concentrations high enough to detect and thus have been used extensively to study brain chemistry. For example, proton MRS of the healthy brain reveals five principal spectra arising from:

### N-acetyl groups, especially n-acetylaspartate (NAA)

NAA intensity is thought to be a marker of neuronal integrity and is the most important proton signal in studying CNS pathology. Decreases in the NAA signal are associated with neuronal loss.

### Choline-containing phospholipids (Cho)

Choline-containing phospholipids (Cho) such as membrane phospholipids (e.g., phosphocholine and glycerophosphocholine)

Choline levels increase in acute demyelinating disease. Brain tumors may also have high signals from Cho.

### Creatinine and phosphocreatinine

In the brain, creatinine is a relatively constant element of cellular energetic metabolism and thus is sometimes used as an internal standard.

### Lipid

The presence of lipids is indicative of a severe pathological process in which membrane lipids are liberated.

### Lactate

Normally this spectrum is barely visible, but lactate may increase to detectable levels when anaerobic metabolism is present. Lactate may accumulate in necrotic areas, in inflammatory infiltrates, and in brain tumors.

Different patterns of the above spectra, in both the healthy and diseased brain, are the basis of clinical applications of MRS. The MRS findings characteristically associated with non-necrotic brain tumors include elevated Cho levels and reduced NAA levels. Peripheral applications of MRS include the study of myocardial ischemia, peripheral vascular disease and skeletal muscle. Applications in non-CNS oncologic evaluation have also been explored.

Multiple software packages for performing proton MRS have received clearance by the Food and Drug Administration (FDA) through the 510(k) process since 1993.

### Evaluation of Suspected Brain Tumors

MRI is a sensitive tool for identifying space occupying CNS lesions, but it is relatively nonspecific in distinguishing between benign and malignant lesions. MRS can provide a chemical profile of the lesions that may help in this determination. However, there is insufficient data detailing the positive and negative predictive value of MRS in distinguishing benign and malignant lesions. (2,3) In known malignancies, MRS has been used to assess tumor histology before resection. (4-7). After initial treatment, the distinction between tumor recurrence or radiation necrosis is frequently a difficult clinical issue. There is insufficient data on whether MRS can be used to make this distinction. (9)

### Evaluation of Multiple Sclerosis

There is much discussion in the literature regarding the role of MRS in diagnosing and monitoring patients with multiple sclerosis (MS). (19, 20) While MRS may provide some powerful insights into the pathogenesis of MS, there are no clinical data on how MRS can be used to influence patient management compared to standard clinical assessment and serial MRIs. Similar considerations apply to the use of MRS in other neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, or Alzheimer's disease. MRS has also been widely investigated as a technique to identify epileptic foci, particularly in the temporal lobes. However, there are inadequate data to validate its performance compared to PET scanning or MRI imaging, or in those patients with equivocal or noncordant PET, MRI, or EEG studies. (21,22)

### Evaluation of Cerebrovascular Injury

MRS has also been investigated in patients with cerebrovascular injury. For example, infarcted areas may be associated with increased levels of lactate and decreased levels of NAA, both detectable by MRS. It has been suggested that changes in MRS may predate changes in MRI, and thus MRS could be used to evaluate stroke progression immediately after acute stroke. (23) Persistence of these abnormalities suggests impaired neurologic functions, so MRS may be used to monitor response to thrombolytic therapy, although no specific clinical studies have been reported.

### Evaluation of Fetal Lung Maturity

There is one published report of the use of MRS as a noninvasive method of determining fetal lung maturity. However, the authors acknowledge that while the technique is possible, many questions remain to be answered, e.g., how to quantify the lecithin, and how to correlate MRS of surfactant and development of neonatal respiratory distress syndrome. (24)

### Evaluation of Mitochondrial Disorders

MRS is proposed as an adjunctive diagnostic test in patients with primary mitochondrial cytopathies with CNS involvement. Although elevated lactate is associated with the presence of mitochondrial disorders, MRS does not depict this elevation in all cases. There are several published studies investigating the use of MRS as an adjunctive diagnostic tool in patients with suspected mitochondrial disorders (25-28); however, they fail to report sensitivity, specificity and positive and negative predictive values compared to existing genetic, biochemical, and pathologic tests. In addition, there are no published studies demonstrating the clinical utility of MRS in evaluating mitochondrial disorders, i.e., how test results impact patient management.

## APLICACIONES CLÍNICAS EN NEUROLOGÍA DE LA <sup>1</sup>H-ERM

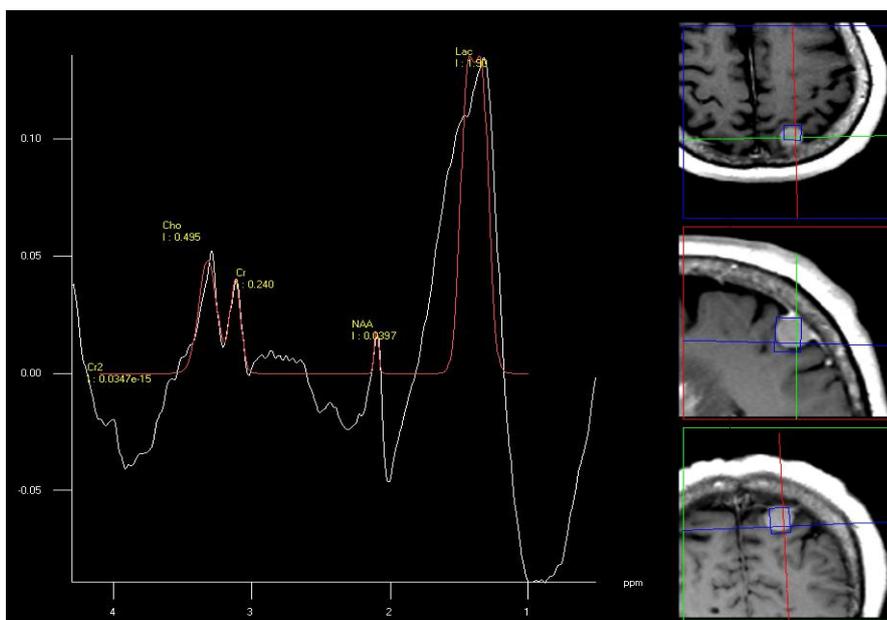
### 1.1 PATOLOGÍA TUMORAL

La ERM tiene muy buena sensibilidad para diferenciar el parénquima encefálico normal de las lesiones neoplásicas(6), sin embargo, su especificidad para distinguir el grado de malignidad histológica es menor y no ha sido evaluado en grandes series de pacientes.

En los gliomas, principalmente en los astrocitomas más agresivos, existe una elevación de la concentración de la Cho, una disminución moderada de la Cr y una disminución significativa del NAA (40-70%),(6). Este patrón no es específico y ha sido reportado en lesiones no tumorales como en la adrenoleucodistrofia, en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en la encefalomiелitis(11).

