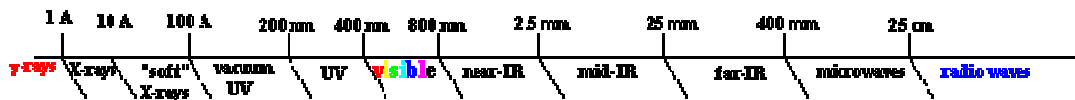


<http://www.pslc.ws/spanish/nmr.htm>

por Gregory Brust

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear o RMN, como generalmente se denomina, es la misma que una técnica médica de la que usted habrá oído hablar, Imágenes por Resonancia Magnética (IRM). El nombre fue cambiado para su uso en medicina, porque la palabra *nuclear* podría asustar a algunas personas. ¡A nadie le gustaría ser atacado por armas nucleares! Pero aquí no hay nada que temer. Para obtener su información, tanto la RMN como las IRM emplean ondas de radio inofensivas, no los rayos gamma que aniquilan. De hecho en el espectro electromagnético, las ondas de radio se encuentran en el otro extremo de los rayos gamma. Observe.

The Electromagnetic Spectrum



La RMN es una técnica de caracterización en la cual una muestra es colocada en un campo magnético y bombardeada con ondas de radio. Estas ondas de radio animan a los núcleos de la molécula a cantarnos una canción que sólo puede ser recibida en un receptor de radio especial. Pero al igual que la ópera, los núcleos cantan en un lenguaje que no podemos entender, por lo tanto necesitamos un decodificador. Este decodificador se llama algoritmo de la Transformada de Fourier. Se trata de una compleja ecuación que traduce el lenguaje de los núcleos en algo que sí podamos comprender. Si usted es curioso, aquí está el algoritmo.

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i(2\pi)\nu t} dt \quad \text{and} \quad f(t) = \int_{-\infty}^{\infty} 2\pi F(\nu) e^{i(2\pi)\nu t} dt$$

These two equations translate the NMR signal from one form to another

Luego la canción de los núcleos es analizada para determinar muchas cosas distintas de la molécula y su entorno, como por ejemplo, la estructura de la molécula. Esto puede sonar algo confuso ahora, pero esta página debe al menos brindarle un conocimiento básico acerca de la técnica.

Para comprender cabalmente la espectroscopía de RMN, primero debemos reducirnos al tamaño subatómico y observar atentamente el núcleo. Le daré un instante para que se encoja de tamaño...

¿Ya se encogió? ¡Bien! Si no fuera más pequeño que la longitud de onda de la luz visible, vería que el núcleo está girando. Los científicos no obstante, no pueden llamarle "girar". Deben tratar de ser y sonar inteligentes y le dicen *resonancia*. Mientras los núcleos cargados positivamente giran, esta carga en movimiento crea un *momento magnético*. Puede imaginarlo como una barra magnética subatómica que gira. Cuando no existe un campo magnético, estos pequeños imanes se

encuentran alineados al azar, pero cuando se los coloca dentro de un campo magnético homogéneo, los momentos magnéticos se alinean con el campo magnético. Aún cuando los momentos magnéticos sean alineados por el campo magnético, el giro nuclear no es tan sencillo ni monótono como el giro de una calesita. El movimiento térmico de la molécula crea un torque que hace que el momento magnético se "bambolea" como un trompo de juguete. Cuando las ondas de radio bombardean los núcleos que giran, éstos se inclinan aún más y a veces hasta se tumban. Cuando el momento magnético es desviado del campo magnético aplicado, algunos de estos momentos magnéticos son detectados en posición perpendicular (90°) al campo magnético aplicado.

Núcleos diferentes resuenan a distintas frecuencias. Esto quiere decir que para hacerlo cambiar de posición, usted debe bombardear un átomo de carbono con una onda de radio de frecuencia diferente a la de un átomo de hidrógeno. También quiere decir que átomos similares en diferentes entornos, como por ejemplo un hidrógeno unido a un oxígeno y un hidrógeno unido a un carbono, cambian de posición a distintas frecuencias. Observando a qué frecuencia cambian de posición estos núcleos, puede determinarse cómo está compuesta la molécula, como así también otras interesantes propiedades de la misma.

