



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESONANCIA MAGNÉTICA CON ESPECTROSCOPIA DE
PROTONES COMO APOYO DIAGNÓSTICO EN
INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA LA

DRA. MARIA GUADALUPE BAUTISTA VICTORIA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN

PEDIATRÍA

TUTOR DE TESIS:

DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2015



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.

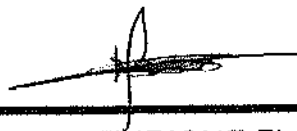
**RESONANCIA MAGNÉTICA CON ESPECTROSCOPIA DE
PROTONES COMO APOYO DIAGNÓSTICO EN INFECCIONES DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**



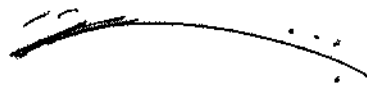
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS YARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía y acompañante a lo largo de este trayecto, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias, amistades y felicidad.

A mi familia, fuente de apoyo constante en toda mi vida y compartir conmigo buenos y malos momentos.

A mi madre, por su apoyo incondicional, por estar conmigo en el día a día pese a las distancias, por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida, por su amor, comprensión y sacrificios, por forjar mi carácter. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida.

A mi hermano, por quererme por sobre todas las cosas y compartir conmigo grandes momentos de mi vida.

A Alex, por ser una parte muy importante en mi vida, por haberme apoyado en todo momento y motivarme a seguir adelante; sobre todo por su paciencia y amor incondicional.

A Jorge, por ser un excelente amigo, por haberme tenido la paciencia necesaria, por el apoyo recibido en todo momento y hacer de su familia una familia para mí; por que más que un amigo ahora es como un hermano.

AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes, gracias por confiar y creer en mí.

Dr. Oscar Vázquez Tsuji, por su paciencia, tiempo y conocimientos para realizar este proyecto.

Al Instituto Nacional de Pediatría, por abrirme sus puertas al conocimiento, experiencia, y permitirme formar parte de esta gran familia

ÍNDICE

Introducción	1
Absceso cerebral	2
Tuberculomas	3
Abscesos tuberculosos	3
Criptococosis	4
Mucormicosis	4
Granuloma aspergilar	4
Toxoplasmosis	4
Neurocisticercosis	5
Quiste hidático	5
Panencefalitis esclerosante subaguda	5
Encefalitis herpética	5
Infección por virus Epstein-Barr	6
Neoplasias	6
Bibliografía	8

Introducción

La espectroscopía de protones por resonancia magnética (EPRM) es un método de gabinete no invasivo, que permite realizar determinaciones de varios metabolitos cerebrales¹⁻². La EPRM es una herramienta que nos permite obtener información en un escáner clínico de rutina en un tiempo corto.²

A diferencia de la resonancia magnética convencional (RM), la EPRM nos proporciona los espectros resultantes de eventos fisiológicos y químicos que pueden ser correlacionados con la información anatómica de la RM.¹

La EPRM puede ser de gran ayuda para distinguir entre lesiones de tipo infeccioso de las no infecciosas^{1,2}, además de que puede proporcionarnos información acerca del tipo de agente causal involucrado e incluso, orientarnos antes de la confirmación etiológica mediante el cultivo, biopsia, determinación de antígeno mediante anticuerpos monoclonales o reacción de polimerasa en cadena, para poder iniciar tratamiento temprano³.

La EPRM puede ser de crucial importancia en aquellos pacientes que no puedan ser puncionados para la obtención del líquido cefalorraquídeo, en aquellos en los que la biopsia no pueda ser realizada o cuando no se disponga de pruebas de confirmación diagnóstica molecular como la detección de antígeno o reacción de polimerasa en cadena para la realización de la confirmación diagnóstica³.

La RM se fundamenta en la capacidad de detectar la intensidad de señal de los protones o núcleos de hidrógeno del agua y grasa de los tejidos¹, mientras que la EPRM; detecta la intensidad de señal de los protones de varios compuestos bioquímicos resultantes del metabolismo cerebral, cuya concentración es diez mil veces menor que la de los del agua, por lo que pasan desapercibidos en la RM convencional¹. La decisión de realizar la EPRM dependerá de la orientación clínica en base a los resultados obtenidos en la RM convencional².

