

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO**

**ESCUELA DE POSGRADO**

**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD  
DE INGENIERÍA ELÉCTRICA Y ELECTRÓNICA**



**MÉTODO DE DETECCIÓN NO INVASIVA  
DEL METABOLISMO CEREBRAL POR  
ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA  
CON MENCIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**LIZETH EDUVIGIS CORONADO CHAVARRIA  
EDGAR GUSTAVO VELÁSQUEZ MILLA**

**Callao 2021**

**PERÚ**



## HOJA DE REFERENCIA DEL JURADO

### MIEMBROS DEL JURADO

<b>Dr.</b>	<b>: Ing. JACOB ASTOCONDOR VILLAR</b>	<b>PRESIDENTE</b>
<b>Msc.</b>	<b>: Lic. ADÁN ALMIRCAR TEJADA CABANILLAS</b>	<b>SECRETARIO</b>
<b>Mg.</b>	<b>: Ing. WILBERT CHAVEZ IRAZABAL</b>	<b>MIEMBRO</b>
<b>Msc.</b>	<b>: Lic. JUAN NEIL MENDOZA NOLORBE</b>	<b>MIEMBRO</b>
<b>Dr.</b>	<b>: Ing. RAÚL BENITES SARAIVIA</b>	<b>ASESOR</b>

<b>Nº DE LIBRO</b>	<b>: 1</b>
<b>FOLIO</b>	<b>: 105</b>
<b>FECHA DE APROBACIÓN</b>	<b>: 14 junio de 2021</b>
<b>RESOLUCIÓN DIRECTORAL</b>	<b>: 029-2021-DUPFIEE</b>

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo a la familia, amigos por su comprensión y apoyo para culminar esta investigación.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos el apoyo brindado al Dr. Raúl Benites Saravia por su asesoramiento y la Sra. Eliana Ochoa Cruzado por su tiempo y paciencia brindados para lograr la esencia del proceso tan amigablemente realizado por ellos.

A las Licenciadas Dora Cervantes Macizo y Ninfa Asnate Condori por el soporte brindado en la práctica clínica y así poder aplicar los conocimientos adquiridos en la investigación.

CARÁTULA

HOJA DE RESPETO

HOJA DE REFERENCIA DEL JURADO Y APROBACIÓN

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

INDICE

RESUMEN .....	1
ASTRATTO .....	2
RESUMO .....	3
I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
1.1 Identificación del problema .....	6
1.2 Formulación del problema.....	6
1.3 Objetivos de la investigación.....	7
1.3.1 Objetivo general.....	7
1.3.2 Objetivo específico.....	7
1.4 Justificación .....	8
1.4.1 Justificación Legal.....	8
1.4.2 Justificación Tecnológica .....	8
1.4.3 Justificación Económica.....	8
1.4.4 Justificación Social.....	9
II. MARCO TEÓRICO .....	<b>10</b>
2.1 Antecedentes del estudio.....	10
2.1.1 Antecedentes Internacionales.....	11
2.1.2 Antecedentes Nacionales .....	14
2.2 Marco Conceptual .....	15
2.2.1 Fundamento ontológico .....	15
2.2.2 Fundamento epistemológico .....	44
2.2.3 Fundamento metodológico.....	44
2.3 Definición de términos.....	44
2.4 Definición de acrónimos.....	47
III. VARIABLES E HIPÓTESIS.....	<b>50</b>

3.1 Definición de las variables .....	50
3.2 Operacionalización de las variables.....	50
3.3 Hipótesis .....	50
3.3.1 Hipótesis General .....	50
3.3.2 Hipótesis Específica.....	51
IV. METODOLOGÍA.....	<b>52</b>
4.1 Tipo de investigación .....	52
4.2 Metodología de la investigación.....	52
4.2.1 Recolección de datos clínicos.....	52
4.2.2 Elaboración de la base de datos.....	54
4.2.3 Análisis estadístico de los datos .....	54
4.2.4 Interpretación de los datos.....	55
4.3 Población y muestra.....	55
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	55
4.5 Procedimiento para la recolección de datos .....	56
4.6 Procesamiento estadístico y análisis de datos.....	85
V. RESULTADOS .....	<b>101</b>
5.1 Resultados según tipos de técnicas utilizados.....	101
5.2 Resultados por tipos de patologías cerebrales. ....	102
5.3 Resultados de estudios de casos propios.....	103
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	<b>106</b>
6.1 Contrastación de hipótesis con los resultados .....	107
6.2 Contrastación de resultados con otros estudios similares. ....	108
VII. CONCLUSIONES .....	<b>111</b>
VIII. RECOMENDACIONES.....	<b>113</b>
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	<b>114</b>
ANEXOS.....	<b>117</b>
A. Matriz de consistencia .....	<b>117</b>
B. Especificaciones técnicas del resonador magnético.....	118
C. Plano de instalación del equipo y la distribución del campo magnético .....	120
D. Diagrama de Bloques (Equipo MR).....	<b>121</b>
E. Consentimiento Informado.....	122

## LISTADO DE FIGURAS

Figura N° 2. 1: ROTACIÓN DEL NÚCLEO DE HIDRÓGENO .....	17
Figura N° 2. 2: DOS ESTADOS POSIBLES DEL NÚCLEO DE H .....	19
Figura N° 2. 3: ORIENTACIÓN AL AZAR DE LOS SPINS DEL H EN AUSENCIA DEL CAMPO MAGNETICO .....	22
Figura N° 2. 4: MOVIMIENTO DE PRECESIÓN DE LOS SPINS DEL H BAJO UN CAMPO MAGNÉTICO .....	23
Figura N° 2. 5: EL VECTOR DE MAGNETIZACIÓN DE UN VÓXEL .....	24
Figura N° 2. 6: DEFINICIÓN DEL PLANO CARTESIANO DE REFERENCIA, EL EJE Z O EJE LONGITUDINAL Y EL PLANO X,Y COMO PLANO TRANSVERSAL .....	25
Figura N° 2. 7: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO $B_0$ .....	26
Figura N° 2. 8: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO $B_0$ Y UN CAMPO EXTERNO .....	27
Figura N° 2. 9: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO $B_0$ Y UN PULSO DE RF $90^\circ$ .....	28
Figura N° 2. 10: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO $B_0$ Y UN PULSO DE RF $180^\circ$ .....	29
Figura N° 2. 11: GENERACIÓN DE LA FID .....	30
Figura N° 2. 12: LA RELAJACIÓN NUCLEAR SOBRE EL EJE LONGITUDINAL Y SOBRE EL PLANO TRANSVERSAL .....	31
Figura N° 2. 13: RELAJACIÓN SPIN-RED O LONGITUDINAL .....	33
Figura N° 2. 14: RELAJACION SPIN-SPIN O TRANSVERSAL .....	34
Figura N° 2. 15: DIAGRAMA DE LA SECUENCIA DE PULSOS SE .....	37
Figura N° 2. 16: LA REGIÓN COMÚN A LOS TRES PLANOS CORRESPONDE AL VOLUMEN DE INTERÉS DEL CUAL SE DESEA OBTENER EL ESPECTRO .....	38
Figura N° 2. 17: DIAGRAMA DE LA SECUENCIA DE PULSOS STEAM ..	39
Figura N° 4. 1: ESPECTRO NORMAL Y PATÓLOGICO .....	54



Figura N° 4. 2: FLUJOGRAMA PARA ADQUIRIR UN ESPECTRO .....	57
Figura N° 4. 3: METODOLOGÍA PARA ADQUIRIR UN ESPECTRO .....	58
Figura N° 4. 4: POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE .....	59
Figura N° 4. 5: POSICIONES INSEGURAS.....	59
Figura N° 4. 6: POSICIONES CORRECTAS .....	60
Figura N° 4. 7: COLOCACIÓN DE CUÑAS O ALMOHADILLAS PARA LA INMOVILIZACIÓN DE LA CABEZA .....	60
Figura N° 4. 8: ACCESORIOS DE INMOVILIZACIÓN .....	61
Figura N° 4. 9: ANTENA DE CUADRATURA PARA CEREBRO .....	62
Figura N° 4. 10: PROCEDIMIENTO DE COLOCACIÓN DE LA ANTENA .	63
Figura N° 4. 11 POSICION FINAL DEL PACIENTE .....	64
Figura N° 4. 12: ADQUIRIENDO LOS LOCALIZADORES.....	65
Figura N° 4. 13: IMÁGENES CEREBRALES CON EL MÉTODO MONOVÓXEL.....	67
Figura N° 4. 14: IMÁGENES CEREBRALES CON EL MÉTODO MULTIVÓXEL .....	68
Figura N° 4. 15: SELECCIÓN DEL TIEMPO DE ECO .....	69
Figura N° 4. 16: SELECCIÓN DEL TIEMPO DE REPETICIÓN.....	70
Figura N° 4. 17: AJUSTE DEL PICO DE AGUA .....	72
Figura N° 4. 18: AJUSTES DEL SISTEMA .....	73
Figura N° 4. 19: SEÑAL DEL DECAIMIENTO LIBRE DE INDUCCIÓN.....	74
Figura N° 4. 20: SEÑAL REAL DE LOS METABOLITOS .....	74
Figura N° 4. 21: FILTRADO DE LA SEÑAL DEL AGUA .....	75
Figura N° 4. 22: SEÑAL EN EL DOMINIO TEMPORAL .....	77
Figura N° 4. 23: SEÑAL EN EL DOMINIO FRECUENCIA .....	77
Figura N° 4. 24: SEÑAL EN EL DOMINIO TEMPORAL .....	78
Figura N° 4. 25: CORRECCIÓN DE LÍNEA DE BASE.....	79
Figura N° 4. 26: ESPECTRO SIN CORRECCIÓN DE LÍNEA BASE .....	80
Figura N° 4. 27: ESPECTRO CON CORRECCIÓN DE LÍNEA BASE .....	80
Figura N° 4. 28: ESPECTRO SIN CORRECCIÓN DE FASE .....	81
Figura N° 4. 29: ESPECTRO CON CORRECCIÓN DE FASE .....	82

Figura N° 4. 30: ESPECTRO SEGÚN RESONADOR SIEMENS .....	83
Figura N° 4. 31: ESPECTRO SEGÚN RESONADOR PHILIPS.....	83
Figura N° 4. 32: CASOS SEGÚN SEXO.....	86
Figura N° 4. 33: CASOS SEGÚN GRUPO ETARIO .....	87
Figura N° 4. 34: CASOS SEGÚN CIE.....	89
Figura N° 4. 35: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS VÁLIDAS .....	90
Figura N° 4. 36: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS CONTAMINADAS .....	91
Figura N° 4. 37: CASOS SEGÚN TIPOS DE TÉCNICAS UTILIZADAS ....	92
Figura N° 4. 38: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE NAA .....	93
Figura N° 4. 39: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE CHO .....	94
Figura N° 4. 40: CASOS SEGÚN OTROS METABOLITOS ALTERADOS	95
Figura N° 4. 41: CASOS SEGÚN AP (ANATOMIA PATOLOGICA).....	98
Figura N° 5. 1: GRÁFICA DE VALORES METABOLICOS NORMALES .	105

## LISTADO DE TABLAS

Tabla N° 4. 1: VALORES DE FRECUENCIAS DE RESONANCIA, SEGÚN LA INTENSIDAD DE LOS CAMPOS MAGNÉTICOS .....	70
Tabla N° 4. 2: VALORES NORMALES DE METABOLITOS PRESENTES EN UNA ERM .....	84
Tabla N° 4. 3: PRINCIPALES ALTERACIONES METABÓLICAS .....	85
Tabla N° 4. 4: CASOS SEGÚN SEXO .....	86
Tabla N° 4. 5: CASOS SEGÚN GRUPO ETARIO .....	87
Tabla N° 4. 6: CASOS SEGÚN CIE .....	88
Tabla N° 4. 7: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS VÁLIDAS .....	90
Tabla N° 4. 8: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS CONTAMINADAS .....	91
Tabla N° 4. 9: CASOS SEGÚN TIPOS DE TÉCNICAS UTILIZADAS .....	92
Tabla N° 4. 10: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE NAA .....	93
Tabla N° 4. 11: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE CHO.....	94
Tabla N° 4. 12: CASOS SEGÚN OTROS METABOLITOS ALTERADOS .	95
Tabla N° 4. 13: CASOS SEGÚN TIPOS DE PATOLOGÍAS .....	96
Tabla N° 4. 14: CASOS SEGÚN TIPOS DE PATOLOGÍAS VS LA EDAD	96
Tabla N° 4. 15: CASOS SEGÚN AP (ANATOMIA PATOLOGICA).....	97
Tabla N° 4. 16: CASOS SEGÚN AP VS RESULTADOS DE ERM .....	99
Tabla N° 4. 17: CASOS QUE AMERITAN ERM .....	100
Tabla N° 5. 1: RESULTADOS SEGÚN TIPOS DE TÉCNICAS UTILIZADAS .....	101
Tabla N° 5. 2: RESULTADOS SEGÚN TIPO DE PATOLOGÍAS.....	102
Tabla N° 5. 3: RESULTADOS CONCLUYENTES A LA IRM .....	103
Tabla N° 5. 4: METABOLITOS DE CASOS PROPIOS.....	104
Tabla N° 5. 5: RELACIÓN ENTRE METABOLITOS CEREBRALES .....	104

## RESUMEN

La espectroscopía de la resonancia magnética es el estudio de los metabolitos para la caracterización de patologías. Estas son de interés médico para el diagnóstico y la evolución de un paciente a través del análisis de los espectros. En la adquisición de espectros se consideran una serie de parámetros y ajustes de la secuencia los cuales se realizan de dos tipos manual y automático. Por lo general se utiliza en automático, sin embargo, el modo manual garantiza la calidad de los espectros para el post procesamiento y el análisis

El presente estudio tiene por objetivo principal desarrollar una metodología no invasiva para la detección de metabolitos tisulares del cerebro e identificar y cuantificar los metabolitos tisulares “in vivo” como adicional a la información morfológica (resonancia magnética convencional) para el diagnóstico de lesiones cerebrales de forma no invasiva como objetivo específico.

El tipo de investigación que se utilizó fue el método científico, descriptivo, explicativo, transversal y retrospectivo.

La metodología sugerida para adquirir un espectro resulto efectivo para garantizar la confiabilidad de la recepción del espectro de la muestra. El método sugerido previo a la ejecución de la secuencia permite evitar tiempos innecesarios dentro del examen, siendo útil para el profesional especialista en este campo, asimismo a la información morfológica o anatómica proporcionada por la imagen por resonancia magnética (IRM) se le suma la información metabólica, funcional, fisiológica bioquímica proporcionada por la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), por lo anterior es necesario incluirlo en el protocolo básico morfológico de los estudios cerebrales ante hallazgos tumorales.

## **ASTRATTO**

La spettroscopia a risonanza magnetica è lo studio dei metaboliti per la caratterizzazione delle patologie. Questi sono di interesse medico per la diagnosi e l'evoluzione di un paziente attraverso l'analisi degli spettri. Nell'acquisizione degli spettri vengono considerati una serie di parametri e regolazioni di sequenza, che vengono eseguiti in due tipi, manuale e automatico. Di solito viene utilizzato in automatico, tuttavia, la modalità manuale garantisce la qualità degli spettri per la post-elaborazione e l'analisi.

L'obiettivo principale del presente studio è sviluppare una metodologia non invasiva per la rilevazione dei metaboliti del tessuto cerebrale e per identificare e quantificare i metaboliti tissutali "in vivo" in aggiunta alle informazioni morfologiche (risonanza magnetica convenzionale) per la diagnosi delle lesioni cerebrali in un modo non invasivo come obiettivo specifico.

Il tipo di ricerca utilizzato è stato il metodo scientifico, descrittivo, esplicativo, trasversale e retrospettivo.

La metodologia suggerita per acquisire uno spettro è risultata efficace per garantire l'affidabilità della ricezione dello spettro campione. Il metodo suggerito prima dell'esecuzione della sequenza consente di evitare tempi inutili all'interno dell'esame, essendo utile per il professionista specialista in questo campo, oltre alle informazioni morfologiche o anatomiche fornite dalla risonanza magnetica (MRI) si aggiungono le informazioni metaboliche, funzionale, fisiologico, biochimico fornito dalla spettroscopia a risonanza magnetica (MRE), pertanto è necessario inserirlo nel protocollo morfologico di base degli studi cerebrali in caso di riscontro di tumore.

## RESUMO

A espectroscopia de ressonância magnética é o estudo de metabólitos para a caracterização de patologias. São de interesse médico para o diagnóstico e evolução de um paciente por meio da análise de espectros. Na aquisição dos espectros, são considerados uma série de parâmetros e ajustes de sequência, que são realizados em dois tipos, manuais e automáticos. Geralmente é utilizado no modo automático, porém, o modo manual garante a qualidade dos espectros para pós-processamento e análise.

O objetivo principal do presente estudo é desenvolver uma metodologia não invasiva para a detecção de metabólitos do tecido cerebral e identificar e quantificar metabólitos do tecido "in vivo" como complemento à informação morfológica (ressonância magnética convencional) para o diagnóstico de lesões cerebrais em uma forma não invasiva como um objetivo específico.

O tipo de pesquisa utilizado foi o método científico, descritivo, explicativo, transversal e retrospectivo.

A metodologia sugerida para aquisição do espectro foi eficaz para garantir a confiabilidade da recepção do espectro da amostra. O método sugerido antes da execução da sequência permite evitar tempos desnecessários dentro do exame, sendo útil para o profissional especialista da área, assim como as informações morfológicas ou anatômicas fornecidas pela imagem de ressonância magnética (RM) são agregadas às informações metabólicas, funcional, fisiológico, bioquímico fornecido por espectroscopia de ressonância magnética (MRE), portanto, é necessário incluí-lo no protocolo morfológico básico de estudos do cérebro em caso de achado de tumor.

## **I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

El avance en ingeniería y medicina ha permitido escalar la tecnología médica exponencialmente en el campo de la resonancia magnética, que involucra muchos aspectos imagenológicos desde sus inicios. En prácticas clínicas ha logrado brindar información morfológica del ser vivo; a ello se le suma la posibilidad de brindar información bioquímica por espectroscopía de resonancia magnética a través de las investigaciones de gradientes rápidas y procesamiento de señales primordialmente.

La evolución rápida de las gradientes con imanes de mayor homogeneidad del campo magnético permite ingresar a una nueva etapa denominada “funcional”, que no sólo obtiene información diagnóstica estructural con elevada resolución espacial y alto contraste tisular, sino también obtener imágenes funcionales y dinámicas que permite ingresar a la fisiología y fisiopatología en la medicina clínica y experimental. Así también el avance en el procesamiento de señales con el fin de disminuir el ruido para un mejor análisis imagenológicos a través de algoritmos matemáticos que incrementan la señal / ruido (SR) para detectar el metabolismo cerebral (Gili, 2009).

Para la medicina siempre ha sido un misterio el cerebro humano, se han realizado muchos estudios invasivos y no invasivos con instrumentación de detección temprana y tardía; pero debido a la gran cantidad de señales complejas de este órgano, algunos estudios quedaron inconclusos. La espectroscopía de resonancia magnética es un método no invasivo que según investigaciones recientes aumenta la precisión del diagnóstico de la imagen por resonancia magnética.

Si bien la espectroscopía nació primero que la imagen por resonancia magnética, sus aplicaciones en sus inicios fueron dedicadas a la medicina.

En la actualidad presentan un campo de investigación grande al ser este un método no invasivo y sin la aplicación o introducción de sustancias radiactivas.

La espectroscopía de resonancia magnética es una técnica que permite determinar “in vivo” la concentración de diferentes metabolitos en regiones tisulares. El principio se basa en que la frecuencia de resonancia de un núcleo que varía según su entorno químico al ser sometido a un campo magnético estático. Esta señal es obtenida al emitir un pulso de radiofrecuencia el cual es recepcionado en una antena. Al mismo tiempo, la amplitud de la señal obtenida proporciona información sobre la concentración en que se encuentra (Gili, 2009).

La parte crucial de la técnica consiste en aplicar un método que permita decodificar cada uno de los componentes que conforman la señal, decaimiento de inducción libre (Free Induction Decay) (FID), mediante el dominio temporal o frecuencial (Hornak, 2013). En el aspecto clínico la información del metabolismo cerebral es valioso al ser un método no invasivo y libre de complicaciones que posibilita determinar el tipo de lesión a comparación de otros métodos de evaluación como la biopsia, que es invasivo. Es por ello, la inquietud de investigar métodos y algoritmos, y poder con la ayuda de computadoras con gran capacidad de procesamiento obtener estas señales, para evitar biopsias innecesarias en procesos no tumorales.

Existen antecedentes de aplicaciones del método en lesiones cerebrales que están relacionados con la proliferación celular asociado a las neoplasias que permiten definir un algoritmo clínico a seguir.



## **1.1 Identificación del problema**

El diagnóstico definitivo de una lesión cerebral sigue siendo la biopsia, sin embargo, existen alternativas que permiten discernir lesiones no tumorales de las tumorales, evitando biopsias innecesarias en procesos no tumorales, para lo cual se empleó la espectroscopia de resonancia magnética planteando un método previo a la detección de la firma espectral del metabolismo cerebral que garanticen la calidad de los espectros para el post procesamiento y el análisis

Ante ello se planteó antes de la obtención de la señal, el pre procesamiento, que involucra ajustes de la secuencia de espectroscopía para realizar la detección temprana de lesiones cerebrales a través de un método no invasivo, el cual permitirá cambiar el algoritmo clínico.

## **1.2 Formulación del problema**

La detección temprana de metabolitos que caractericen las lesiones cerebrales es en muchos casos importante para evitar complicaciones a través de métodos invasivos en regiones muy sensibles a la alteración como el cerebro. Por ello es necesario contar con un método alternativo que caractericen las lesiones cerebrales que ameriten biopsias, lo cual conlleva a la reducción de biopsias innecesarias, confort del paciente y costos hospitalarios.

Entonces, el problema principal quedó formulado como sigue: ¿De qué manera el método de detección no invasivo del metabolismo cerebral por espectroscopía de resonancia magnética ayuda a caracterizar las lesiones?

El planteamiento del problema principal tiene su base en la resonancia de los distintos núcleos que hay en una muestra, es decir, metabolitos los cuales estas graficados en un espectro de señales para lo cual es necesario un campo magnético homogéneo (Brown, y otros, 2003).

La espectroscopía de lesiones cerebrales es una metodología que involucra muchas disciplinas para obtener las condiciones bajo las cuales se permita detectar los metabolitos.

En consecuencia, surgió la pregunta, a fin de formular el problema específico: ¿cómo ayudaría la espectroscopía de resonancia magnética?

La espectroscopía para uso médico es una tecnología aplicada a través de una metodología no invasiva de diagnóstico rápido, que puede cambiar la decisión del médico tratante; el cual involucra la participación multidisciplinaria para una evaluación integral.

Por lo tanto, el problema específico quedaría formulado como sigue: ¿cómo ayudan al diagnóstico de lesiones cerebrales, el método no invasivo a través de la espectroscopía?

### **1.3 Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Desarrollar una metodología no invasiva para la detección de metabolitos tisulares del cerebro.

#### **1.3.2 Objetivo específico**

Identificar y cuantificar los metabolitos tisulares “in vivo” como adicional a la información morfológica (resonancia magnética convencional) para el diagnóstico de lesiones cerebrales de forma no invasiva.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Justificación Legal**

La técnica de Resonancia Magnética está comprendida dentro del marco legal de una Unidad Productora de Servicios (UPS) de Diagnóstico por Imágenes, que es un área dedicada a la ejecución y procesamiento de los estudios por radiaciones ionizantes y no ionizantes.

Con fecha 25 de marzo del 2010 se pre publicó una Norma Técnica de Salud de la Unidad Productora de Servicios de Diagnóstico por Imágenes, con Resolución Ministerial No 217-2010/MINSA (Ministerio de Salud, 2010).

El equipo de resonancia magnética con el cual se cuenta para la presente investigación, lleva la marca CE de acuerdo con las disposiciones de la Directiva del Consejo 93/42/CEE del 14 de junio de 1993 para productos médicos. La marca CE rige exclusivamente para productos de técnica médica / medicinales (productos sanitarios) puestos en circulación dentro del ámbito de validez de la Directiva CE anteriormente mencionada (Siemens, 2004).

### **1.4.2 Justificación Tecnológica**

La presente investigación se enfocará en estudiar la metodología de la aplicación de la espectroscopía, el cual brindará información bioquímica al protocolo estándar de evaluación al cerebro.

La información bioquímica y metabólica detectada, ayudará al diagnóstico brindando datos funcionales (fisiología y fisiopatología), como en una biopsia “virtual” para la caracterización de la lesión cerebral y evitar biopsias innecesarias en procesos no tumorales.

### **1.4.3 Justificación Económica**

La aplicación de esta metodología tiene impacto económico debido a que se

ahorraría biopsias innecesarias al caracterizar tempranamente lesiones no tumorales; como resultado se lograría disminuir costos intrahospitalarios propios de una biopsia cerebral.

#### **1.4.4 Justificación Social**

El impacto social de este método no invasivo contribuirá al bienestar de los pacientes al detectar tempranamente metabolitos. Información que podría cambiar el algoritmo médico a seguir, por ejemplo, evitar exámenes incruentos como la biopsia cerebral.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes del estudio**

Los orígenes de la resonancia magnética (RM) se remontan a los años 1930 y 1940 cuando los científicos Wolfgang Pauli y Charles Galton Darwin lograron enlazar el concepto de espín electrónico con la nueva teoría cuántica de Schrödinger y Heisenberg. Al término de la segunda guerra mundial se logró desarrollar la física básica y los avances en el procesamiento computacional, necesarios para la creación de la resonancia magnética. Fue el científico Edward Purcell en EE.UU quien detectó la resonancia magnética nuclear en materia condensada. Asimismo, Paul Lauterbur utilizó la resonancia magnética nuclear como técnica de imagen, cuando tuvo la idea de codificar espacialmente una señal mediante la aplicación de gradientes magnéticos y después reconstruir una imagen. En el año 1975 los investigadores Peter Mansfield y Andrew A. Maudsley consiguieron la primera imagen “in vivo” de una sección transversal del dedo humano, este fue el origen para el uso clínico posterior de la resonancia magnética (Leiva Osorio, y otros, 2015).

Con el advenimiento de los procesadores computacionales más potentes, la imagen de resonancia magnética paso de horas de reconstrucción a minutos. La resonancia magnética en la actualidad es producto de muchos descubrimientos multidisciplinarios (matemáticos, físicos, químicos, ingenieros y médicos), y aún después de décadas de su descubrimiento sigue en investigación para nuevas aplicaciones. Una de estas aplicaciones es la espectroscopía por resonancia magnética, aportada por el investigador Félix Bloch y sus colaboradores a finales de 1948 quienes fundaron una empresa llamada Varian Associates, que permitió la comercialización del primer espectrómetro por resonancia magnética (40

MHz), de uso en la química orgánica con muy buenas expectativas. En 1966 la incipiente espectroscopía basada en la resonancia con la introducción de pulsos y transformada de Fourier presentó mejoras en la eficacia del método. Luego de muchos avances científicos, la espectroscopía tiende al perfeccionamiento y surge como una contundente herramienta en el campo médico, la industria química, farmacéutica, agrónoma e investigación científica (Leiva Osorio, y otros, 2015). En el área médica posibilita estudiar los perfiles metabólicos mediante la espectroscopía de resonancia magnética en localizaciones específicas del organismo abriendo nuevas vías para la comprensión de los procesos bioquímicos “in vivo” y la consiguiente utilidad en el diagnóstico clínico, el cual sigue en investigaciones. En el Perú actualmente existe muy poca aplicación de la espectroscopía por resonancia magnética, debido a la falta de difusión y formación académica.