Que dos átomos diferentes como el carbono y el hidrógeno resuenen a distintas frecuencias porque son diferentes, es entendible, pero ¿por qué dos átomos similares en distintos entornos resuenan a distintas frecuencias?

Es una muy buena pregunta. La respuesta es el *apantallamiento*. ¿Y qué es el apantallamiento? Bien, le diré. Los electrones que rodean los núcleos que giran, también están cargados y también giran, y si usted ha estado prestando atención, sabrá que una carga que gira crea un campo magnético, opuesto al campo magnético aplicado. Esto reduce la magnitud del campo magnético aplicado que llega a los núcleos. En otras palabras, los electrones "apantallan" los núcleos del campo magnético total. Debido a que la frecuencia de resonancia de los núcleos depende de la intensidad del campo magnético que éstos "sienten"... creo que tendrá más clara la idea.

Bien, ya sé lo que hace un espectrómetro de RMN, ¿pero cómo funciona?

Tenga paciencia. Ya estoy llegando a eso. Esa cosa que se parece a una gran nave espacial en la foto de la derecha es un espectrómetro de RMN. La mayor parte de la máquina es sólo un gran "enfriador" que contiene dos líquidos extremadamente fríos: helio líquido y nitrógeno líquido. ¿A qué temperatura? ¡El nitrógeno líquido está a -195°C y el helio líquido a -269°C ! El helio líquido se encuentra en la parte más interna del "enfriador" para enfriar una bobina superconductora que crea el campo magnético a -269°C y el nitrógeno líquido lo rodea para evitar que el helio se evapore demasiado rápido.

El agujero que se encuentra en la parte superior (donde señala Funda) es donde usted coloca su muestra dentro del espectrómetro. Cuando ésta se introduce dentro del aparato, un chorro de aire hace girar el tubo portamuestra para lograr una muestra más uniforme antes del análisis.

Cuando la muestra se encuentra disuelta, el solvente o parte del mismo debe ser *deuterado*. Esto significa que en la molécula del solvente, hay átomos de deuterio en lugar de hidrógenos. El hidrógeno posee un protón dentro de su núcleo, en tanto que el deuterio tiene un protón y un neutrón. Esto es necesario para "trabar" el RMN a una frecuencia específica, de modo que el espectro no se desplace durante la adquisición de datos.

Ahora que la muestra se encuentra dentro de un campo magnético, trabada y girando, podemos barrer el espectro. Primero, un generador de radiofrecuencia "puls" la muestra con una corta ráfaga de ondas de radio. Estas ondas son absorbidas y transmitidas desde la muestra hasta el receptor, que detecta la señal desde la muestra. Esta información es luego transmitida a la computadora adosada al RMN donde es traducida y analizada. Haga clic [aquí](#) para aprender más.

CORRIMIENTOS QUÍMICOS...