La distinción entre los diferentes metabolitos se realiza en base al desplazamiento químico o por las pequeñas diferencias de frecuencia que presentan entre sí los distintos núcleos durante su rotación alrededor de su campo magnético; estas diferencias son del orden de millonésimas de Hertzios ¹.

Hoy en día, aún no se han logrado estandarizar los rangos para la cuantificación de niveles metabólicos en términos absolutos, partiendo de la intensidad de señal. Ante esto, la cuantificación se realiza en base a la obtención de cocientes metabólicos; que se basan en el cálculo del área bajo el pico de un espectro o bien a los cocientes obtenidos de varios picos del espectro. Para este efecto, se toma como valor de referencia la concentración de creatina¹.

Mediante el estudio de EPRM, se podrán detectar una serie de metabolitos que deberán ser reconocidos por el especialista en enfermedades infecciosas, para poder realizar una interpretación lógica de los resultados obtenidos en el estudio y realizar el escrutinio entre enfermedades infecciosas y no infecciosas.

Absceso cerebral.

En los abscesos causados por aerobios verdaderos como *Nocardia asteroides* o *Pseudomonas aeruginosa* se observan picos de aminoácidos citosólicos como lactato, alanina, glicina y lípidos^{1,2}. El espectro de los abscesos puros, causados por anaerobios como *Bacteroides fragilis* o *Peptoestreptococcus* mostrará además de lo ya mencionado picos de acetato con o sin succinato³. Cuando se encuentran presentes al mismo tiempo picos de acetato y succinato sugieren la presencia de anaerobios facultativos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus intermedius*².

El acetato y succinato, son productos resultantes de la fermentación hidroláctica y homoláctica, que solo se encuentran en los abscesos piógenos⁴. De esta manera mediante diferentes vías de fermentación, *Clostridium sp.*, y *Propiobacterium*

producen acetato, *Streptococcus* sp., produce lactato y mediante fermentación ácido-mixta, bacterias como *Escherichia* sp., *Salmonella* y *Shigella* producen acetato, succinato, lactato, formato y etanol. Debido a lo anterior, la presencia selectiva de acetato pudiera ser de utilidad para sospechar la presencia de abscesos por anaerobios¹. La espectroscopía es incapaz de diferenciar entre una infección anaeróbica y la infección mixta. La presencia de picos de aminoácidos citosólicos como la valina, leucina e isoleucina, son el resultado final de la hidrólisis generada por las enzimas de los neutrófilos presentes en el absceso^{5,6}. También se podrá encontrar la presencia inespecífica de un pico de lípidos dependiente de la destrucción de membranas y a la presencia de necrosis¹.

Ante la sospecha de un absceso cerebral, para realizar la orientación diagnóstica, se deberán tomar en cuenta una serie de factores como: edad, estado inmunológico del paciente, factores de riesgo, tiempo de evolución, uso de antimicrobianos previos, etapa radiológica (cerebritis temprana, cerebritis tardía, fase capsular temprana, fase capsular tardía)³, hallazgos en la TAC o RM (localización, morfología lesional en T1, T2 y T2 contrastada), hallazgos en la espectrofotometría de protones e imágenes ponderadas en difusión^{2,3,4}.

Tuberculomas . Los tuberculomas presentan de manera característica, solamente la presencia de picos de lípidos que desde el punto de vista químico, se corresponde con los radicales terminales metilo y metileno de cadenas grasas acílicas y fosfoserina¹. En los tuberculomas la huella bioquímica de *Mycobacterium tuberculosis* está constituida por glicolípidos fenólicos. Además del pico de lípidos se presenta un pico prominente de colina que puede producir dificultades para diferenciar los tuberculomas de neoplasias².

Abscesos tuberculosos, en estos casos se han observado picos altos de lípidos y ácido láctico^{2,6}. Los picos de lípidos se explican debido a que el 60% del peso seco de las micobacterias está constituido por lípidos y a la presencia de necrosis con destrucción de membranas celulares ricas en lípidos¹.

En los abscesos tuberculosos no se presentan picos de aminoácidos, succinato o acetato, lo anterior puede ayudar a diferenciarlo de los abscesos piógenos⁶.

