

Neuroimagen funcional. Combinación de anatomía y fisiología

I. Introducción

Jesús Rodríguez-Carbajal*

Recepción versión modificada 05 de septiembre del 2001; aceptación 17 de septiembre del 2001

El inicio de la neurorradiología se originó con la introducción de la ventriculografía y posteriormente de la neumoencefalografía gaseosa, ambas diseñadas por el neurocirujano norteamericano Walter Dandy de la Universidad de Johns Hopkins, en 1918. Nueve años más tarde el neurólogo portugués Egas Moniz introdujo la angiografía cerebral. Prácticamente durante la primera mitad del siglo XX las técnicas neurorradiológicas fueron esencialmente morfológicas, y los diagnósticos se establecieron bajo bases puramente anatómicas. A partir de 1948 George Moore de la Universidad de Minnesota introdujo la medicina nuclear empleando los isótopos radiactivos. Gordon Brownell y William Sweet en el Hospital General de Massachusetts en Boston emplearon esta misma técnica en la localización de las neoplasias del cerebro.

En el transcurso de la segunda mitad de Siglo XX han aparecido una serie de técnicas innovadoras que han enriquecido espectacularmente el campo de la neurorradiología: entre ellas tenemos a la tomografía computada (TC) introducida en 1972 por Cormark y Hounsfield. Este descubrimiento trajo aparejado el matrimonio entre los rayos X y la computadora; un avance extraordinario con la generación de imágenes axiales que facilitaron las reconstrucciones multiplanares y tridimensionales que permiten obtener imágenes virtuales en tiempo real.

Durante los últimos diez años del siglo pasado las técnicas funcionales hacen su aparición, como resultado del perfeccionamiento de la resonancia magnética convencional. Asimismo, las técnicas del uso cada vez más amplio y específico de la tomografía computada de emisión de fotón único, conocida con las siglas en inglés (SPECT) y de la tomografía por emisión de positrones (TEP).

La década de los noventa, también denominada como la "Década del cerebro", término acuñado por el ex-presidente George Bush, se caracterizó por el auge alcanzado con las técnicas neurorradiológicas funcionales que han llegado a niveles nunca antes imaginados. En la actualidad las técnicas funcionales acopladas o fusionadas a las inicialmente empleadas puramente

morfológicas, serán el motivo fundamental de la presentación de este simposio.

En este momento, deseo expresar una reflexión de un estudioso del pasado reciente. Berthold Brecht quien dice *"Hay hombres que luchan un día y son buenos, hay hombres que luchan muchos días y son mejores, pero hay aquellos que luchan toda la vida, esos son impresionables"*.

A lo largo de la historia, el hombre ha buscado siempre herramientas nuevas que le permitan tener un cierto grado de control sobre su estado de salud, esta inquietud de mejorar la calidad de vida, lo ha hecho recurrir al conocimiento más preciso de la anatomía morfológica, de la fisiología y más recientemente, de la bioquímica, de la espectroscopia y en la biología molecular para llegar así, al diagnóstico exacto y poder impartir un tratamiento más eficaz de las enfermedades del Sistema Nervioso central (SNC)

Las técnicas de neuroimagen han mostrado un desarrollo amplio desde su creación, el avance ha sido significativo a partir de la introducción de sistemas computacionales, analógicos, y digitales aplicados a la adquisición y procesamiento de las mismas. Ahora, es posible evaluar mediante imágenes no sólo la parte estructural o morfológica convencional, sino también la parte funcional o metabólica de los diferentes órganos y sistemas haciendo coincidir las imágenes en reconstrucciones volumétricas (fusión de imágenes) que generan información morfo-funcional de gran utilidad en el análisis de patrones de normalidad o disfunción. También ayudan a precisar la localización tridimensional de lesiones ocupativas pequeñas en el parénquima cerebral, y permiten conocer las coordenadas para abordajes quirúrgicos o terapéuticos entre otras aplicaciones.

El doctor Rafael Rojas Jasso neurorradiólogo, Jefe de la Unidad de Resonancia Magnética (RM) del Centro Médico Hospital Inglés nos hablará de la utilidad de las secuencias funcionales de la RM en la patología neurológica.

* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS". Prof. Titular de Neurorradiología, Facultad de Medicina, UNAM.

La medicina nuclear se inicia desde la década de los cincuenta con el empleo de los radioisótopos en la determinación y localización de los tumores cerebrales; más tarde, los isótopos radiactivos se emplean en los estudios funcionales del flujo y volumen sanguíneo cerebral, en el metabolismo: incrementado de las lesiones neoplásicas y reducido en las lesiones vasculares cerebrales aprovechando la bondad de las imágenes generadas a través de la tomografía computada con emisión de fotón único también conocida como SPECT.

Para la descripción de los avances recientes de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) contamos con la participación del doctor Juan Carlos García Reyna, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

La tomografía por emisión de positrones ha evolucionado lentamente pero se ha perfeccionado en los últimos años del siglo XX. Para fortuna de la medicina mexicana se cuenta actualmente con dos equipos: 1) el ciclotrón generador de radiofármacos de vida media y ultra corta

como la glucosa marcada con Fluorina,¹⁸ el oxígeno¹⁵ y el nitrógeno;¹³ 2) el tomógrafo de emisión de positrones, ambos equipos fueron instalados recientemente en la Unidad de investigaciones de la Facultad de Medicina de nuestra máxima casa de estudios y Alma Mater, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Estos equipos serán una contribución espléndida en el avance de la medicina mexicana y especialmente en el caso de las neurociencias, por ser los primeros en América Latina. La doctora Nora Estela Kerik, Jefa del Departamento del TEP, nos hablará de la utilidad de la tomografía por emisión de positrones en las enfermedades del SNC.