En los adultos la elevación del LA se relaciona con un alto grado de malignidad y se demuestra con frecuencia en los glioblastomas multiformes en los niños no se ha demostrado esta asociación(5). La elevación del ml se ha asociado a gliomas de bajo grado(12).

La posibilidad de localizar las zonas con mayores alteraciones bioquímicas y de mayor densidad de células tumorales ha permitido definir con mayor exactitud los límites de la infiltración tumoral, guiar biopsias estereotáxicas y resecciones tumorales selectivas. Si la biopsia se realiza en el tejido que demuestra un aumento de la Cho sobre dos desviaciones standard (DE) de los valores normales y una disminución del NAA bajo dos DE de lo normal, el análisis histopatológico demuestra tumor activo en el 100% de los casos, y si los niveles de Cho son mayores que los del NAA la biopsia es representativa del tumor en el 85% de los casos.



Paciente con diagnóstico de meningioma + glioblastoma, con disminución del NAA y la creatina.

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.10	0.04	0.17
Cr	3.12	0.24	1.00
Cho	3.32	0.49	2.06
Cr2	4.05	0.00	0.00
Lac	1.39	1.90	7.93

La ERM se ha empleado para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, predecir la respuesta al uso de tamoxifeno(15) y detectar recidivas tumorales antes de que se altere la RM(6).

La utilidad de la ERM para diferenciar metástasis (MT) de gliomas es limitada(11). En las MT, a diferencia de los gliomas de alto grado, no existe alteración del espectro en el tejido peritumoral(6,9). Los hallazgos son inespecíficos con aumento de la Cho, disminución moderada o severa del NAA y de la Cr(6).

Algunas metástasis, principalmente las de carcinomas de pulmón, presentan elevación del LA (6).

La ERM ha demostrado ser útil en el diagnóstico diferencial entre tumores quísticos y abscesos, estos últimos presentan un espectro típico con alzas de acetato (1.92ppm), succinato (2.42 ppm), alanina (1.5 ppm), LA (1.37-1.28 ppm), aminoácidos (0.8-1.1 ppm) y lípidos (0.8-1.2 ppm),(11).

En los meningiomas existe un incremento significativo (300%) de la señal de la Cho, principalmente en los recurrentes(6). El LA y la alanina pueden elevarse en algunos casos. Los meningiomas teóricamente no contienen NAA, pero en los casos atípicos o malignos se puede evidenciar su espectro debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con los astrocitomas(6).

En los quistes epidermoides, debido a su baja celularidad, se detecta la presencia única y exclusiva de LA.

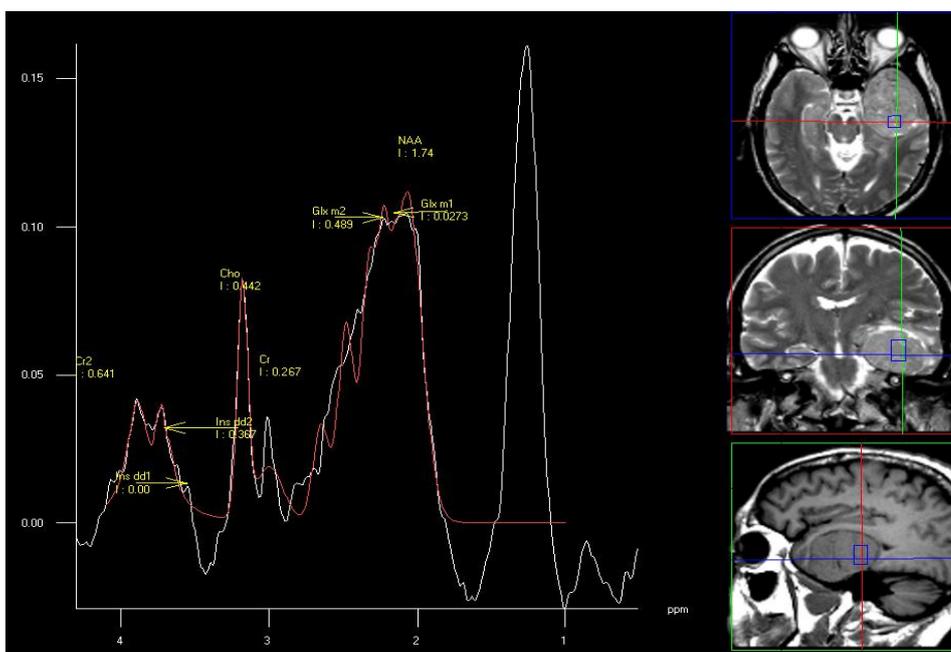
## 1.2 RADIONECROSIS Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

La espectroscopía por RM también juega un rol en la monitorización de la respuesta de los astrocitomas al tratamiento.

La radionecrosis puede ser indistinguible de tumores residuales o recurrentes por TC, RM convencional o TC por emisión de fotón simple ya que las áreas afectadas pueden presentar edema y reforzamiento con el medio de contraste.

En la radio-necrosis se detecta una elevación del LA en los pacientes que han recibido cuarenta o más Gy de radiación encefálica, aunque no se detecten alteraciones en la RM. Se ha descrito un patrón de radio-necrosis caracterizado por la disminución del NAA, de la Cho y de la Cr, y por un aumento del espectro denominado "death peak" localizado entre 0 y 2.0 ppm compuesto por ácidos grasos libres, lactato y aminoácidos.

Histológicamente el daño por radioterapia está caracterizado por el alteración del endotelio vascular que resulta en isquemia y necrosis.



Paciente con diagnóstico de meningioma que comprime el lóbulo temporal izquierdo, con aumento del pico de alanina y de Cho, con disminución del NAA.

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.07	1.74	6.51
Cr	3.00	0.27	1.00
Cho	3.18	0.44	1.66
Ins dd1	3.55	0.00	0.00
Cr2	3.89	0.64	2.40
Glx m1	2.15	0.03	0.10
Glx m2	2.23	0.49	1.83
Ins dd2	3.70	0.37	1.38

En algunos casos, la espectroscopía puede detectar la recurrencia antes que la RM convencional muestre cambios anormales. Los pacientes presentan generalmente disminución de NAA, CHO y Cr y un intenso pico entre 1.0 y 2.0 ppm. Este pico de lípidos refleja necrosis tisular y está dado por la presencia de ácidos grasos libres, lactato y amino ácidos. La elevación de lactato también denota isquemia tisular o daño mitocondrial que también puede observarse en estos pacientes.

### **1.3 TUBERCULOMAS**

Debido a la alta incidencia de tuberculosis en nuestro medio es muy importante poder hacer el diagnóstico diferencial entre un tuberculoma y un glioma de bajo grado.