El mapa espectral de los procesos producidos por micobacterias puede ser idéntico al de los tumores quísticos, ya que ambos revelan picos de lípidos y lactato⁵, en estos casos el diagnóstico diferencial puede requerir de imágenes de resonancia ponderadas en difusión^{4,7}.

Criptococosis. La infección puede extenderse a través de los espacios perivasculares, formando grandes colecciones, denominadas quistes gelatinosos⁵. Estos se localizan con mayor frecuencia en la fosa media, ganglios basales⁴ y mesencéfalo⁵. La criptococosis también puede manifestarse con la presencia de lesiones masivas del parénquima, llamados nódulos parenquimatosos o criptococomas⁵. En los abscesos de etiología micóticos, si bien los aminoácidos citosólicos no son diferentes a los observados en los abscesos piógenos, la presencia de azúcares del tipo de la trehalosa es característica para los quistes gelatinosos por *Cryptococcus neoformans*, y representa el polisacárido capsular del hongo⁴.

Mucormicosis. En estos casos se ha documentado la presencia de picos de lactato, alanina, acetato, succinato y lípidos en presencia de colina, N-acetil aspartato y creatina².

Granuloma aspergilar. En estos casos se puede encontrar colina, lactato, descenso en los niveles de creatina, lactato y N-acetil aspartato. Este patrón es inespecífico para granuloma aspergilar, por lo que no es de gran ayuda para diferenciarlo de masas neoplásicas².

Toxoplasmosis. Otro reto diagnóstico, es discriminar entre toxoplasmosis y el linfoma en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana¹.

En la EPRM, el linfoma presenta niveles elevados de colina; en la toxoplasmosis muestra elevación de los lípidos y lactato, pero estos son inespecíficos y se pueden encontrar en la parte necrótica del linfoma¹. Una disminución moderada

del N-acetil-aspartato y un aumento moderado de colina en presencia de picos de lípidos y lactato pueden ser observados en pacientes con toxoplasmosis².

Neuroistocercosis. Se pueden observar picos de aminoácidos citosólicos como valina, leucina e isoleucina, lactato, acetato, succinato, N-acetil aspartato, colina y creatina, dependiendo de la fase en que se encuentre el cisticerco².

Quiste hidátidico. En esta entidad se observan picos de lactato, alanina, acetato, succinato y picos de glicina⁷.

Panencefalitis esclerosante subaguda. Se observa disminución marcada de los niveles de N-acetil-aspartato e incremento moderado del mio-inositol, colina y lactato, en presencia de niveles normales de creatina². La depleción de los niveles de N-acetil-aspartato sugieren disfunción neuronal^{1,2}. La elevación de la colina probablemente es secundaria a la inflamación y el incremento en los niveles de mio-inositol representan gliosis activa². Los hallazgos espectroscópicos no son específicos pero aporta información relacionada a la extensión de las lesiones en regiones que pueden parecer normales en las imágenes de RM. La reducción de los niveles de N-acetil-aspartato con incremento en los niveles de mio-inositol correacionan con cuadros severos².

Encefalitis herpética. La RM es la técnica de elección para el diagnóstico, se manifiesta con alta intensidad de señal en el lóbulo temporal y frontal en T2, también pueden evidenciarse cambios de tipo hemorrágico². Existen pocos estudios en la literatura de EPRM en pacientes con encefalitis herpética. En ellos se ha observado una disminución en el pico de N-acetil-aspartato que se manifiesta con una reducción de la rango de N-acetil-aspartato / creatina¹. El agotamiento del N-acetil-aspartato en el cerebro se ha atribuido a pérdida neuronal asociada con el proceso de la enfermedad, mientras que la presencia de lactato indica el deterioro del metabolismo oxidativo y / o actividad de los macrófagos². En la encefalitis herpética también se puede observar elevación de

colina y de la relación colina/creatina en la región involucrada, lo que refleja la pérdida neuronal y gliosis. La presencia de lactato indica actividad de macrófagos¹.

Infección por virus Epstein-Barr. A nivel de ganglios basales se ha observado reducción del rango de N-acetil-aspartato/creatina con elevación concomitante de elevación de niveles de aminoácidos excitatorios y mio-inositol². Estos hallazgos inespecíficos también se han observado en otras encefalitis de tipo viral.