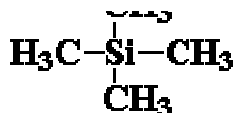
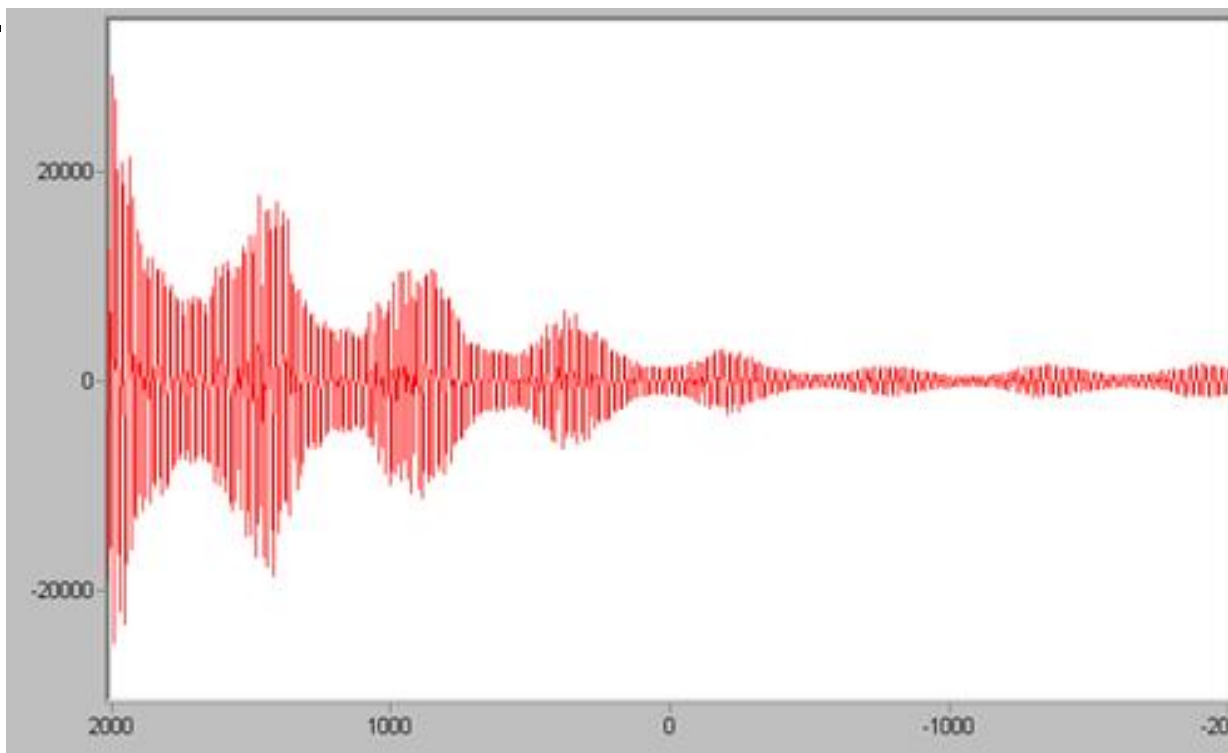
Por: Greg Brust

Existen muchos núcleos distintos que pueden ser observados por espectroscopía de RMN: ^1H (protones), ^{13}C (carbono 13), ^{15}N (nitrógeno 15), ^{19}F (fluor 19) y muchos otros. ^1H y ^{13}C son los más usados. A continuación voy a describir ^1H porque es el más representativo de la espectroscopía de RMN.

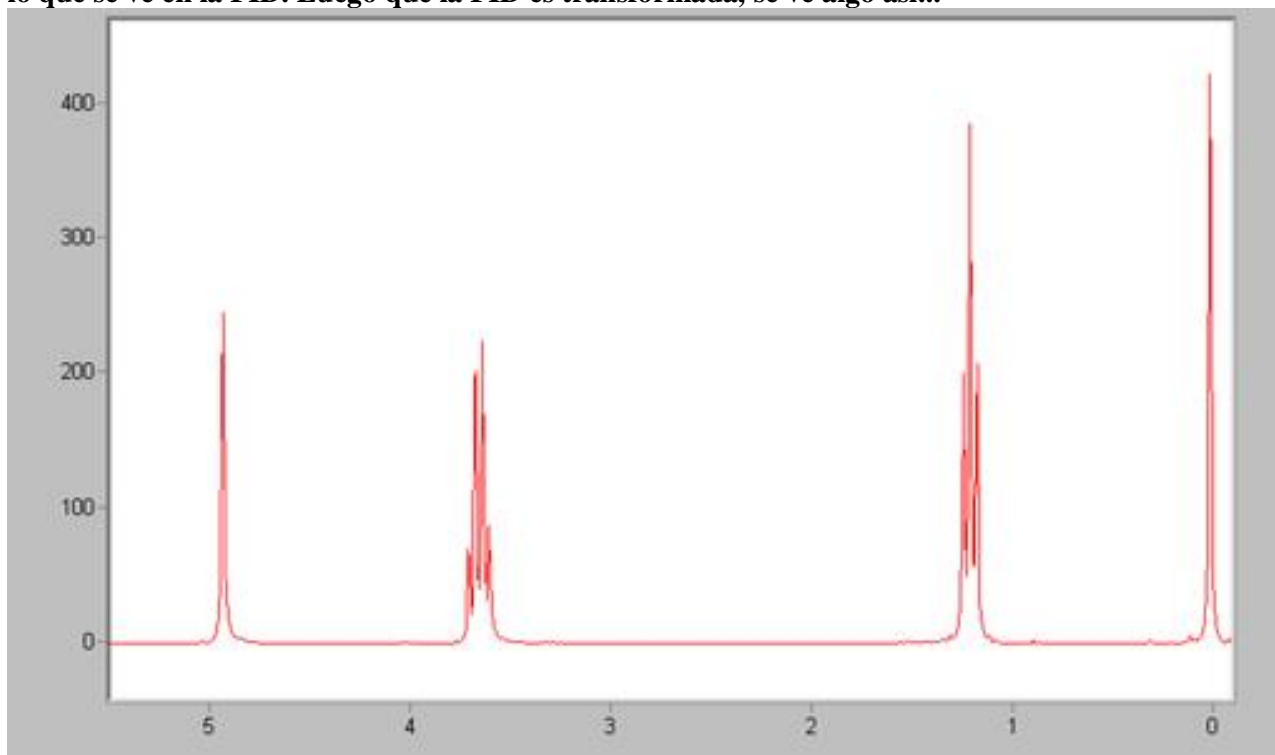
Todos los núcleos tienen carga positiva y se encuentran girando como un trompo. Sabemos por la física, que una carga en movimiento genera un campo magnético. En RMN, el bombardeo del núcleo con radiación de radiofrecuencia, causa que tanto el núcleo como su campo magnético cambien de posición (o bien, hace resonar el magneto -o imán- nuclear, de ahí el nombre RMN). En el espectrómetro de RMN hay una bobina de alambre que rodea la muestra. También sabemos por física que un imán moviéndose en una bobina de alambre hace que fluya una carga a través del alambre. De modo que cuando el campo magnético del núcleo cambia de posición, genera una corriente en el alambre capaz de ser detectada por la computadora. Debajo, usted puede ver una animación de este proceso.