En los tuberculomas se observa una disminución del NAA, sin aumento de la colina. Se observa además, de manera característica un aumento importante del pico de lípidos, esto debido probablemente a la necrosis caseosa que se produce en este tipo de lesiones.

Hemos encontrado además un aumento en el pico de glutamina, que podría estar en relación a zona irritativa o de actividad eléctrica anormal.

### **1.4 EPILEPSIA**

La epilepsia del lóbulo temporal es la forma más común de crisis epilépticas parciales y las resistente al tratamiento en aproximadamente 40% de los pacientes. Muchos de estos pacientes pueden ser ayudados con una remoción quirúrgica del foco epileptógeno, a condición de que:

- 1) Todas o la mayoría de las crisis se originen en el lóbulo temporal
- 2) Que el lóbulo temporal restante pueda compensar la función del lado extirpado.

La lateralización de las crisis se ha basado generalmente en la información clínica y electroencefalográfica, este enfoque tradicional ha sido modificado por las técnicas de neuroimagen: tanto la RM convencional como y el PET se han usado con algún éxito para la lateralización del foco epileptógeno, pero sus resultados pueden ser muy variables(6).

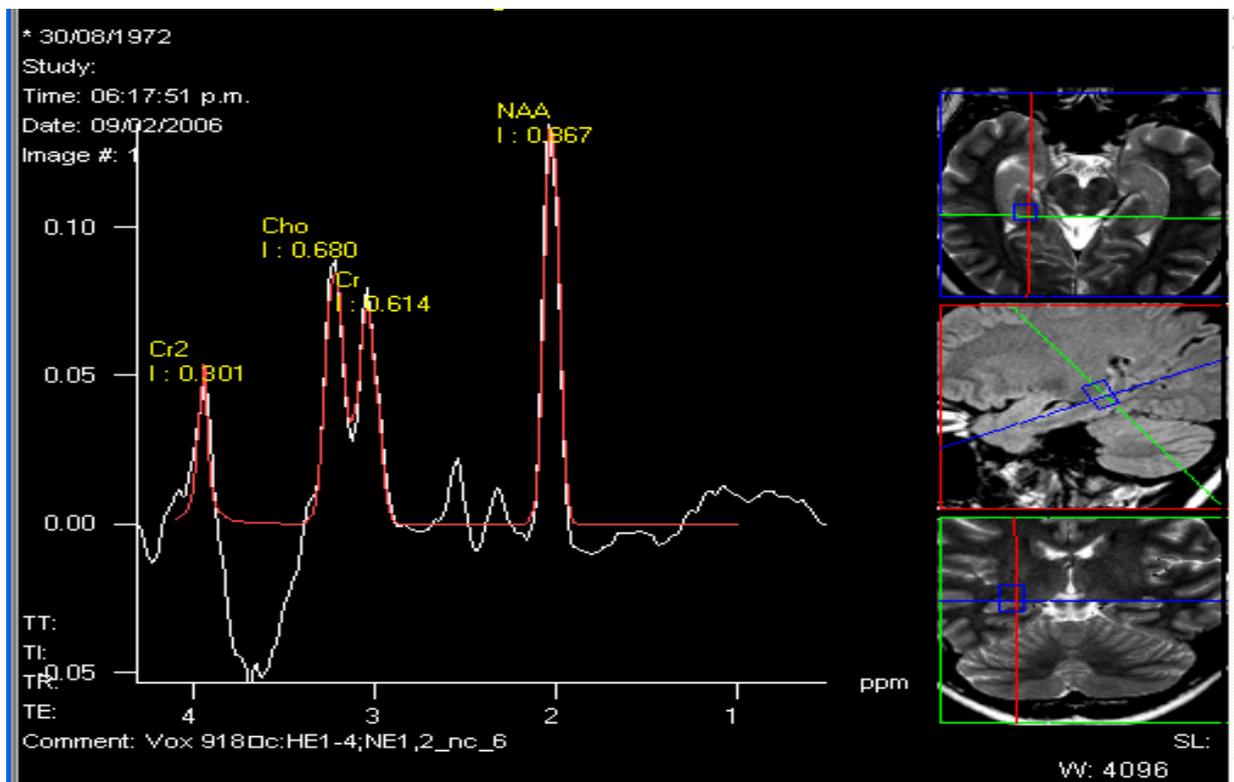
En espectroscopia la detección de una disminución de NAA en uno o ambos lóbulos temporales se compara muy ventajosamente con las técnicas descritas y es el método más sensible y específico de lateralización de epilepsia del lóbulo temporal(7).

En la epilepsia del lóbulo temporal se coloca un voxel único o en ambos hipocampos, o multivoxel incluyendo ambos hipocampos, posicionando en plano axial oblicuo a través del eje hipocámpico, se observa disminución del NAA(3,8), de la relación NAA/Cr, de la relación NAA/Cho y de la  $NAA / Cho + Cr$ , que es considerado el parámetro más útil cuando es  $<$  de 0.71 es considerado patológico, también se puede llegar a observar aumento del Cho y de la Cr y un aumento de los lípidos y el lactato hasta el séptimo día, esto es útil cuando hay lateralización dentro de las primeras 24 horas después de la crisis convulsiva.

En aquellos pacientes que no han tenido convulsiones por al menos seis meses después de una operación del lóbulo temporal anterior, la disminución

del NAA en la parte media y posterior, tiende a normalizarse. Esto debe de significar que la disminución regional interictal del N-acetilaspártato que se detecta, refleja una disfunción neuronal asociada con el estado epiléptico, en lugar de una pérdida neuronal irreversible, asociada con esclerosis del hipocampo(7).

Otro hallazgo a mencionar es la presencia de glutamina, que se encuentra mucho más elevada en el lado afectado y ayuda también en la detección del foco epiléptico(8).



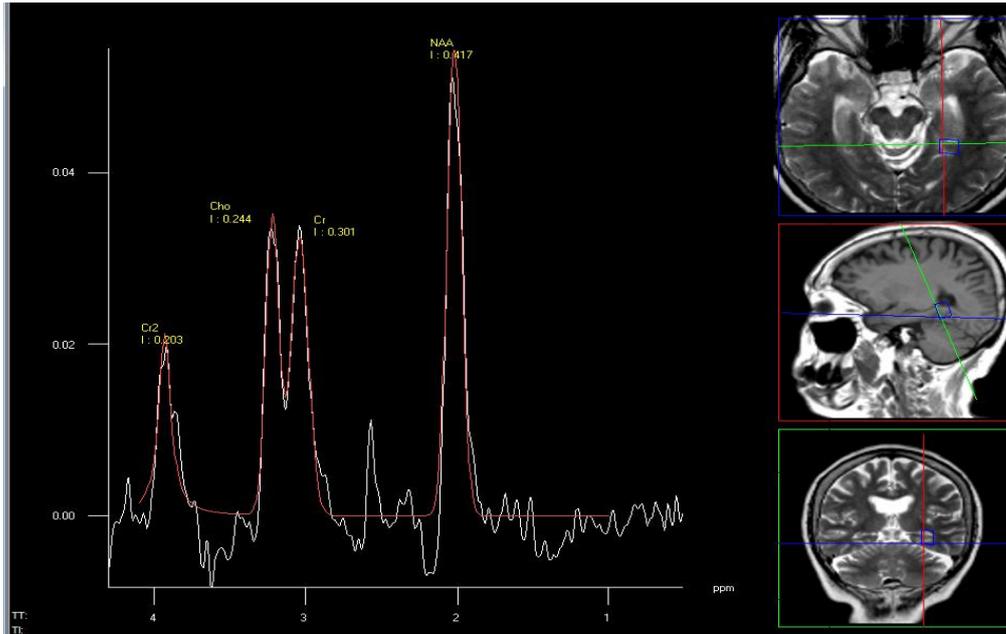
Paciente femenino con crisis del lóbulo temporal.