Neoplasias. El patrón obtenido en los espectros hasta cierto punto, puede permitir la diferenciación entre abscesos piógenos y neoplasias⁵, por la presencia de picos de aminoácidos citosólicos presentes en los abscesos. En estos casos es conveniente solicitar imágenes de resonancia ponderadas en difusión. La difusión se basa en el movimiento de las moléculas de agua y la cuantificación de dicho movimiento, establecido mediante mapas de difusión (coeficiente de difusión aparente)¹. En el contenido necrótico de un absceso, la viscosidad producida por las proteínas, células inflamatorias, células desbridadas y pus, producen un coeficiente de difusión del agua disminuído (intensidad de señal elevada); mientras que las neoplasias presentan un coeficiente de difusión incrementado (intensidad de señal baja)⁴. Por otra parte en las neoplasias sólidas de cualquier estirpe puede observarse incremento de los niveles de colina, especialmente en el periodo neonatal y en el recién nacido¹. Este metabolito es el reflejo de la totalidad de compuestos hidrosolubles de colina a nivel cerebral. Su elevación representa un índice muy sensible de densidad y replicación celular de cualquier tipo. Su presencia se considera inespecífica, ya que pueden presentarse incrementos en casos de infarto cerebral debidos a la presencia de gliosis o daño isquémico a nivel de mielina o inflamación¹. En las neoplasias puede encontrarse un pico de N-acetil-aspartato disminuído⁷, este metabolito es sintetizado en el interior de las mitocondrias neuronales y transportado hacia el citoplasma neuronal y trayecto axonal. Se encuentra de manera exclusiva en el sistema nervioso central y periférico, puede ser detectado tanto en sustancia blanca como gris¹. Es un

marcador muy sensible para confirmar la integridad neuronal, aunque de baja especificidad, debido a que sus niveles disminuyen ante cualquier tipo de agresión neurológica. La disminución o la ausencia es un signo de pérdida o degradación neuronal. La destrucción neuronal por neoplasias malignas, así como enfermedades que cursan con disminución de la sustancia blanca condicionan la disminución de sus niveles¹. En los tumores malignos también pueden visualizarse picos de lípidos debidos a destrucción de membrana celulares.

Cuando la EPRM se combina con estudios de imagen de rutina puede proporcionarnos información valiosa para orientar el diagnóstico en pacientes con sospecha de absceso cerebral y algunas infecciones virales, micóticas o parasitarias⁵, lo que representa una gran ayuda para la toma de decisiones e inicio dirigido de tratamiento antimicrobiano, antimicótico, antiparasitario o quirúrgico tempranos^{1,3,4}.

Bibliografía

1. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Introduction and Overview. *Neuroimag Clin N Am*. 2013; 23: 359-80.
2. Gupta KR, Jobanputra JK, Yadav A. MR Spectroscopy in Brain Infections. *Neuroimag Clin N Am* 2013; 23: 475-98.
3. Bajpai A, Kashi Nath Prasad NK, Mishra P, Gupta RK, Singh KA, Ojha KB. Multimodal approach for diagnosis of bacterial etiology in brain abscess. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 491-6.
4. Luthra G, Parihar A, Nath K, Jaiswal S, Prasad KN, Husain N, Husain M, Singh S, Behari S, Gupta RK. Comparative Evaluation of Fungal, Tubercular, and Pyogenic Brain Abscesses with Conventional and Diffusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopy. *AJNR* 2007; 28: 1332-8.
5. Dusak A, Hakyemez B, Kocaeli H, Bekar A. Magnetic Resonance Spectroscopy Findings of Pyogenic, Tuberculous, and Cryptococcus Intracranial Abscesses. *Neurochem Res* 2012; 37: 233–7.
6. Gupta KR, Vatsal KD, Husain N, Chawla S, Prasad NK, Roy R, Kumar R, Jha D, Husain M. Differentiation of Tuberculous from Pyogenic Brain Abscesses with In Vivo Proton MR Spectroscopy and Magnetization Transfer MR Imaging. *AJNR Am J* 2001; 22: 1503–9
7. Shukla-Davea A, Gupta KR, Royd R, Husaine N, Paulb L, Venkatesha SK, Rashidf MR, Chhabrac DK, Husainf M. Prospective evaluation of in vivo proton MR spectroscopy in differentiation of similar appearing intracranial cystic lesions. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 103-10