Finalmente, como complemento del simposio relacionado con la fusión de imágenes de anatomía morfológica y funcional de la RM, SPECT y TEP, el ingeniero Víctor Vaugier Romero, Jefe del Departamento de Sistemas del Instituto Nacional de Psiquiatría, nos hablará del postprocesamiento de imágenes en Neurorradiología.

II. Resonancia magnética funcional cerebral aplicaciones en la clínica e investigación neurológica

Rafael Rojas-Jasso,* Perla Salgado-Lujambio,* Julián Sánchez-Cortázar,* Jesús Rodríguez-Carbajal,**
Fernando A. Barrios-Alvarez,*** Enrique Palacios****

Introducción

El desarrollo y la implementación de la resonancia magnética funcional (RMF) cerebral es reciente. Es al final de los años 80, que la resonancia magnética demostró ser un instrumento excelente para identificar la intrincada neuroanatomía y un numeroso tipo de lesiones que afectan al sistema nervioso central. Es ahora que la RMF abre un camino más en las fronteras de las neurociencias, con el advenimiento de las técnicas conocidas como funcionales, esto quiere decir, que la información obtenida de una zona cerebral específica ya no es sólo anatómica, sino biológica y funcional.^{1,2}

Anteriormente se estudiaban la lesiones neurológicas, principalmente neoplasias, demencias o crisis convulsivas,

utilizando como herramientas de diagnóstico a la tomografía computada, estudios de medicina nuclear por emisión de positrones (Positron Emission Tomography, PET), o tomografía por emisión de fotón único (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), y angiografía cerebral.

Utilidad de la RMF y sus aplicaciones en la clínica e investigación

Es a partir de los primeros años 90, cuando se inicia el uso de la resonancia magnética como un método para obtener imágenes funcionales del cerebro.² Son cuatro las diferentes secuencias o modalidades con las que se cuenta en la actualidad:

* Departamento de Imagenología ABC Medical Center. México D.F.

** Jefe del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. México D.F.

*** Centro de Neurobiología UNAM. Campus Juriquilla Querétaro.

**** Neurorradiólogo Professor of Radiology. Louisiana State University. Health Science Center. New Orleans. USA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Neurorradiólogo Coordinador de la Sección de Resonancia Magnética del American British Cowdray Medical Center I.A.P. Dirección: Calle Sur 136 No. 116. Colonia las Américas. Delegación Alvaro Obregón. C.P. 01120 México D.F. e-mail rojas@abchospital.com Tel 5230-81-17. Fax 5-230-81-16.

De Oxigenación-Nivel-Dependiente (OND)

Secuencia funcional de resonancia magnética que permite discriminar las concentraciones locales de oxígeno en la corteza cerebral durante una actividad específica, ya sea motora o cognitiva, a esta técnica se le conoce también como BOLD por sus siglas en inglés Blood Oxygen Level Dependent.

Esta secuencia funcional ya se aplica hoy en día sobre todo en la investigación de alteraciones neuropsicológicas así como para discriminar las zonas de función mental superior como sería la memoria o áreas involucradas en funciones complejas como el lenguaje (Wernicke y Broca). Los cambios hemodinámicos van a mostrar de manera indirecta, la activación de las neuronas, puesto que, en donde exista activación va a mostrarse un aumento local de flujo sanguíneo cerebral y de consumo de oxígeno. Los mecanismos precisos por los que se acopla esta actividad neuronal, con las variaciones hemodinámicas y metabólicas aún no están totalmente definidos.^{1,3}

En el desarrollo de la técnica OND o BOLD se reconocen cuatro componentes:

1. Diseño de la prueba cognitiva o de conducta (paradigma).
2. Adquisición de la información.
3. Post-Procesamiento de la imagen.
4. Análisis estadístico de la información con formación de mapas funcionales.

A la fecha, la técnica se ha aplicado al estudio de las áreas primarias como la sensorimotora, la visual o la del lenguaje. También se empieza a utilizar en el estudio de la memoria y de algunos trastornos neuropsiquiátricos. Igualmente, se ha acumulado cierta experiencia en el mapeo prequirúrgico de áreas corticales primarias, como las sensorimotoras, con relación a la intervención de lesiones tumorales subyacentes.

En el futuro, se estima que esta técnica encontrará múltiples aplicaciones clínicas, y podrá sustituir a la prueba de Amytal también conocida como prueba de Wada, en la definición de las áreas del lenguaje y de la dominancia cerebral. En nuestro servicio de Resonancia Magnética, hemos empezado a desarrollar experiencia en el estudio de las áreas sensorimotoras y visuales, así como en el análisis de algunas funciones mentales como el cálculo mental.

Técnica de Perfusión

Para su realización en la actualidad se requiere de la administración intravenosa de un medio de contraste exógeno: las sales de gadonopentato, el más ampliamente

utilizado es el Gadolinio (Gd/DTPA). Al pasar por el lecho capilar arterial y venoso cerebral, el Gd/DTPA presenta información que se puede cuantificar de diferentes maneras: tiempo máximo de paso de contraste, análisis negativo del paso de contraste, etc. Con esta técnica se pueden discriminar áreas hipoperfundidas o hiperperfundidas, que se asocian a distintas patologías como la isquemia cerebral y los procesos neoplásicos. Mediante esta técnica se puede mostrar la microcirculación cerebral con una invasión mínima y una resolución espacial muy satisfactoria, que se equipara a las técnicas con radioisótopos como PET o SPECT que muestran el flujo sanguíneo en vasos microscópicos a nivel capilar.^{2,3}