## Registro ictal

Durante una crisis convulsiva se incrementa el LA en el lóbulo epileptógeno y permanece elevado por algunas horas, sin embargo, esta alteración puede mantenerse por meses reflejando un daño estructural y no sólo una alteración transitoria del balance energético.

En los casos de status epilepticus existe inicialmente edema del hipocampo, que en el seguimiento por RM puede resolverse o determinar la esclerosis del hipocampo (EH),(8). El estudio de ERM en la etapa de edema inicial muestra niveles normales de NAA, Cho y Cr, con aumento del LA, lo que sugiere que la isquemia puede preceder y predisponer la EH(6,7).

En el período postictal el estudio con TE cortos permite detectar un aumento transitorio de la señal de inositol (astrogliosis reactiva al daño neuronal) y de glutamato/glutamina.



**Paciente femenino con epilepsia diagnóstico Esclerosis temporal mesial de predominio izquierdo.**

### **Registro interictal**

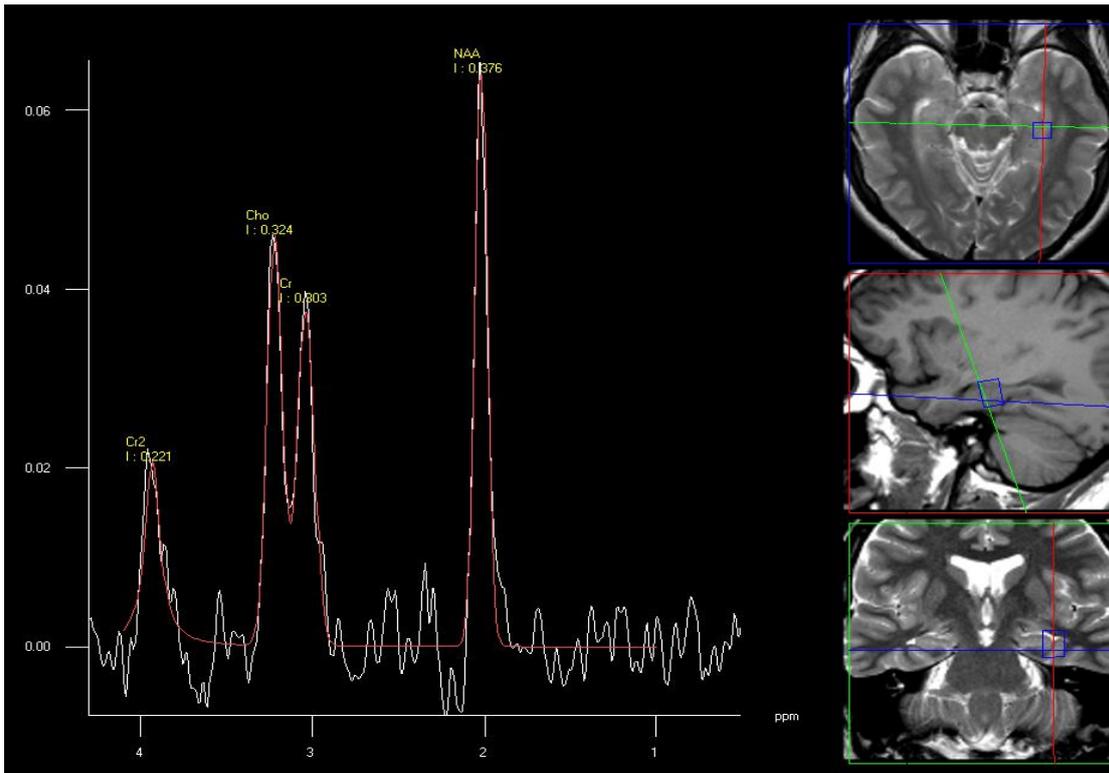
En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) la EH se identifica patológicamente en el 65% de los pacientes, la RM revela alteraciones de señal correspondiente a gliosis en el 70% de estos casos(6). La ERM lateraliza correctamente la ELT en más del 90% de los pacientes(10). En pacientes normales los espectros de ambos hipocampos son simétricos(7) y en los casos de EH existe, en el lado afectado, una disminución del NAA de entre un 15 y 31%,(10), disminución de la relación NAA/Cho, normalidad o elevación de la relación Cho/Cr y ocasionalmente elevación del LA(6).

Alteraciones bilaterales se han reportado en 20-40%(8) de los casos lo que concuerda con los hallazgos de autopsia de pacientes con ELT(7).

Los pacientes que no presentan convulsiones hasta por 6 meses después de la cirugía de la epilepsia muestran normalización del NAA, lo que puede revelar que los cambios interictales son por disfunción neuronal asociada a la epilepsia más que por daño neuronal irreversible(3,8).

La sensibilidad de la ERM en epilepsia extra temporal es limitada. La existencia de patología dual, es decir, focos epileptogénicos temporales y extratemporales, constituye un 20-30% de las series quirúrgicas de ELT.

Debido a ésto se ha sugerido el estudio metabólico de hipocampo en todo paciente que va ser sometido a cirugía de la epilepsia(7,8).



Paciente masculino con crisis convulsivas disminución del NAA en el hipocampo izquierdo

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.02	0.38	1.24
Cr	3.04	0.30	1.00
Cho	3.22	0.32	1.07
Cr2	3.93	0.22	0.73

## 1.5 ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

Las alteraciones de la EM en la ERM ocurren meses antes de que las nuevas lesiones sean detectadas por las secuencias de RM T2 o T1 con gadolinio(3). Las zonas de sustancia blanca aparentemente normales en la RM muestran incremento de la Cho y de los lípidos (producto de la degradación de la mielina) y disminución del NAA(3,18).

Las lesiones corticales, identificadas principalmente en estudios patológicos, se caracterizan por un aumento de la señal de los lípidos sin alteración del NAA(3).