La información que sale del espectrómetro tiene la siguiente apariencia... .



**tetramethylsilane**

El patrón que vemos se denomina *Atenuación por Inducción Libre*, o del inglés, *FID*. Se ve así porque cuando los núcleos son pulsados, los giros de núcleos similares se agrupan y luego del pulso, se separan lentamente, atenuándose. Esto es lo que se ve en la FID. Luego que la FID es transformada, se ve algo así...



Antes de que pueda determinarse qué picos corresponden a núcleos específicos, debe fijarse la escala de corrimientos químicos en el espectro. *Corrimiento químico* es un elegante nombre científico que se le da a la posición de un pico en el espectro.

Para fijar la escala en el espectro, se necesita un standard. Este standard es a menudo tetrametilsilano, o TMS. Usted puede ver su estructura a la izquierda. Se emplea el TMS porque es la molécula más apantallada que existe y sus protones son equivalentes. Por lo tanto, debería verse como un solo pico, que puede fijar el punto 0 en el espectro. Ese es el pico que usted observa arriba en 0.

Lo primero que debería apreciar cuando observa el espectro, es que no solamente hay unos pocos picos, sino más bien que hay picos simples, otros dobles e incluso grupos de picos más grandes. Estos grupos de picos se deben a un tipo de núcleos, no tantos como podría suponerse. La razón por la que exista un grupo de picos en lugar de uno solo, es que los hidrógenos de un carbono se encuentran *acoplados* a, o influenciados por los campos magnéticos de los hidrógenos de los núcleos adyacentes. Este acoplamiento "separa" la señal en los picos múltiples que se ven en el espectro. Esta separación sigue una regla que es conocida como "N más uno", es decir, el número de picos que se ven para cada tipo de hidrógeno es igual al número de hidrógenos en el núcleo adyacente (N) más uno. Por ejemplo, el espectro de arriba es del alcohol etílico, cuya estructura es $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$. El pico entre 1 y 2 corresponde a los hidrógenos del grupo CH_3 . Dicho pico está separado a su vez en tres picos, por los hidrógenos del grupo CH_2 ($2+1=3$). El pico entre 3 y 4 es el correspondiente a los hidrógenos del grupo CH_2 . El mismo está separado en cuatro picos por los hidrógenos del grupo CH_3 ($3+1=4$).

Debajo hay una tabla de algunos de los muchos corrimientos químicos posibles en ^1H NMR (dados en partes por millón, o ppm) y los protones asociados a dichos corrimientos, que están resaltados en rojo.