En los procesos neoplásicos, la utilización de la técnica de perfusión es ampliamente difundida. La angiogénesis de las neoplasias ha sido reconocida como un elemento de importancia en el crecimiento y en el desarrollo de metástasis. La técnica de perfusión detecta la señal del paso del bolo de contraste a través de los capilares y brinda información del volumen cerebral relativo de flujo (VCRF), es sensible para ver estos vasos pequeños, aun cuando no es así en los vasos grandes. En las neoplasias gliales, se ha encontrado una alta correlación entre la perfusión y el tumor, de tal manera que, en lesiones de grado III ó IV de malignidad, el RBCV está aumentado dentro del tumor viable, mientras que en los gliomas de baja malignidad se observa una perfusión homogénea. Sirve también para diferenciar entre la presencia de un tumor residual y la radionecrosis, puesto que ésta última se aprecia de manera homogénea, con disminución del VCRF en la región necrótica. Las lesiones matemáticas, al igual que el glioblastoma multiforme, se van a observar con perfusión aumentada.¹⁻⁴

Técnica de Difusión

Estudia la restricción del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el espacio intra y extracelular, a lo que se le conoce como movimientos Brownianos de las moléculas de agua. Las imágenes que se obtienen con esta técnica son dos:

- a) La Imagen de Difusión Ponderada o DP y en inglés se le conoce como Diffusion Weighted Imaging (DWI).
- b) El Coeficiente Aparente de Difusión o CAD y en inglés se le conoce como Apparent Diffusion Coefficient (ADC).

El tiempo de adquisición de estas imágenes es muy rápido, aproximadamente de 40 segundos en una exploración que cubre todo el cerebro, y son útiles para detectar alteraciones isquémicas agudas. Los tejidos

con una difusión muy alta mostrarán una señal baja o hipointensa en la IDP, pero serán hiperintensas en la CAD. Algunas lesiones con muy poca o nula difusión, como serían los accidentes vasculares oclusivos agudos o en traumatismos craneoencefálicos (contusión) y los abscesos, presentarán una señal aumentada en la IDP y en cambio serán hipointensos en CAD.

La técnica de difusión tiene una variedad extensa de aplicaciones clínicas. En las enfermedades vasculares puede ayudar a diferenciar entre edema y lesión isquémica; en el diagnóstico temprano de enfermedad isquémica, infarto agudo, subagudo o venoso; además, es una buena manera de estudiar el edema cerebral que es secundario a migraña o eclampsia. En el estudio de los tumores se ha encontrado aún escaso desarrollo; sin embargo, las investigaciones realizadas indican que esta técnica de difusión en RMF puede ayudar a diferenciar la naturaleza de algunas lesiones expansivas extra-axiales; por ejemplo, en la diferenciación de un quiste epidermoide de un quiste aracnoideo, que se ven muy similares en la secuencia convencional no funcional de resonancia magnética conocida como T1. En este caso, la IDP ayuda de manera muy específica, puesto que el quiste epidermoide, un tumor sólido, dará una imagen hiperintensa en IDP, mientras que el quiste aracnoideo dará una señal baja o hipointensa. Con este mismo principio puede ayudar a diferenciar entre la presencia residual de un quiste epidermoide y los cambios posquirúrgicos.^{1,4}

En las infecciones, la técnica de difusión puede ayudar a distinguir entre un empiema y una colección estéril, principalmente si su localización es subdural. Mientras que en el empiema hay menor difusión y la DI mostrará un aumento de la señal o hiperintensidad, en la colección estéril, con mayor difusión, habrá una señal hipointensa o menor señal.⁴

En la actualidad, algunos autores integran a la espectroscopía como una secuencia funcional, la que ofrece información de tipo metabólico y del desplazamiento químico de las moléculas como: creatina, fosfocreatina, miomitosil, N-acetil aspartato, glutamato y lactato entre otros, estos metabolitos pueden estar aumentados o disminuidos en diferentes patologías y permiten hacer un diagnóstico más acertado.^{3,4}

Estas cualidades, en las imágenes podrán ayudar para planear mejores márgenes quirúrgicos, campos de radioterapia o para escoger áreas más específicas en la toma de material para biopsias.⁴

Conclusiones

1. La resonancia magnética funcional es una importante herramienta diagnóstica que, a través de sus técnicas de difusión, perfusión y OND (BOLD), pueden ayudar a mejorar nuestra capacidad de conocer el comportamiento del cerebro en condiciones normales y bajo la presencia de diversas patologías.
2. Es de gran importancia que exista una comunicación estrecha entre los clínicos y los radiólogos para un mejor entendimiento del procedimiento, una mejor interpretación de las imágenes y desde luego un máximo beneficio para los pacientes.
3. La utilización de Resonancia Magnética Funcional (RMF), permite explorar cambios hemodinámicos a nivel capilar, químicos y corticales, avanzar de una exploración anatómica a una funcional, lo que es ya de gran ayuda en el abordaje de enfermedades neurológicas, pero también contribuirá a un mejor entendimiento del funcionamiento normal del sistema nervioso central.
4. Se podrán planear mejores márgenes quirúrgicos, campos de radioterapia o para escoger áreas más específicas en la toma de material para biopsias.

Éstas son sólo algunas de las aplicaciones de la RMF, la cual ya se está realizando tanto de manera clínica como en la investigación neurológica, en la que participa un número importante de científicos mexicanos dedicados a las neurociencias. En el Centro Médico ABC y en colaboración con el Centro de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla Querétaro así como con el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

Referencias

1. **Buchbinder BR, Cosgrove GR.** Cortical activation MR studies in brain disorders. *MRI Clin of North Am.* 1998;6(1):67-92.
2. **Weiss K, Figueroa R, Mlison J.** Functional MR imaging in patients with epilepsy. *Clin of North Am.* 1998;6(1):95-112.
3. **González RG.** Molecular and functional magnetic resonance neuroimaging for the study of dementia. *Ann NY Acad Sci* 1996;777:37-48.
4. **Sorensen AG, Rosen BR.** Functional MRI of the brain. In: Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine.* 2nd Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996:1501-1545.