La espectroscopia muestra que el NAA está reducido en las lesiones agudas, esta reducción muestra una recuperación parcial a través del tiempo. Tanto la disminución como la recuperación del NAA tienen una estrecha correlación con las alteraciones neurológicas observadas en pacientes con esclerosis múltiple (EM). Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la disfunción axonal está asociada con la disfunción neurológica y su subsiguiente recuperación en la fase aguda de la EM. En la fase aguda también se observa un gran incremento de la Colina debido en gran parte a un movimiento de fosfolípidos de la membrana celular. También puede observarse un moderado incremento del lactato, probablemente como resultado de la presencia de un infiltrado inflamatorio y de su efecto en la vasculatura local(18).

Es posible también observar un cierto aumento del mioinositol y de los lípidos. Datos preliminares sugieren que este aumento de los lípidos detectado por espectroscopia puede ocurrir antes que el desarrollo de las lesiones hiperintensas en T2.

Las lesiones activas de la EM, caracterizadas por captar contraste en la RM con gadolinio, presentan disminución del NAA e incremento de la Cho, de los lípidos, del ml, del LA y del glutamato. Se ha descrito que la elevación del LA puede permanecer por semanas y la de la relación Cho/Cr por años.

La alteración del NAA tiene relación con el grado de discapacidad y su normalización se asocia a la recuperación clínica. La disminución del NAA es parcialmente reversible pero puede permanecer alterado en el centro de las lesiones crónicas(3).

Las lesiones crónicas de la EM, que no captan contraste en la RM y son visibles en T2, representan estados más avanzados de la desmielinización.

Las lesiones que quedan como secuela hipointensas en T1, conocidas como agujeros negros, muestran disminución del NAA como indicador de pérdida axonal irreversible e incremento del ml como indicador de gliosis.

Los pacientes con EM primariamente progresiva presentan un incremento desproporcionado de la Cr al compararlos con los pacientes con EM de la forma recaída remisión.

En los pacientes con una EM de larga data el NAA está severamente disminuido en las placas de desmielinización y en la sustancia blanca aparentemente normal en la RM(20).

## 1.6 INFARTO (EVC)

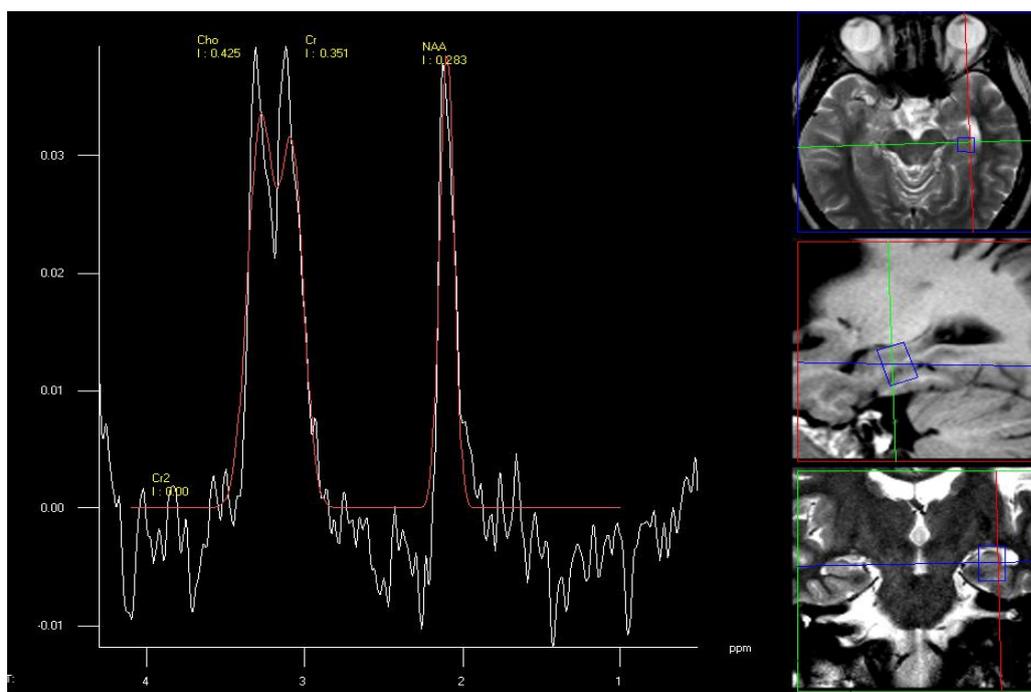
La ERM en los estados isquémicos y en el infarto es de gran ayuda, para poder hacer un diagnóstico temprano, para conocer la severidad de un infarto agudo y pronóstico, para saber los beneficios del tratamiento, para ayudar a hacer un diagnóstico diferencial y para identificar la penumbra.

Existe correlación indirecta entre la discapacidad del paciente y la medición periventricular de NAA/Cr infarto cerebral.

Aunque el cerebro puede metabolizar glucosa en forma anaeróbica por breves periodos de tiempo, esto lo hace a expensas de acumular lactato. Este lactato o la acidosis que se asocia al mismo pueden exacerbar el daño neuronal, el aumento del lactato es el hallazgo más sensible y temprano. El NAA puede utilizarse para evaluar la extensión del daño neuronal, tanto de manera inmediata como en los estadios posteriores que siguen al evento isquémico agudo(3).

En el infarto se observa una disminución NAA y de la relación NAA/Cr, sin aumento de la colina, se observa además un pico de lactato bastante elevado debido a que la falta de oxigenación en los tejidos, producida por la isquemia hace que se utilice la glicólisis anaeróbica para el metabolismo de la glucosa, con la consiguiente acumulación de lactato. Se produce además necrosis que también origina un aumento de este metabolito(22).

Durante la isquemia encefálica aguda el metabolismo anaeróbico de la glucosa determina la producción y acumulación de LA. El patrón espectral en la ERM de la isquemia aguda se caracteriza por el aumento inmediato del LA y por la disminución en horas a días (<10) de la intensidad de la punta del NAA que refleja la extensión del daño y se relaciona con el grado de recuperación funcional.



Paciente con atrofia frontotemporal izquierda, cavidad quística que involucra la unión corticosubcortical de probable origen vascular o traumático. Disminución del NAA izquierdo probablemente por proceso atrófico.

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.10	0.28	0.67
Cr	3.08	0.35	0.83
Cho	3.28	0.42	1.00
Cr2	3.83	0.00	0.00

La disminución de la relación NAA/Cho se relaciona con infartos de mayor volumen y con un mal pronóstico neurológico al día 1 y 30. La relación LA/Cho(6) medida en el centro del infarto, determinado por la secuencia de difusión (DWI) de la RM, se correlaciona con el tamaño final del infarto.

En el infarto subagudo y crónico hay una tendencia a la normalidad del lactato, se puede encontrar un pico de lípidos. En estado de penumbra los hallazgos por resonancia magnética pueden no aportar mayores datos, sin embargo con la ERM encontramos aumento del lactato con NAA normal.