### **2.1.1 Antecedentes Internacionales**

a) Hernández (2015), en su investigación titulada “Técnicas de Neuroimagen y su utilidad en el conocimiento de la etiología de los trastornos del espectro del autismo(TEA)”, la que plantea que dentro de las técnicas de neuroimagen encontramos la espectroscopía por resonancia magnética (ERM), que es una técnica no invasiva, y permite el estudio “in vivo” basado en el fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN), que valora las características bioquímicas de los tejidos y es especialmente efectivo a nivel cerebral. De esta manera, proporciona información metabólica complementaria a la información anatómica, obtenida con los estudios convencionales, y ofrece a los investigadores y personal clínico la posibilidad de trabajar con un tipo de información, de la que no disponía anteriormente. Esta información metabólica puede ayudar en investigaciones que tienen como objetivo generar protocolos de diagnóstico efectivos ante patologías, que aunque muy extendidas, no

presentan sistemas de diagnóstico precisos en la actualidad. Como por ejemplo Alzheimer, Parkinson o TEA (Trastornos del Espectro Autista). Esta aplicación como sistema de diagnóstico, es posible, ya que la mayoría de centros clínicos cuentan con sistemas de RMN en la actualidad, sin embargo, debido a la gran variación de parámetros, que permite esta técnica, como zona de estudio, tiempo eco, tiempo de repetición, etc., son necesarias futuras investigaciones de cribado poblacional, que permitan establecer protocolos y valores metabólicos precisos, y realizar así un diagnóstico correcto (Hernández, 2015).

- b) El año 2014, en la Habana Cuba, el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas publicó un artículo titulado “Resonancia Magnética y Espectroscopía en la Encefalopatía Hepática”, en la cual se plantea que la cirrosis hepática es una enfermedad crónica e irreversible que se ha convertido en una de las principales causas de morbimortalidad en Cuba. Entre sus más frecuentes complicaciones se encuentra la encefalopatía hepática, la cual puede ser prevenida o revertida al ser identificada. Mediante métodos imagenológicos poco invasivos tales como la resonancia magnética de cráneo con espectroscopía, pueden evaluarse signos precoces de dicha entidad, y lograr así un diagnóstico y tratamiento oportuno para estos pacientes (Martínez, 2014).

El objetivo de dicho trabajo fue evaluar la utilidad de la Espectroscopía por resonancia magnética en el diagnóstico precoz de la encefalopatía hepática, y como resultado del estudio de Resonancia Magnética de cráneo mostró, que aún en estadios asintomáticos, existió hiperintensidad bilateral y simétrica de los núcleos de la base en secuencia T1, sin alteraciones en la correspondiente secuencia de T2, y signos sugestivos en Flair de edema cerebral. Los resultados espectroscópicos mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la relación entre los diferentes

metabolitos con la Creatina. Se comprobó un alto nivel de coincidencia entre los resultados imagenológicos y electroencefalográficos (Martínez, 2014).

- c) El año 2013, en Argentina, se sustentó un trabajo de tesis titulado “Espectroscopía de hidrógeno por resonancia magnética en resonadores clínicos y químicos de alto campo. Estudio de caracterización y seguimiento de tumores cerebrales”, la que plantea que la espectroscopía por resonancia magnética (ERM) es una técnica que utiliza las propiedades magnéticas de los núcleos y moléculas para estudiar estructuras químicas, y en la que una de sus aplicaciones es brindar información metabólica de tejidos y soluciones (Calvar, 2013).

En este trabajo de tesis, se analizó la utilidad de la ERM de alto campo en la clasificación y caracterización de tumores gliales cerebrales y el valor de la ERM clínica en el análisis de la evolución de los tumores gliales (Calvar, 2013).

En dicho trabajo se precisa que la ERM clínica una técnica de adquisición de espectros muy dependiente de la ubicación, tamaño de la lesión y la homogeneidad de campo, la primera parte del estudio consistió en analizar distintos métodos de cuantificación de espectros clínicos en tumores cerebrales, teniendo en cuenta estas variables y el tiempo de adquisición. Este análisis permitió establecer que para el análisis cuantitativo, un método paramétrico con una base de metabolitos individuales es más fiable y estable que uno con una base modelada con Lorentzianas-Gaussianas puras. Además, se estimó el tiempo mínimo necesario de adquisición de un espectro clínico que se quiera cuantificar a partir del espectro sin cancelación del agua. En el caso de una clasificación cualitativa se vio que existe un número fijo de adquisiciones a partir del cual el espectro no cambia significativamente (Calvar, 2013).



- d) El año 2013, en la Habana Cuba, el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas publicó un artículo titulado “Espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales”, en la que afirma que la incidencia de los tumores primitivos intracraneales se sitúa alrededor de 1 a 12 casos por 100 000 habitantes por año. Los tumores más frecuentes son los gliomas, que comprenden tumores con o los astrocitomas benignos y malignos (Ugarte, y otros, 2013).

El estudio demostró la predominancia del sexo masculino (20 pacientes), el promedio de edad fue de  $45,8 \pm 17,2$  años. y 23 (79,3%) fueron de piel blanca. De los 29 tumores estudiados, 10 eran glioblastomas multiformes, 9 gliomas de alto grado y 10 gliomas de bajo grado, confirmando la utilidad de la resonancia magnética y la espectroscopía en el diagnóstico de los tumores cerebrales (Ugarte, y otros, 2013).

### **2.1.2 Antecedentes Nacionales**

- a) El año 2014, en el Perú, se sustentó un trabajo de tesis titulado “Utilidad de la espectroscopía por resonancia magnética (ERM) en el diagnóstico de tumores cerebrales malignos y correlación con el resultado anatomopatológico durante el periodo 2011-2013 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas”, en la que se aborda el tema de la utilidad de la secuencia de Espectroscopía por Resonancia Magnética (ERM), en el diagnóstico de los tumores cerebrales malignos, esta es una técnica no invasiva de diagnóstico que estudia el contenido bioquímico de los tejidos celulares, la cual nos permite valorar el estado metabólico biológicamente significativo de los tejidos como: N-Acetil-Aspartato (NAA, marcador neuronal), Colina (Co, marcador del recambio de membranas), Creatina (Cr, energía presente en las células), etc. (González, 2014).

b) El año 2012, en el Perú, el Centro de Resonancia Magnética CEREMA público un artículo titulado “Espectroscopía (H+) por resonancia magnética en el diagnóstico diferencial entre tuberculomas y procesos neoformativos cerebrales intraaxiales”, en la que presenta un estudio de las variaciones de los metabolitos cerebrales entre tuberculomas y procesos neoformativos cerebrales intraaxiales de modo que nos permita una aproximación a su diferenciación diagnóstica (Martinot , y otros, 2012).

Concluyen que el diagnóstico imagenológico más preciso para las lesiones intraparenquimales cerebrales de dudosa etiología como en los procesos neoformativos cerebrales y tuberculomas es la espectroscopía (Martinot , y otros, 2012).

## **2.2 Marco Conceptual**

### **2.2.1 Fundamento ontológico**

El método de espectroscopía por resonancia magnética se fundamenta en principios físicos y bioquímicos del metabolismo cerebral que permitirá evaluar el comportamiento de los metabolitos de forma no invasiva como un prediagnóstico semejante a una biopsia convencional en lesiones cerebrales. Esto disminuirá los posibles efectos colaterales propios de una biopsia cerebral. Por lo cual se presentaría como un método adicional a los estudios convencionales de imagen por resonancia magnética.

**No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.**

#### **2.2.1.1 Bases físicas de la Espectroscopía de Resonancia Magnética**

### ✓ **Definición de Espectroscopía de Resonancia Magnética**

La espectroscopía de resonancia magnética estudia los núcleos atómicos que poseen un momento angular y, asociado a este, un momento magnético en presencia de un campo magnético externo (Lambert 2019). (34)

Que se utiliza para determinar la presencia de compuestos químicos de forma selectiva y no invasiva. Eso hace que la espectroscopía por resonancia magnética sea un método muy importante para diagnósticos in vivo del metabolismo celular, órganos y tejidos. (Siemens Medical, 2006).

### ✓ **Tipos de Espectroscopía de Resonancia Magnética según Elemento Químico**

Los núcleos atómicos que se pueden detectar en ensayos de RM deben tener un momento magnético. Este momento total del núcleo consta de los momentos de las partes que constituyen al núcleo, los protones y los neutrones es decir con el mismo número atómico y másico por lo cual los momentos individuales se anulan. Los núcleos de este tipo no pueden ser detectados mediante técnicas de RM. (Siemens Medical, 2006)

La magnitud del momento magnético es directamente proporcional al coeficiente giromagnético el cual interviene en la frecuencia de Larmor, según la intensidad de campo.

Además del momento magnético también deben tener un número cuántico de espín cuya configuración debe tener los valores de cero o múltiplos de  $\frac{1}{2}$ . Siendo el número de estados resultantes de energía  $(2I + 1)$

El número cuántico de espín de los núcleos de hidrógeno (protones) es  $I=1/2$  (dos estados energéticos). Números cuánticos más altos producen señales más anchas. (Siemens Medical, 2006)

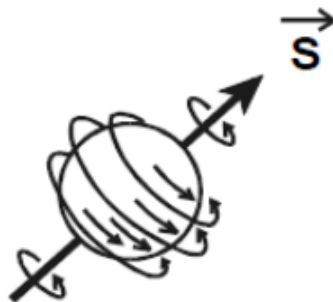
Por último, la sensibilidad de las exploraciones está determinada por dos factores: la abundancia natural del isótopo del núcleo y la sensibilidad específica del núcleo determinada por el momento magnético.

Así tenemos al  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{13}\text{C}$  de mayor a menor abundancia respectivamente. En la presente investigación se focalizar en el  $^1\text{H}$  por su abundancia y alta sensibilidad (Hornak, 2013).

### ✓ Efectos del campo magnético sobre un núcleo atómico

Todos los núcleos que tienen un número impar de neutrones y/o de protones, poseen una propiedad de rotación llamada espín que provoca que éstos giren sobre sí mismos, así podemos imaginarnos a los núcleos de H como pequeñas esferas.

**Figura N° 2. 1: ROTACIÓN DEL NÚCLEO DE HIDRÓGENO**



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

Las propiedades mecánicas del movimiento de spinning se representan por un **vector de spin**  $\vec{S}$  orientado sobre el eje de giro, asimismo por tener el núcleo una carga eléctrica, el movimiento de spinning implica unas propiedades magnéticas que se representan por un **vector momento magnético**  $\vec{\mu}$  orientado sobre el eje de giro (Gili, 2009).

Para un núcleo determinado, los vectores se relacionan de la siguiente manera:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{S} \quad (2.1)$$

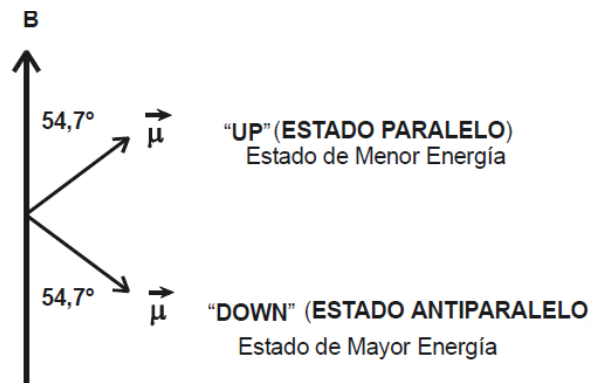
Dónde:  $\gamma$  es el **cociente giromagnético nuclear** que depende de la carga/masa.

Si se aplica externamente al núcleo de H un potente campo magnético  $\vec{B}$ , el núcleo presenta la propiedad natural de absorber energía de radiofrecuencia de una frecuencia concreta. Esta propiedad se conoce como **resonancia magnética del núcleo de hidrógeno**. Desde el punto de vista energético, esto implica que cuando se coloca un núcleo de H en un campo magnético son posibles dos estados energéticos (Gili, 2009):

- Un estado energético de menor energía (antes de la absorción energética)
- Un segundo estado energético de mayor energía logrado cuando el núcleo de H absorbe el valor concreto de la radiación

A los dos estados posibles de energía del núcleo de H le corresponden dos orientaciones respecto al campo magnético. Estas dos orientaciones fijadas por la mecánica cuántica corresponden a un ángulo de 54,7 del vector momento magnético nuclear  $\vec{\mu}$  respecto a la dirección del campo magnético  $\vec{B}$  y en el mismo sentido (posición "up" o estado paralelo o menos energético) o en sentido contrario (posición "down" o estado antiparalelo o más energético) (Gili, 2009).

**Figura N° 2. 2: DOS ESTADOS POSIBLES DEL NÚCLEO DE H**



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

✓ **Frecuencia de precesión o de resonancia**

Según la llamada Ley fundamental de la resonancia magnética o ley de Larmor, la frecuencia de precesión o de resonancia ( $f_p$ ) es proporcional al valor del campo magnético percibido por el núcleo. ( Hornak, 2013)

$$f_p = \gamma \cdot \frac{B}{2\pi} \quad (\text{Hz}) \quad (2.2)$$

Dónde:

$f_p$ : es la frecuencia lineal de precesión, expresada en ciclos/segundo o Hz.

También puede expresarse como frecuencia angular de precesión ( $W$ ) en radianes/segundo. Como existe la relación  $W = 2\pi f$ , la ecuación de Larmor puede expresarse:

$$W_p = \gamma \cdot B \quad (\text{rad/seg}) \quad (2.3)$$

$\gamma$ : es el cociente giromagnético nuclear.

**B**: es el valor del campo magnético o inducción magnética que percibe el núcleo.

En realidad, el campo magnético  $\vec{B}$  que percibe el núcleo, será suma vectorial de tres posibles componentes:

- En primer lugar, el campo magnético principal creado por el imán ( $\vec{B}_0$ )
- Un segundo campo magnético mucho más pequeño (del orden de  $10^{-3}$  respecto a  $\vec{B}_0$ ) añadido externamente que permitirá trabajar con la señal y que llamaremos campo magnético de los gradientes ( $\vec{B}_{\text{GRAD}}$ ).
- Por último, un campo magnético a nivel molecular muchísimo más pequeño (del orden de  $10^{-6}$  respecto  $\vec{B}_0$ ) que es individualmente percibido por cada núcleo en función de la estructura bioquímica de su alrededor. Le llamaremos campo magnético bioquímico ( $\vec{B}_{\text{BIOQ}}$ )

Por tanto:

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{\text{GRAD}} + \vec{B}_{\text{BIOQ}} \quad (2.4)$$

Si consideramos que:

$$\vec{B}_{\text{EXT}} = \vec{B}_0 + \vec{B}_{\text{GRAD}} \quad (2.5)$$

Entonces el campo magnético efectivo  $\vec{B}$ , se puede escribir como:

$$\vec{B} = \vec{B}_{EXT} + \vec{B}_{BIOQ} \quad (2.6)$$

El  $\vec{B}_{BIOQ}$ , es el campo magnético inducido básicamente por el movimiento de los electrones alrededor de los núcleos y siempre se opone al campo magnético externo  $\vec{B}_{EXT}$ . Por lo tanto, se puede expresar  $\vec{B}_{BIOQ}$  como función y oponiéndose al campo magnético externo  $\vec{B}_{EXT}$  a través de la constante de apantallamiento ( $\sigma$ ) (Gili, 2009):

$$\vec{B}_{BIOQ} = -\sigma \vec{B}_{EXT} \quad (2.7)$$

En consecuencia:

$$\vec{B} = \vec{B}_{EXT} (1 - \sigma) \quad (2.8)$$

La frecuencia de resonancia  $f_p$ , se puede definir como:

$$f_p = \gamma \vec{B}_{EXT} \frac{(1 - \sigma)}{2\pi} \quad (2.9)$$

De la expresión anterior se deduce que la frecuencia de resonancia de un núcleo depende de la constante de apantallamiento ( $\sigma$ ). Esta propiedad es la que, en definitiva, proporciona a la espectroscopía la

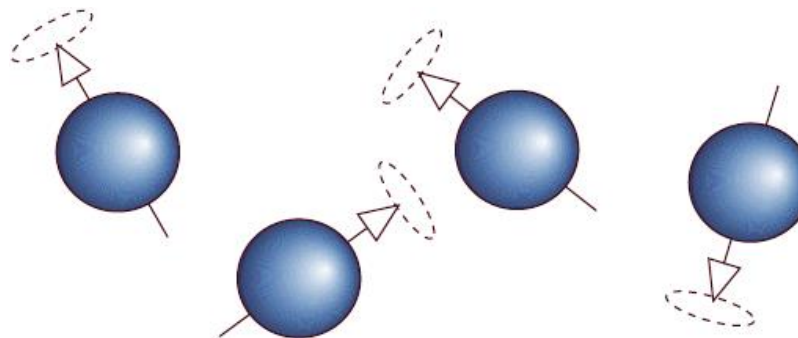


posibilidad de detectar los compuestos que hay en una determinada muestra.

✓ **Magnetización de un elemento de volumen**

En ausencia de un campo magnético, los núcleos de H de un elemento de volumen del paciente (vóxel) tienen los spins orientados al azar (Dowsett, y otros, 1998). Tal como se muestra en la figura N° 2.3.

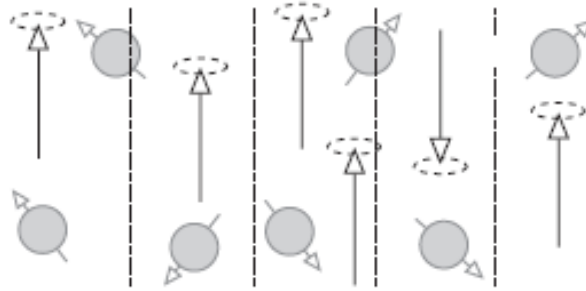
**Figura N° 2. 3: ORIENTACIÓN AL AZAR DE LOS SPINS DEL H EN AUSENCIA DEL CAMPO MAGNETICO**



Fuente: Dowsett, D., Kenny., P., & Jhonston., R (Dowsett, y otros, 1998)

Cuando son sometidos a un campo magnético, los spins nucleares se ven obligados a realizar la precesión sobre la dirección del campo.

**Figura N° 2. 4: MOVIMIENTO DE PRECESIÓN DE LOS SPINS DEL H  
BAJO UN CAMPO MAGNÉTICO**



Fuente: Dowsett, D., Kenny., P., & Jhonston., R (Dowsett, y otros, 1998)

Si sometemos un elemento de volumen del paciente (vóxel) a un campo magnético  $\vec{B}_0$ , las frecuencias de precesión de sus núcleos de H serán ligeramente diferentes ya que dependen del entorno bioquímico. Por lo tanto al no tener exactamente la misma frecuencia, aunque se muevan manteniendo la misma angulación unos se adelantan respecto a los otros, es decir se desfazan. Los movimientos de precesión de los núcleos de H de un vóxel no están en fase.

Como son posibles dos estados energéticos, los núcleos se reparten según una distribución de Boltzmann en equilibrio térmico. En consecuencia, existirán más núcleos en la posición menos energética (UP) (Brown, y otros, 2003). La relación entre núcleos (UP) y núcleos (DOWN) viene dada por la expresión:

$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = e^{\frac{\Delta E}{kt}} \quad (2.10)$$

Aplicando la serie de Taylor se obtiene:

$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = 1 + \frac{h\gamma B}{2\pi KT} \quad (2.11)$$

Dónde:

h: Constante de Planck

K: Constante de Boltzmann

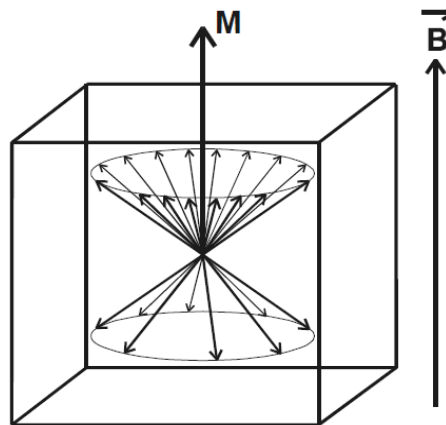
T: Temperatura absoluta

B: Intensidad del campo magnético

$\gamma$ : Razón geomagnética

En ERM el ordenador interpretará una única señal que proviene de cada vóxel. Esta señal será la resultante de todos los movimientos de precesión. Si imaginamos todos los spins trasladados al punto central del vóxel, tendríamos la formación de dos conjuntos que se moverían precesando desfasados sobre dos conos (Gili, 2009):

**Figura N° 2. 5: EL VECTOR DE MAGNETIZACIÓN DE UN VÓXEL**



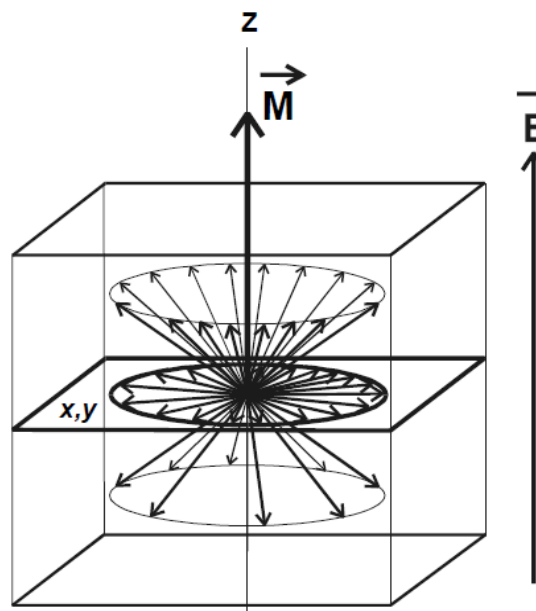
Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

La resultante de los núcleos "UP", estaría apuntando en la dirección del campo magnético  $\vec{B}$ .

La resultante de los núcleos "DOWN", estaría apuntando en la dirección contraria del campo magnético  $\vec{B}$ .

Por la mayor abundancia de los estados menos energéticos, la **magnetización del elemento de volumen** ( $\vec{M}$ ) tiene el sentido y la dirección de ( $\vec{B}$ ). Es importante tomar la dirección del campo magnético B como el eje z del sistema cartesiano del espacio, también llamado eje longitudinal. El plano x,y perpendicular al eje z, constituirá el plano transversal o plano de proyección de los spins ya que sobre este plano se trabaja con la proyección de los spins nucleares (Gili, 2009).

**Figura N° 2. 6: DEFINICIÓN DEL PLANO CARTESIANO DE REFERENCIA, EL EJE Z O EJE LONGITUDINAL Y EL PLANO X,Y COMO PLANO TRANSVERSAL**

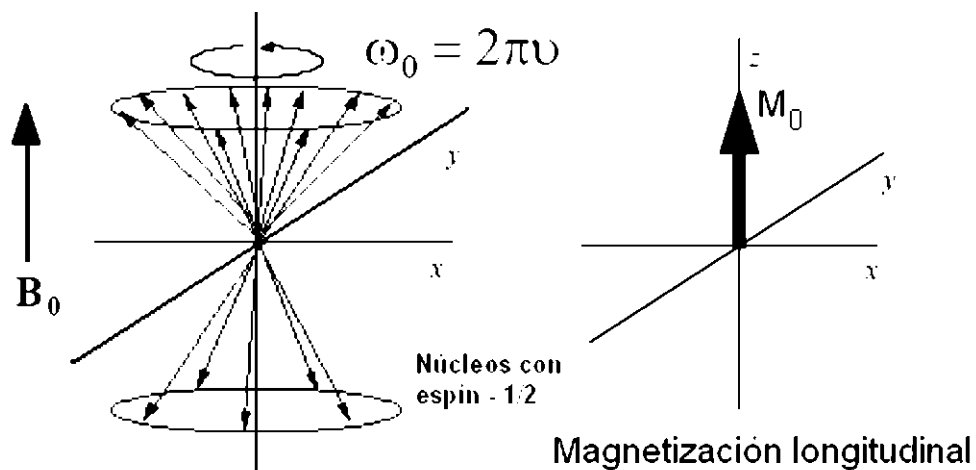


Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

- ✓ **Procesos de Relajación** En presencia de un campo magnético estático  $B_0$ , la magnetización longitudinal  $M_z$  en la dirección el eje Z, crece progresivamente desde cero hasta un valor máximo  $M_0$  (Domínguez Martín, 2018). En este instante de tiempo los protones con spin  $+1/2$  o UP son más abundantes que los de spin  $-1/2$  o DOWN como se observa

en la figura N° 2.7.

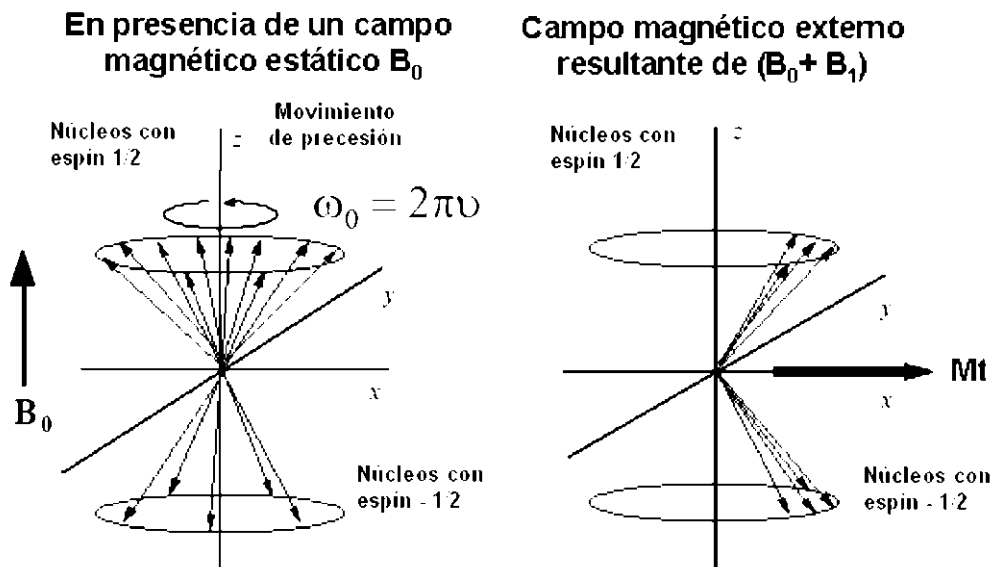
**Figura N° 2. 7: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO  $B_0$**



Fuente: Domínguez Martín, Gema (Domínguez Martín, 2018)

Si aplicamos un pulso de radiofrecuencia (RF) que coincide con la frecuencia de resonancia, el sistema absorbe la energía provocando un aumento del número de estados con espín  $-\frac{1}{2}$  o DOWN y una disminución del número de estados con espín  $\frac{1}{2}$  o UP. Se produce una pérdida de la magnetización longitudinal ( $M_z$ ) y un incremento de la magnetización transversal ( $M_t$ ) (Domínguez Martín, 2018), como se observa en la figura N° 2. 8.