III. Avances recientes de la tomografía computada por emisión de fotón único

Juan Carlos García-Reyna*

Resumen

Desde su creación la medicina nuclear ha contribuido al desarrollo en el campo clínico y de investigación de los fenómenos bioquímicos, flujo sanguíneo y metabolismo cerebral. La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) proporciona información sobre la fisiopatología de algunos trastornos neuropsiquiátricos y ayuda a su identificación temprana antes de que se expresen clínicamente. Aplicaciones recientes incluyen: evaluación de neuroreceptores, pruebas de activación o de respuesta ante estímulos sensoriales, tareas cognoscitivas, tratamientos farmacológicos, intervenciones psicoterapéuticas y estimulación magnética transcraneal repetitiva en sujetos sanos y enfermos entre otras. El SPECT cerebral es una herramienta con gran potencial en el campo aún poco explorado, de las neurociencias.

Palabras clave: Medicina nuclear, Neuroimagen funcional, SPECT cerebral.

La medicina nuclear se crea a finales de la segunda guerra mundial en respuesta a un programa pacifista para el uso de materiales radiactivos; sus aplicaciones clínicas y de investigación poco a poco han ganado terreno. Ahora es posible estudiar todo tipo de funciones y fenómenos bioquímicos de manera poco invasiva, mediante el empleo de biomoléculas marcadas con isótopos radiactivos (radiofármacos) inocuos que al ser administrados por diferentes vías permiten conocer su biodistribución en los organismos vivos.¹⁻³

Desde el inicio de la medicina nuclear, una línea de investigación se ha dedicado a la evaluación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en el hombre. En la década de los sesenta, el FSC se estudió con la aplicación intraarterial de gases radiactivos inertes (⁸⁵Kr y ¹³³Xe); años después los compuestos marcados con Tecnecio 99m tales como el glucoheptanato, DTPA o eritrocitos autólogos, surgen como excelentes alternativas dadas sus características físicas y por proporcionar imágenes de mejor calidad. Dos acontecimientos marcaron el importante

Summary

Since its creation, nuclear medicine has shown an important development in the clinical field and in the investigation of biochemical phenomena, bloodflow, and brain metabolism. Single photon emission computed tomography (SPECT) provides information on the physiopathology of some neuropsychiatric disorders and allow their early identification before they are clinically expressed. Recent applications include neuroreceptor evaluation, activation, or response test to sensorial stimuli, cognitive tasks, pharmacologic treatments, psychotherapy interventions, and repetitive transcranial magnetic stimulation in normal and abnormal subjects. Brain SPECT is a potential tool in the neurosciences field that has been little explored to date.

Key words: Nuclear medicine, functional neuroimage, brain SPECT.

desarrollo en neuroimagen funcional radioisotópica: a) la introducción del tubo rotatorio emisor de rayos X que permitió generar reconstrucciones en tercera dimensión (tomografía computada), innovación que dio lugar a dos técnicas básicas en medicina nuclear: el SPECT (tomografía computada por emisión de fotón único) y el PET (tomografía por emisión de positrones); b) el desarrollo de radiofármacos estables capaces de ser captados en el tejido neuronal y en receptores específicos al atravesar la barrera hematoencefálica intacta y distribuirse en proporción al FSC.

El SPECT es un procedimiento de carácter funcional que permite obtener imágenes en tres dimensiones de la distribución de un radiofármaco en el tejido encefálico y proporciona información cualitativa y semicuantitativa acerca del FSC. La aplicación del SPECT ha contribuido notablemente a la investigación, diagnóstico y pronóstico de las enfermedades, brinda información sobre las alteraciones con base en su fisiopatología y ayuda a su identificación temprana antes de que se expresen clínicamente.¹⁻⁴

* Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz".

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Juan Carlos García Reyna. Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz". Calzada México-Xochimilco # 101 Colonia Huipulco, C.P. 14370. México D.F. Teléfono 5655-2811 Ext. 220, 223. Fax: 5655-8570. e-mail: jcgarcia@imp.edu.mx

Dentro de las principales indicaciones de la técnica de SPECT, la enfermedad cerebrovascular ocupa un lugar importante. Su valor radica en la detección temprana de isquemia aguda con una sensibilidad de 88-95% y en que aporta información de la presencia, extensión y evolución del infarto debido a los múltiples cambios en el FSC durante la génesis del proceso. La evaluación del FSC mediante la aplicación de sustancias que inducen cambios en la PaCO₂ y vasodilatación ha permitido evaluar la reserva vascular e identificar el tejido en riesgo de isquemia. En los procesos degenerativos vasculares se observan zonas focales únicas o múltiples de severa reducción del FSC.⁴⁻⁷

El síndrome postraumático primario, agudo o crónico es otra indicación para la realización de SPECT ya que permite identificar lesiones corticales, profundas o bien cambios difusos en el FSC debido a efectos de tensión-cizallamiento en áreas fronto-temporales producto de mecanismos de aceleración/desaceleración en las que la localización puede no tener relación con el sitio del trauma inmediato.^{3,5}

En la evaluación de enfermedades sistémicas, el SPECT cerebral es lo suficientemente sensible para detectar alteraciones múltiples en el FSC presentes en patologías infecciosas e inflamatorias del sistema nervioso central como en el caso de lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Lyme, síndrome de fatiga crónica, encefalitis herpética, toxoplasmosis y VIH. Su utilidad es pronóstica en vista de que detecta cambios tempranos de FSC en relación con la respuesta terapéutica.^{5,8}

De los procesos degenerativos, el más estudiado ha sido la enfermedad de Alzheimer (EA), en la fase temprana existe disminución del FSC en regiones parieto-temporales que se extiende a lóbulos frontales y occipitales en etapas avanzadas. En la demencia frontal el FSC se reduce severamente en la región frontal con cambios concomitantes de atrofia; los diferentes patrones obtenidos con SPECT permiten realizar el diagnóstico diferencial. El estudio de patologías caracterizadas por trastornos del movimiento y afección de los ganglios basales como la enfermedad de Parkinson, Huntington, Wilson y parálisis supranuclear progresiva, ha tenido un avance significativo con el desarrollo de radioligandos específicos de neurorecepción como los dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos y benzodiazepínicos.^{5,7,9}