Algunos fenómenos degenerativos relacionados a la edad (leucoaraiosis) se evidencian como lesiones hiperintensas en el T2 de la RM y se encuentran en 30% de los pacientes mayores de 60 años, el diagnóstico diferencial con infartos es trascendente. En la ERM los cambios relacionados a la edad muestran solamente elevación de la Cho.

En los casos de asfixia perinatal la elevación del LA y su persistencia en el tiempo se relaciona con un mal pronóstico funcional.

En los niños sometidos a abuso físico el daño encefálico se produce por efecto directo del trauma y por daño hipóxico isquémico secundario. En el síndrome de "shake baby" la elevación del LA y de los lípidos, entre los días 5 y 12 después de la lesión, se asocian a un mal pronóstico neurológico(5).

## 1.7 ENFERMEDADES METABÓLICAS

La sensibilidad de la ERM para detectar metabolitos anormales en enfermedades metabólicas está limitada por la escasa concentración de neurotransmisores, enzimas y proteínas estructurales responsables de los trastornos metabólicos en relación al agua(24), sin embargo, puede detectar cambios patológicos secundarios como desmielinización, pérdida neuronal y gliosis(3).

En la encefalopatía hepática existe un aumento de la glutamina y reducción de la Cho y del ml (precursor del ácido glucorónico que es un detoxificador). La

ERM puede diagnosticar la encefalopatía hepática subclínica con una sensibilidad al menos similar a la de las pruebas neuropsicológicas(24).

Algunos patrones específicos que se han descrito son los siguientes: elevación del NAA en la enfermedad de Canavan, elevación de la fenilalanina en la fenilcetonuria, elevación de los lípidos en la enfermedad de Niemann Pick tipo C, elevación de la glicina en la hiperglicinemia no cetósica, disminución de la Cr en el déficit de la guanidino acetato metiltransferasa y elevación del LA en desórdenes mitocondriales como en la enfermedad de Kearns-Sayre, MELAS y en el déficit de la piruvato deshidrogenasa(3,6).

La ERM se ha empleado para determinar el perfil evolutivo y la respuesta al tratamiento de ciertas enfermedades como la fenilcetonuria y la hiperglicemia(9).

### **1.8 COMPLEJO DE DEMENCIA ASOCIADO AL VIH-1**

En los desórdenes neurocognitivos asociados a la infección por VIH-1 conocidos como complejo de demencia asociado al VIH-1, la ERM presenta alteraciones antes de que las anomalías neurológicas sean detectadas por el examen clínico o por la RM(3,6).

El patrón espectral en estados iniciales se caracteriza por un aumento de la Cho y del ml en la sustancia blanca frontal y normalidad del NAA(25).

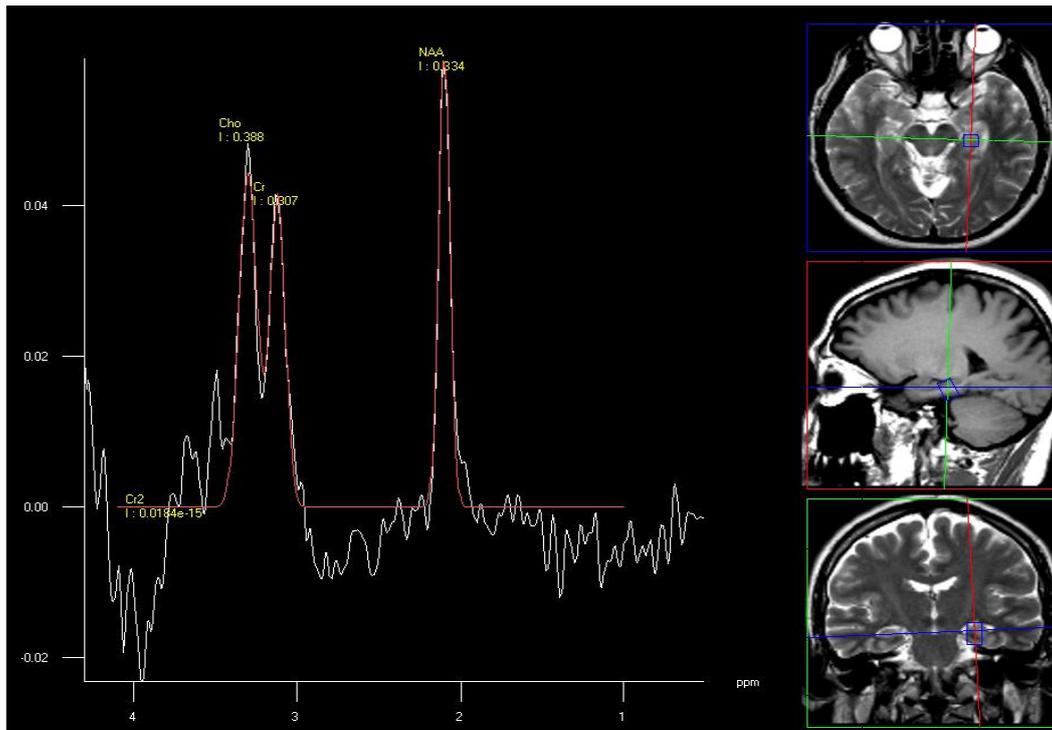
En los estados de demencia avanzada existe disminución del NAA en la sustancia blanca y gris de las regiones frontales y en los ganglios basales(25). El empleo de terapia antiretroviral (HAART) puede revertir inicialmente el aumento del ml y posteriormente la disminución del NAA, de esta forma, la ERM se puede emplear como un indicador de la eficacia de la HAART(26).

En los estados avanzados de la enfermedad (CD4<100) se pueden reconocer patologías específicas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el linfoma primario del SNC y cuadros infecciosos como la toxoplasmosis cerebral, cada uno de ellos presentan alteraciones características aunque no patognomónicas en la ERM.

### **1.9 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

La tomografía computarizada y la resonancia magnética han tenido una contribución muy pequeña en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer como métodos directos de diagnóstico. Con algunas mediciones específicas del lóbulo temporal, sin embargo, se ha logrado mejorar la sensibilidad y la especificidad de estos métodos, pero solamente cuando la enfermedad ya se encuentra muy avanzada(2).

La espectroscopia se muestra muy promisoría en definir demencia (por la reducción de NAA y NAA/Cr). Sin embargo, este hallazgo es común en varios tipos de demencia, el aumento en el mioinositol (ml) y de la relación ml/cr distingue a la enfermedad de Alzheimer del envejecimiento y de otras causas de demencia(27).