<u>protón</u>	<u>corrimiento</u>	<u>químico</u>	
	(ppm)		
etano ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$)	1.25		
propano ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)	1.17		
ciclopropano (C_3H_6)	0.22		
ciclopentano (C_5H_{10})	1.40		
ciclohexano (C_6H_{12})	1.35		
tolueno ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$)	2.87		
estireno ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$)	5.09		
estireno ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$)	6.68		
<i>Aromáticos</i>	orto	meta	para
benceno (C_6H_6)	7.54	7.54	7.54

tolueno (H₃C-C₆H₅)	7.16	7.16	7.16
estireno (H₂C=CH-C₆H₅)	7.24	7.24	7.24
bromobenceno (Br-C₆H₅)	7.49	7.14	7.24
fenol (HO-C₆H₅)	6.77	7.13	6.87

<http://escuela.med.puc.cl/publ/Cuadernos/2002/espectroscopia.html>

INTRODUCCIÓN

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) es un examen que permite el estudio del metabolismo cerebral *in vivo* y entrega información bioquímica no invasiva de los tejidos (1,2).

La ERM registra las señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral (3). Los núcleos atómicos que pueden ser estudiados por la ERM son: ¹H, ³¹P, ¹³C, ¹⁹F y ²³Na. En el tejido cerebral los núcleos de ¹H se encuentran en concentraciones suficientes para ser detectados y estudiados por la ERM (4) utilizando equipos superconductores empleados en clínica. Para el estudio en P³¹, F¹⁹ y otros metabolitos se necesitan equipos de mayor "teslaje" con programas especiales de espectroscopía.

La concentración normal de metabolitos es diferente en la sustancia gris y la sustancia blanca (5) 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 (6). Ésto refleja la maduración neuronal y el incremento del número de axones, dendritas y sinapsis (5).

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

En el estudio de la ¹H-ERM los núcleos atómicos de ¹H son sometidos a un campo magnético uniforme y reciben pulsos de radiofrecuencia (RF) a 90°, 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") y es detectada por el receptor y decodificada usando el algoritmo de la transformada de Fourier (6). El resultado es un 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 frecuencias de resonancia se denominan "chemical shift"(3,6) y 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). Observando a que frecuencia resuenan o cambian de posición los núcleos se puede determinar a que molécula corresponden. De ésto se entiende que a mayor potencia del equipo, la frecuencia (Hz) va en aumento y es posible separar mejor los distintos elementos metabólicos que tienen frecuencia de resonancia muy próximas entre sí.

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 (3), sin constituir una medida directa de éste (7). La cuantificación de los datos espectrales se puede estimar en términos relativos de cocientes metabólicos, es decir, relaciones entre las intensidades de las diferentes puntas (ej: NAA/Cr, Cho/ Cr, etc.)(7).

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 (3,6). 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 ¹H-ERM se deben usar "voxels" mas grandes que los empleados en la RM de imágenes diagnósticas.

Para determinar la posición y dimensión de los volúmenes espectroscópicos, es decir, cuál y cuánto tejido se analizará, existen dos modalidades. 1. La espectroscopía de volumen único ("single voxel localization " o SVI) en donde la localización del volumen a estudiar está determinada por la intersección de tres planos ortogonales y su tamaño varía entre 2 y 8 cm³. 2. La imagen espectroscópica con técnicas multivoxels, la que obtiene la información de áreas cerebrales más extensas, que al subdividirse permiten obtener el espectro individual de cada volumen (6). La imagen obtenida al usar SVI es más rápida, sensible y específica, pero obtiene un solo espectro (7). En ambos casos al obtener la medición se debe evitar las interfase sólido-aire, especialmente en la proximidad de la calota y de los senos paranasales (7).

METABOLITOS DE INTERÉS CLÍNICO

El estudio de la ³¹P-ERM permite detectar metabolitos de: adenosin trifosfato (ATP), fosfomonoésteres (PME), fofodiésteres (PDE), fosfocreatina (PCr) y fosfato inorgánico (Pi) (8). Estos metabolitos entregan información de los fosfolípidos de membrana y del metabolismo energético del fosfato (2).

El estudio de la ¹H-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).

2.- Colina (Cho): Compuesto por acetilcolina, glicerolfosfocolina, fosfocolina y fosfatidilcolina. El alza ocurre a 3.2 ppm. (6). Están involucrados en la síntesis o destrucción de la membrana celular (9), y el incremento de Cho probablemente refleja la proliferación celular (5,6).