En la epilepsia refractaria el SPECT en fase ictal ofrece la posibilidad de visualizar los cambios en el FSC asociados con el incremento de actividad cerebral específica de las zonas de descarga, lo que permite identificar los focos epilépticos con una sensibilidad y especificidad de 93-99% en pacientes con proceso refractario a tratamiento y candidatos a cirugía.¹⁰

El SPECT con radiofármacos de marcaje tumoral permite la detección de recurrencia de procesos neoplásicos

posterior a su extirpación quirúrgica, administración de radio o quimioterapia, en donde los métodos de imagen morfológica tienen dificultad para diferenciar a los cambios posquirúrgicos, radionecrosis o recidiva tumoral.^{3,5}

En las enfermedades psiquiátricas la aplicación de la técnica de SPECT ofrece un amplio potencial en la investigación de la fisiopatología de estos trastornos. Los más estudiados hasta la fecha son la esquizofrenia, autismo, trastorno por déficit de atención de hiperactividad, anorexia nerviosa, trastorno obsesivo compulsivo, depresión y alteraciones asociadas al uso de droga. Su reciente aplicación se orienta a la valoración de la respuesta al tratamiento.

La aplicación más reciente del SPECT son los estudios de activación o de respuesta cerebral, en los que se realizan protocolos comparativos de dos o más estudios seriados, en los que uno de ellos se toma como basal y se compara con los obtenidos durante la aplicación de diferentes modalidades de estimulación como la sensorial, tareas cognoscitivas específicas, pruebas lingüísticas, aplicación de fármacos, respuesta a tratamiento electroconvulsivo, estimulación magnética transcraneal, psicoterapia etc. Esta aplicación de neuroactivación en sujetos sanos y enfermos ha permitido establecer hipótesis acerca de las redes neuronales y áreas encefálicas implicadas en la fase de respuesta.^{7,11-13}

Conclusión

El FSC cerebral ante diversos estímulos exógenos y endógenos muestra cambios dinámicos que pueden ser evaluados mediante la técnica de SPECT. Su gran aplicación clínica y de investigación además de su disponibilidad cada vez mayor, brinda la posibilidad de incidir en el campo aún poco explorado de las neurociencias.

Referencias

1. **Lassen NA.** On the history of measurement of cerebral blood flow in man by radioactive isotopes. In: Costa DC, Morgan GF, Lassen NA. (Eds.) *New trends in nuclear neurology and psychiatry.* John Libbey. London 1993, pp 3-13.
2. **Martí JM, Maldonado A.** SPECT cerebral: fundamentos e interpretación. *Rev. Neurol* 1994;22:S9-S18.
3. **Cowan RJ.** Conventional radionuclide brain imaging in the era of transmission and emission tomography. *Sem Nucl Med* 1986;16:63-73 Arbizu J, García Velloso MJ. Radio-trazadores en SPECT Cerebral. *Rev. Neurol* 1994;22:S19-S27.
4. **Mountz JM, Deutsh G, Khan SR.** Regional cerebral blood flow changes in stroke image by Tc-99m HMPAO SPECT with corresponding anatomic image comparison. *Clin Nucl Med.* 1993;18:1067-1082.
5. **Karonen JO, Nuutinen J, Kuikka JT, Vanninen EJ, Vanninen RL, Partanen K, et al.** Combined SPECT and

- difusion -weighted MR' as a predictor of Infarct Growth in Acute Ischemic Stroke. J Nucl Med. 2000;41:788-794.
6. **Castañeda M, García JC, García JA, Gutierrez LM, Ostrosky F.** SPECT cerebral y enfermedad de Alzheimer: una revisión. Salud Mental 2000;22:39-45.
 7. **Rieck H, Adelwöhrer C, Lungenschmid K, Deisenhammer E.** Discordance of technetium-99m -HMPAO and technetium -99m -ECD in herpes simplex encephalitis. J Nucl Med 1998;39:1508-1510.
 8. **Cardebat D, Demonet J, Puel M, Agniel A, Vialiard G, Celsis P.** Brain correlates of memory processes in patients with dementia of Alzheimer's Type: a SPECT activation study. J cerebral blood flow metab 1998;18:457-462.
 9. **El Fakhri O, Moore SC, Maksud P, Aurengo A, Kijewski MF.** Absolute activity quantitation in simultaneous 123I/99mTc brain SPECT. J Nucl Med 2001;42:300-308.
 10. **Oliveira AJ, da Costa JC, Hilario LN, Anselmi OE, Palmieri A.** Localization of the epileptogenic zone by ictal and interictal SPECT with ^{99m}Tc-Ethyl cysteinate dimer in patients with medically refractory epilepsy. Epilepsia 1999;40:693-702.
 11. **Hendren RL, Iris de Backer DO, Pandina GJ.** Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 Years. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry; 2000;39:815-828.
 12. **Hommes DW.** Functional imaging of craving. Alcohol Res Health 1999;23:187-96.
 13. **Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Kozel FA, George MS.** Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. Depress Anxiety 2000;12: 144-156.

IV. Avances recientes de las técnicas neurorradiológicas funcionales. Utilidad del PET en problemas neurológicos

Nora Estela-Kerik*

Resumen

El objetivo de esta revisión es considerar algunos de los principios fundamentales de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), ilustrando, los tipos de estudios y aplicaciones de la misma.