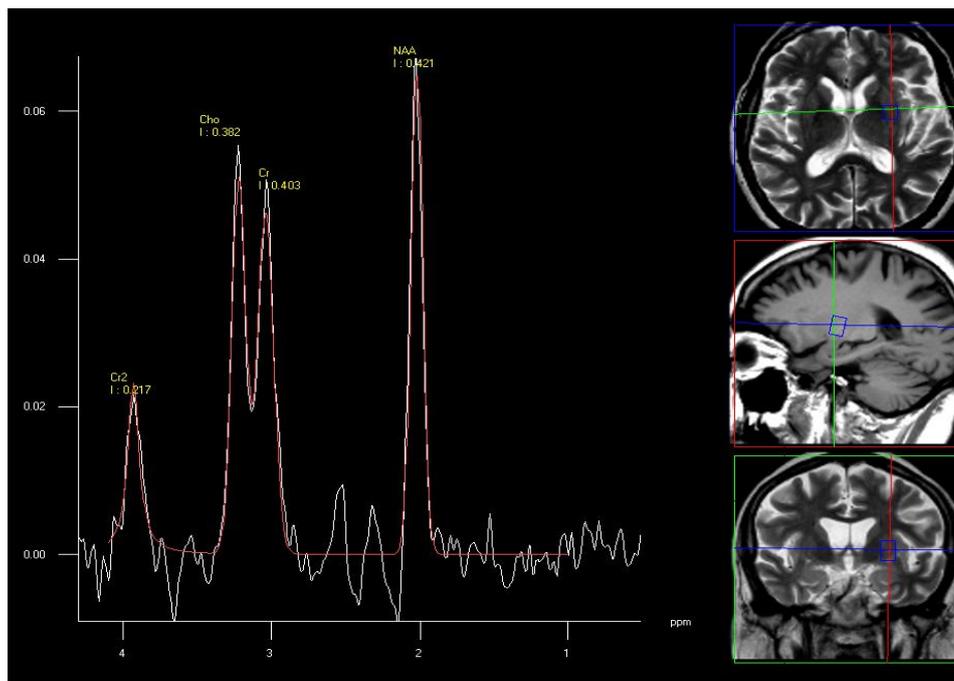
Paciente con diagnóstico de demencia , nótese la localización en la región temporal izquierda.

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.10	0.33	1.09
Cr	3.12	0.31	1.00
Cho	3.30	0.39	1.26
Cr2	3.80	0.00	0.00

La demencia que se produce en el síndrome de Down que es patogénicamente similar a la del Alzheimer, es una de las principales causas genéticas de retraso mental y un riesgo significativo de desarrollo de EA, generalmente un paciente con síndrome de Down desarrolla EA a los 40 años de edad, también está marcada por un incremento de la relación ml/ cr, por lo tanto es posible eliminar el diagnóstico de demencia por envejecimiento en el caso del Alzheimer y hacer un diagnóstico temprano de demencia.

La ERM se ha empleado, como técnica complementaria, para diferenciar el envejecimiento normal y las alteraciones relacionadas con la edad de la EA(2).

El voxel se coloca en la region del giro posterior del cíngulo, con Tiempo de eco corto de 30 seg.



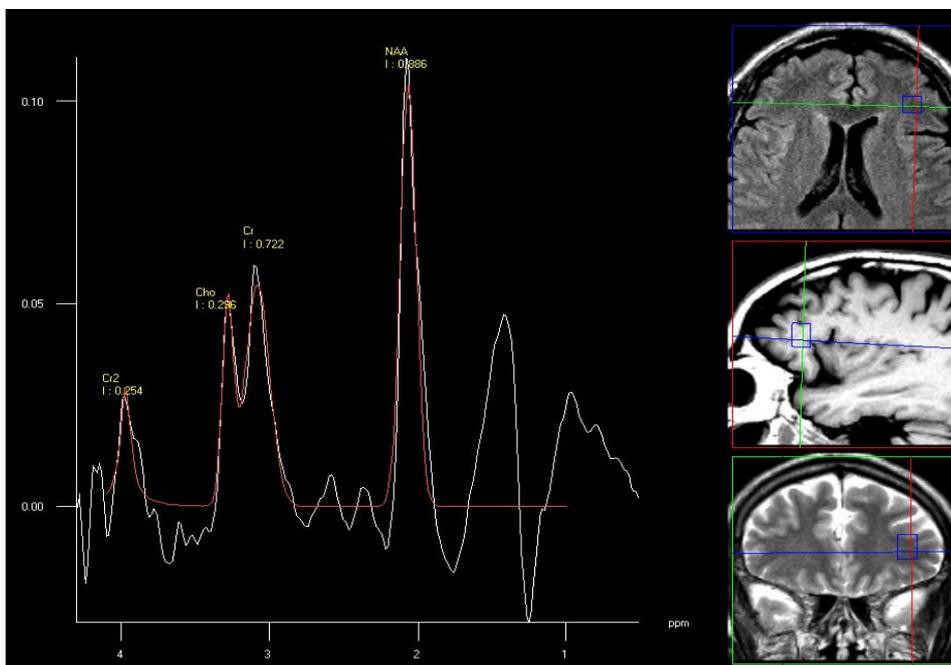
Paciente con depresión y trastornos de ansiedad se observa disminución del Naa en ganglios basales con atrofia parietotemporal bilateral.

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.02	0.42	1.04
Cr	3.04	0.40	1.00
Cho	3.22	0.38	0.95
Cr2	3.93	0.22	0.54

Los hallazgos bioquímicos en la EA son secuenciales y se caracterizan por el aumento precoz de aproximadamente un 20% del ml en la sustancia gris, aumento de la relación ml/cr (>0.70), presentándose como la anomalía temprana y más importante para el diagnóstico y la disminución más tardía del NAA en regiones mediales de ambos lóbulos temporales, es decir, en el hipocampo y en el parahipocampo(2, 27, 29) y también se ven alteraciones en el giro posterior del cíngulo.

La disminución de la Cho se ha descrito en algunos estudios. Un estudio reciente describe alteraciones espectroscópicas en otras áreas del encéfalo como la región lateral del lóbulo temporal y parietal. El aumento del ml refleja gliosis astrocítica e interrupción de la conversión de ml a inositol trifosfato presente en la membrana lipídica.

Cualquier paciente con alteraciones de la memoria, pseudodemencia, trastornos cognoscitivos progresivos, hiperactividad, confusión mental deben someterse a ERM para complementar el diagnóstico. Un estudio normal de tomografía, de resonancia magnética, PET o SPECT no contraindican la realización de ERM, ya que la espectroscopia puede detectar una enfermedad de Alzheimer en una etapa en la que la Resonancia magnética es normal.



Paciente con desorden bipolar con aumento en la concentración de lípidos, con aumento del pico de glucosa y trastornos afectivos.

Metabolito	Pos./ppm	Integral	Relación
NAA	2.06	0.89	1.23
Cr	3.08	0.72	1.00
Cho	3.28	0.30	0.41
Cr2	3.97	0.25	0.35

Si la ERM en el cíngulo posterior es normal, se debe hacer el diagnóstico diferencial con depresión.