3.- Creatina (Cr): Compuesto por creatina, fosfocreatina y, en menor grado, por ácido γ -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 se utilizan de referencia para cuocientes 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 (5), aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo (6,9).

4.- Lactato (LA): Presenta dos alza características a 1.32 y a 4.1 ppm., la primera es muy cercana a la línea basal (4) y la segunda al estar cercana al agua generalmente es suprimida (6). Normalmente los niveles de LA en el cerebro son bajos (6), pero pequeñas cantidades pueden ser detectadas en el cerebro de los recién nacidos (10). El LA aumenta en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico (9)

5.- Mioinositol (mI): El alza ocurre a 3.56 ppm.(6), es un metabolito que al parecer esta relacionado con la transducción de señales celulares y es un posible precursor del ácido glucurónico (9). Su elevación se asocia a gliosis y a astrocitosis reactiva (5).

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. (5). El glutamato es el aminoácido más abundante en el encéfalo humano. La glutamina se encuentra principalmente en los astrocitos (5). A nivel encefálico actúan como neurotransmisores y pueden alterarse en patologías metabólicas (9).

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 (6). 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 (9).

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 (10), pero pueden aparecer como artefactos por contaminación del tejido adiposo subcutáneo (6,9).

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

En la figura 1 se grafica una ^1H -ERM normal.

Aplicaciones clínicas en neurología de la ^1H -ERM

PATOLOGÍA TUMORAL

La ^1H -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 (11).

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 (6), en los niños no se ha demostrado esta asociación (5). La elevación del mI se ha asociado a gliomas de bajo grado (12). En la figura 2 se grafica el espectro de un glioblastoma multiforme.

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 (13), guiar biopsias esterotáxicas y resecciones tumorales selectivas (3). 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 (14). La ^1H -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).

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 (6). 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 (6). En la figura 3 se grafica el espectro de un caso de radio-necrosis.

La utilidad de la ^1H -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 (11). Los hallazgos son inespecíficos con aumento de la Cho, disminución moderada o severa del NAA y de la Cr (6,9). Algunas metástasis, principalmente las de carcinomas de pulmón, presentan elevación del LA (6).

La ^1H -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. El LA y la alanina pueden elevarse en algunos casos (6). 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 (9).

EPILEPSIA

Registro ictal

Durante una crisis convulsiva se incrementa el LA en el lóbulo epileptógeno y permanece elevado por algunas horas (16), sin embargo, esta alteración puede mantenerse por meses reflejando un daño estructural y no sólo una alteración transitoria del balance energético (3).

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). El estudio de ¹H-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).

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 (7).

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 ¹H-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). En la figura 4 se grafica el espectro de un paciente con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo (3).

Alteraciones bilaterales se han reportado en 20-40% de los casos (8), 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 (17), 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 ¹H-ERM en epilepsia extra temporal es limitada (8). La existencia de patología dual, es decir, focos epileptogénicos temporales y extratemporales, constituye un 20-30% de las series quirúrgicas de ELT. Debido a esto se ha sugerido el estudio metabólico de hipocampo en todo paciente que va ser sometido a cirugía de la epilepsia (7).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

Las alteraciones de la EM en la $^1\text{H-ERM}$ 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 (18).

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 mI, del LA y del glutamato (18). Se ha descrito que la elevación del LA puede permanecer por semanas y la de la relación Cho/Cr por años (3). La alteración del NAA tiene relación con el grado de discapacidad y su normalización se asocia a la recuperación clínica (19). La disminución del NAA es parcialmente reversible (18) 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 secuelas hipointensas en T1, conocidas como agujeros negros, muestran disminución del NAA como indicador de pérdida axonal irreversible e incremento del mI como indicador de gliosis (18).

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 (18).

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. Existe correlación indirecta entre la discapacidad del paciente y la medición periventricular de NAA/Cr (20)

ISQUEMIA ENCEFÁLICA

Durante la isquemia encefálica aguda el metabolismo anaeróbico de la glucosa determina la producción y acumulación de LA. El patrón espectral en la $^1\text{H-ERM}$ 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 (3,21) y se relaciona con el grado de recuperación funcional (3). 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 (121). La relación LA/Cho medida en el centro del infarto, determinado por la secuencia de difusión (DWI) de la RM, se correlaciona con el tamaño final del infarto (22).