Un panorama general de la tomografía por emisión de positrones es una modalidad diagnóstica no invasiva que permite la visualización y cuantificación de información metabólica y funcional, tanto de órganos como de tejidos. Los avances actuales en tecnología y experiencia con PET han hecho de ella una herramienta clínica diagnóstica en el manejo de pacientes con epilepsia, demencia, enfermedad cerebrovascular, así como en una amplia gama de casos oncológicos en los que ayuda a guiar las decisiones del manejo terapéutico de los pacientes. La tomografía por emisión de positrones se encuentra al alcance de la clínica en los Estados Unidos y ahora en México. Por lo tanto es importante que el médico conozca los casos en los cuales el PET pueda ser la elección costo-efectiva.

Palabras clave: Tomografía por emisión de positrones (PET).

Resumen

This review will focus on some of the important principles of positron emission tomography (PET). Selected examples of applications of PET will be used to illustrate the types of studies performed, rather than provide a comprehensive presentation of findings with PET. PET is a non-invasive diagnostic modality that allows visualization and quantification of functional and metabolic information of target organs and tissues. Current advances in PET technology and experience make PET a powerful clinical diagnostic tool in management of patients with epilepsy, dementia, cerebrovascular problems, and a wide range of oncologic applications, such as helping to guide therapeutic management decisions in cancer patients. PET also has become more clinically available than ever in the U.S. and now in México. Therefore it becomes increasingly important that physicians be aware of those cases in which PET may be the cost-effective choice.

Key words: Positron emission tomography (PET).

* Profesor Asociado, Jefa de la Unidad PET. PET. Tomografía por Emisión de Positrones, UNAM, México.

Principios físicos

La preparación farmacéutica de 105 positrones comienza en una instalación de ciclotrón (acelerador de partículas) donde un isótopo determinado es bombardeado por un haz de protones. El PET utiliza isótopos emisores de positrones para marcar compuestos biológicos con el objetivo de estudiar las funciones fisiológicas y metabólicas. Se utilizan isótopos emisores de positrones de carbono, oxígeno, nitrógeno y flúor. El radionúclido más comúnmente utilizado es ^{18}F , el cual se utiliza para la producción de (18 F)-2-deoxy-2-fluoro-D-glucosa, o 18 FDG. Las características físicas de estos radioisótopos se encuentran en el cuadro I.

Cuadro I. Propiedades físicas de los radioisótopos emisores de positrones

Radioisótopo	Vida media (min)
^{18}F	109
^{11}C	20.4
^{13}N	9.96
^{15}O	2.07

Una instalación PET consta de los siguientes componentes

1. Cámara PET.
2. Ciclotrón y laboratorio de radiofarmacia.
3. Personal altamente calificado.

Protocolo para un estudio de PET

La siguiente secuencia de eventos refleja el protocolo para un estudio de PET:

1. Producción del radioisótopo por medio de un ciclotrón (acelerador de partículas) (60 min para FDG).
2. Preparación y síntesis del radiofármaco, pasando por todos los procesos de control de calidad.(3hr para FDG).
3. Preparación del paciente, la administración de la dosis del trazador y el tiempo de espera depende del estudio que se solicite.
4. Adquisición de las imágenes (aproximadamente 1hr para estudios con FDG).
5. Reconstrucción, análisis, impresión y archivo de las imágenes.

Demencia

Se ha reportado un incremento en la utilidad del PET en el diagnóstico y entendimiento de la demencia. Éste muestra alteraciones características tanto en la perfusión como en el metabolismo cerebral en la enfermedad de Alzheimer.

El PET ayuda a distinguir la enfermedad de Alzheimer de otros tipos de demencia,¹ tales como demencia multiinfarto, hidrocefalia, parálisis progresiva supranuclear, y varias demencias del lóbulo frontal. También ayuda a diferenciarla de alteraciones cognoscitivas asociadas a la depresión. Se ha reportado, en estudios retrospectivos y prospectivos, que el PET tiene una sensibilidad y especificidad 92% y 80% respectivamente, con una precisión total del 90%.

Importancia de un diagnóstico temprano

Durante los últimos años ha sido de suma importancia el reconocimiento y diagnóstico de la demencia debido a la disponibilidad de terapias más efectivas. Muchos pacientes no son diagnosticados en la etapa temprana de la enfermedad, cuando el efecto terapéutico tendría el mayor impacto. Existen otros tipos de demencia, especialmente alteraciones neurodegenerativas como el Parkinson. Otras incluyen abuso de sustancias, alcohol, demencia del lóbulo frontal, temporal, hidrocefalia, y enfermedades infecciosas como demencia asociada a SIDA. El estudio refleja la forma y severidad del deterioro cognoscitivo asociado con la enfermedad.

Enfermedad cerebrovascular

El trazador que más comúnmente se utiliza para evaluar perfusión cerebral es oxígeno 15-marcado.

En enfermedad vascular cerebral (EVC), el PET es útil en un espectro de alteraciones que abarcan desde ataques isquémicos transitorios (TIA) a un EVC completo.²

En infarto cerebral agudo, las imágenes con PET demuestran hipoperfusión en las primeras horas del evento, mientras que la tomografía generalmente es normal en este período. La evaluación de la perfusión y metabolismo de oxígeno en la etapa aguda, es de especial interés, determinando el riesgo de la región de tejido que se encuentra en "penumbra". En el periodo agudo, PET junto con CT son útiles para distinguir entre infarto franco, diasquisis cortical, e isquemia reversible.

En pacientes con síntomas y signos crónicos de ECV con TAC negativo, un estudio de PET positivo implica isquemia cerebral y sugiere la presencia de estenosis u oclusión arterial hemodinámicamente significativa. Esto es de gran importancia en el planeamiento del manejo

quirúrgico, beneficiando al paciente con los procedimientos de revascularización (endarterectomía, bypass, etc). El PET por lo tanto complementa la información que proporciona el TAC, NMR y la angiografía cerebral.

Por medio del PET se puede evaluar la reserva cerebrovascular en pacientes con historia de ataques isquémicos transitorios y TAC normales. Esto se logra estudiando la reactividad vascular por medio de vasodilatadores tales como la acetazolamida y dióxido de carbono inhalado. La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que actúa indirectamente para producir dilatación de la vasculatura cerebral aumentando los niveles de CO₂.