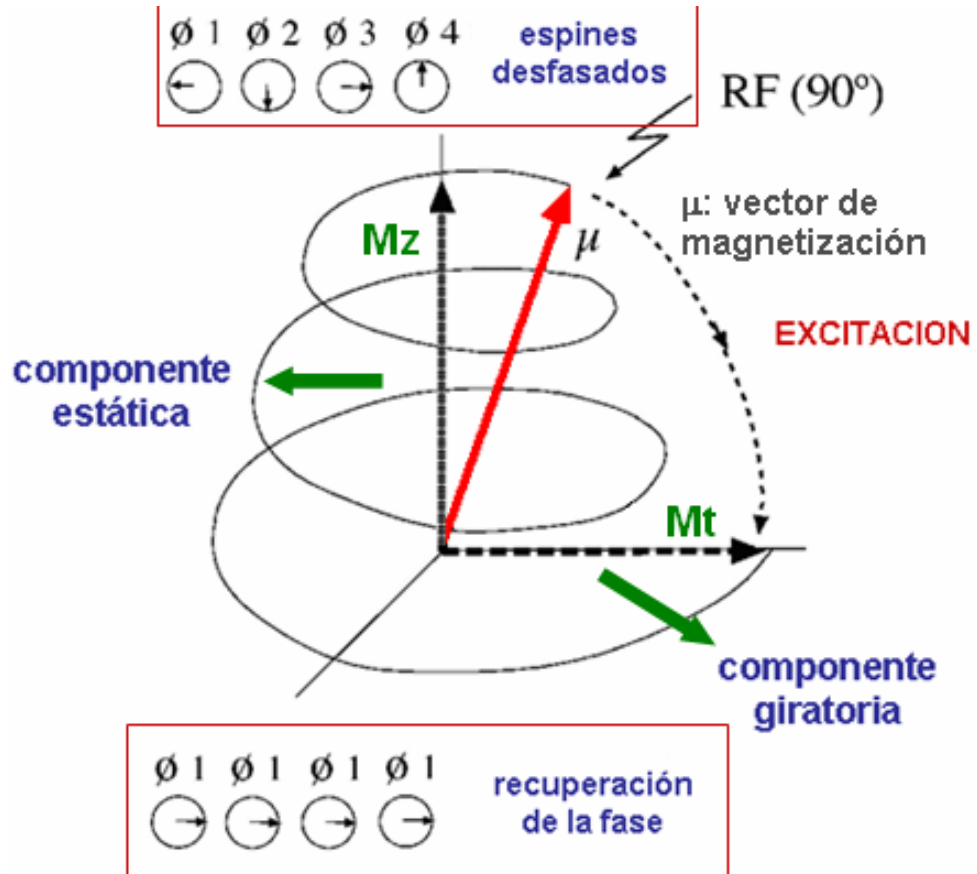
**Figura N° 2. 8: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO  $B_0$  Y UN CAMPO EXTERNO**



Fuente: Domínguez Martín, Gema (Domínguez Martín, 2018)

Después de aplicar un pulso de RF de  $90^\circ$ , el extremo del vector  $\mu$  (vector de magnetización) desciende hacia el plano transversal XY describiendo un movimiento de giro en espiral conocido como movimiento de NUTACIÓN y los protones adquieren la frecuencia de precesión y la misma fase, apareciendo la magnetización transversal ( $M_t$ ) (Geido, 2008).

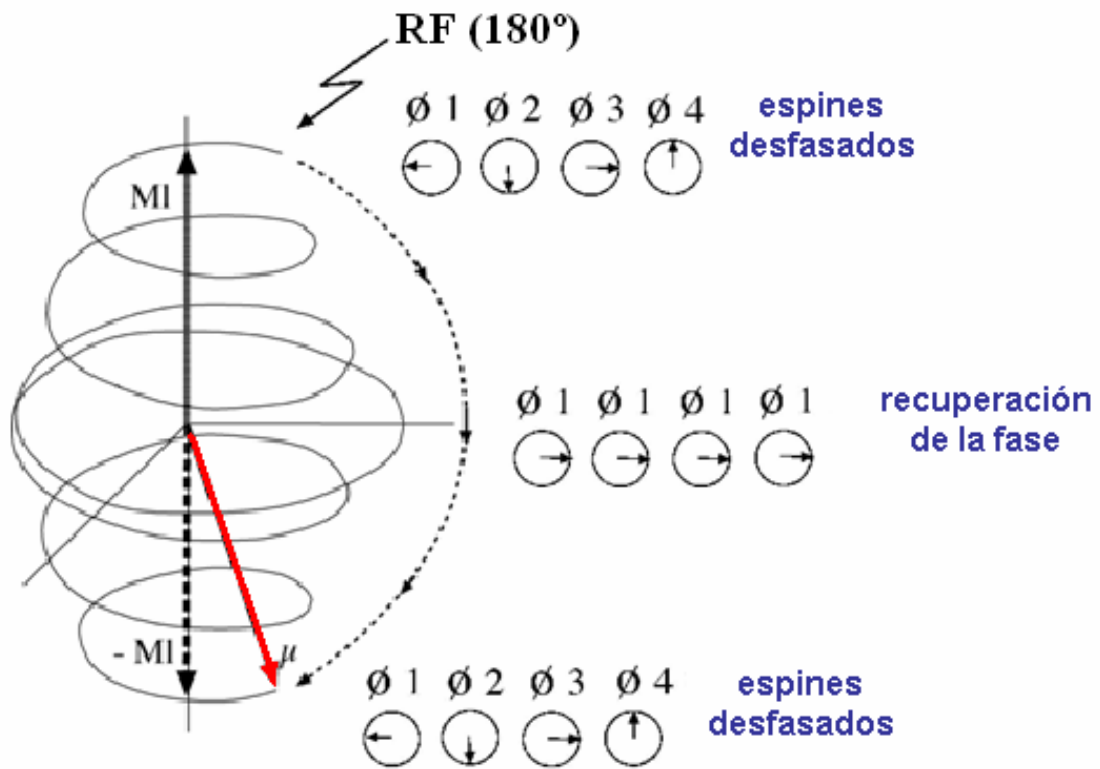
**Figura N° 2. 9: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO B<sub>0</sub> Y UN PULSO DE RF 90°**



Fuente: NIB (Geido, 2008)

Si aplicamos un pulso de RF de 180°, los protones no se detienen en el plano transversal XY, continúan describiendo su movimiento de giro en espiral volviéndose a desfasar y aparece un componente negativo de la imantación longitudinal (-MI) (Geido, 2008).

**Figura N° 2. 10: EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO ESTÁTICO  $B_0$  Y UN PULSO DE RF  $180^\circ$**

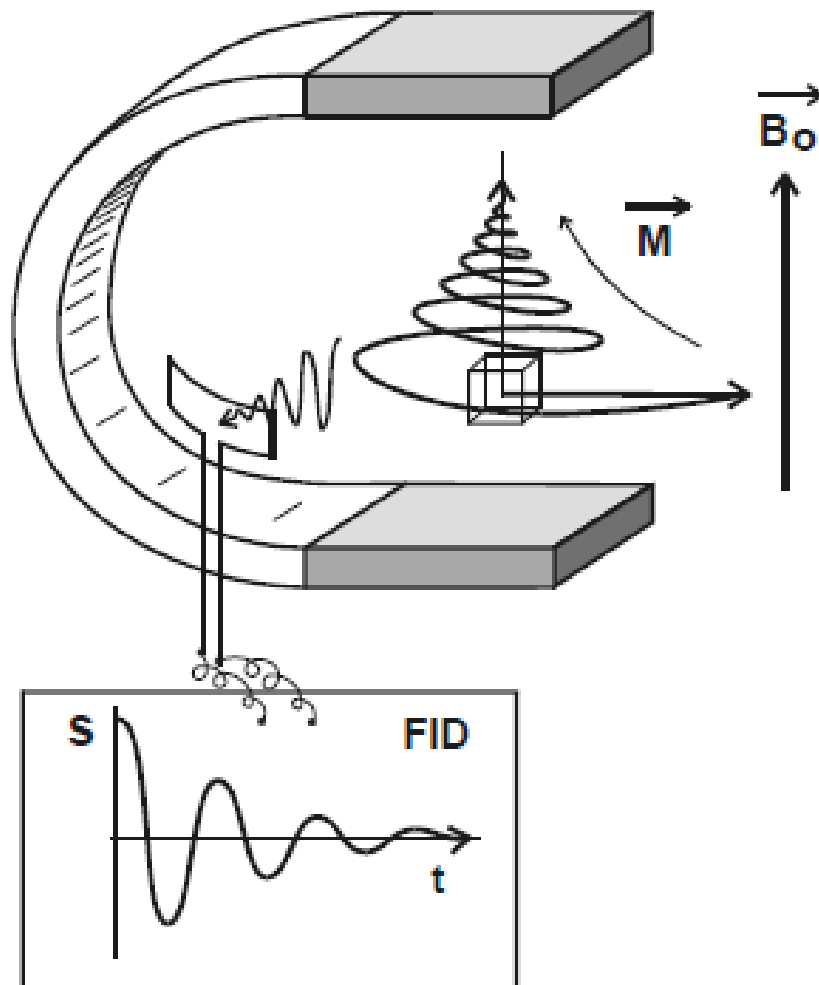


Fuente: NIB (Geido, 2008)

Al finalizar la emisión del pulso de RF, vector  $\mu$  (vector de magnetización) regresa a su posición inicial mediante un proceso de liberación energética denominado RELAJACIÓN. El retorno a la posición de equilibrio de la magnetización produce unas modificaciones de campo magnético que pueden ser recogidas mediante una antena receptora ya que las variaciones de campo magnético inducen una señal eléctrica, conocida por FID (Free Induction Decay), la FID es una señal senoide amortiguada cuya frecuencia corresponde a la frecuencia de precesión (Gili, 2009).



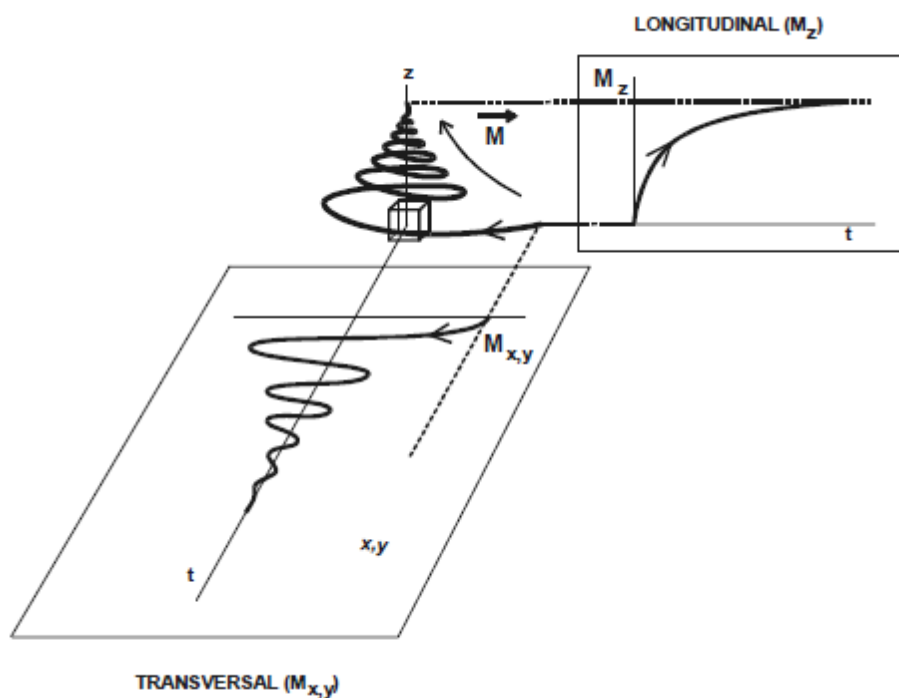
Figura N° 2. 11: GENERACIÓN DE LA FID



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

Observando la señal de relajación podemos obtener información sobre la densidad ( $D$ ) de núcleos de H existentes en el vóxel y además información relacionada con el medio mediante los parámetros llamados T1 componente longitudinal, T2 componente transversal y T2\*, que se obtendrán estudiando la relajación nuclear sobre el eje longitudinal y sobre el plano transversal (Gili, 2009).

**Figura N° 2. 12: LA RELAJACIÓN NUCLEAR SOBRE EL EJE LONGITUDINAL Y SOBRE EL PLANO TRANSVERSAL**



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

### **a) Relajación Spin – Red o Longitudinal**

Es el tiempo de relajación de la componente longitudinal  $M_z$ , está determinado por la devolución o intercambio de energía por parte de los protones con el medio que lo rodea, es por esto que también se le conoce

relajación spin-red (Kastler, y otros, 1997).

Se define T1 como el tiempo en que tarda la componente longitudinal en llegar al 63% de su valor inicial.

La exponencial creciente viene representada por la fórmula:

$$M_z = M (1 - k \exp^{-t/T_1}) \quad (2.12)$$

Dónde: k es un valor que depende del pulso inicial.

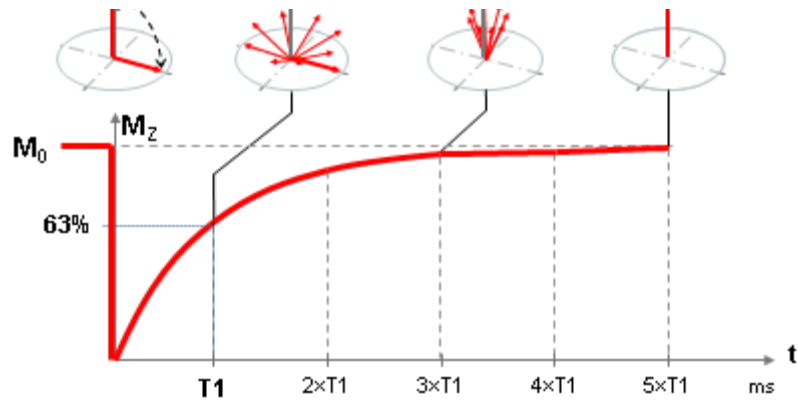
De esta fórmula deducimos que si  $k=1$  y el tiempo transcurrido a partir del pulso inicial (t) sea igual a  $t = T_1$ , entonces  $M_z/M = 1 - \exp^{-1} = 1 - 0,37 = 0,63$ , lo que equivale a decir que el T1 es el tiempo que tarda la Magnetización en recuperar un 63% de su valor. El T1 no es el tiempo que dura la relajación (Gili, 2009).

Cuanto menor es T1 más rápidamente crece la magnetización longitudinal. La duración aproximada es de 500-1000 ms.

El T1 varía con la estructura molecular del tejido (diferencia tumores) y con el estado de agregación de la materia (sólido, líquido o gas)

T1 es mayor en líquidos que en sólidos y T1 es menor en tejidos grasos.

**Figura N° 2. 13: RELAJACIÓN SPIN-RED O LONGITUDINAL**



Fuente: NIB (Geido, 2008)

### b) Relajacion Spin-Spin O Transversal

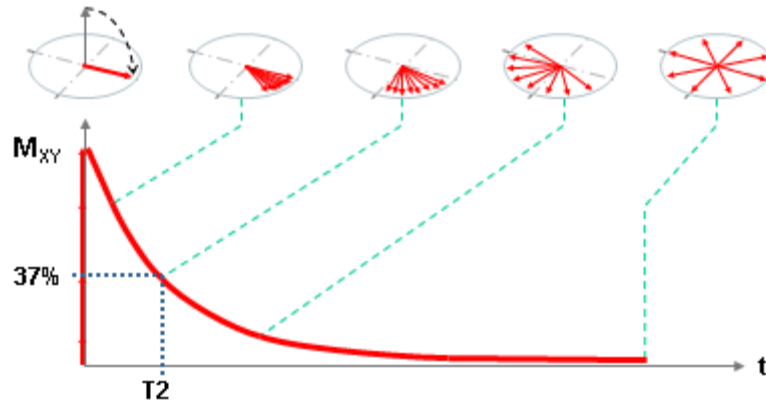
Desaparece la magnetizacion transversal  $M_{xy}$ , volviendo al estado de equilibrio siguiendo un decrecimiento exponencial en el tiempo con una constante de tiempo  $T_2$  propia de cada tejido. Físicamente se debe a que cada protón ve un campo magnético estático ligeramente distinto debido al entorno químico y así cada spin precesiona con una frecuencia de Larmor ligeramente distinta, por lo que se desfasan.

La exponencial decreciente esta representada por la formula:

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \exp(-t/T_2) \quad (2.13)$$

Cuando  $t = T_2$ ,  $M_{x,y}(t) / M_{x,y}(0)$  es igual a  $\exp(-1) = 0.37$ , lo que equivale a que el  $T_2$  es el tiempo que tiene que transcurrir para que la magnetización transversal pierda un 37% de su valor.

**Figura N° 2. 14: RELAJACION SPIN-SPIN O TRANSVERSAL**



Fuente: NIB (Geido, 2008)

✓ **Desplazamiento Químico**

La frecuencia de resonancia  $f_p$  tiene una dependencia con el valor del campo magnético  $\vec{B}$ , así un mismo núcleo atómico tiene diferentes frecuencias de resonancia al variar la intensidad del campo magnético. Esto es un inconveniente cuando se trata de comparar espectros de una muestra analizada con equipos que tienen diferentes campos magnéticos (Por ejemplo, 1.5 T, 3 T, 8T) (Brown, y otros, 2003).

Así, se define la posición de la frecuencia de resonancia del radical A con respecto a la frecuencia de un radical de referencia por el cociente:

$$\frac{f_A - f_r}{f_r} \quad (2.14)$$

En consecuencia, el núcleo en un radical A se identifica mediante su desplazamiento químico ( $\delta_A$ ) definido por:

$$\delta_A = 10^6 \cdot \frac{f_A - f_r}{f_r} \quad (2.15)$$

Dónde:

$\delta_A$ : desplazamiento químico del radical A, en ppm

$f_r$  : es la frecuencia de resonancia de un núcleo que se toma como referencia.

En la práctica para cada núcleo existen una serie de compuestos de referencia a partir de los cuales se tabula la posición de los demás. Así en espectroscopía de protón la referencia más común es el tetrametilsilano (TMS), que no se encuentran en las células de los organismos vivos. A la posición de la resonancia de este compuesto se le asigna el valor de 0 ppm y se ha observado que, respecto a ellas, el grupo metil de la creatina/fosfocreatina aparece a 3,02 ppm y el del grupo N-acetilaspártato a 2,02 ppm. Estos dos últimos son las referencias más habituales en estudios in vivo (Gili, 2009).

### ✓ Tipos de espectroscopía

Para la localización del volumen de interés del espectro existen dos tipos principalmente: single vóxel spectroscopy (SVS) y el multivóxel spectroscopy (MVS). Se detallarán a continuación ambas técnicas con más énfasis en el SVS que fue utilizado en los casos propios.

#### a) Single vóxel spectroscopy (SVS):

Esta técnica se basa en generar un VOI a través excitaciones secuenciales entre tres planos ortogonales (X, Y, Z). En ese sentido el VOI corresponde a un único vóxel el cual fue excitado y obteniéndose también solo un espectro metabólico. La principal característica que posee esta técnica es que genera

una alta relación señal/ruido, con calidad suficiente y una precisa selección del VOI (Leiva Osorio, y otros, 2015).

#### **b) Multivoxel spectroscopy (MVS):**

La principal característica de esta técnica es que se adquiere una matriz de voxels de los cuales se extraen múltiples señales FID; es decir, una señal por cada vóxel que conforman la matriz. Se usa en patologías multifocales o muy grandes, el problema radica en que su relación señal/ruido es inferior a la que existe en la técnica SVS (Leiva Osorio, y otros, 2015).

#### ✓ **Secuencia de pulsos**

Para obtener un espectro se utilizan secuencias de pulsos, que son una serie de pulsos de radiofrecuencia y de gradientes de campo magnético que se activan a tiempos determinados para obtener la señal de resonancia. Algunas de las características de las secuencias de pulsos que se aplican a la adquisición de espectros de protón (hidrógeno-1) se mencionan:

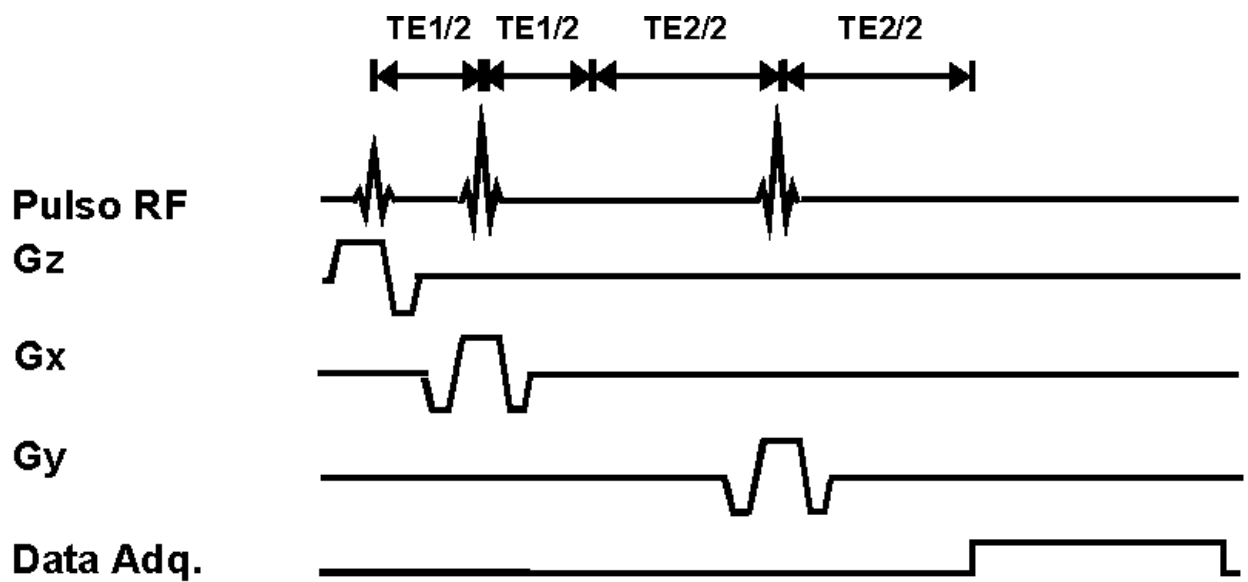
#### **a) Secuencia spin echo (SE, PRESS, PRIME)**

Es una secuencia constituida por tres pulsos de excitación con selección de plano, el primero de  $90^\circ$  y los otros dos de  $180^\circ$  (Figura N°2.6). El primer pulso excita la magnetización de un plano mientras que el segundo se aplica en un plano perpendicular al anterior. Entonces solo la

magnetización de la columna o fila que ha sido excitada por los dos pulsos es reenfocada. Finalmente se aplica el tercer pulso en un plano perpendicular a las dos anteriores (Figura N°2.15). El grosor de estos planos viene determinado por las dimensiones del volumen del cual se desea obtener el espectro. El resultado final es una señal de eco que proviene

solamente del volumen (VOI, volumen de interés) que ha sido excitado por los tres pulsos (Gili, 2009).

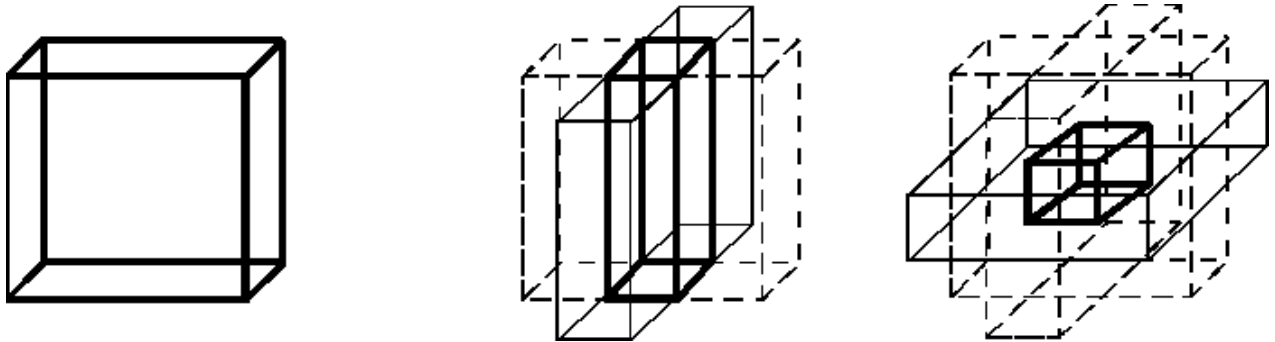
Figura N° 2. 15: DIAGRAMA DE LA SECUENCIA DE PULSOS SE



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)



**Figura N° 2. 16: LA REGIÓN COMÚN A LOS TRES PLANOS CORRESPONDE AL VOLUMEN DE INTERÉS DEL CUAL SE DESEA OBTENER EL ESPECTRO**

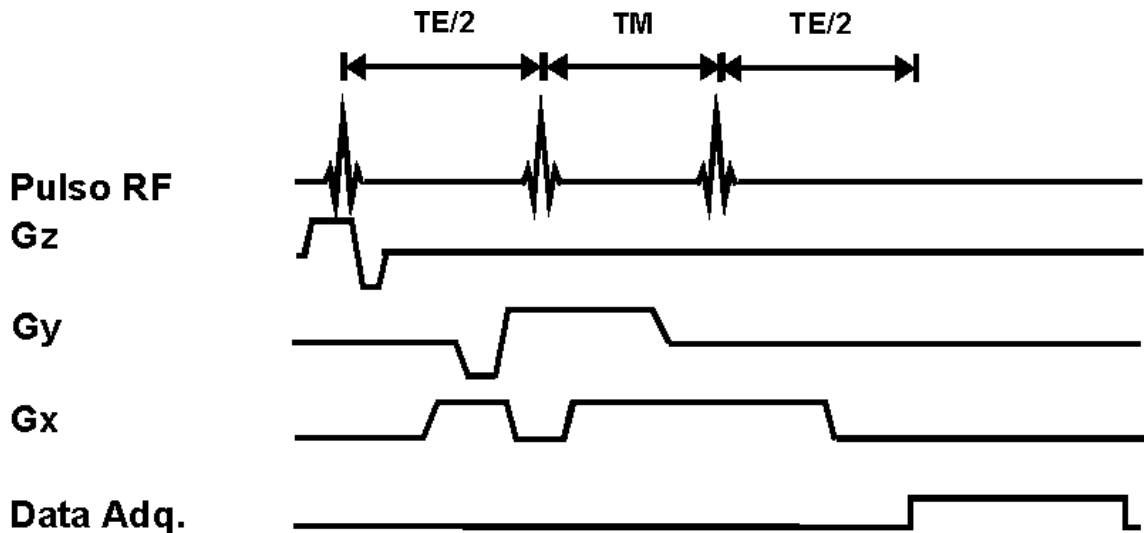


Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

#### **b) Secuencia de eco estimulado (STEAM)**

Esta es una secuencia muy parecida a la anterior, la principal diferencia radica en que los tres pulsos de excitación con selección de plano son siempre de  $90^\circ$  (Figura N°2.8). Para obtener la localización se utiliza la misma estrategia que ya se ha descrito (Figura N°2.7). La secuencia de pulsos procede de la siguiente manera: el primer pulso es el mismo que en la secuencia SE. Después del primer pulso se deja transcurrir un tiempo  $TE/2$ , antes de enviar el segundo pulso de excitación. Entre el segundo y el tercer pulso se deja un intervalo que oscila entre 13 y 30 ms que se denomina tiempo de mezcla (TM, "mixing time"). A continuación, es enviado el tercer pulso y después de un intervalo de tiempo  $TE/2$ , se registra la señal de eco estimulado (Gili, 2009).

Figura N° 2. 17: DIAGRAMA DE LA SECUENCIA DE PULSOS STEAM



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

**c) Secuencias de imagen de desplazamiento químico o de imagen espectroscópica con excitación selectiva de un volumen (CSI).**

Es una metodología que permite la adquisición de múltiples espectros localizados de manera simultánea. La aplicación de las secuencias CSI al estudio del cerebro por espectroscopía de protón presenta, entre otros, el inconveniente que la señal de la grasa subcutánea puede contaminar espectros de volúmenes próximos. Para evitar este problema se ideó la combinación de la tecnología CSI con un sistema de preselección de un volumen de interés grande, del cual se puede excluir la grasa subcutánea, mediante la secuencia SE o STEAM y, opcionalmente, se pueden añadir múltiples bandas de saturación. La técnica de selección del volumen se combina con la aplicación de 1, 2 o 3 gradientes de codificación de fase que

permiten después del procesado de la señal obtener espectros de diferentes subvolumenes dentro del volumen de interés seleccionado. En función del número de gradientes activados la secuencia CSI se denomina monodimensional (1D-CSI), bidimensional (2DCSI) o tridimensional (3D-CSI) y la localización que se obtiene es diferente (Gili, 2009).