Algunos fenómenos degenerativos relacionados a la edad (leucoaraiosis) se evidencian como lesiones hiperintensas en la ponderación 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 $^1\text{H-ERM}$ los cambios relacionados a la edad muestran solamente elevación de la Cho (6).

En los casos de asfixia perinatal la elevación del LA y su persistencia en el tiempo se relaciona con un mal pronóstico funcional (23). 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).

ENFERMEDADES METABÓLICAS

La sensibilidad de la ¹H-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 mI (precursor del ácido glucurónico que es un detoxificador) (24). La 1H-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 ¹H-ERM se ha empleado para determinar el perfil evolutivo y la respuesta al tratamiento de ciertas enfermedades como la fenilcetonuria y la hiperglicinemia (9).

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 ¹H-ERM presenta alteraciones antes de que las anormalidades 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 mI 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 mI y posteriormente la disminución del NAA, de esta forma, la ¹H-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 ¹H-ERM.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

La ¹H-ERM se ha empleado, como técnica complementaria, para diferenciar el envejecimiento normal y las alteraciones relacionadas con la edad de la EA (2). Los hallazgos bioquímicos en la EA son secuenciales (27) y se caracterizan por el aumento

precoz de aproximadamente un 20% del mI en la sustancia gris (28) 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). La disminución de la Cho se ha descrito en algunos estudios (27,29). Un estudio reciente describe alteraciones espectroscópicas en otras áreas del encéfalo como la región lateral del lóbulo temporal y parietal (27). El aumento del mI refleja gliosis astrocítica e interrupción de la conversión de mI a inositol trifosfato presente en la membrana lipídica (28).

ENFERMEDADES EXTRAPIRAMIDALES

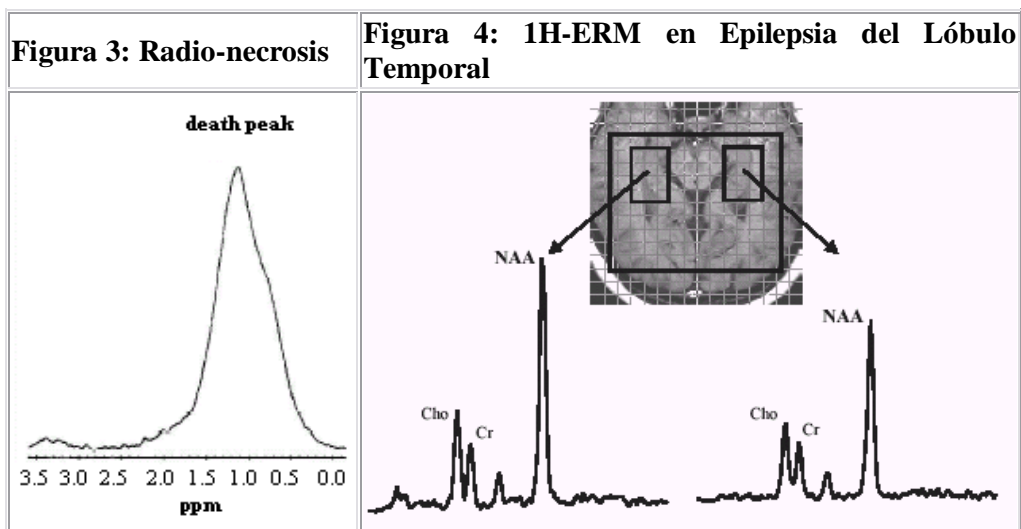
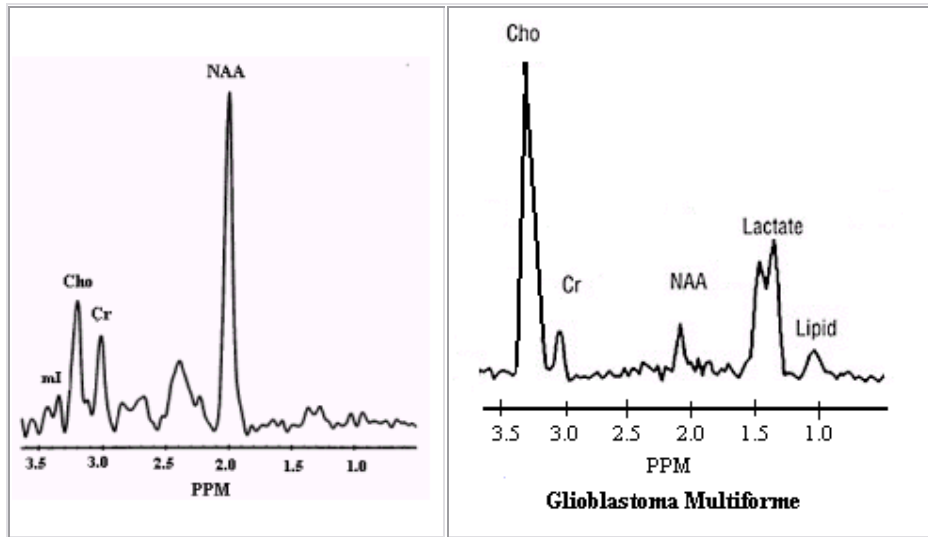
En enfermedades extrapiramidales como la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica y la degeneración corticobasal se ha descrito que las relaciones de NAA/Cho y de NAA/Cr están disminuidas en los ganglios basales y en otras regiones encefálicas (1). En la enfermedad de Parkinson no se han descrito alteraciones en los ganglios basales de los metabolitos detectados por la $^1\text{H-ERM}$ (3).