Epilepsia

La epilepsia representa un problema de salud importante. Por lo menos 500 pacientes al año se someten a tratamiento quirúrgico para eliminar o reducir la frecuencia y/o severidad de las crisis.

El PET se utiliza en epilepsia principalmente para evaluar a los pacientes candidatos a cirugía. Se ha reportado una sensibilidad del 70-85% para PET-FDG en epilepsia del lóbulo temporal.³ Los reportes han demostrado que las imágenes con PET juegan un papel preponderante en la identificación de focos epileptogénicos en pacientes con crisis parciales complejas refractarias, que son candidatos a resección del lóbulo temporal. Estos estudios se enfocan al estado interictal el PET no es adecuado para localizar la zona de inicio de la convulsión *per se*. La información importante del PET es la exclusión de lateralización o de otra patología en el lado contralateral. La incidencia de hipometabolismo en el lóbulo temporal ipsilateral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se encuentra dentro del 60-90%.

Imágenes cerebrales metabólicas

Se han utilizado una variedad de radionúclidos emisores de positrones en estudios de flujo y metabolismo cerebral, de los cuales el más ampliamente aplicado es el análogo de la glucosa, FDG. Este análogo es transportado desde la sangre al cerebro en forma similar a la glucosa. PET con FDG permite la cuantificación no invasiva *in vivo* del metabolismo local cerebral, y a diferencia de CT y NMR, provee un examen fisiológico que puede ilustrar condiciones patológicas antes de que las manifestaciones morfológicas sean discernibles. Existen agentes receptores específicos, incluyendo receptores de dopamina, Carbono 11 -N-methylpiperone. Estos agentes permiten el mapeo de la distribución del neuromediador en estados normales y patológicos.

Alteraciones psiquiátricas

En las últimas décadas en que la tecnología en imagen ha permitido realizar estudios *in vivo* del cerebro se ha aceptado que la esquizofrenia, alteraciones de la personalidad, y otras enfermedades psiquiátricas son alteraciones biológicas. A pesar de que la patofisiología de la mayoría de las condiciones médicas está bien descrita, la inaccesibilidad del cerebro debido al cráneo ha limitado la investigación. PET, SPECT, NMR, revelan la actividad neurofisiológica durante condiciones de comportamiento específico, mostrando el trabajo de la actividad cerebral en diferentes operaciones mentales.

A pesar de que es reciente la utilización de la neuroimagen en diagnósticos psiquiátricos, los estudios de investigación han comenzado a sugerir manifestaciones orgánicas de varias alteraciones mentales tales como esquizofrenia, alteraciones afectivas, ansiedad, alteraciones del desarrollo, y abuso de sustancias.

Tumores cerebrales

El metabolismo de la célula cancerígena es diferente del de las células normales, la célula tumoral utiliza más glucosa que las células normales. PET es ejemplo de una técnica que tiene el potencial de aportar información necesaria no solamente para diagnosticar cáncer basado en la alteración del metabolismo tisular, sino también sirve para monitorear los efectos de la terapia. PET provee información *in vivo* de la química regional con una sensibilidad y especificidad comparable a la del radioinmunoanálisis, y generalmente puede detectar alteraciones antes de que existan cambios estructurales.

Se ha demostrado que el radiotrazador 18 F-fluoro-deoxyglucosa (18F-FDG), es útil en determinar diagnóstico, pronóstico, y respuesta del tejido tumoral a la terapia, y se ha utilizado para determinar el grado de malignidad, la histología y para distinguir viables de tejido necrótico.

Indicaciones clínicas para FDG en tumores cerebrales:

1. Clasificación (determinación del grado de malignidad).
2. Determinación de diferencias de captación regionales de FDG antes de la biopsia.
3. Establecimiento del criterio pronóstico.
4. Diagnóstico Diferencial de recurrencia tumoral vs necrosis post-radiación.
5. Monitoreo de la terapia.
6. Diagnóstico de cambio de clasificación (diferenciación de bajo a alto).

La indicación clínica más útil del FDG-PET es para monitorear las metástasis intracerebrales que se encuentran bajo radioterapia o quimioterapia, también se puede realizar el diagnóstico diferencial entre cambios postquirúrgicos, postradiación y recurrencia tumoral.⁵

Escogiendo la combinación apropiada de radiotrazadores, es posible reducir substancialmente el diagnóstico diferencial de una lesión desconocida. Las entidades que frecuentemente confunden la imagen anatómica pueden ser separadas con base en diferencias de perfiles metabólicos. Tal información puede proveer una valoración más precisa de la biología del tumor y de la respuesta a la terapia, y quizás llevar a un mejor manejo del paciente.

Conclusión

En resumen, la evidencia ha demostrado que el PET juega un papel muy importante en la neurología, cardiología y oncología. La incertidumbre es el costo de la medicina hoy en día. En pacientes seleccionados, el PET puede proveer una imagen diagnóstica con una alta

sensibilidad y precisión. Estar al tanto de los avances en las aplicaciones clínicas del PET permitirá al médico tomar decisiones costo efectivas y también optimizar sus prácticas médicas.

Referencias

1. **Silverman DHS, Small Gary, Phelps Michael.** Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia: sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of Alzheimer's disease. *Clinical positron imaging.* June 1999.
2. *Functional cerebral SPECT and PET imaging.* Third edition. Ronald L. Van Heertum, Ronald. S. Tikofsky. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
3. **Alexander Drzezga, Stephan Arnold, Satoshi Minoshima, et al.** 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *The Journal of Nuclear Medicine* Vol.40.N 5. May 1999.
4. *Nuclear oncology, diagnosis & therapy.* Iraj Khalkhali, Jean C. Maublant, Stanley J. Goldsmith. Lippincott Williams & Wilkins 2001.
5. *Clinical positron emission tomography.* Gustav K. Von Schulthess. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.