✓ **Espectro de RM**

La señal de espectroscopía por RM se mide como señal en función del tiempo el cual consiste en una oscilación de alta frecuencia que decae rápidamente previo al envío de una secuencia de pulsos. Esta oscilación a través de la transformada de Fourier se transforma en componentes de frecuencia; es decir, el espectro (Siemens Medical, 2006).

✓ **Características de un Pico**

La frecuencia de una oscilación pura corresponde a una línea espectral según la posición de la frecuencia de resonancia. De manera práctica, la línea espectral se debe a la caída de la señal  $T2^*$  y los límites de tiempo en la adquisición de los datos, la línea se ensancha para convertirse en un pico menos nítido (Siemens Medical, 2006).

Un pico se caracteriza por:

La frecuencia de resonancia ( $\nu_0$ )

La altura del pico ( $h$ ) (amplitud)

La anchura del pico a media altura ( $b$ )

El área contenida en el pico (integral)

### ✓ **Análisis de un espectro**

Para realizar el análisis del espectro se debe tener en cuenta lo siguiente:

- 1) La posición de la resonancia nos permite identificar el compuesto que origina la señal (Siemens Medical, 2006).
- 2) El área bajo cada resonancia se puede cuantificar mediante procedimientos manuales o semiautomáticos y es proporcional al número de núcleos que contribuyen a la señal con lo cual se puede llegar a determinar la concentración del compuesto (Siemens Medical, 2006).

### ✓ **Tipos de Metabolitos**

- **N-acetil aspartato (NAA) y otros compuestos N-acetilados (NACC).**

Su resonancia se encuentra centrada en 2,02 ppm y es la de mayor proporción observable en un parénquima sano. La mayoría de estudios sugieren que estos compuestos están presentes de manera específica en la neurona del cerebro de personas adultas, por ello se califica como un marcador específico neuronal. (Aguirre, y otros, 2008)

- **Creatina y fosfocreatina.**

Presentan su resonancia principal en 3,03 ppm y una segunda resonancia en 3,90 ppm. Son compuestos vinculados con la capacidad energética del cerebro (Aguirre, y otros, 2008).

- **Derivados de la colina.**

Esta resonancia aparece en 3,20 ppm. Representa a las contribuciones de diversos metabolitos ejemplo de ello es la colina libre, la fosforilcolina, la

glicerofosforilcolina y la fosfatidilcolina (Sottile, y otros, 2017).

- **Lactato.**

Es detectado en 1,35 ppm. Proporciona información sobre el grado de metabolismo aerobio-anaerobio de la región. Por lo general en condiciones normales no es detectable en el parénquima cerebral.

- **Inositol.**

Aparece en la posición 3,56 ppm. Es un azúcar que forma parte de un tipo de lípidos, fosfatidilinositol, y también de un grupo de mensajeros, los inositol polifosfatos (Venegas Ratto, 2003).

- **Glutamina y glutamato.**

Se generan señales en las regiones 2,2-2,4 y 3,6-3,8 que se valoran mejor a tiempo de eco corto. Sugiere considerar a la glutamina-glutamato como marcador glial (Venegas Ratto, 2003).

- **Lípidos.**

Origanan dos resonancias principalmente de 0,9 ppm y 1,3 ppm. Pueden originar otras señales menores entre 2-2,5 y 5-6 ppm (Venegas Ratto, 2003).

- **Alanina.**

Es un aminoácido no esencial que resuena en 1,45 ppm y que se ha detectado en grandes cantidades en meningiomas (Venegas Ratto, 2003).

- **Taurina, scilloinositol, glucosa.**

Estos metabolitos se encuentran entre 3,3 y 3,45 ppm, y su diferenciación es difícil. Se ha detectado en cantidades elevadas en el meduloblastoma (Sottile, y otros, 2017).

## ✓ **Aplicaciones Clínicas**

### • **Utilidad en la Evaluación de Tumores Cerebrales**

Principalmente la utilidad se refiere con discriminar qué es y qué no es tumor especialmente en casos de patologías difusas, es decir sin margen del tumor o pacientes en tratamiento con recidivas (nuevos tumores). La espectroscopía por RM puede usarse para distinguir una infección de un tumor, abscesos cerebrales que tienen características propias de comportamiento como producto de la actividad metabólica (Venegas Ratto, 2003).

### • **Utilidad en la Planificación Radioterapéutica**

La espectroscopía puede utilizarse para guiar la biopsia estereotáxica, con muestreo de las zonas con CHO alta, a través de mapas metabólicos. En este punto es importante el estudio de varias porciones tumorales idealmente con multivóxel debido a que las áreas de reforzamiento con contraste reflejan zonas de pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica y no necesariamente alto grado de malignidad (Venegas Ratto, 2003).

### • **Utilidad en la radionecrosis y seguimiento del tratamiento**

La espectroscopía por RM también monitoriza la respuesta al tratamiento de los astrocitomas (tumor cerebral). La radionecrosis puede ser indistinguible de tumores residuales o recurrentes por otros métodos como son la 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 estos casos la espectroscopía otorga información de la elevación del lactato en pacientes que han recibido una dosis de más de 40 Gy al cerebro. En otros casos, la espectroscopía puede detectar la recurrencia antes que la RM convencional muestre cambios anormales. Los pacientes presentan generalmente disminución de NAA, CHO y CREA y un intenso pico de lípidos

que refleja necrosis tisular. La elevación de lactato también denota isquemia tisular o daño mitocondrial que también puede observarse en los pacientes en estudio (Venegas Ratto, 2003).

### **2.2.2 Fundamento epistemológico**

Desde el punto de vista epistemológico, se plantea desarrollar un método para la obtención de los metabolitos cerebrales de una manera adecuada, el cual nos mostrará información bioquímica con alto grado de confiabilidad y de manera no invasiva, en comparación con otros estudios de metabolitos en fluido biológico.

### **2.2.3 Fundamento metodológico**

Según el punto de vista metodológico, se determinará un procedimiento aplicando las técnicas de espectroscopía por resonancia magnética, como técnica de detección de metabolitos para evaluar lesiones cerebrales empleando la frecuencia de resonancia magnética del átomo de hidrógeno (Gillard, y otros, 2005). Se documentará con casos de pruebas y estudios anteriores y se comparará con otros, obtenidos en el transcurso de la investigación, con la finalidad de concluir con una metodología para la aplicación adecuada de la tecnología de espectroscopía por resonancia magnética, como auxiliar a la tecnología de resonancia magnética convencional.

## **2.3 Definición de términos**

- **Biopsia**

Procedimiento quirúrgico para la evaluación diagnóstica de una muestra de tejido (Mahnken, y otros, 2013).

- **Desplazamiento químico**

Identifica el radical en el que se encuentra el núcleo independientemente del valor del campo magnético, su valor no tiene dimensión y es muy pequeño, por lo que para trabajar con un número manejable, se indica multiplicado por  $10^6$  y se expresa en partes por millón o ppm (Gillard, y otros, 2005).

- **Espectroscopía**

La espectroscopia o espectroscopía es el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, con absorción o emisión de energía radiante (Barker, y otros, 2009).

- **Gradientes**

Son variaciones del campo magnético medidas a lo largo de una dirección (Liney, 2010).

- **Información morfológica**

Es el conjunto de datos de los aspectos macroscópicos y microscópicos de las formas y las estructuras del cuerpo humano y como estas estructuras se desarrollan, como funcionan y como se relacionan con el medio (Carrión, y otros, 2007).

- **Información funcional**

Datos de carácter fisiológicos en una imagen y/o espectro. (Carrión, y otros, 2007)

- **Lesión cerebral**

Una lesión cerebral o daño cerebral, implica la destrucción o degeneración de células cerebrales. Las lesiones cerebrales pueden



darse a causa de diversos factores internos y externos (Barker, y otros, 2009).

- **Metabolismo**

El metabolismo del griego “metabole”, que significa “cambio”, más el sufijo “ismo”, que significa “cualidad”, o sea la cualidad que tienen los seres vivos de poder cambiar químicamente la naturaleza de ciertas sustancias, es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisicoquímicos que ocurren en una célula y en el organismo (Aguirre, y otros, 2008).

- **Metabolito**

Un metabolito es cualquier molécula utilizada o producida durante el metabolismo (Aguirre, y otros, 2008).

- **Monovóxel**

Se utiliza una sola unidad cúbica para realizar un estudio determinado (Elmao, y otros, 2012).

- **Multivóxel**

Se utiliza varias unidades cúbicas para realizar un estudio determinado (Elmao, y otros, 2012).

- **PPM**

Significa partes por millón (ppm), y es una unidad de medida con la que se mide la concentración (Barker, y otros, 2009).

- **Radiación no ionizante**

Se entiende por radiación no ionizante, aquella onda o partícula que no es capaz de arrancar electrones de la materia que ilumina, produciendo, como mucho, excitaciones electrónicas (Dowsett, y otros, 1998).

- **Resonancia magnética nuclear**

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos (Carver, y otros, 2012).

- **Vóxel**

El vóxel (del inglés volumetric pixel), es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del píxel en un objeto 2D (Westbrook, y otros, 2011).

- **Shimming**

Maniobra usada para mejorar la homogeneidad del campo magnético (Dowsett, y otros, 1998).

- **Tumor**

Un tumor es cualquier alteración de los tejidos que produzca un aumento de volumen. Es un agrandamiento anormal de una parte del cuerpo que aparece, por lo tanto, hinchada o distendida (Qayyum Rana, y otros, 2013).

## 2.4 Definición de acrónimos

ERM: Espectroscopía de Resonancia Magnética.

S/R: Señal / Ruido.  
FID: Free Induction Decay.  
UPS: Unidad Productora de Servicios.  
CE: Comunidad Europea.  
MINSA: Ministerio de Salud.  
CEE: Comunidad Económica Europea.  
RM: Resonancia Magnética.  
TEA: Trastorno del Espectro Autista.  
NAA: N-Acetil-Aspartato.  
Co: Colina.  
Cr: Creatina.  
D: Densidad.  
T2: Tiempo de relajación transversal.  
T1: Tiempo de relajación longitudinal.  
TMS: Tetrametilsilano.  
SVS: Singel Voxel Spectroscopy.  
MVS: Multivoxel Spectroscopy.  
SE: Spin Eco.  
PRESS: Point-Resolved Spectroscopy.  
VOI: Volumen de Interés.  
STEAM: Secuencia de Eco Estimulado.  
TM: Mixing Time.  
CSI: CSI: Chemical Shift Imaging  
RF: Radiofrecuencia  
TE: Tiempo de Eco  
TR: Tiempo de Repetición  
SPSS: Statistical Product and Service Solutions  
CIE: Código Internacional de Enfermedades  
IRM: Imagen de Resonancia Magnética  
FOV: Field Of View  
DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

PACS: Picture Archiving and Communication System

FT: Fourier transform

### **III. VARIABLES E HIPÓTESIS**

#### **3.1 Definición de las variables**

##### **Variable Independiente**

Variable X: Método no invasivo con Espectroscopía de resonancia Magnética.

##### **Variable Dependiente**

Variable Y: Detección de metabolitos.

#### **3.2 Operacionalización de las variables**

##### **Variable X: Método no invasivo**

###### **Dimensiones:**

- Técnica monovóxel por ERM.
- Técnica multivóxel por ERM.

##### **Variable Y: Detección de metabolitos**

###### **Dimensiones:**

- Tipos de patologías cerebrales.
- Casos de estudio con análisis de los espectros.

#### **3.3 Hipótesis**

##### **3.3.1 Hipótesis General**

El Método no invasivo permitirá detectar metabolitos mediante la espectroscopía por resonancia magnética.

### **3.3.2 Hipótesis Específica**

Los espectros mostrarán datos fisiológicos que caracterizarán las lesiones cerebrales como en una biopsia convencional.

## **IV. METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipo de investigación**

La investigación es del tipo científico, descriptivo, explicativo, transversal y retrospectivo.

### **4.2 Metodología de la investigación**

#### **4.2.1 Recolección de datos clínicos**

Recopilamos información de los estudios o trabajos de investigación realizadas con referencia al uso de la espectroscopía por resonancia magnética en la detección de metabolitos cerebrales, publicadas en artículos, revistas especializadas, tesis, etc., con la finalidad de que nos sirva de guía o consulta para establecer y desarrollar una metodología no invasiva para la detección de metabolitos tisulares del cerebro, es decir incluir la ERM en el protocolo básico morfológico de los estudios cerebrales ante hallazgos tumorales debido a que le da un grado mayor de precisión diagnóstica.

Una característica importante de la espectroscopía de protón es que la calidad del espectro y los compuestos que se pueden detectar dependen de los parámetros utilizados para registrar el espectro y de la región del cerebro sobre el cual se ha realizado la exploración. Los estudios han tenido por objetivo caracterizar el patrón espectral de cerebro tanto en personas sanas como en aquellas afectas de diferentes patologías, observar la evolución de diferentes enfermedades, seguir los efectos producidos por la terapia y valorar el interés clínico de la información que aporta.

Para nuestra investigación analizamos los picos de los metabolitos, NAcetil Aspartato (NAA) a 2.0 ppm, Colina (Cho) a 3.2 ppm, Creatina (Cre)

a 3.0 ppm, Lípidos (Líp) entre 0,9 y 1,3 ppm, Lactato (Lac) a 1.3 ppm y las relaciones entre sí.

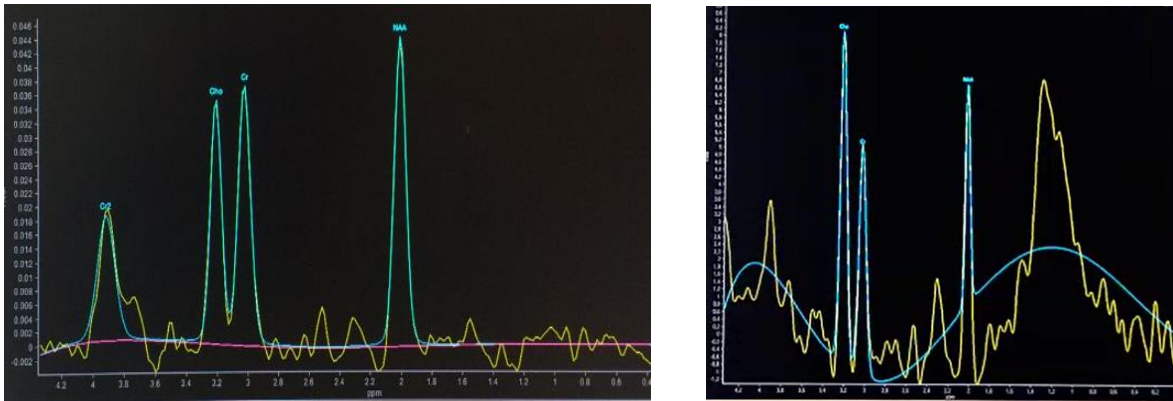
Asimismo obtuvimos información de los resultados clínicos de 89 pacientes ingresados a resonancia magnética para exámenes cerebrales convencionales más espectroscopía en el periodo comprendido Agosto del 2016 y Agosto del 2017, los pacientes fueron de ambos sexos, de diferentes edades y presentaban lesiones cerebrales, esta información nos permitió identificar y cuantificar los metabolitos tisulares “in vivo” como adicional a la información morfológica (resonancia magnética convencional) para el diagnóstico de lesiones cerebrales de forma no invasiva y nos permitió discriminar la naturaleza tumoral o no de las lesiones y clasificarlos en grados de malignidad.

La información se analizó y se contrastó con otras similares comprobándose su validez. Finalmente se obtuvo un conjunto de aplicaciones clínicas más importantes para el método.

Además, se realizó pruebas con pacientes durante la investigación para generar patrones normales de espectros según las diferentes áreas del cerebro y así compararlos con los espectros patológicos. Ver figura N°4.1. Estas pruebas también orientaron el análisis y desarrollo del método utilizando el software del fabricante del equipo de resonancia magnética.



**Figura N° 4. 1: ESPECTRO NORMAL Y PATÓLOGICO**



Fuente propia

#### **4.2.2 Elaboración de la base de datos**

Con la recolección de datos clínicos crearemos una base de datos para una mejor sistematización y manipulación de las variables planteadas:

- Técnica monovóxel por ERM.
- Técnica multivóxel por ERM.
- Tipos de patologías cerebrales.
- Casos de estudio con análisis de los espectros.

#### **4.2.3 Análisis estadístico de los datos**

Los datos serán analizados mediante un programa estadístico. Para determinar las medidas de tendencia central, empleando tablas de frecuencia y de contingencia. Además, se determinará la asociación entre las variables descritas.

#### **4.2.4 Interpretación de los datos**

Los resultados estadísticos se detallarán, de acuerdo a la evaluación de metabolitos mediante la técnica de ERM en lesiones cerebrales. De lo anterior se pretende concluir la confiabilidad del método en el diagnóstico y generalizar su utilización en todos los protocolos morfológicos IRM.

#### **4.3 Población y muestra**

Todos los pacientes ingresados a resonancia magnética para exámenes cerebrales convencionales más espectroscopía en el periodo comprendido agosto del 2016 y agosto del 2017. La muestra final estuvo compuesta de 89 personas de ambos sexos, con edades comprendidas entre 12-99 años y diagnosticados con distintos problemas cerebrales y 5 casos de personas sin patología cerebral.

#### **4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Las técnicas para la recolección de datos fueron cualitativas y cuantitativas y fueron extraídas a través de los siguientes instrumentos:

##### **A. Instrumento para la medición de espectros de metabolitos.**

Para la medición de los espectros se utilizó dos equipos de resonancia magnética:

- Un resonador marca Philips de 1.5 tesla, modelo Multiva, una antena dedicada a estudios cerebrales (neurovascular) y el software del fabricante
- Un resonador marca Siemens de 1.5 Tesla, modelo Avanto, una antena dedicada a estudios cerebrales (neurovascular) y el software del fabricante.

**B. Sistema hospitalario**

Informes de resonancia magnética cerebral y espectroscopía.

**C. PACS (Picture Archiving and communication system)** este Sistema permite almacenar las imágenes biomédicas de manera digital en los centros hospitalarios y clínicas, el cual nos permitió obtener información de la muestra en estudio.

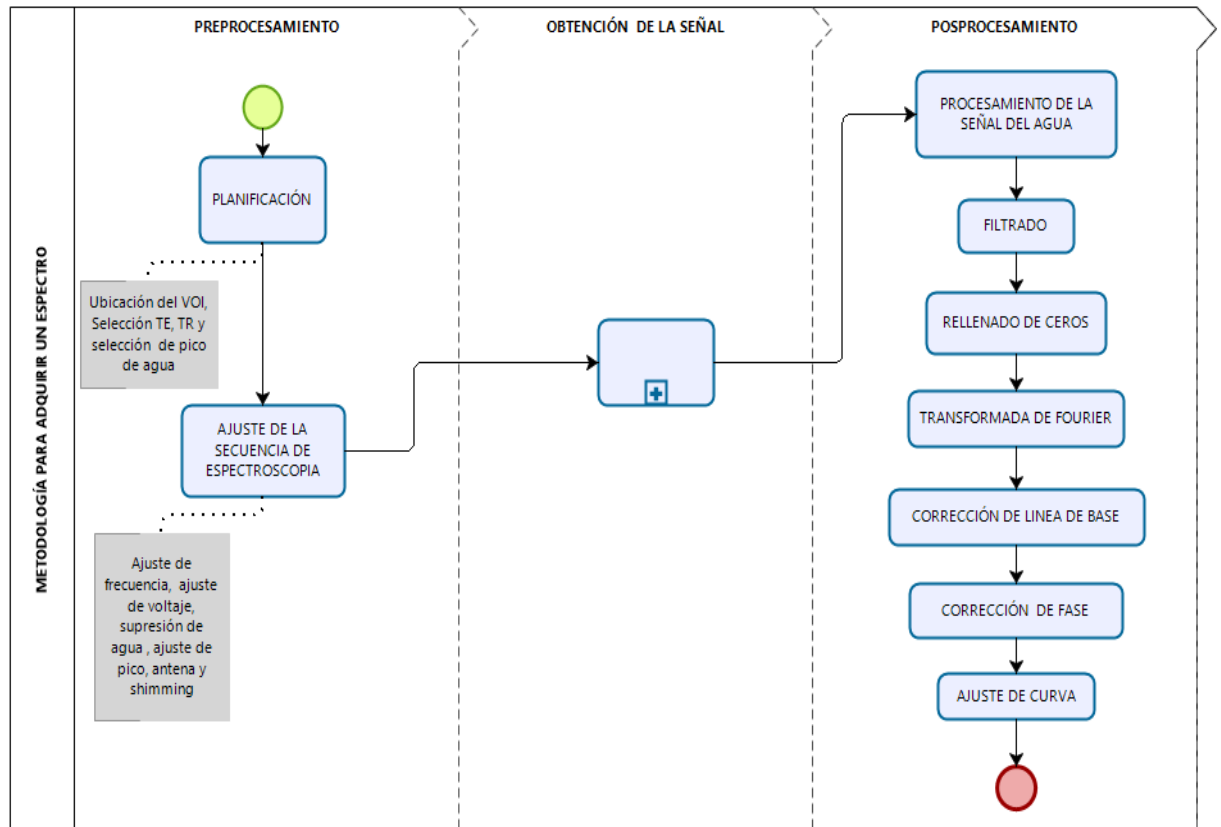
**D. Instrumento para el análisis de datos.**

Se utilizó una portátil de marca HP, Intel core 7 con el programa Excel.

**4.5 Procedimiento para la recolección de datos**

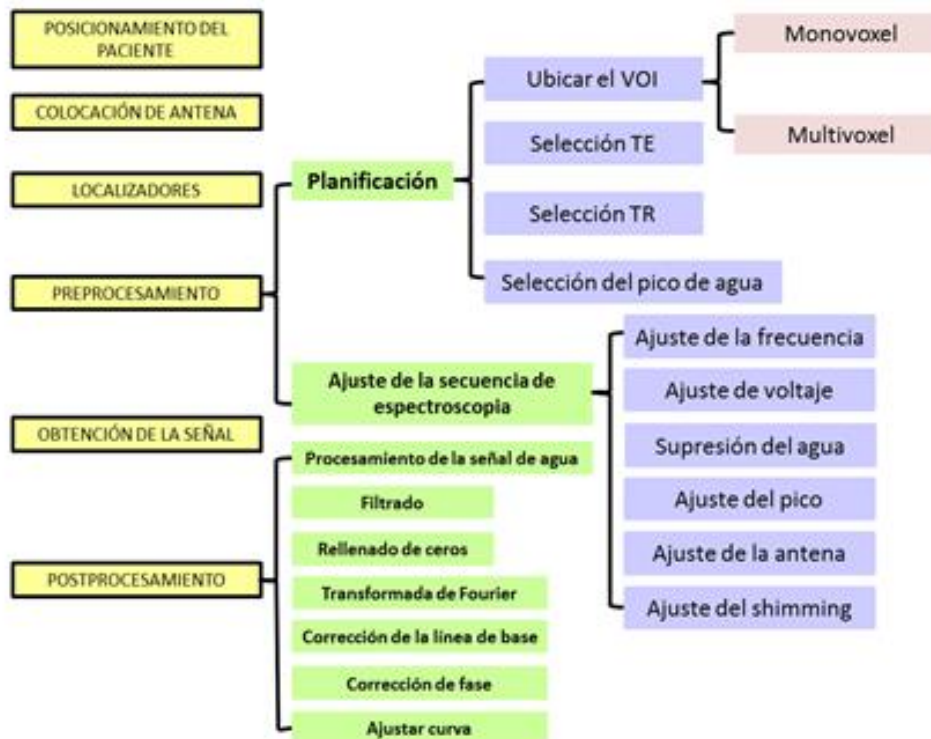
Según las técnicas e instrumentos de recolección de datos, mostramos a continuación el procedimiento del mismo, siguiendo una secuencia de pasos para la adquisición de un espectro.

Figura N° 4. 2: FLUJOGRAMA PARA ADQUIRIR UN ESPECTRO



Fuente propia

Figura N° 4. 3: METODOLOGÍA PARA ADQUIRIR UN ESPECTRO

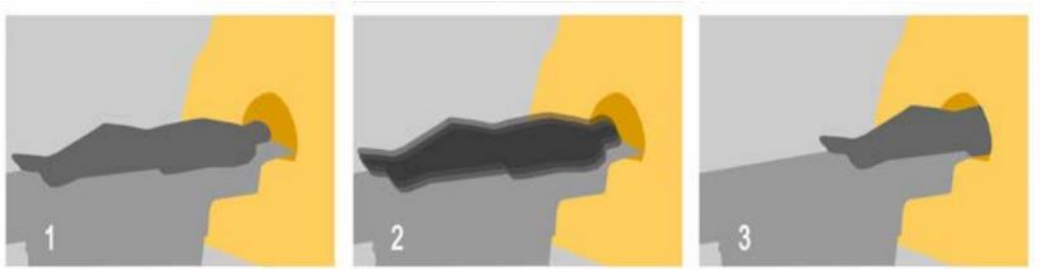


Fuente propia

### A. Posicionamiento del paciente

Se posiciona al paciente en la mesa de examen del resonador boca arriba esta posición es conocida como decúbito dorsal o supino, según se muestra en la Figura N° 4. 4

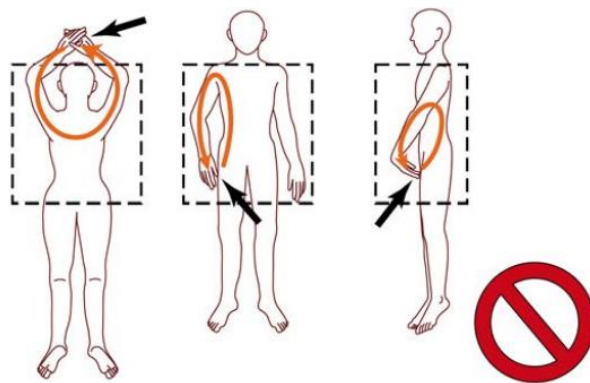
**Figura N° 4. 4: POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE**



Fuente: Philip (Philips, 2016)

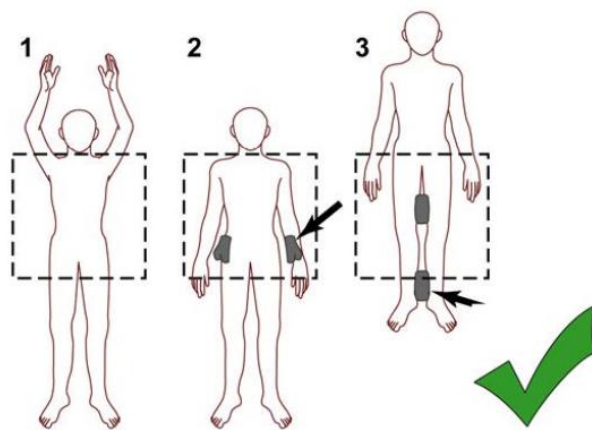
El paciente estará apoyado sobre su espalda, con sus piernas extendidas y sus brazos alineados a lo largo del cuerpo, posición necesaria para evitar bucles de corriente eléctrica que podrían producirle quemaduras, es una medida de seguridad al trabajar con campos magnéticos, se inmoviliza la cabeza colocando cuñas o almohadillas, colocamos auriculares para atenuar el sonido que se produce durante la realización del estudio, según la Figura N° 4.5, 4.6 y 4.7.