Si el ml/cr > 0.70, pero la relación NAA/cr es normal se debe sospechar alguna alteración como diabetes, síndrome urémico e hipernatremia.

Si hay elevación en la relación NAA/cr pero el ml/cr es normal o bajo se debe considerar otro tipo de demencia.

## 1.10 ENFERMEDADES EXTRAPIRAMIDALES

En enfermedades extrapiramidales como la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica y la degeneración corticobasal se ha descrito que las relaciones de NAA/Cho y de NAA/Cr están disminuidas en los ganglios basales y en otras regiones encefálicas.

En la enfermedad de Parkinson no se han descrito alteraciones en los ganglios basales de los metabolitos detectados por la ERM.

Una de las principales aplicaciones de la ERM es para hacer el diagnóstico diferencial del Síndrome de Parkinson de la Enfermedad de Parkinson ya que el síndrome cursa con atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y con degeneración corticobasal.

El síndrome de Parkinson puede ser similar a la enfermedad en sus estadios iniciales.

Los hallazgos por resonancia magnética de la atrofia multisistémica son: el putamen se observa hipointenso en el T2, hay atrofia cerebelosa, existe atrofia del puente y se puede observar hiperintenso en el T2.

Para la evaluación de la sustancia nigra y por sus limitaciones técnicas el análisis espectroscópico se lleva a cabo en el cuerpo estriado, en donde la sustancia nigra emite proyecciones aferentes.

Algunos autores como Ellis y cols., observaron disminución de la relación NAA/Cho en el putamen en los pacientes con Enfermedad de Parkinson, sin embargo no es algo comprobado.

En la Enfermedad de Parkinson se coloca el voxel en la unión cortico subcortical temporoparietal y se compara con la corteza occipital, a veces se puede observar disminución del NAA y de la relación NAA/Cr.

## CONCLUSIONES

La espectroscopía con RM es una técnica relativamente nueva con utilidad clínica comprobada en la diferenciación entre tumores y radionecrosis o lesiones no neoplásicas (p. ej. infecciosas) que no ha mostrado un desarrollo uniforme debido a la escasa disponibilidad de software en los equipos en uso en la actualidad y a la falta de experiencia en la interpretación de los gráficos e interpretar.

Lejos de constituirse en una especie de biopsia no invasiva permite un acercamiento muy sensible al diagnóstico y es un complemento de utilidad en los estudios de resonancia convencional.

También es útil en la valoración anatómica o estructural de las patologías que afectan al SNC el estudio de imágenes por RM ocupa un lugar destacado. El empleo de nuevas técnicas de imágenes no invasivas como la ERM ha permitido evidenciar disfunciones metabólicas encefálicas, incluso antes de que se manifiesten con alteraciones de las imágenes anatómicas como por ejemplo en la EM, epilepsia y demencia.

En otras patologías como la demencia asociada al VIH y en enfermedades metabólicas, permite verificar la eficacia del tratamiento. En la EM y en los infartos encefálicos las alteraciones de la ERM se relacionan con el pronóstico funcional.

Las aplicaciones clínicas de la ERM están en constante evolución con el desarrollo de nuevos softwares y hardwares que mejorarán la especificidad de los hallazgos de la ERM, sin embargo, es prudente esperar su validación a través de estudios metodológicamente adecuado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rudkin T, Arnold D. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch of Neurol.* 1999;56(88):919-26.
2. Perez-Gomez M, Junque C, Mercader JM et al. Aplicaciones de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral. *Rev Neurol.* 2000;30(2):155-60.
3. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 2001; 12(6): 435-52.
4. Castillo M, Kwok L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. *AJNR.* 1996; 17:1-15.
5. García- Segura JM, Izal E, Viaño J. Aplicaciones de la espectroscopía por resonancia en el estudio de la epilepsia. *Rev Neurol Clin.* 2000;1:303-25.
6. Kuzniecky R. Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy: <sup>31</sup>P and <sup>1</sup>H Spectroscopy. In: American Academy of Neurology. Syllabi on CD ROM. 2000.
7. Capdeviala-Cirera A, Baquero M, Pujol J. ¿Hacia donde vamos con la neuroimagen?. *Rev Neurol.* 2000; 31(8): 789-96.
8. Castillo M, Smith K, Kwok L. Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal lobe seizures. *AJNR.* 2001; 22: 152-7.
9. Leclerc X, Huismant, Sorensen G. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Cur Op Oncol.* 2002; 14(3):292-8.
10. Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of Myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1645-9
11. Croteau D, scarpace L, Hearshen D, et al. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery.* 2001;49(4): 823-9.
12. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopy imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resections specimens. *AJNR.* 2001;22:604-12.
13. Preul MC, Caramanos Z, Villemure JG, et al. Using proton magnetic resonance spectroscopic imaging to predict in vivo the response of recurrent malignant gliomas to tamoxifen chemotherapy. *Neurosurgery.* 2000; 46(29): 306-318.
14. Ng T, Comair Y, et al. Temporal lobe epilepsy; presurgical localisation with proton chemical shift imaging. *Radiology.* 1994; 193: 465-71.
15. Serles W, Li LM, Antel SB, et al. Time course of postoperative recovery of N acetyl aspartate in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42 (2): 190-7.
16. Wolinsky J, Narayana P. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased brain. *Curr Op Neurol.* 2002;13(3): 247-51.
17. Matthews P, Arnold D. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis: new insights linking pathology to clinical evolution. *Cur Op Neurol.* 2001;14:279-87.
18. Mainero C, De Stefano N, Iannucci G, et al. Correlates of MS disability assessed in vivo using aggregates of MR quantities. *Neurology.* 2001;56 (10): 1331-4.
19. Parsons M, Barber P, Yang Q, et al. Combined <sup>1</sup>H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome. *Neurology.* 2000;55(4): 498-506.
20. Moore GJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Radiol.* 1998; 28: 805-814.

21. Jenkins B, Kraft E. Magnetic resonance spectroscopy in toxic encephalopathy and neurodegeneration. *Curr Op Neurol*.1999;12(6): 753-60.
22. Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, et al. Cerebral Metabolite Abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 Cognitive Motor Complex. *Neurology*. 1999;52(1):100-8.
23. Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, et al. Highly active antiretroviral therapy reverse brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology*.1999;53(4):782-9.
24. Chantal S, Labelle M, Bouchard R, et al. Correlation of regional proton magnetic resonance spectroscopic metabolic changes with cognitives deficits in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 20002; 59:955-62.
25. Malhi G, Valenzuela M, Wen W, et al. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2002;36:31-43.
26. Block W, Jessen F, Traber F, et al. Regional N-acetylaspartate reduction in the hippocampus detected with fast proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002; 59:828-34.
27. Brandau, Lara A., *MR Spectroscopy of the Brain*, Lippincott William and Wilkins, Printed in Philadelphia, USA, 190 pp.