V. Postprocesamiento de imágenes en neurorradiología

Víctor Vaugier-Romero*

Las técnicas de neuroimagen han mostrado un amplio desarrollo desde su creación, el avance ha sido significativo a partir de la introducción de sistemas computacionales y analógicos aplicados a la adquisición y procesamiento de las mismas.

Ahora es posible evaluar mediante imágenes no sólo la parte estructural o morfológica convencional, sino también la parte funcional o metabólica de los diferentes órganos y sistemas, y además es posible hacer coincidir estas imágenes en reconstrucciones volumétricas (fusión de imágenes) y generar información morfo-funcional que es de gran utilidad en el análisis de patrones de normalidad o disfunción. También ayuda a precisar la localización tridimensional de estructuras ocupativas, lesiones pequeñas intraparenquimatosas, y permite generar coordenadas para abordajes quirúrgicos o terapéuticos entre otras aplicaciones.

Existen múltiples métodos de adquisición y procesamiento de imágenes con variaciones entre sí, pero independientemente de éstas todas buscan obtener imágenes con calidad diagnóstica suficiente.

Diversos factores deben ser considerados en el proceso de fusión de imágenes tales como el tamaño de las imágenes, la resolución temporal y espacial, tamaño y localización del tejido a evaluar discriminación de artefactos que pudieran generarse, bajo ciertas condiciones, en el procesamiento de las imágenes.

Los procedimientos de fusión pueden lograrse por métodos semiautomáticos que consisten en la selección de áreas de interés en ambos estudios a fusionar y el programa se encarga de ajustar el tamaño, rotación, ángulo y alineación de las imágenes, tomando como referencia puntos seleccionados para realizar la fusión automáticamente.^{1,2} Otro método utilizado consiste en la

* Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Corresponsencia y solicitud de sobretiros: Departamento de Imágenes Cerebrales. Calz. México Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, México, D.F. 56-55-28-11 Ext. 223.

aplicación de marcadores externos que sirven de referencia tanto a estudios morfológicos como funcionales. Estos marcadores permiten obtener la alineación y ubicación espacial principalmente en estudios que no cuentan con información anatómica como los funcionales, la electroencefalografía y el mapeo cerebral.

De los métodos automáticos de fusión con mayor aceptación destaca el AIR (Automatic Image Registration) desarrollado por la Universidad de UCLA³, el cual está integrado dentro de programas de postprocesamiento de neuroimágenes, y su éxito radica en la fusión volumétrica de imágenes multimodales lo que permite desarrollar análisis estadísticos basados en la comparación de la intensidad de voxeles (píxeles en tercera dimensión).

Los métodos manuales requieren un procesamiento más complejo y estar familiarizados con ellos, su uso se indica cuando los métodos semiautomáticos o automáticos no permiten una alineación correcta, deforman la imagen o presentan artefactos.

Aplicaciones clínicas

Las recientes aplicaciones de este procedimiento permiten la fusión de estudios morfológicos y funcionales para compararlos entre sí, ya sea en diferentes tiempos o bien entre las diferentes modalidades.⁴

- En la fusión de imágenes anatómicas Resonancia Magnética y Tomografía Computada es posible una correcta visualización de procesos patológicos y su relación con el tejido óseo mejor visualizado con TC, lo cual permite planear abordajes terapéuticos y de radioterapia o gammaknife disminuyendo el daño a estructuras adyacentes.
- La planeación de neurocirugía guiada a través de imágenes permite un abordaje específico para limitar el daño traumático a estructuras contiguas.
- La fusión de imágenes funcionales y anatómicas permite una localización precisa de focos epileptógenos, y de áreas de descarga o de bajo metabolismo cerebral.⁵
- La fusión de estudios funcionales en condiciones basales y bajo estímulos sensoriales, cognoscitivos o farmacológicos permiten generar patrones de respuesta y análisis estadísticos.

Aplicaciones en investigación

En la actualidad, los protocolos de investigación en fusión de imágenes trabajan continuamente para mejorar la calidad del registro y alineación que permitan obtener tanto información anatómica como funcional en un mismo procedimiento.

La fusión de imágenes también permite la sustracción de estudios, el análisis estadístico de las imágenes y la planeación de abordajes diagnósticos y terapéuticos como la estimulación magnética transcraneal en pacientes psiquiátricos de difícil control o resistentes a tratamiento.

Conclusión

Los procedimientos que permitan evaluar de manera simultánea estructura y función, que limiten el daño a estructuras no involucradas y que generen patrones de normalidad/disfunción, tienen una amplia aplicación clínica y de investigación en algunos de los campos de las neurociencias que aún se encuentran inexplorados.

Referencias

1. **Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC.** Automated image registration: I. General metilocus and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:141-154.
2. **Woods RP, Grafton ST, Watson JDG, Sicotte NL, Mazziotta JC.** Automated image registration: II. Intersubject validation of linear arid non-linear models. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:155-165.
3. **Iniran MB, Kawashirna R, Sat K, Kinomura S, Ito H, Koyama NI, Goto R, Ono S, Yoshioka S, Fukuda H.** Mean regional cerebral blood flow images of normal subjects using technetium-99m-HMPAO by automated image registration *J Nuc Med* 1998;39:203-207.
4. **Bas F W van der Kallen, George L Morris, F Zerrin Yetkin, Leon JTO van Erning, Henk O M Thijssen, and Victor M Haughton.** Hemispheric Language Dominance Studied with Functional MR: Preliminary Study in Healthy Volunteers and Patients with Epilepsy. *AJNR* 19:73-77, January 1998.
5. **Karonen JO, Vanninen RL, Liu Y, et al.** Combined diffusion and perfusion NIRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke: ischemic penumbra predicts infarct growth. *Stroke* 1999;30:1583-1590.