**Figura N° 4. 5: POSICIONES INSEGURAS**



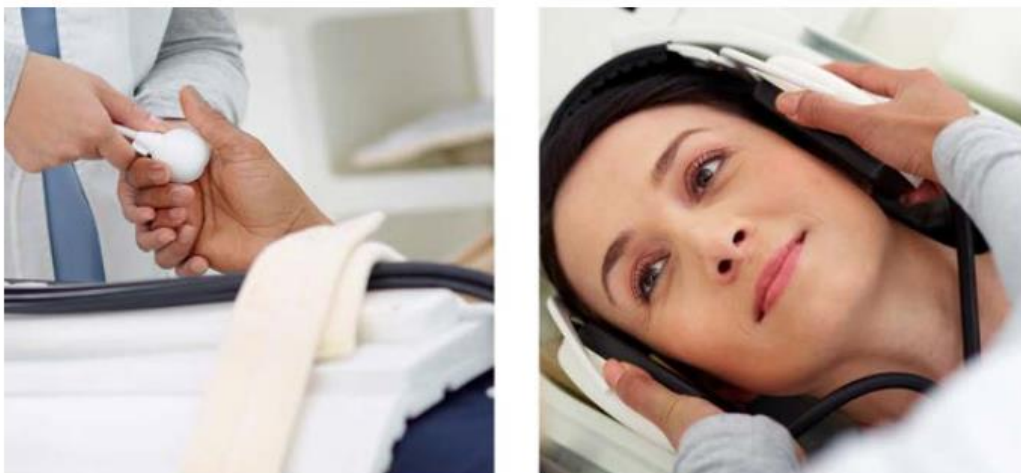
Fuente: Philip (Philips, 2016)

**Figura N° 4. 6: POSICIONES CORRECTAS**



Fuente: Philip (Philips, 2016)

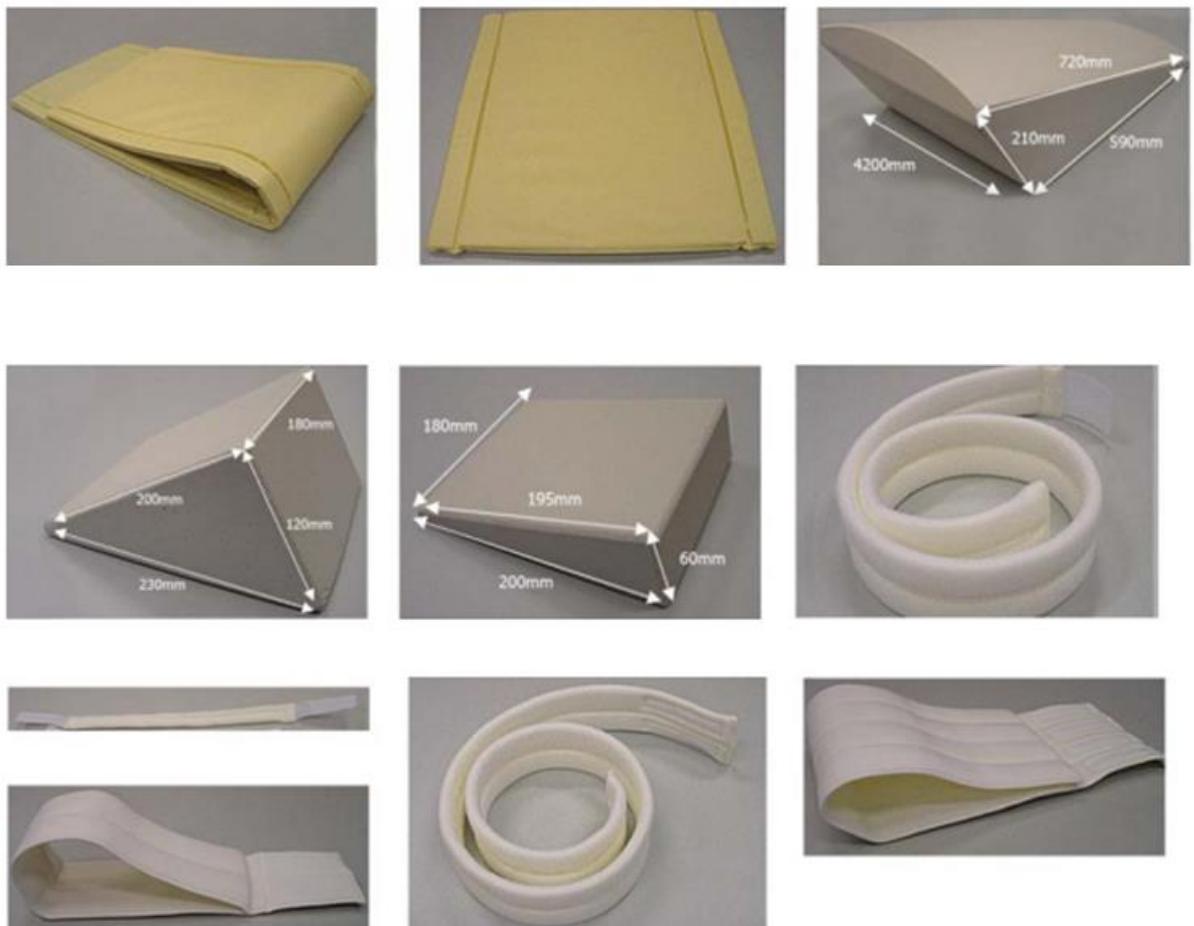
**Figura N° 4. 7: COLOCACIÓN DE CUÑAS O ALMOHADILLAS PARA LA INMOVILIZACIÓN DE LA CABEZA**



Fuente: Philip (Philips, 2016)

Los accesorios utilizados para inmovilizar la cabeza, necesarios para efectuar el procedimiento se muestra en la Figura 4. 8.

Figura N° 4. 8: ACCESORIOS DE INMOVILIZACIÓN



Fuente: Philip (Philips, 2016)



## **B. Colocación de la antena**

Se habilita la antena de cuadratura para cerebro, utilizada para enviar y recibir las señales de RF según Figura 4.9.

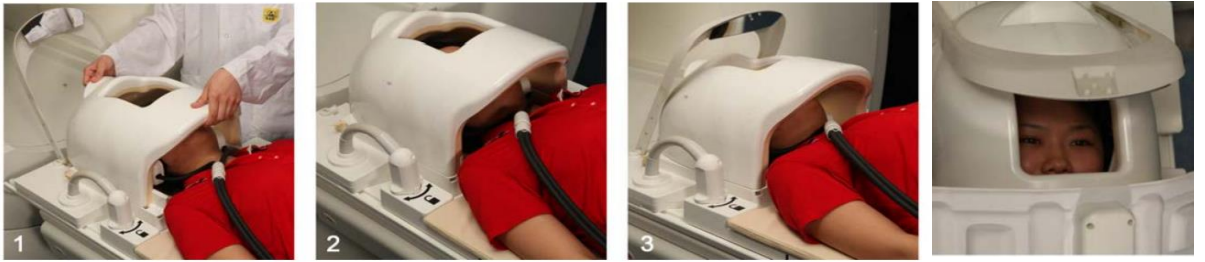
**Figura N° 4. 9: ANTENA DE CUADRATURA PARA CEREBRO**



Fuente: Philip (Philips, 2016)

En la Figura N° 4.10 se presenta los pasos de colocación de la antena sobre la cabeza del paciente.

**Figura N° 4. 10: PROCEDIMIENTO DE COLOCACIÓN DE LA ANTENA**



Fuente: Philip (Philips, 2016)

En la Figura N° 4.11 se muestra la ubicación final del paciente dentro del resonador magnético.

**Figura N° 4. 11 POSICION FINAL DEL PACIENTE**



Fuente propia

## C. Localizadores

Son imágenes morfológicas previas a la adquisición del espectro, sobre el cual se planificará los VOI (volumen de interés). En la Figura 4.12, se muestran las imágenes de resonancia en el localizador.

**Figura N° 4. 12: ADQUIRIENDO LOS LOCALIZADORES**



Fuente propia

## D. Preprocesamiento

Implica dos pasos: la planificación y el ajuste de la frecuencia de espectroscopía.

### D.1 Planificación

#### D.1.1 Ubicación del VOI

Tiene dos opciones: Monovóxel y Multivóxel

### **D.1.1.1 Monovóxel**

Se utilizan las imágenes morfológicas obtenidas en el paso “Localizadores” para identificar el área que se desea estudiar y posicionar en ella el vóxel. La elección del lugar de la lesión es muy importante porque de ello depende la obtención de un espectro sin contaminación, es decir el vóxel debe ser colocado lejos de elementos como sangre, productos hemáticos, aire, líquido cerebroespinal, grasa, áreas necróticas, metal y calcificaciones porque crean campos no homogéneos que impiden obtener espectros de calidad diagnóstica.

Para el espectro de lesiones tumorales se muestrea generalmente en zonas patológicas de apariencia más sólida, de ese modo aseguramos restringir áreas necróticas del tumor, además si la lesión morfológicamente no está bien definida, se aplica un medio de contraste para poder observar mejor las áreas afectadas y posicionar el vóxel en un lugar más adecuado. Pero si la sustancia de contraste está contraindicada se utilizará la secuencia de difusión para delimitar el VOI (áreas de restricción del agua).

Respecto a las dimensiones del vóxel según los protocolos establecidos por el fabricante encontramos por defecto  $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$  el cual es recomendado para lesiones grandes y/o difusas. Sin embargo, en lesiones pequeñas y/o focales es necesario reducir el tamaño del VOI, teniendo en cuenta que a menor tamaño también lo hace la relación señal ruido. Por esto es necesario compensar ciertos parámetros para mantener una relación señal ruido aceptable, así para lesiones focales se puede reducir el volumen del vóxel hasta  $4 \text{ cm}^3$ , tal como se muestra en la Figura 4.13.

**Figura N° 4. 13: IMÁGENES CEREBRALES CON EL MÉTODO MONOVÓXEL**



Fuente propia

### D.1.1.2 Multivóxel

Para la planificación del VOI con el multivóxel también es necesario los localizadores. Sin embargo, a diferencia del monovóxel las secuencias multivóxel presentan la ventaja de poder estudiar en un mismo tiempo y en mayor área más características metabólicas de múltiples vóxels según se muestra en la Figura N° 4.14.

**Figura N° 4. 14: IMÁGENES CEREBRALES CON EL MÉTODO MULTIVÓXEL**



Fuente propia

### D.1.2 Selección del tiempo de eco (TE)

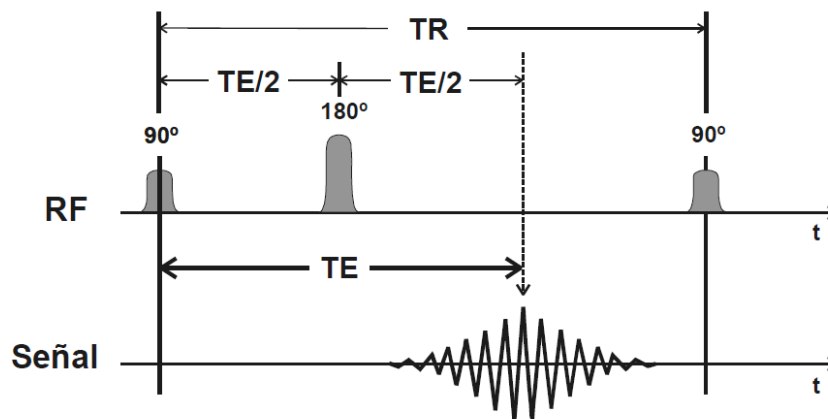
El tiempo de eco (TE) es una variable importante al momento de realizar e interpretar un espectro.

Todas las sustancias presentes en el vóxel decaen con tiempos de relajación distintos y esto se refleja en el espectro. Como regla, con tiempos de eco (TE) cortos (30-60 ms) en el espectro se observan más sustancias, aunque algunas no se logran definir bien por el solapamiento entre los picos

de todas las sustancias que resuenan. A tiempos de eco más largos (130-270 ms) se ven menos sustancias pero mejor definidas ya que a tiempos de eco largo, muchas de las sustancias con T2 cortos decaen totalmente y no presentan señal (Calvar, 2013).

El TE utilizado en los casos de investigación varía entre 18 ms y 288 ms. La mayoría de estudios con TE corto varía entre 18 y 45 ms y los estudios con TE largo entre 120 y 288 ms. En la Figura N° 4.15 se representa la selección de tiempo de eco (TE) (Gili, 2009).

**Figura N° 4. 15: SELECCIÓN DEL TIEMPO DE ECO**



Fuente: Gili Jaume (Gili, 2009)

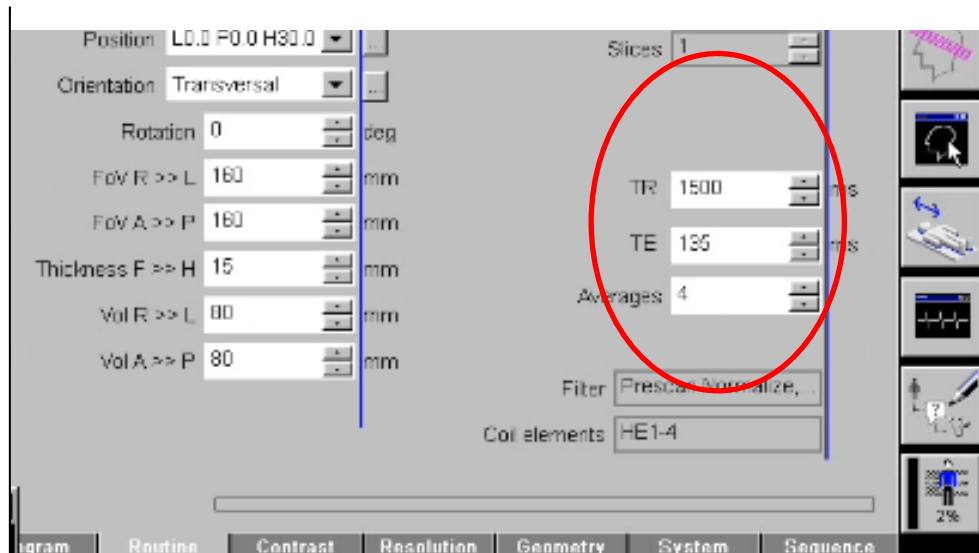
### D.1.3 Selección del tiempo de repetición (TR)

Las secuencias de pulsos consisten en módulos básicos formados por pulsos de RF de valores concretos separados a intervalos de tiempo adecuados. Estos módulos se repiten a lo largo de la obtención de la imagen



con un TIEMPO DE REPETICIÓN (TR). Para el presente estudio se utilizó un TR de 1500 ms, tal como se muestra en la Figura N°4.16.

**Figura N° 4. 16: SELECCIÓN DEL TIEMPO DE REPETICIÓN**



Fuente: propia

#### D.1.4 Selección del pico de agua

La selección de este parámetro dependerá de la intensidad del campo magnético y de sus gradientes para definir la frecuencia de resonancia del hidrogeno (H), tal como se muestra en la tabla N°4.1

**Tabla N° 4. 1: VALORES DE FRECUENCIAS DE RESONANCIA, SEGÚN LA INTENSIDAD DE LOS CAMPOS MAGNÉTICOS**

Núcleo	Spin	Frecuencia de resonancia (MHz)			Abundancia Natural (%)	Sensibilidad absoluta
		1,5 T	2,0 T	4,7 T		
<sup>1</sup> H	1/2	63.83	85.10	200.00	99.98	1.00000

Fuente: Gili Jaume (Gili, 2009)

## **D.2 Ajustes de la secuencia de espectroscopía**

### **D.2.1 Ajuste de la frecuencia**

Es la determinación de la frecuencia de la resonancia del hidrógeno (Sottile, y otros, 2017).

### **D.2.2 Ajuste del voltaje**

Para obtener una buena relación señal/ruido (S/N), por ejemplo en 1.5 T se utiliza 338.2 V. La amplitud de referencia del sistema se utiliza posteriormente para la medición multinuclear. (Philips, 2016)

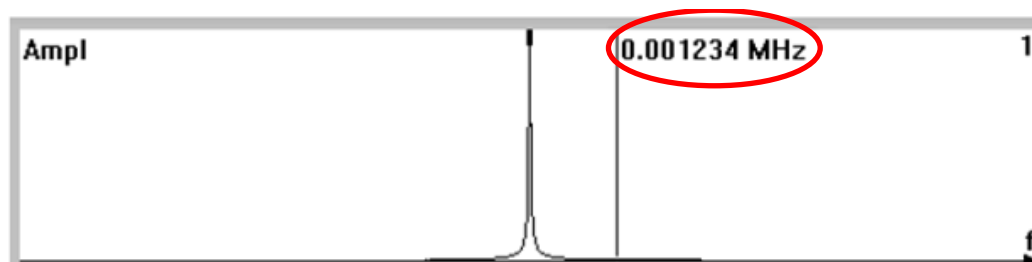
#### **D.2.1.3 Supresión del agua**

Se utiliza una secuencia de pulsos que anulan la señal de agua proveniente de su magnetización transversal. Esto se logra mediante impulsos selectivos que desfazan el movimiento de los H del agua durante la adquisición de la señal. Cada fabricante utiliza una secuencia específica de pulsos para lograr esta supresión, pero todos se basan en este principio. El ancho de banda de supresión de agua depende de la magnitud del campo magnético. Para resonadores de 1.5 T el ancho de banda recomendado es de 35 Hz, aunque pueden seleccionarse valores mayores para vóxels de gran tamaño (Sottile, y otros, 2017).

#### **D.2.1.4 Ajuste del pico**

Los ajustes del pico se harán de acuerdo a la gráfica del dominio de la frecuencia según la Figura N°4.17.

**Figura N° 4. 17: AJUSTE DEL PICO DE AGUA**



Fuente: Siemens (Siemens Medical, 2006)

#### **D.2.1.5 Ajuste de la antena**

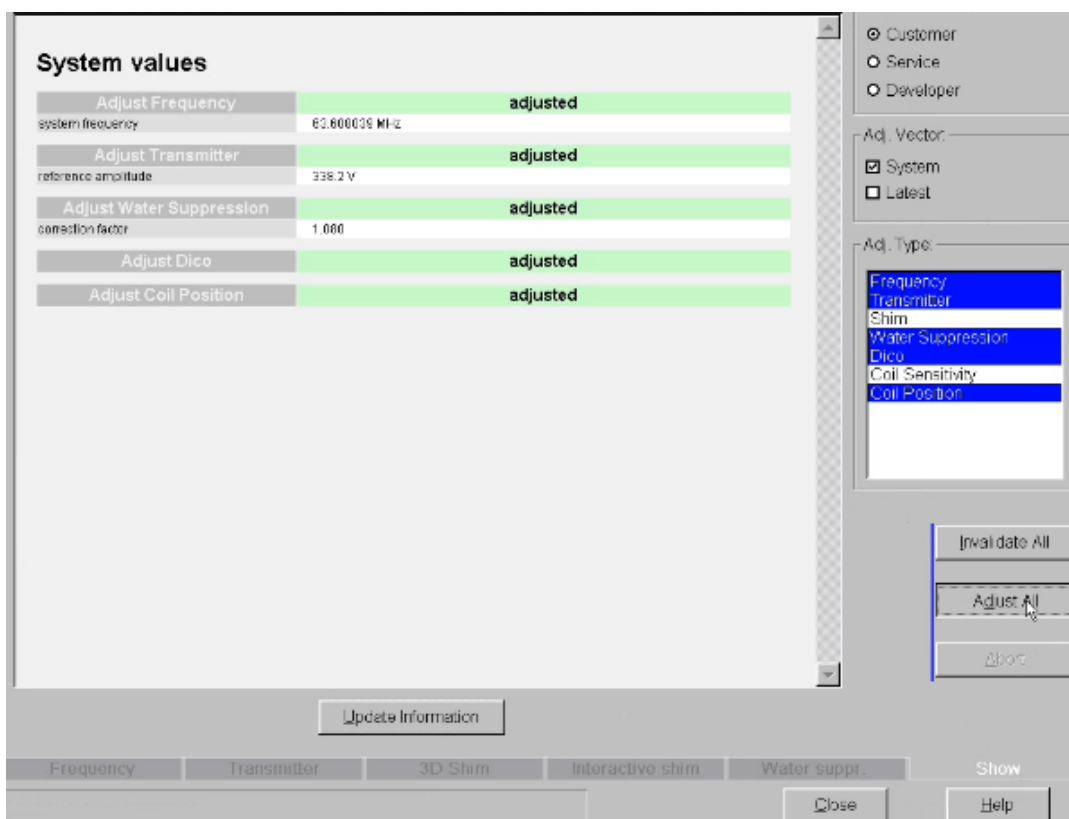
El ajuste del canal de recepción es necesario para seleccionar las señales de las bobinas locales. Además, se selecciona el nombre de la bobina y el conector.

Después de realizar los pasos anteriores del ajuste de la secuencia de espectroscopía, se puede aceptar la frecuencia del sistema para realizar la medición.

#### **D.2.1.6 Ajuste del shimming**

La palabra shimming proviene del inglés y puede utilizarse como sinónimo de homogeneización. Una de las condiciones a considerar al valorar el campo magnético es su homogeneidad y estabilidad. Es deseable que el campo magnético sea homogéneo (tenga un valor vectorial constante) sobre un determinado espacio (Sottile, y otros, 2017). Según se muestra en la Figura N° 4.18.

**Figura N° 4. 18: AJUSTES DEL SISTEMA**



Fuente propia

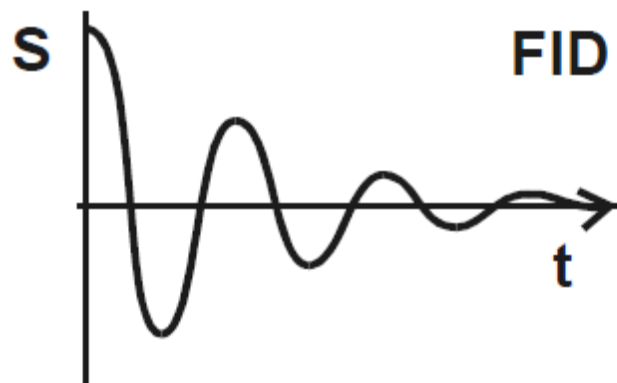
Los ajustes del sistema (de pico, antena y sobre todo el ajuste del shimming) es preferible realizarlo manualmente previo al envío de la secuencia, porque permite garantizar la calidad de la señal.

## E. OBTENCIÓN DE LA SEÑAL

Después de enviar la secuencia de espectroscopía la antena receptora captura la señal conocida por FID Decaimiento por Inducción Libre (Free Induction Decay). La FID es una señal sinusoidal amortiguada considerada como datos primarios o raw data, es decir que contiene la información del estudio sin procesar, en la Figura N° 4.19 se muestra la señal FID en condiciones ideales y en la Figura N° 4.20, se muestra la señal real de los

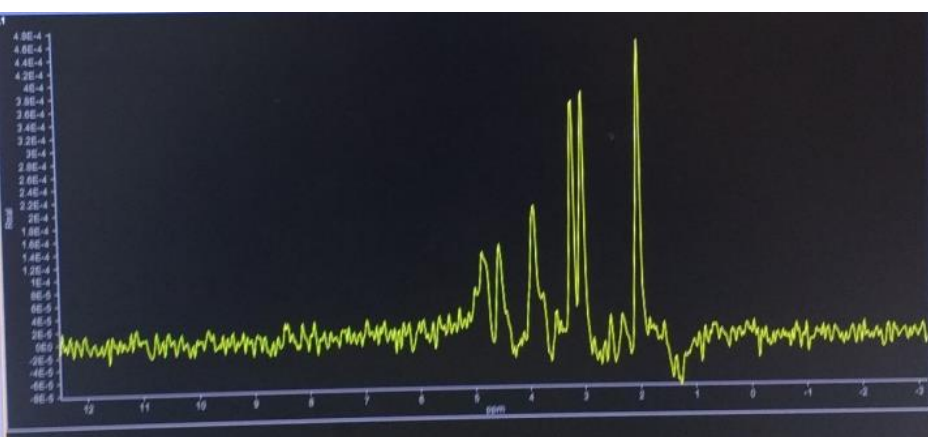
metabolitos cerebrales sin procesar

**Figura N° 4. 19: SEÑAL DEL DECAIMIENTO LIBRE DE INDUCCIÓN**



Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

**Figura N° 4. 20: SEÑAL REAL DE LOS METABOLITOS**



Fuente propia

## F. POSTPROCESAMIENTO

El postprocesamiento nos permitirá obtener información útil del raw data, según los siguientes pasos:

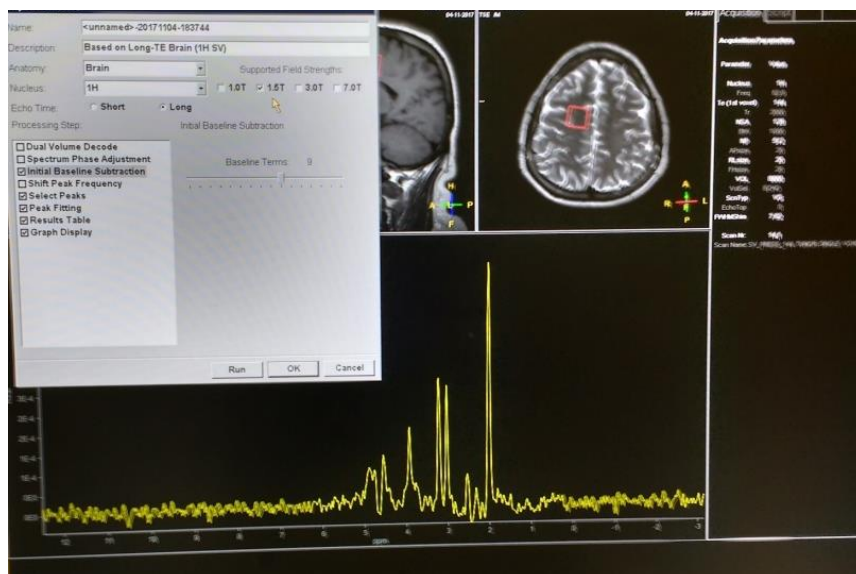
### F.1 PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DEL AGUA

En el preprocesamiento se seleccionó la supresión de la señal del agua, pero no fue eliminada totalmente, por lo que en el postprocesamiento se eliminará el agua residual utilizando un filtro pasa banda digital.

### F.2 FILTRADO

El filtrado es necesario para eliminar ruido del espectro tratando de mantener la resolución y sensibilidad de la señal, como se representa en la Figura N° 4.21.

**Figura N° 4. 21: FILTRADO DE LA SEÑAL DEL AGUA**



Fuente propia

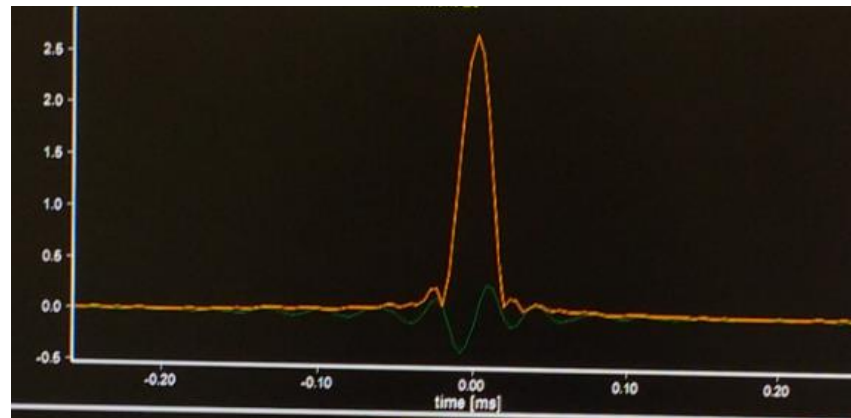
### **F.3 RELLENADO DE CEROS**

Esta etapa acondiciona a la señal para poder realizar la Transformada de Fourier. Está determinado por un valor denominado “Tamaño de Transformada”, que representa el número de puntos que se transformarán mediante Fourier. Este número debe ser una potencia de 2 y generalmente es predeterminado por el fabricante. Si la cantidad de datos registrada durante la etapa de adquisición es superior al valor fijado se descartarán los datos excedentes, y en caso contrario, si se adquirió un valor de datos insuficientes o el valor no es potencia de 2, los puntos faltantes en la transformación se rellenan con ceros (Sottile, y otros, 2017).