CONCLUSIONES

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 $^1\text{H-ERM}$ 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 algunos tumores cerebrales, demencia asociada al VIH y en enfermedades metabólicas, permite verificar la eficacia del tratamiento. En la EM y el los infartos encefálicos las alteraciones de la $^1\text{H-ERM}$ se relacionan con el pronóstico funcional.

Las aplicaciones clínicas de la $^1\text{H-ERM}$ están en constante evolución con el desarrollo de nuevos softwares y hardwares que mejorarán la especificidad de los hallazgos de la $^1\text{H-ERM}$, sin embargo, es prudente esperar su validación a través de estudios metodológicamente adecuados.

Figura 1: $^1\text{H-ERM}$ normal	Figura 2: $^1\text{H-ERM}$ de Glioblastoma Multiforme
-----------------------------------	---



REFERENCIAS:

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. Arnold D, Wolinsky JS. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. In: American Academy of Neurology. Syllabi on CD ROM.2002.
4. Arnold D, Wolinsky JS. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. In: American Academy of Neurology. Syllabi on CD ROM.1999.
5. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2001; 12(6): 435-52.

6. Castillo M, Kwock L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. *AJNR*.1996; 17:1-15.
7. 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.
8. Kuzniecky R. Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy: ³¹P and ¹H Spectroscopy. In: American Academy of Neurology. Syllabi on CD ROM.2000.
9. Capdeviala-Cirera A, Baquero M, Pujol J. ¿Hacia donde vamos con la neuroimagen?. *Rev Neurol*. 2000; 31(8): 789-96.
10. Castillo M, Smith K, Kwock L. Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal lobe seizures. *AJNR*. 2001; 22: 152-7.
11. Leclerc X, HuismN t, Sorensen G. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Cur Op Oncol*. 2002; 14(3):292-8.
12. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of Myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 1645-9
13. Croteau D, scarpate 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.
14. 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.
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.
15. Ng T, Comair Y, et al. Temporal lobe epilepsy; presurgical localisation with proton chemical shift imaging. *Radiology*. 1994; 193: 465-71.
16. 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.
17. Wolinsky J, Narayana P. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased brain. *Curr Op Neurol*. 2002;13(3): 247-51.
18. Matthews P, Arnold D. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis: new insights linking pathology to clinical evolution. *Cur Op Neurol*.2001;14:279-87.
19. 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.
20. Lemesle M, Walker P, Guy F, et al. Multi-variate analysis predicts clinical outcome 30 Days after Middle Cerebral Artery infarction. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(1): 11-7.
21. Parsons M, Barber P, Yang Q, et al. Combined 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome. *Neurology*. 2000;55(4): 498-506.
22. Moore GJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Radiol*. 1998; 28: 805-814.
23. Jenkins B, Kraft E. Magnetic resonance spectroscopy in toxic encephalopathy and neurodegeneration. *Curr Op Neurol*.1999;12(6): 753-60.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.