### **F.4 TRANSFORMADA DE FOURIER**

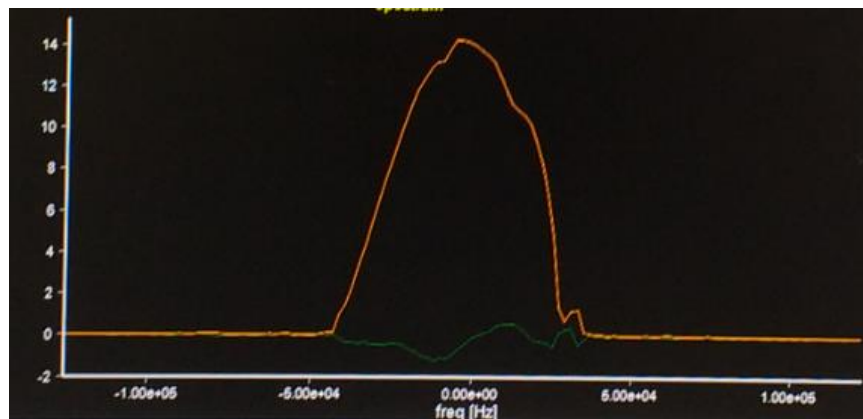
La transformada de Fourier es un algoritmo matemático gracias a la cual las señales de exploración se transfieren desde el dominio temporal (la señal que se mide físicamente) al dominio de la frecuencia (el espectro visualizado). En la Figura N° 4.22 se muestra la señal en el dominio del tiempo, antes de aplicar la transformada de Fourier y en la Figura N° 4.23 se muestra la señal en el plano de la frecuencia, es decir luego de aplicar la transformada de Fourier (Sottile, y otros, 2017).

**Figura N° 4. 22: SEÑAL EN EL DOMINIO TEMPORAL**



Fuente propia

**Figura N° 4. 23: SEÑAL EN EL DOMINIO FRECUENCIA**

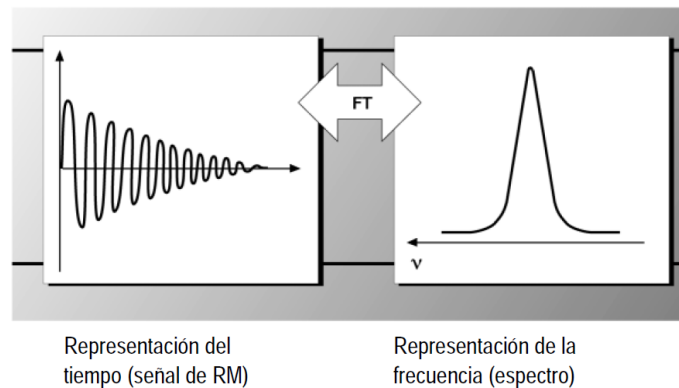


Fuente propia

En la Figura N° 4.24 se representa imágenes similares a las anteriores, pero en condiciones ideales.



**Figura N° 4. 24: SEÑAL EN EL DOMINIO TEMPORAL**



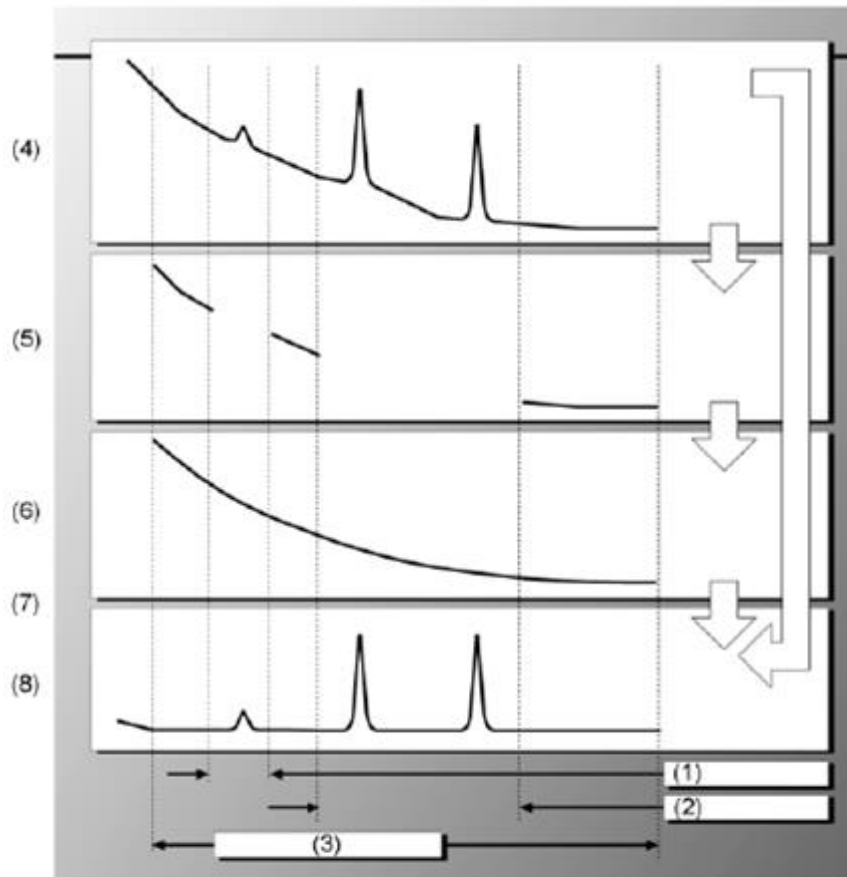
Fuente: Siemens (Siemens Medical, 2006)

## F.6 CORRECCIÓN DE LA LÍNEA DE BASE

Los espectros pueden presentar una distorsión de la línea de base debido a una supresión incompleta de la señal del agua. Esto se puede identificar frecuentemente por la aparición de una inclinación de izquierda a derecha en la línea base. Las señales están al lado de la señal del agua.

La línea base se corrige por un orden polinómico a la curva de la señal dentro de las áreas sin pico del espectro. El polinomio se sustrae de la curva espectral, dando lugar a una línea más horizontal (Siemens Medical, 2006). En la Figura N° 4.25 se presenta el proceso de corrección de la línea base, la leyenda describe los componentes y estado de la señal.

Figura N° 4. 25: CORRECCIÓN DE LÍNEA DE BASE



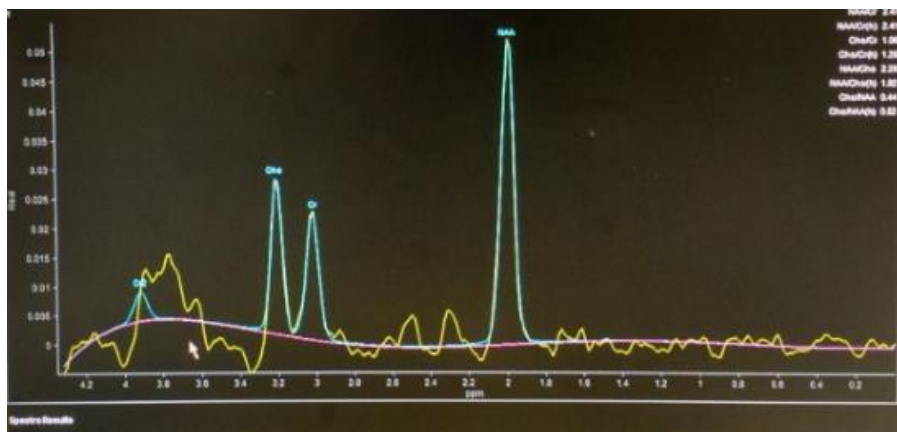
- (1) Pico 1
- (2) Pico 2
- (3) Región de cálculo
- (4) Señal
- (5) Rangos seleccionados
- (6) Línea base calculada
- (7) Sustracción
- (8) Señal tras la corrección de línea base

◇ La corrección de la línea base sólo se admite en el dominio de la frecuencia.

Fuente: Siemens (Siemens Medical, 2006)

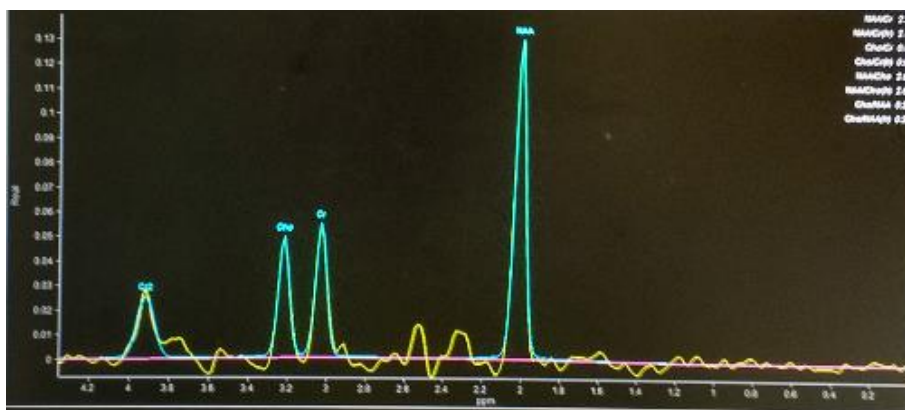
En la Figura N° 4.26, se muestra el espectro de la señal sin la corrección de la línea de base y en la Figura N° 4.27, se presenta el espectro con corrección de la línea de base de una señal real.

**Figura N° 4. 26: ESPECTRO SIN CORRECCIÓN DE LÍNEA BASE**



Fuente Propia

**Figura N° 4. 27: ESPECTRO CON CORRECCIÓN DE LÍNEA BASE**

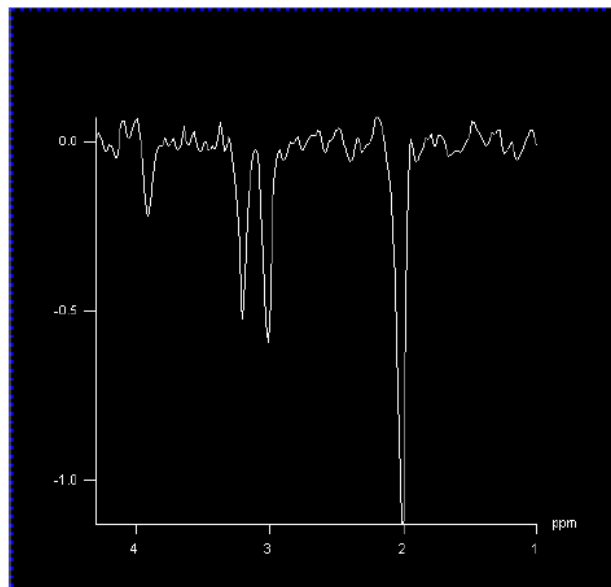


Fuente Propia

## F.2.6 CORRECCIÓN DE FASE

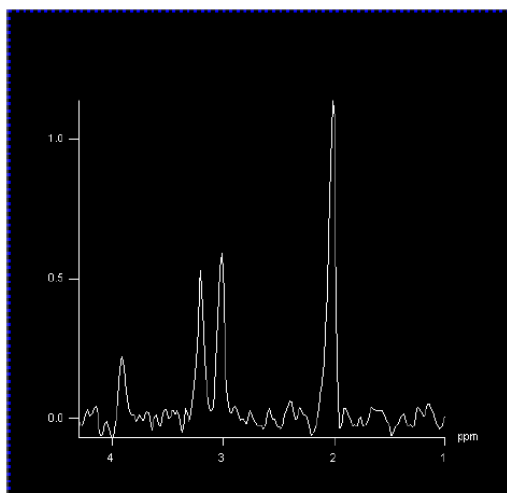
Puede producirse un desfase en la señal, en ese caso es necesario realizar una corrección de fase del espectro. Este cambio de fase puede deberse a características técnicas, como ser el retraso entre la finalización del pulso de excitación y el inicio de la detección de la señal, distorsiones causadas por el sistema de recepción y otras anomalías en la detección de la fase. Un espectro sin la corrección de fase adecuada presenta picos invertidos (Sottile, y otros, 2017). En la Figura N° 4.28 se muestra el espectro sin la corrección de fase, y en la Figura N° 4.29, se presenta el espectro con fase corregida.

**Figura N° 4. 28: ESPECTRO SIN CORRECIÓN DE FASE**



Fuente Propia

**Figura N° 4. 29: ESPECTRO CON CORRECIÓN DE FASE**



Fuente propia

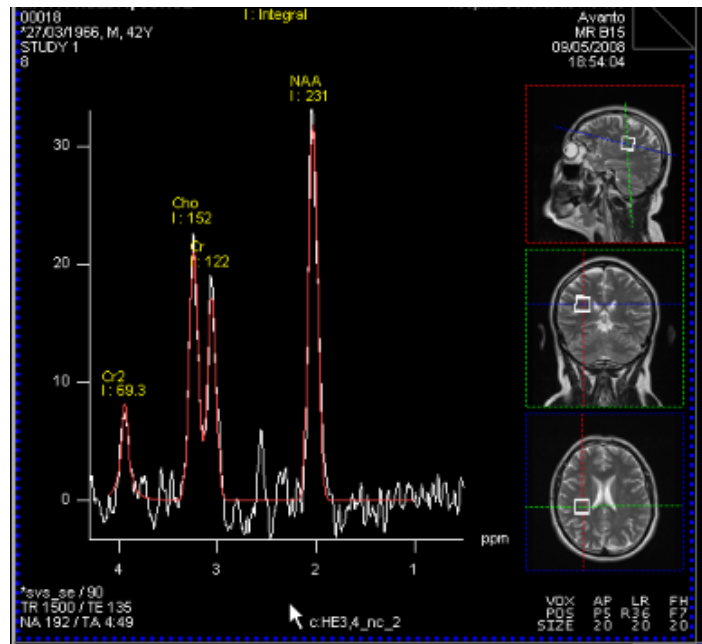
### **F.2.7 AJUSTE DE LA CURVA**

Los espectros a menudo contienen un gran número de picos dificultando la asignación de los metabolitos a los picos individuales, se seleccionan inicialmente todos los picos importantes y se realizan estimaciones gruesas de la frecuencia de resonancia, ancho de línea e intensidad de pico, ya sea por el profesional especialista en ese campo o por un algoritmo automatizado (Siemens Medical, 2006). Posteriormente, un ajuste se realiza utilizando un algoritmo de optimización de mínimos cuadrados, que iterativamente ajusta todos los picos a una función de modelo de forma lineal, de modo que el espectro ajustado se asemeja al espectro experimental lo más cerca posible (Sottile, y otros, 2017).

Al finalizar el cálculo del ajuste de curva, el espectro teórico se visualiza con una curva roja y la información de los picos seleccionados se visualiza con texto amarillo (RM de marca siemens) y de color amarillo el espectro teórico y los picos seleccionados de turquesa (RM Philips), como

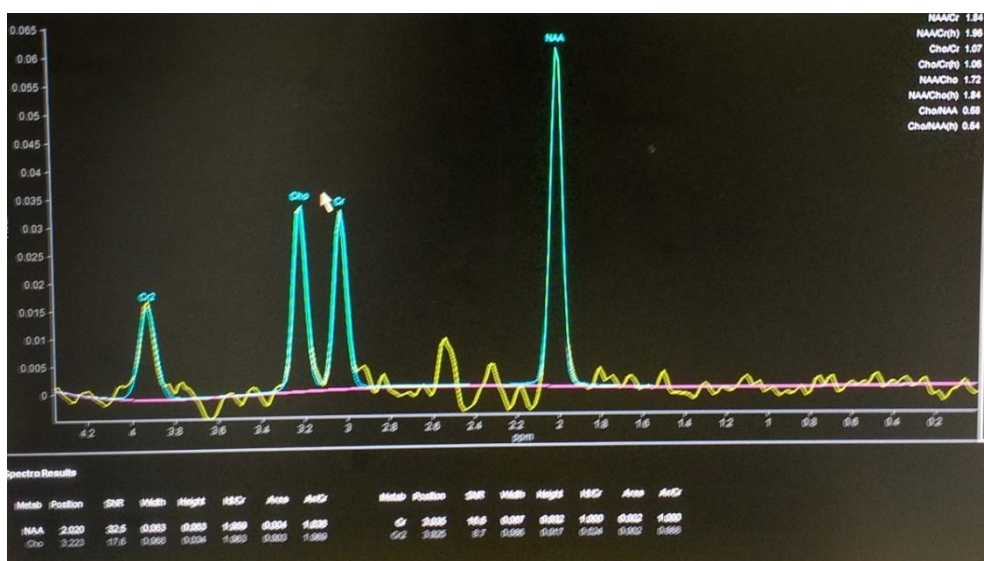
se muestra en la Figura N° 4. 30 y 4. 31 respectivamente.

**Figura N° 4. 30: ESPECTRO SEGÚN RESONADOR SIEMENS**



Fuente propia

**Figura N° 4. 31: ESPECTRO SEGÚN RESONADOR PHILIPS**



Fuente propi

Fuente propia

Los datos recolectados utilizando ambos resonadores, son valorados según las tablas 4. 2 y 4. 3 extraídas de investigaciones previas.

**Tabla N° 4. 2: VALORES NORMALES DE METABOLITOS PRESENTES EN UNA ERM**

(ppm)	Metabolitos
0,8 - 1,1	Leucina (Leu), isoleucina (Ile), valina (Val)
0,8 - 2,5	Ácidos grasos (Lip)
1,15	Propilenglicol, etanol
1,3	Ácido Láctico (Lac)
1,45	Alanina (Ala)
1,85	Ácido acético (Ac)
2,02	N-acetilaspártato (NAA), N-acetilaspártilglutamato (NAAG)
2,1 - 2,5	Ácido glutámico (Glu), glutamina (Gln)
2,25	GABA
2,6	N-acetilaspártato, citrato (Cit)
2,8	Ácido aspártico (Asp)
3,02	Creatina (Cr), fosfocreatina (PCr)
3,2	Colina, etanolamina, fosforilcolina, fosforiletanolamina, Glicerofosforilcolina, glicerofosforiletanolamina (Cho),
3,3	Taurina (Tau), scyllo-inositol (sIno)
3,4	Glucosa (Glc)
3,55	Myo-inositol (mIns), glicina (Gly)
3,6 - 3,8	Ácido glutámico, glutamina
3,5 - 4,0	Arabitol, ribitol
3,8	Glucosa, manitol
3,9	Creatina, fosfocreatina
5,3 - 5,7	Ácidos grasos
7,3	Fenilalanina (Phe)

Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

**Tabla N° 4. 3: PRINCIPALES ALTERACIONES METABÓLICAS**

Lactato	hipoxia, anoxia, infarto, deficiencia del metabolismo energético, infarto, hemorragia intracerebral, hipoventilación, Canavan, Alexander, hidrocefalia, leucoaraiosis, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	
N-acetilaspártato	Canavan, hiperosmolaridad	Retraso en el desarrollo, hipoxia, anoxia, isquemia, infarto, hemorragia intracerebral, encefalitis herpética II, hidrocefalia, Alexander, EM, demencias, Alzheimer, hiponatremia, hidrocefalia normotensiva, diabetes mellitus (DM), traumatismo craneal, encefalitis aguda asociadas al VIH, LMP, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética
Glutamato	Encefalopatía hepática crónica y aguda, hipoxia, deficiencia ornitina transcarbamilasa	Síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética, Alzheimer (posible), hiponatremia
Glutamina		
Myo-inositol	Neonatos, Alzheimer, fallo renal, DM, recuperación de hipoxia, hiperosmolaridad, EM, LMP	Encefalopatía hepática crónica y subclínica, leucoaraiosis, infarto, encefalopatía hipóxica, infarto, hiponatremia, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética
Creatina	Trauma, hiperosmolaridad, aumenta con la edad	Hipoxia, infarto, hiponatremia, LMP
Fosfocreatina		
Glucosa	DM, encefalopatía hipóxica ?	
Colina	Trauma, diabetes, post-trasplante hepático, leucoaraiosis, hipoxia crónica, hiperosmolaridad, personas mayores, Enfermedades asociadas al VIH, esclerosis múltiple, Alzheimer ?	Enfermedades hepáticas asintomáticas, encefalopatía hepática crónica, infarto, demencias no específicas
Glicina	Hiperglicinemia nocetótica	
Fenilalanina	Fenilcetonuria	

Fuente: Gili, Jaume (Gili, 2009)

#### 4.6 Procesamiento estadístico y análisis de datos

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa Excel y SPSS.

A continuación, se presentan tablas y gráficos, de acuerdo al sexo, patología, frecuencia del metabolito, etc.

En la tabla N°4.4 y la figura N° 4.32, muestran la frecuencia de casos según sexo.

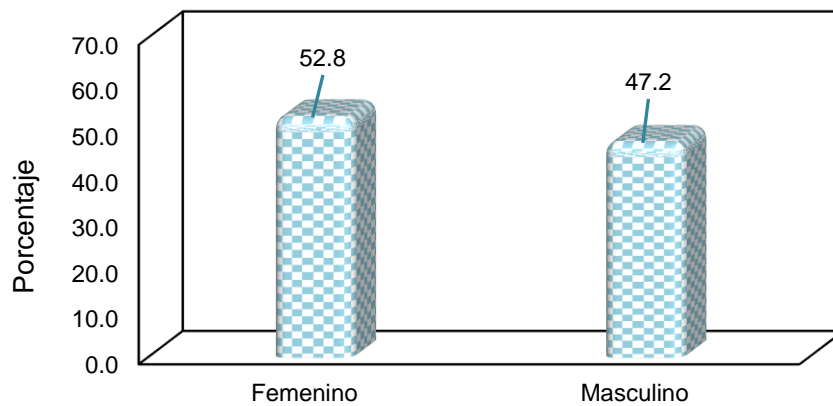


**Tabla N° 4. 4: CASOS SEGÚN SEXO**

Sexo	n	%
Femenino	47	52,8
Masculino	42	47,2
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 32: CASOS SEGÚN SEXO**



Fuente propia

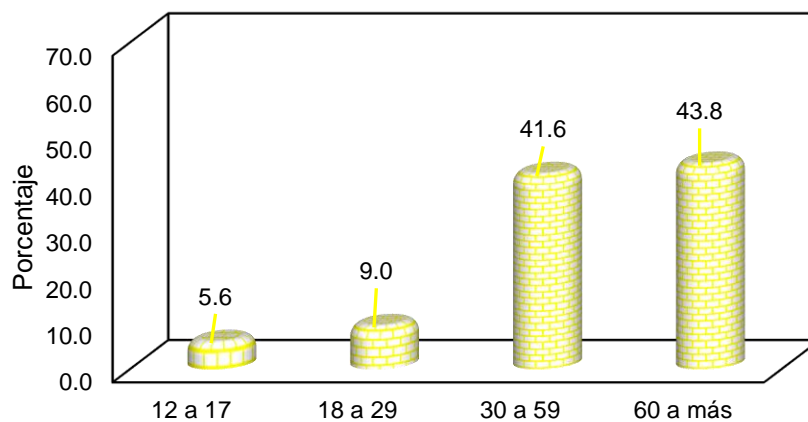
En la tabla N° 4.4 y la figura N° 4.32, se reporta el sexo de los pacientes de la muestra analizada. Observándose que el mayor porcentaje de pacientes son de sexo femenino (52,8%) y el resto 47,2% son hombres.

**Tabla N° 4. 5: CASOS SEGÚN GRUPO ETARIO**

Edad	n	%
12 a 17 años	5	5,6
18 a 29 años	8	9,0
30 a 59 años	37	41,6
60 a más	39	43,8
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 33: CASOS SEGÚN GRUPO ETARIO**



Fuente propia

En la tabla N° 4.5 y figura N° 4.33, se reportan resultados de la edad de los pacientes de la muestra estudiada. Se observa que los pacientes mayormente están en el grupo de edad de 60 a más años (43,8%), seguido del 41,6% de pacientes que están en el grupo de 30 a 59 años.

En la tabla N° 4.6 se lista los casos de pacientes según CIE (código Internacional de Enfermedades), la cual se ha utilizado para generar la figura

N°4.34 a través del SPSS.

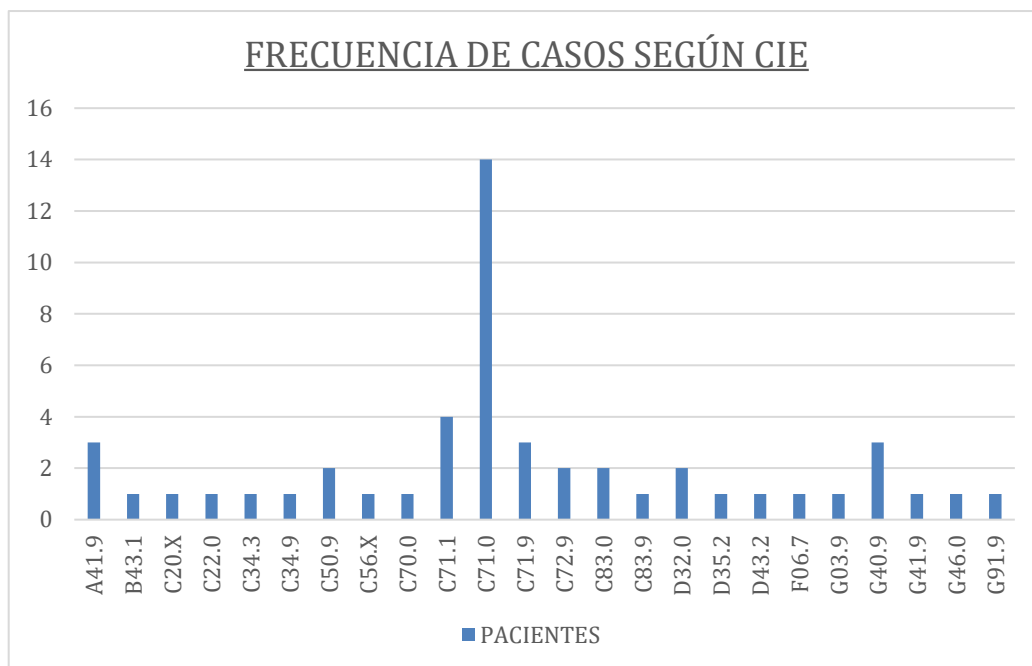
**Tabla N° 4. 6: CASOS SEGÚN CIE**

<b>CIE</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
A41.9 Sepsis, no especificada	3	3,4
B43.1 Absceso cerebral feomicótico	1	1,1
C20.X Neoplasia maligna de recto	1	1,1
C22.0 Carcinoma de células hepáticas	1	1,1
C34.3 Neoplasia maligna de lóbulo inferior, bronquio o pulmón	1	1,1
C34.9 Neoplasia maligna de parte sin especificar de bronquio o pulmón	1	1,1
C50.9 Neoplasia maligna de localización no especificada de mama	2	2,2
C56.X Neoplasia maligna de ovario	1	1,1
C70.0 Neoplasia maligna de meninges	1	1,1
C71.1 Neoplasia maligna de lóbulo frontal	1	1,1
C71.0 Neoplasia maligna de cerebro, excepto lóbulos y ventrículos	14	15,7
C71.1 Neoplasia maligna de lóbulo frontal	3	3,4
C71.9 Neoplasia maligna de cerebro, no especificada	3	3,4
C72.9 Neoplasia maligna de sistema nervioso central, no especificada	2	2,2
C83.0 Linfoma de células B de células pequeñas	2	2,2
C83.9 Linfoma de células B de células pequeñas, localizaciones extraganglionares y de órganos sólidos	1	1,1
D32.0 Neoplasia benigna de meninges cerebrales	2	2,2
D35.2 Neoplasia benigna de hipófisis	1	1,1
D43.2 Neoplasia de comportamiento incierto de cerebro, no especificada	1	1,1
F06.7 Trastorno cognoscitivo leve.	1	1,1
G03.9 Meningitis, no especificada	1	1,1
G40.9 Epilepsia, tipo no especificado	3	3,4
G41.9 Estado de mal epiléptico de tipo no especificado	1	1,1
G46.0 Síndrome de la arteria cerebral media	1	1,1
G91.9 Hidrocefalia, no especificada	1	1,1
G93.6 Edema cerebral	2	2,2
I63.9 Infarto cerebral, no especificado	1	1,1
I60.2 Hemorragia subaracnoidea no traumática de arteria comunicante anterior	1	1,1
I63.8 Otros tipos de infarto cerebral	1	1,1
I64.X Apoplejía, no especificada como hemorragia o infarto	4	4,5
I67.9 Enfermedad cerebrovascular, no especificada	1	1,1
I95.9 Hipotensión, no especificada	1	1,1
J02.9 Faringitis aguda	1	1,1
J67.1 Neumonitis hipersensitiva	1	1,1
J84.9 Enfermedad pulmonar intersticial, sin especificación específica	1	1,1
J96.0 Insuficiencia respiratoria aguda	1	1,1
K29.7 Gastritis, no especificada	1	1,1
L72.9 Quiste folicular de la piel y del tejido subcutáneo, sin otra especificación	2	2,2
L90.0 Liquen escleroso y atrófico	1	1,1
M51.1 Radiculopatía	1	1,1
N39.0 Infección de vías urinarias	1	1,1
R10.1 Dolor abdominal localizado en parte superior	1	1,1
R10.4 Otros dolores abdominales y los no especificados	2	2,2
R11.X Náusea y vómito	3	3,4
R22.9 Tumefacción, masa o prominencia localizada en parte no especificada	1	1,1
R50.9 Fiebre, no especificada	1	1,1
R51.X Cefalea	2	2,2
R55.X Síncope y colapso	1	1,1
R56.8 Otras convulsiones y las no especificadas	2	2,2

S06.9 Traumatismo intracraneal, no especificado	2	2,2
Z00.0 Examen médico general	1	1,1
Z00.00 examen médico general de adultos sin hallazgos anormales	1	1,1
Z48.9 Cuidado posterior a la cirugía, no especificado.	1	1,1
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100,0</b>

Fuente propia

**Figura N° 4. 34: CASOS SEGÚN CIE**



Fuente propia

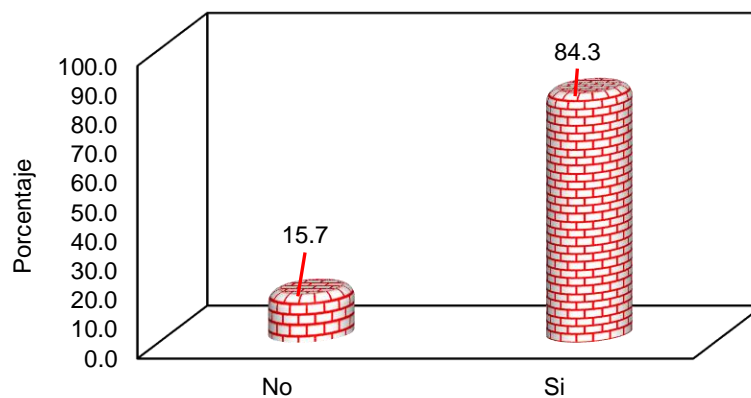
La figura N° 4.34 nos permite observar que la clasificación CIE-C71.0 Neoplasias malignas del telencéfalo, excepto lóbulos y ventrículos es predominante con 14 casos.

**Tabla N° 4. 7: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS VÁLIDAS**

Muestras válidas	n	%
No	14	15,7
Si	75	84,3
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 35: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS VÁLIDAS**



Fuente propia

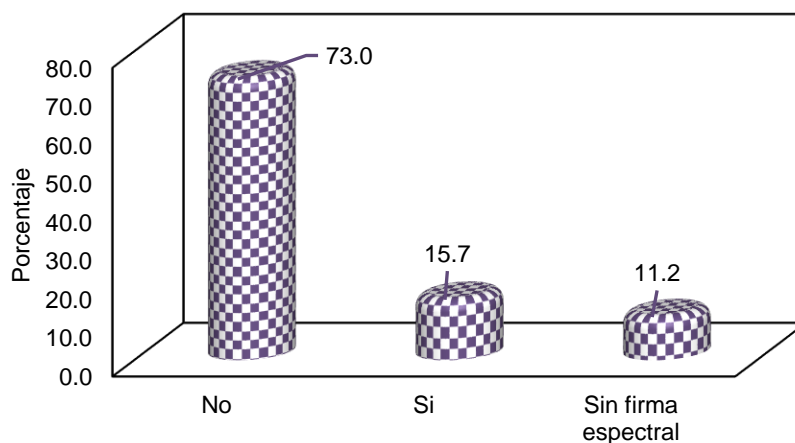
En la tabla N° 4.7 y figura N°4.35, se observan las frecuencias de las muestras válidas, donde el 84,3% de los pacientes si tienen muestras válidas y un porcentaje de 15,7% no lo son.

**Tabla N° 4. 8: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS CONTAMINADAS**

Muestras contaminadas	n	%
No	65	73,0
Si	14	15,7
Sin firma espectral	10	11,2
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 36: CASOS SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS CONTAMINADAS**



Fuente propia

En la tabla N° 4.8 y figura N°4.36, donde el 73,0% de los pacientes presenta sus muestras no contaminadas, un 15,7% tiene muestras

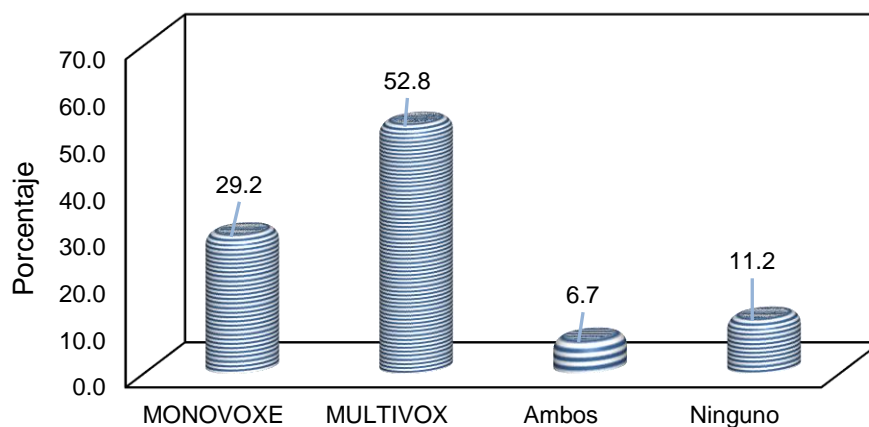
contaminadas, asimismo hay un 11,2% de muestras están sin firma espectral.

**Tabla N° 4. 9: CASOS SEGÚN TIPOS DE TÉCNICAS UTILIZADAS**

Tipos de técnicas	n	%
MONOVÓXEL	26	29,2
MULTIVÓXEL	47	52,8
Ambos	6	6,7
Ninguno	10	11,2
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 37: CASOS SEGÚN TIPOS DE TÉCNICAS UTILIZADAS**



Fuente propia

En la tabla N° 4.9 y figura N° 4.37, se reportan resultados de los tipos

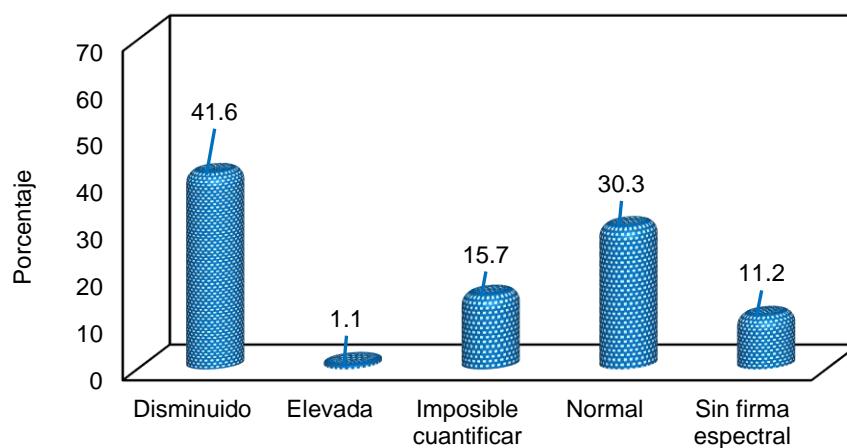
de técnicas, observándose que la técnica MULTIVÓXEL es la más frecuente (52,8%), seguido de la técnica MONOVÓXEL (29,2%).

**Tabla N° 4. 10: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE NAA**

NAA	n	%
Disminuido	37	41,6
Elevada	1	1,1
Imposible cuantificar	14	15,7
Normal	27	30,3
Sin firma espectral	10	11,2
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 38: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE NAA**



Fuente propia

En la tabla N° 4.11 y figura N° 4.39, se reportan resultados del NAA



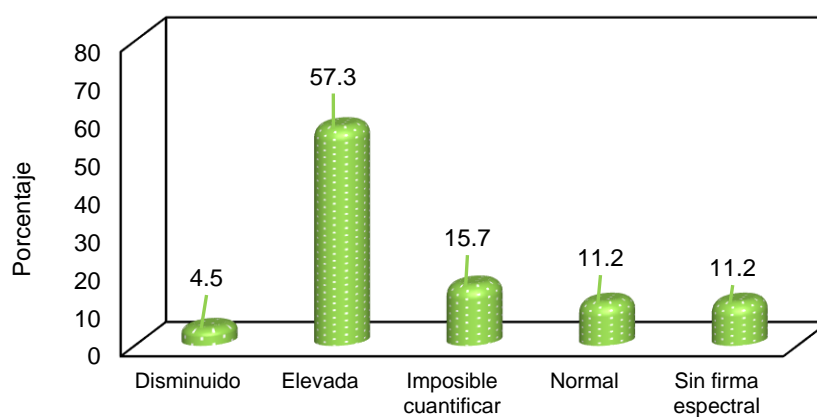
de los casos. El mayor porcentaje de NAA se presenta disminuido (41,6%) seguido del 30,3% de pacientes con un NAA normal.

**Tabla N° 4. 11: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE CHO**

Colina	n	%
Disminuido	4	4,5
Elevada	51	57,3
Imposible cuantificar	14	15,7
Normal	10	11,2
Sin firma espectral	10	11,2
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 39: CASOS SEGÚN METABOLITOS DE CHO**



Fuente propia

En la tabla N° 4.11 y figura N° 4.39, se reportan resultados de la

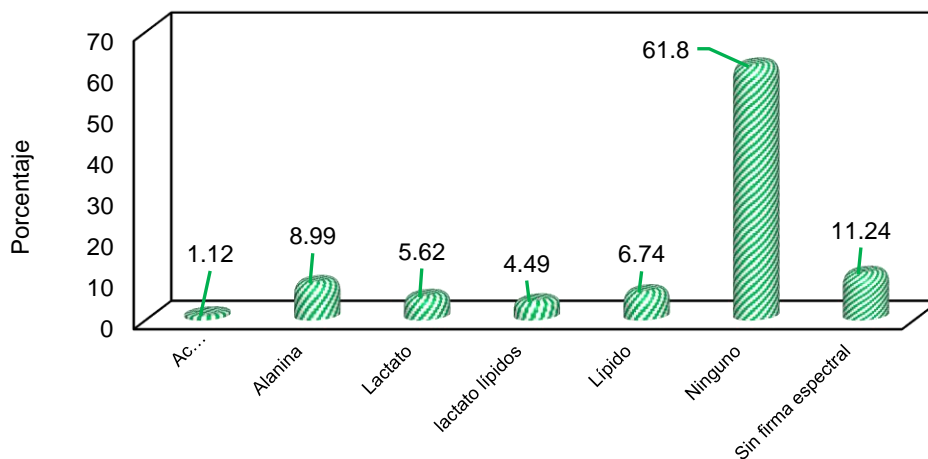
colina de los casos, observando un 57,3% presentan colina elevada.

**Tabla N° 4. 12: CASOS SEGÚN OTROS METABOLITOS ALTERADOS**

Otros metabolitos alterados	n	%
Ac láctico y lípidos, mioinositol	1	1,12
Alanina	8	8,99
Lactato	5	5,62
Lactato lípidos	4	4,49
Lípido	6	6,74
Ninguno	55	61,80
Sin firma espectral	10	11,24
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 40: CASOS SEGÚN OTROS METABOLITOS ALTERADOS**



Fuente propia

En la tabla N° 4.12 y figura N°4.40, se reportan resultados de otros

metabolitos alterados, donde se observa un gran porcentaje el 61,8% no presentan ninguno, seguido del 11,24% están sin firma espectral.

**Tabla N° 4. 13: CASOS SEGÚN TIPOS DE PATOLOGÍAS**

<i>Resultados de ERM</i>	n	%
Contaminado	14	15,73
Gliosis	4	4,49
Granuloma	2	2,25
Infeccioso	3	3,37
Necrosis	3	3,37
No significativo	4	4,49
Normal	4	4,49
Proceso benigno san	1	1,12
Sin firma espectral	10	11,24
Tumor benigno	12	13,48
Tumor maligno	32	35,96
Total	89	100,0

Fuente propia

En la tabla 4.13, se reportan resultados de ERM de los casos. El resultado de ERM más frecuente fue tumor maligno (36%) y un 13,5% de pacientes con tumos benigno, cabe resaltar que hay un 15,7% de dichos resultados de ERM estuvieron contaminados.

**Tabla N° 4. 14: CASOS SEGÚN TIPOS DE PATOLOGÍAS VS LA EDAD**

Resultados de ERM	Edad (años)								Total	
	12 a 17		18 a 29		30 a 59		60 a más			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Contaminado	1	1,12	2	2,25	6	6,74	5	5,62	14	15,73
Gliosis	0	0,00	0	0,00	2	2,25	2	2,25	4	4,49
Granuloma	0	0,00	0	0,00	1	1,12	1	1,12	2	2,25
Infeccioso	0	0,00	0	0,00	3	3,37	0	0,00	3	3,37
Necrosis	0	0,00	0	0,00	3	3,37	0	0,00	3	3,37
No significativo	1	1,12	0	0,00	2	2,25	1	1,12	4	4,49
Normal	0	0,00	0	0,00	2	2,25	2	2,25	4	4,49
Proceso benigno san	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,12	1	1,12
Sin firma espectral	1	1,12	1	1,12	3	3,37	5	5,62	10	11,24
Tumor benigno	0	0,00	1	1,12	3	3,37	8	8,99	12	13,48
Tumor maligno	2	2,25	4	4,49	12	13,48	14	15,73	32	35,96
Total	5	5,62	8	8,99	37	41,57	39	43,82	89	100,00

Fuente propia

En el cuadro N° 4.14 se muestran los resultados de ERM de acuerdo a la edad de los pacientes, donde se observan que el 35,96% de pacientes tienen tumor maligno, por lo que el 15,73% de pacientes tienen más de 60 años y 13,48% tienen entre 30 a 59 años.

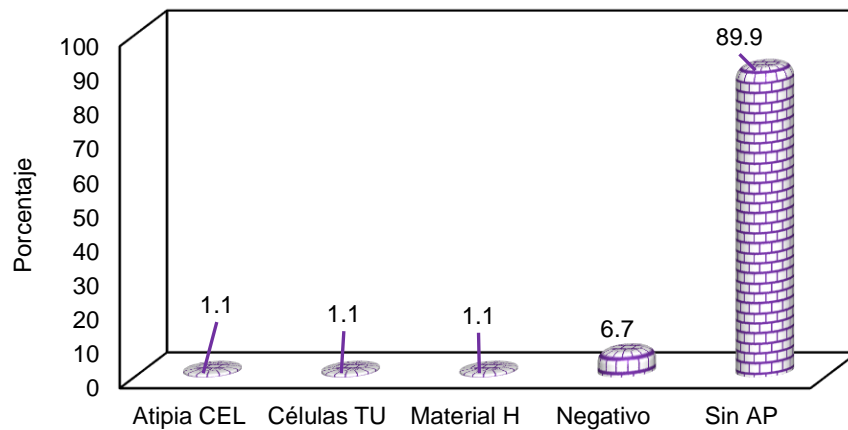
**Tabla N° 4. 15: CASOS SEGÚN AP (ANATOMIA PATOLOGICA)**

AP	n	%
----	---	---

Atipia CEL	1	1,1
Células TU	1	1,1
Material H	1	1,1
Negativo	6	6,7
Sin AP	80	89,9
Total	89	100,0

Fuente propia

**Figura N° 4. 41: CASOS SEGÚN AP (ANATOMIA PATOLOGICA)**



Fuente propia

En la tabla 4.15 y figura 4.41, se observan los resultados del AP, donde el 89,9% son pacientes sin AP.

**Tabla N° 4. 16: CASOS SEGÚN AP VS RESULTADOS DE ERM**

Resultados de ERM	AP (BIOPSIA)										Total	
	Atipia CEL		Células TU		Material H		Negativo		Sin AP			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Contaminado	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	14	15,73	14	15,73
Gliosis	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	4,49	4	4,49
Granuloma	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	2,25	2	2,25
Infecioso	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	3,37	3	3,37
Necrosis	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,12	2	2,25	3	3,37
No significativo	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	4,49	4	4,49
Normal	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	4,49	4	4,49
Proceso benigno san	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,12	1	1,12
Sin firma espectral	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10	11,24	10	11,24
Tumor benigno	0	0,00	0	0,00	1	1,12	1	1,12	10	11,24	12	13,48
Tumor maligno	1	1,12	1	1,12	0	0,00	4	4,49	26	29,21	32	35,96
Total	1	1,12	1	1,12	1	1,12	6	6,74	80	89,89	89	100,00

Fuente propia

En la tabla N° 4.16 se muestran los resultados de ERM según el AP de los casos, donde el 89,89% de los pacientes están sin AP, de los cuales 29,21% de pacientes sin AP tienen tumor maligno.

**Tabla N° 4. 17: CASOS QUE AMERITAN ERM**

Resultados de ERM	ESTUDIOS QUE AMERITAN ERM				Total	
	No		Si		n	%
	n	%	n	%		
Contaminado	14	15,73	0	0,00	14	15,73
Gliosis	4	4,49	0	0,00	4	4,49
Granuloma	0	0,00	2	2,25	2	2,25
Infeccioso	0	0,00	3	3,37	3	3,37
Necrosis	0	0,00	3	3,37	3	3,37
No significativo	0	0,00	4	4,49	4	4,49
Normal	2	2,25	2	2,25	4	4,49
Proceso benigno san	0	0,00	1	1,12	1	1,12
Sin firma espectral	10	11,24	0	0,00	10	11,24
Tumor benigno	0	0,00	12	13,48	12	13,48
Tumor maligno	0	0,00	32	35,96	32	35,96
Total	30	33,71	59	66,29	89	100,00

Fuente propia

En la tabla N° 4.17 se muestran los resultados de ERM de acuerdo a estudios que ameritan ERM, donde se observa el 35,96% de los pacientes que ameritan ERM tienen tumor maligno y el 15,73% no ameritan ERM por tener resultados contaminados.

## V. RESULTADOS

### 5.1 Resultados según tipos de técnicas utilizados.

Las técnicas aplicadas fueron monovóxel, multivóxel y en algunos casos ambos métodos, para obtener una mayor cantidad de muestras. Cabe resaltar que en la base de datos se encuentran los metabolitos de cada paciente. Dicha data procesada, generó la información listada por paciente según se encuentra en la tabla N° 5.1 y representada en la figura N° 5.1.

**Tabla N° 5. 1: RESULTADOS SEGÚN TIPOS DE TÉCNICAS UTILIZADAS**

Tipos de Técnicas	MUESTRAS VÁLIDAS				Total	
	No		Si		n	%
	n	%	n	%		
AMBOS	0	0,00	6	6,74	6	6,74
MONOVÓXEL	5	5,62	21	23,60	26	29,21
MULTIVÓXEL	9	10,11	38	42,70	47	52,81
NINGUNO	0	0,00	10	11,24	10	11,24
Total	14	15,73	75	84,27	89	100,00

Fuente propia

En la tabla N° 5.1 se presentan los tipos de técnicas utilizadas en los casos según las muestras válidas, donde el 42,70% de muestras válidas son con el método multivóxel y el 23,60% son con la técnica monovóxel. Cabe observar de las muestras no válidas el 10,11% son con técnica multivóxel.



## 5.2 Resultados por tipos de patologías cerebrales.

En la tabla N° 5.2 se muestra la frecuencia de los tipos de patologías más comunes, los cuales se clasificaron según sexo para encontrar la frecuencia.

**Tabla N° 5. 2: RESULTADOS SEGÚN TIPO DE PATOLOGÍAS**

Resultados de ERM	SEXO				Total	
	F		M			
	n	%	n	%	n	%
Contaminado	4	4,49	10	11,24	14	15,73
Gliosis	3	3,37	1	1,12	4	4,49
Granuloma	0	0,00	2	2,25	2	2,25
Infeccioso	1	1,12	2	2,25	3	3,37
Necrosis	0	0,00	3	3,37	3	3,37
No significativo	3	3,37	1	1,12	4	4,49
Normal	4	4,49	0	0,00	4	4,49
Proceso benigno san	1	1,12	0	0,00	1	1,12
Sin firma espectral	9	10,11	1	1,12	10	11,24
Tumor benigno	8	8,99	4	4,49	12	13,48
Tumor maligno	14	15,73	18	20,22	32	35,96
Total	47	52,81	42	47,19	89	100,00

Fuente propia

En la tabla N° 5.2 se muestran los resultados de ERM de acuerdo al sexo de los pacientes, donde se observan que el 20,22% de pacientes son de sexo masculino y tienen tumor maligno y el 15,73% son mujeres y tienen tumor maligno.

**Tabla N° 5. 3: RESULTADOS CONCLUYENTES A LA IRM**

Resultados de ERM	CONCLUYENTE A LA IRM						Total	
	No		Si		Sin Firma Espectral		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Contaminado	14	15,73	0	0,00	0	0,00	14	15,73
Gliosis	4	4,49	0	0,00	0	0,00	4	4,49
Granuloma	0	0,00	2	2,25	0	0,00	2	2,25
Infecioso	0	0,00	3	3,37	0	0,00	3	3,37
Necrosis	0	0,00	3	3,37	0	0,00	3	3,37
No significativo	4	4,49	0	0,00	0	0,00	4	4,49
Normal	2	2,25	2	2,25	0	0,00	4	4,49
Proceso benigno san	0	0,00	1	1,12	0	0,00	1	1,12
Sin firma espectral	0	0,00	0	0,00	10	11,24	10	11,24
Tumor benigno	0	0,00	12	13,48	0	0,00	12	13,48
Tumor maligno	0	0,00	32	35,96	0	0,00	32	35,96
Total	24	26,97	55	61,80	10	11,24	89	100,00

Fuente propia

En la tabla N° 5.3 se muestran los resultados de ERM según los resultados concluyentes a la IRM de los pacientes, el 61,80% de los pacientes si presentan IRM de los cuales el 35,96% tiene tumor maligno.

### 5.3 Resultados de estudios de casos propios

En la tabla N° 5.4 y 5.5 se muestran los resultados según pruebas propias en pacientes normales aplicando el procedimiento propuesto explicado en recolección de datos.

**Tabla N° 5. 4: METABOLITOS DE CASOS PROPIOS**

N° CASO	MÉTODO	NAA	COLINA (Cho)	CREATININA (Cr)	OTROS METABOLITOS	LOCALIZACIÓN
PRUEBA 1	MONOVOXEL	2,001	3,21	3,024	GLUTAMATO, Cr2	LOBULO FRONTAL DERECHO
PRUEBA 2	MONOVOXEL	2,014	3,221	3,032	GLUTAMATO, Cr2	LOBULO PARIETAL DERECHO
PRUEBA 3	MONOVOXEL	2,012	3,217	3,029	GLUTAMATO, Cr2	CEREBELO
PRUEBA 4	MONOVOXEL	2,007	3,207	3,023	GLUTAMATO, Cr2	CEREBELO
PRUEBA 5	MONOVOXEL	2,011	3,201	3,021	GLUTAMATO, Cr2	LOBULO TEMPORAL DERECHO

Fuente propia

Los valores de la tabla 5.4 se encuentran dentro de los rangos normales que se muestra en la tabla N° 4.2, utilizando el método monovóxel, las localizaciones de las muestras fueron en diversas partes del cerebro.

**Tabla N° 5. 5: RELACIÓN ENTRE METABOLITOS CEREBRALES**

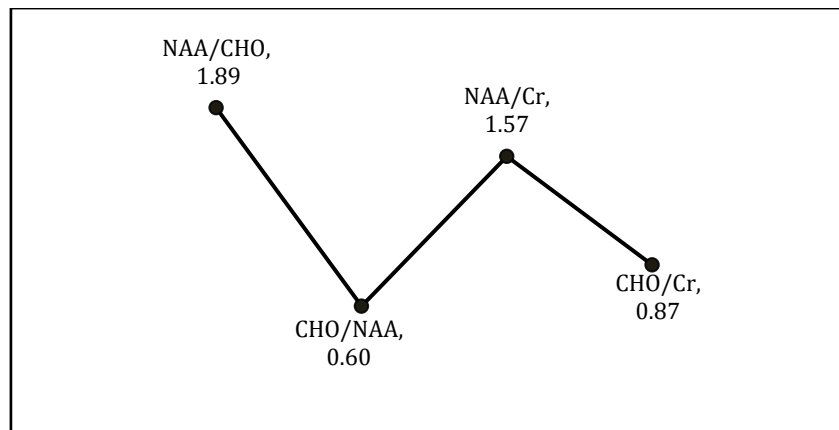
N° CASO	NAA/CHO	CHO/NAA	NAA/Cr	CHO/Cr	LOCALIZACIÓN
PRUEBA 1	2,39	0,42	1,91	0,88	Lóbulo frontal derecho
PRUEBA 2	2,24	0,45	1,93	0,86	Lóbulo parietal derecho
PRUEBA 3	1,03	0,98	1,07	1,04	Cerebelo
PRUEBA 4	1,43	0,70	1,15	0,80	Cerebelo
PRUEBA 5	2,36	0,43	1,81	0,75	Lóbulo temporal derecho
<b>Media</b>	<b>1,89</b>	<b>0,60</b>	<b>1,57</b>	<b>0,87</b>	
<b>Desv. estándar</b>	<b>0,62</b>	<b>0,24</b>	<b>0,43</b>	<b>0,11</b>	

Fuente propia

En la tabla N° 5.5 se observa las múltiples relaciones de los metabolitos más comunes, considerando a la creatina como la más estable para hacer las mismas, pero no así con la CHO y NAA por sí solos y que según

localizaciones varían, por ejemplo, prueba 1 (2,39) vs prueba 3 (1.03) en la relación NAA/CHO.

**Figura N° 5. 1: GRÁFICA DE VALORES METABOLICOS NORMALES**



Fuente propia

## VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante la investigación, se observó en la mayoría de las muestras patológicas, un incremento considerable del metabolito colina. Esta evidencia sugiere una correlación de aspecto clínico; es decir, la elevación de la colina y el grado de malignidad.

La colina refleja el metabolismo celular y al estar aumentada nos expresa hiper celularidad. La explicación a este incremento es la presencia de la mielina degradada producto de la destrucción de la misma.

Los diversos metabolitos encontrados en el cerebro proporcionan diferente información de su funcionamiento. Para hallar los metabolitos cerebrales que están a resonancias de baja intensidad y sin la influencia de otros campos magnéticos bioquímicos, es necesario pasos previos para adquirir la muestra tal como describe en el capítulo IV. Posteriormente esta muestra es procesada por un programa del resonador magnético, que permite cuantificar los metabolitos, obtener características cuantificables mediante un reporte.

La espectroscopía se realiza con los equipos de resonancia magnética, donde se adquieren las IRM, también considerando el tipo de campo magnético por Ejemplo 1 T, 1.5 T, 3 T, de esta manera tienen en cuenta la frecuencia de resonancia a la cual se procesa la muestra extraída del cerebro. Los exámenes de espectroscopía tienen que realizarse en una jaula de Faraday en condiciones ambientales óptimas para el buen funcionamiento del equipo

Jorge Calvar en su tesis indica la utilidad de ERM de alto campo en la clasificación, caracterización de tumores y el valor de la ERM clínica. Sin embargo, esta técnica de adquisición de espectroscopía es dependiente de

variables como la ubicación, tamaño de la lesión y homogeneidad.

Las variables que menciona Calvar, sobre todo la homogeneidad tiene que ser compensadas para adquirir eficientemente un espectro.

## **6.1 Contratación de hipótesis con los resultados**

De los estudios retrospectivos (89 casos), prospectivos (5 casos) en comparación con las investigaciones descritas en los antecedentes; podemos contrastar los resultados a fin de probar la hipótesis.

La Hipótesis General planteada fue: El Método no invasivo permitirá detectar metabolitos mediante la espectroscopía por resonancia magnética.

Los resultados obtenidos según Monovóxel, Multivóxel, Patologías cerebrales y casos propios permitieron elaborar el procedimiento según Figura N° 4.3 para la aplicación de la espectroscopia.

El método resultante demuestra ser no invasivo, detectando los metabolitos de las patologías cerebrales mediante ERM. Por lo cual queda demostrada la hipótesis general.

La Hipótesis Específica planteada fue: Las imágenes de los espectros nos han demostrado metabolitos de las patologías cerebrales, los cuales muestran información fisiológica. Quedando demostrada la hipótesis específica con los espectros reportados en la investigación. Las patologías cerebrales observadas en los espectros generalmente muestran un patrón colina elevada y NAA disminuido, manifestando un grado maligno respaldadas por las tablas 4.10 al 4.12. Otros metabolitos son más estables como la creatina, que se utiliza como referencia para el análisis; entregando información fisiológica que no puede ser percibida por otros métodos

convencionales por imagen y comportándose como una biopsia virtual

## **6.2 Contratación de resultados con otros estudios similares.**

Respecto a las investigaciones de estudios existentes en la aplicación de la espectroscopía por resonancia magnética cerebral aún se encuentra en investigación a pesar de los años de su descubrimiento.

Nuestra investigación está basada en el estado de arte, datos retrospectivos y casos propios con la finalidad de establecer un método de adquisición de la muestra sin contaminación.

Los antecedentes nacionales e internacionales demuestran conclusiones favorables a la espectroscopía por resonancia magnética, así también con los datos retrospectivos de 89 casos se realizó un análisis que correlacionó la eficiencia del método con las técnicas monovóxel y multivóxel, tipos de patologías cerebrales y los casos propios por el cual permitió establecer una metodología para la aplicación correcta del método. Los resultados encontrados se compararon con los resultados de otros estudios, como, por ejemplo:

En el año del 2015 en España, se realizó un trabajo de fin de grado titulado “Técnicas de neuroimagen y su utilidad en el conocimiento de la etiología de los trastornos del espectro del autismo (TEA)” y el año del 2014 en la Habana Cuba se publica un artículo titulado “Resonancia Magnética y Espectroscopía en la Encefalopatía Hepática “, en ambos trabajos el objetivo fue evaluar la utilidad de la espectroscopía por resonancia magnética en el diagnóstico precoz valorando las características bioquímicas de los tejidos especialmente a nivel cerebral. De esa manera, proporcionan información metabólica complementaria a la información anatómica, obtenida con los estudios convencionales y tomando la creatina como referencia en las

diferentes relaciones con otros metabolitos. En nuestro estudio de los cinco casos propios, también se logró valorar las características bioquímicas del tejido cerebral de los diversos metabolitos mostrados en la tabla N°5.4 y 5.5 demostrando la utilidad ERM.

En la tesis titulada “Espectroscopía de Hidrogeno por resonancia Magnética en Resonadores Clínicos y Químicos de Alto Campo. Estudio de caracterización y seguimiento de tumores cerebrales”, publicada en Argentina en el año de 2013, se precisa que la ERM clínica es una técnica de adquisición de espectros muy dependiente de la ubicación, tamaño de la lesión y de la homogeneidad del campo. En comparación a nuestro estudio realizado, con una muestra de 89 casos donde se encontraron predominancia del uso del método multivóxel y frecuencia de patologías tumorales, los cuales conllevaron a resultados similares a los factores mencionados por Calvar.

En la Habana Cuba, en el año de 2013, se publicó un artículo titulado “Espectroscopía por Resonancia Magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales“ en este estudio se demostró la predominancia del sexo masculino en lesiones tumorales malignas (20 pacientes). En nuestro estudio se observó que los casos con tumores malignos (17 pacientes) es más frecuentes en el sexo masculino en comparación al sexo femenino en cual predominan lesiones tumorales benignas. Ambos estudios presentan resultados similares en cuanto al predominio de la variable sexo.

En el año 2014, en el Perú, en la tesis titulada “Utilidad de la espectroscopía por resonancia magnética en el diagnóstico de tumores cerebrales malignos y correlación con el resultado anatomopatológico durante el periodo 2011-2013 en el instituto de enfermedades neoplásicas” y en el año 2012 en el Perú se publica un artículo titulado “Espectroscopía (H+) por Resonancia Magnética en el diagnóstico diferencial ente



tuberculomas y procesos neoforativos cerebrales intraxiales”, ambos estudios demuestran la utilidad de la secuencia de espectroscopía en el diagnóstico de tumores, en nuestro estudio se observó la utilidad de la ERM previa correlación con los resultados de anatomía patológica resaltando la validez de este método en comparación de la biopsia convencional (anatomía patológica).

## **VII. CONCLUSIONES**

**7.1** La elección de la técnica utilizada dependerá principalmente del tamaño de la lesión, la ubicación y requiere de un usuario capacitado. Así emplearemos la técnica monovóxel generalmente para lesiones focalizadas y la técnica multivóxel para lesiones difusas. Por ello, ninguna técnica es mejor que la otra, si no se emplea de acuerdo a las circunstancias clínicas.

**7.2** La ERM demostró ser un método complementario a la IRM debido a que la información morfológica o anatómica proporcionada por la IRM, se le suma la información metabólica, funcional, fisiológica bioquímica proporcionada por la ERM. Es por ello necesario Incluir la ERM en el protocolo básico morfológico de los estudios cerebrales ante hallazgos tumorales debido a que le da un grado mayor de precisión diagnóstica además que su aplicación es inocua.

En la mayoría de casos los resultados de la aplicación ERM denotaron incremento de la colina que tiene una relación directa con el grado de malignidad de la patología cerebral y la disminución del NAA en relación a la viabilidad neuronal.

En nuestra investigación la mayor frecuencia de patologías cerebrales encontradas por ERM fueron tumores del tipo maligno respaldadas en algunos casos por las biopsias, de ello se deduce que los estudios de espectroscopía se asemejan a una “biopsia virtual” que es útil para el diagnóstico médico.

**7.3** En los casos de estudios con pacientes sanos se encontraron patrones de normalidad, donde el metabolito colina es inferior al metabolito NAA en el cerebro, sin embargo, la relación NAA/CHO que se halló en los lóbulos es mayor a la que se halló en otras regiones como el encéfalo, por lo

cual cada región tiene su patrón normal característico. Fue necesario realizar una adecuada ubicación del VOI evitando áreas óseas, líquido cefalorraquídeo, sangrado, edema por la contaminación de la muestra a capturar. Así también este vóxel no debe reducirse en extremo para no alterar la relación señal ruido (S/N) y si fuera necesario reducir el vóxel entonces compensarlo con los sobremuestreos para aumentar la señal, sin embargo, no es recomendable esta acción porque aumenta el tiempo del estudio.

La aplicación del método utilizado resultó efectiva para garantizar la confiabilidad de la recepción del espectro de la muestra. El método sugerido previo a la ejecución de la secuencia permite evitar tiempos innecesarios dentro del examen, siendo útil este método para el profesional especialista en este campo.

## VIII. RECOMENDACIONES

En el capítulo IV se plantean los pasos para adquirir adecuadamente un espectro además de ello se recomienda lo siguiente:

- ✓ Realizar localizadores con sustancia de contraste para una mejor ubicación del vóxel.
- ✓ El paciente debe estar en total inamovilidad, es decir un paciente colaborador en otras circunstancias bajo sedación.
- ✓ Se recomienda incluir la ERM en estudios de IRM cuando se observen imágenes tumorales para complementar el diagnóstico, así también reducir costo y tiempo.
- ✓ Estandarizar los informes de ERM, para un mejor lenguaje o comunicación médica.
- ✓ La ERM es una tecnología multidisciplinaria que tiene que incluir a diversos especialistas para su desarrollo.
- ✓ La aplicación de la ERM es necesario difundirla para que beneficie a un mayor número de pacientes.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**Hornak, Joseph. 2013.** The Basics of MRI. USA : Georgina Muntaabski y Jorge Calvar, 2013.

**Aguirre, L y Sotelo, J. 2008.** Tumores Cerebrales. México : Panamericana, 2008.

**Barker, P, y otros. 2009.** Clinical MR Spectroscopy. New York : Press, Cambridge University, 2009.

**Brown, M y Semelka, R. 2003.** Basic Principles and Applications. North Carolina : Wiley; Liss, 2003.

**Calvar, J. 2013.** Espectroscopia de hidrógeno por resonancia magnética en resonadores clínicos y químicos de alto campo. Estudio de caracterización y seguimiento de tumores cerebrales. Buenos Aires : Universidad de Buenos Aires, 2013.

**Carrión, P, Ródenas, J y Sánchez, C. 2007.** Aplicaciones de la Ingeniería Electrónica e Informática en Medicina. Cuenca : Universidad de Castilla, 2007.

**Carver, E, Carver, B y Price, R. 2012.** Medical Imaging . Toronto : Churschill Livingstone, 2012.

**Domínguez Martín, Gema. 2018.** Metodologías para la Determinación Estructural de Fármacos y el estudio de fenómenos de reconocimiento molecular. España : Universidad San Pablo, 2018.

**Dowsett, D, Kenny, P y Johnston, R. 1998.** The Physics of Diagnostic Imaging. Gran Bretaña : Hodder Arnold, 1998.

**Elmao, M y Celik, A. 2012.** MRI Handbook. London : Springer, 2012.

**Geido, Daniel. 2008.** Resonancia Magnética. Uruguay : Publicaciones Núcleo de Ingeniería Biomédica, 2008.

**Gili, Jaume. 2009.** Introducción biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen. Barcelona : s.n., 2009.

**Gillard, J, Waldman, A y Barker, P. 2005.** Clinical MR Neuroimaging. New York : Cambridge University Press, 2005.

- Gonzáles, J. 2014.** Utilidad de la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) en el diagnóstico de tumores cerebrales malignos y correlación con resultado anatomopatológico durante el periodo 2011-2013 en el INEN. Lima : Universidad Nacional Federico Villarreal, 2014.
- Hernández, D. 2015.** Técnicas de Neuroimagen y su utilidad en el conocimiento de la etiología de los Trastornos del Espectro del Autismo . España : Universidad de la Laguna, 2015.
- Kastler, B, Vetter, D y Gangi, A. 1997.** Principios de RM. España : Masson, 1997.
- Leiva Osorio, Miguel Ángel, y otros. 2015.** Resonancia Magnética en el Proceso de Elaboración del Vino. Santiago de Chile : Universidad Andrés Bello, 2015.
- Liney, G. 2010.** MRI from A to Z. London : Springer, 2010.
- Mahnken, A, Ricke, J y Wilhelm, K. 2013.** CT- and MR-Guided Interventions in Radiology. Berlin : Springer, 2013.
- Martínez, A. 2014.** Resonancia Magnética y Espectroscopía en la Encefalopatía Hepática. Habana : Revista Habaera de Ciencias Médicas, 2014, págs. 531-546.
- Martinot y et al. 2012.** Espectroscopia (H+) por resonancia magnética en el diagnóstico diferencial entre tuberculoma y procesos neoforativos cerebrales intraaxiales. Lima : Artículo Científico Publicados Cerema, 2012, págs. 1-6.
- Ministerio de Salud. 2010.** Resolución Ministerial N° 217. Lima : s.n., 2010.
- Philips. 2016.** Instrucciones de Uso Resonador Magnético Multiva. Holanda : Philip, 2016.
- Pohost, G y Krishna, N. 2013.** Handbook Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. New York : Taylor; Francis, 2013.
- Qayyum Rana, A, Zumo , L y Sim, V. 2013.** Neuroradiology in Clinical Practice. London : Springer, 2013.
- Rakesh , Sharma. 2012.** Funtional Resonance Imaging-Advanced Neuroimaging Applications. USA : Universidad del Estado de Florida, 2012.

- Siemens. 2003.** An Introduction to the basic of Magnetic Resonance. Alemania : Siemens Medical, 2003.
- . **2004.** Instrucciones de Mantemiento. Alemania : Siemens, 2004.
- Siemens Medical. 2006.** Resonancia Magnetica: Manual del Operador. Alemania : Siemens Medical, 2006.
- Sottile, Victoria y Zanchi , Daniela. 2017.** Clasificación de Tumores Cerebrales por medio de Espectroscopia de Resonancia Magnética. Córdoba : s.n., 2017.
- Ugarte, y otros. 2013.** Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales. La Habana : Investigaciones Medicoquirúrgicas, 2013, págs. 195-202.
- Venegas Ratto, Ana Rosa. 2003.** Espectroscopia de protones por resonancia magnetica. Lima : Revista Peruana de Radiología, 2003.
- Westbrook, C, Kaut Roth, C y Talbot, J. 2011.** MRI in Practice. USA : Wiley-Blackwell, 2011.

## ANEXOS

### A. Matriz de consistencia

<b>MÉTODO DE DETECCIÓN NO INVASIVA DEL METABOLISMO CEREBRAL POR ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA</b>					
PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	MÉTODO
<p><b>General</b></p> <p>¿De qué manera el método no invasivo ayudaría a la detección de lesiones cerebrales?</p>	<p><b>General</b></p> <p>Establecer y desarrollar una metodología no invasiva para la detección de lesiones cerebrales.</p>	<p><b>General</b></p> <p>El Método no invasivo permitirá detectar metabolitos mediante la espectroscopía por resonancia magnética.</p>	<p><b>Variable independiente</b></p> <p>Método no invasivo con Espectroscopía de resonancia magnética</p>	<p><b>Para la Variable independiente</b></p> <p>- Tipos de técnicas de espectroscopía de resonancia magnética</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Monovóxel</li> <li>✓ Multivóxel</li> </ul>	<p><b>General</b></p> <p>Método científico</p>
<p><b>Específico</b></p> <p>¿Cómo ayudaría al diagnóstico de lesiones cerebrales el método no invasivo con el uso de espectroscopía de resonancia magnética?</p>	<p><b>Específico</b></p> <p>Identificar y cuantificar los metabolitos tisulares “in vivo” como alternativa adicional de diagnóstico para detección de lesiones cerebrales de forma no invasiva</p>	<p><b>Específico</b></p> <p>Los espectros mostrarán datos fisiológicos que caracterizarán las lesiones cerebrales como una biopsia convencional.</p>	<p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Detección de metabolitos según firma espectral</p>	<p><b>Para la Variable dependiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tipos de patologías aplicables según firma espectral</li> <li>✓ Casos de estudio con análisis de espectros.</li> </ul>	<p><b>Específico</b></p> <p>Descriptivo, Explicativo, Transversal y Retrospectivo.</p>



## B. Especificaciones técnicas del resonador magnético

(Philips, 2016)

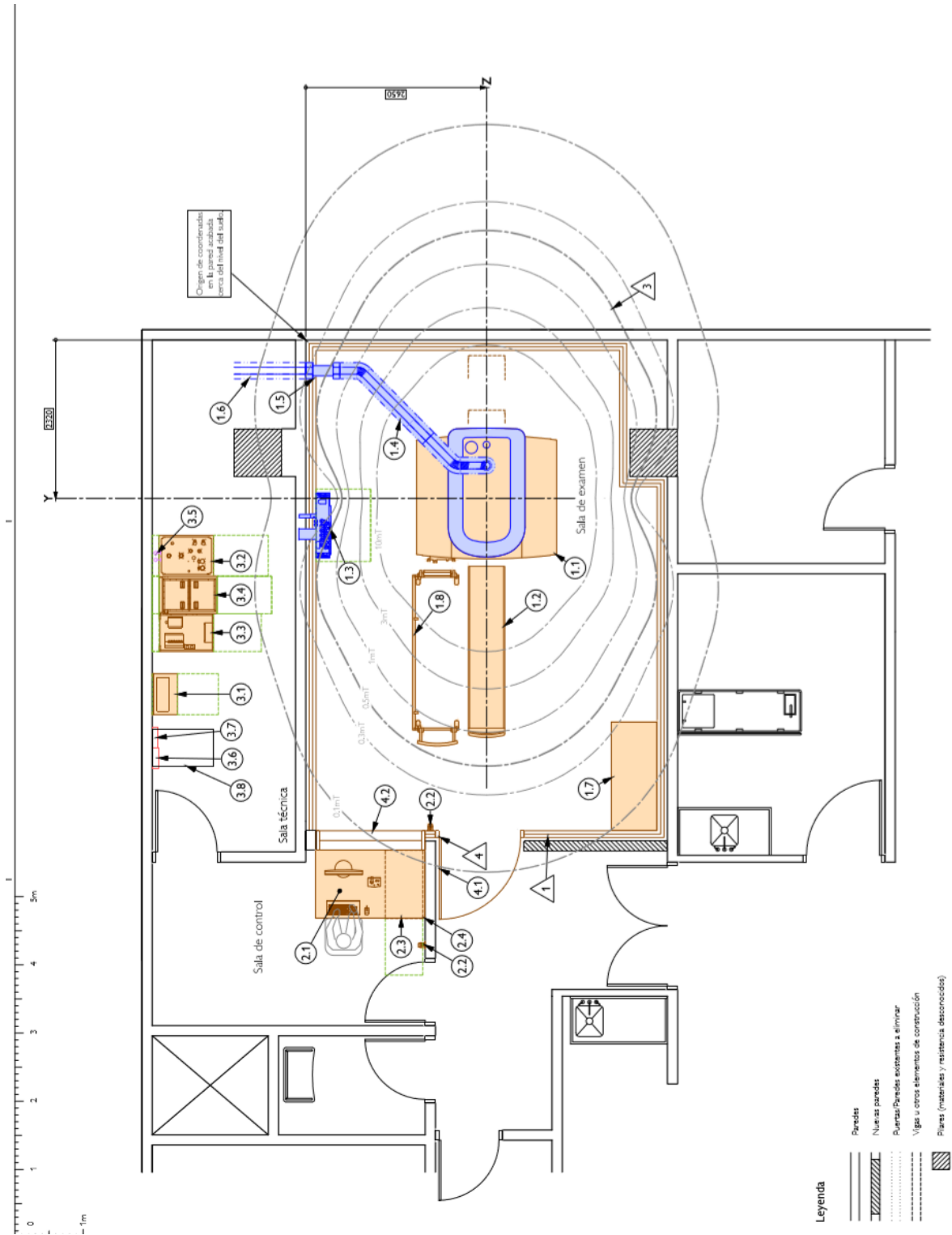
Magnet type and dimensions		
Type	Ultra compact, superconducting magnet	
Shielding	Actively shielded	
Field strength	1.5 T	
Length (without covers)	1.57 m (5 ft. 2 in.)	
Width	1.88 m (6 ft. 2 in.)	
Height	2.40 m (7 ft. 2 in.)	
Weight (with cryogens)	2,900 kg (6,400 lbs.)	
Fringe field containment		
Field homogeneity		
Maximum FOV	53 cm	
Shimming	Both passive and active shimming. Passive shimming during installation. Automatic active shim (auto-shim) or Dynamic FOV shimming per patient	
External interference shimming	Yes	
Field homogeneity (V-RMS) Volume (cm)	Typical (ppm)	Guaranteed (ppm)
50 x 50 x 45	≤ 0.50	≤ 0.75
40 x 40 x 40	≤ 0.20	≤ 0.30
30 x 30 x 30	≤ 0.08	≤ 0.15
20 x 20 x 20	≤ 0.03	≤ 0.07
10 x 10 x 10	≤ 0.01	≤ 0.02
Long term stability	< 0.1 ppm/hour	< 876 ppm/year
Gradient performance		
Type	Non-resonant	
Shield type	Actively shielded	
Max Amplitude* (Effective)	33 mT/m 57 mT/m	
Max slew rate* (Effective)	120 mT/m/ms 208 mT/m/ms	
Duty cycle	100%	
Gradient linearity	1.4%	
Coil cooling	Liquid	
Amplifier cooling	Liquid	

<b>RF Transmit</b>	
Number of channels	1
Output Frequency	63.87 MHz
Bandwidth	610 kHz ( $\pm 305$ kHz around operating frequency)
Amplitude Resolution	16 bits
Frequency Resolution	0.07 Hz/bit
Phase Resolution	16 bits (0.005 degrees)
RF Amplifier Type	Microprocessor controlled, air-cooled, single frequency
Output Power	18 kW
Tuning	Per patient rapid automatic power and frequency optimization

<b>Host computer</b>	
Processor type	Intel Quad Core
Clock rate	$\geq 2.8$ GHz
Operating system	Microsoft Windows <sup>®</sup> OS 64 bits
Host memory	32 Gb
Image disk size	$\geq 250$ Gb
Software disk size	$\geq 500$ Gb
Approximate number of uncompressed 256 x 256 images that can be stored	300,000
Console display size	$\geq 23$ inch
Display resolution	1920 x 1200 pixels
Image storage	Internal storage via USB Port
DVD+RW 4.7 Gb	Approximate 40,000 uncompressed images (256 x 256) DICOM STD-CTMR format

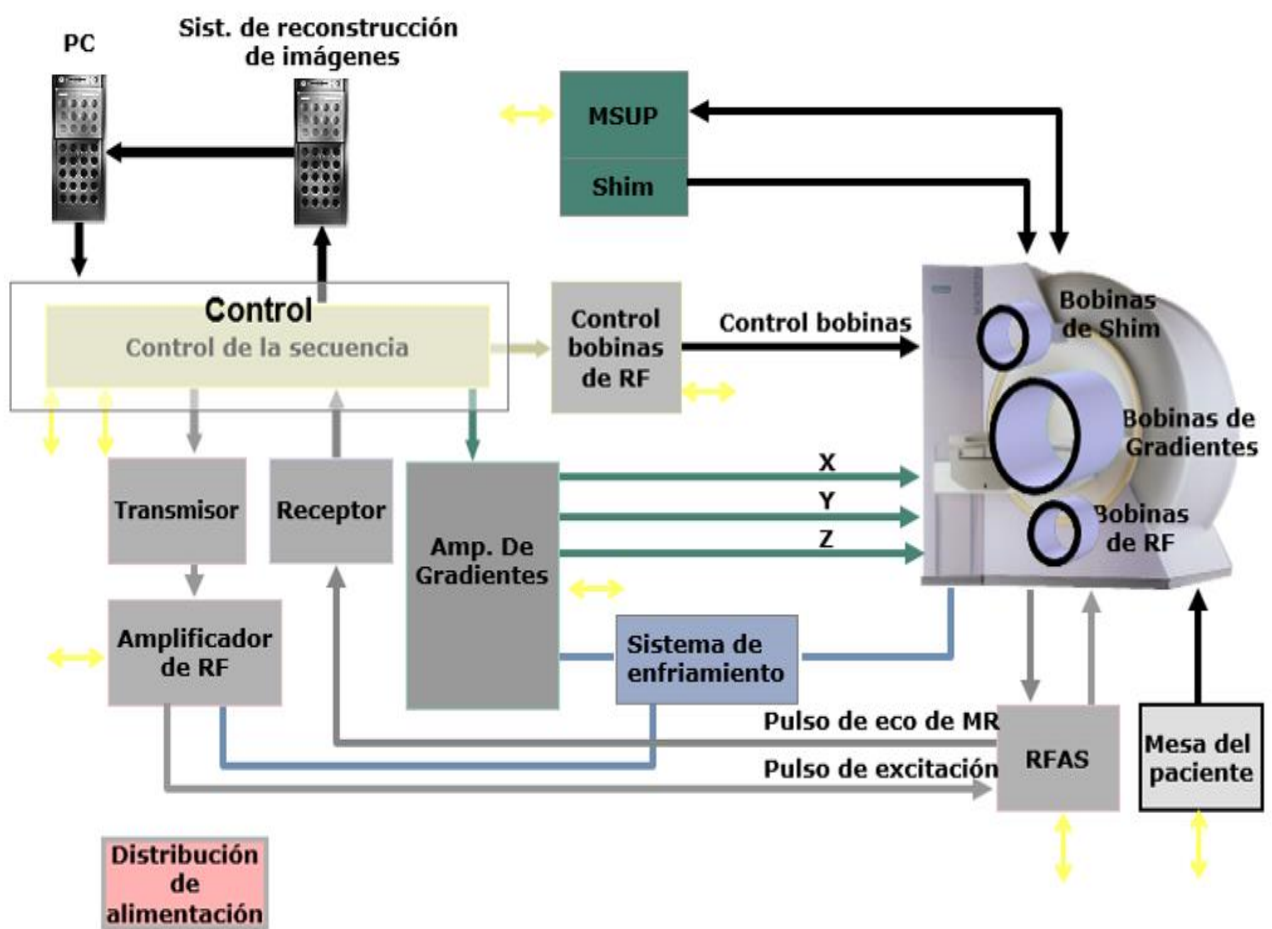
## C. Plano de instalación del equipo y la distribución del campo magnético

(Philips, 2016)



## D. Diagrama de Bloques (Equipo MR)

(Geido, 2008)



## E. Consentimiento Informado

Nosotros los investigadores a cargo de este trabajo de tesis, titulado **“Método de Detección no Invasiva del Metabolismo Cerebral por Espectroscopía de Resonancia Magnética”**, declaramos que:

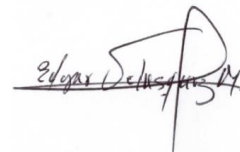
1. El presente trabajo es auténtico, y representa un esfuerzo de los suscritos, para contribuir en dotar de una metodología para determinar en forma no invasiva, los metabolitos cerebrales.
2. La aplicación del presente trabajo, no generará daño alguno en los pacientes (es inocuo).

En virtud de lo anteriormente declarado, los suscritos autores del trabajo de tesis indicado, firmamos.



---

**LIZETH EDUVIGIS  
CORONADO CHAVARRIA**



---

**EDGAR GUSTAVO  
VELÁSQUEZ MILLA**