

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Espectroscopía por resonancia magnética para el estudio de la demencia: revisión de casos atendidos por sospecha de enfermedad de Alzheimer en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social durante enero del 2015 a diciembre del 2017.

Tesis sometida a la consideración de la Escuela de Tecnologías en Salud para optar al grado de licenciatura de la carrera Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Proponentes:

María José Gamboa Delgado - B12658

Verónica Jiménez Badilla - B13416

Comité Asesor:

Director: Lic. Álvaro Barahona Navarro

Lectora: Dra. Carolina Mejías Soto

Lector: M.Sc. Jorge Sequeira Soto

Setiembre 2019


Hoja de aprobación

Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la Escuela de Tecnologías en Salud de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de licenciatura en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, el día 05 de setiembre de 2019.




M.Sc. César Alfaro Redondo

Representante del Director de la Escuela de Tecnologías en Salud y moderador



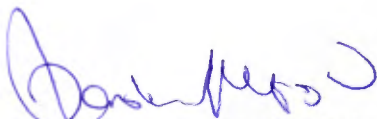
M.Sc. Carolina Masís Calvo

Profesora invitada de la Escuela de Tecnologías en Salud



Lic. Álvaro Barahona Navarro

Director de Tesis



Dra. Carolina Mejías Soto

Lectora de Tesis



Msc. Jorge Sequeira Soto

Lector de Tesis

Derechos de propiedad intelectual

Nosotras, María José Gamboa Delgado y Verónica Jiménez Badilla, declaramos que todo lo consignado en esta Tesis de Graduación, correspondiente al Trabajo Final de Graduación, es de nuestra autoría. Los artículos, libros y demás materiales utilizados de otras fuentes, han sido citados de forma clara y al final del documento se encuentran en la bibliografía.

Dedicatoria

*A nuestras madres y nuestros padres,
Por la formación para la vida que nos han brindado desde la infancia, sus infinitos
esfuerzos para impulsarnos a llegar hasta acá y su incondicional motivación para siempre
aspirar a más.*

*A nuestro director de tesis,
Por toda la dedicación y paciencia durante este proceso de investigación.*

*A la población con Enfermedad de Alzheimer,
Por inspirarnos de una u otra forma a desarrollar esta investigación a través de su
constante lucha y admirable esfuerzo por seguir adelante.*

Agradecimiento

*A nuestros padres y nuestras madres,
Por darnos la oportunidad de recibir una educación universitaria.*

*A nuestro director de tesis,
Por acoger esta investigación como suya, bajo el único interés de impulsar la formación
de profesionales de calidad y colaborar como guía principal durante el proceso
investigativo.*

*A nuestros lectores de tesis,
Por su colaboración y tiempo dedicado a la asesoría y seguimiento de la investigación.*

*A las investigadoras,
Por su entrega, motivación, perseverancia y paciencia recíprocas; pero sobre todo el
trabajo en equipo que siempre destacó a lo largo de este proceso.*

*A la Universidad de Costa Rica,
Por poner a nuestro alcance una formación universitaria de calidad.*

Índice General

Introducción	1
Capítulo I: Planteamiento, objetivos y justificación de la investigación	3
Capítulo II: Marco teórico	9
2.1. Generalidades de las demencias y la enfermedad de Alzheimer	9
2.2. Fisiopatología y anatomía patológica de la enfermedad de Alzheimer	13
2.3. Métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer	15
2.4. Resonancia magnética nuclear y enfermedad de Alzheimer	18
Capítulo III: Marco metodológico	28
3.1. Descripción general de la estrategia	28
3.2. Descripción de la metodología de cada experiencia investigativa	28
3.3. Definición y operacionalización de las variables del estudio	32
3.4. Definición de los procedimientos de recolección de información	35
3.5. Consideraciones éticas	38
Capítulo IV: Análisis de resultados	40
4.1. Objetivo específico 1: Caracterizar demográficamente a la población en estudio	40
4.2. Objetivo específico 2: Describir el comportamiento de los metabolitos en la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer	42
4.3. Objetivo específico 3: Determinar los índices de referencia de los metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías analizadas	53
Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones	67
5.1. Conclusiones	67
5.2. Limitaciones y recomendaciones	69
Referencias bibliográficas	72
Anexos	77
Anexo 1. Hoja de cotejo	78

Índice de Ilustraciones

Figura 1: Corte coronal T2, sagital y axial T1 de un paciente con Alzheimer	21
Figura 2: Espectroscopía normal	24
Figura 3: Espectroscopía de paciente con enfermedad de Alzheimer	26
Figura 4: Espectroscopía de cíngulo posterior	27
Figura 5: Caso 1005, sujeto descartado por mal posicionamiento del vóxel	43
Figura 6: Caso 1069, paciente con correcto posicionamiento del vóxel	43
Figura 7: Caso 1081, paciente que cumple con los tres criterios de definición de caso	52

Índice de Cuadros

Cuadro 1: Metabolitos detectables en el cerebro normal y en los tumores cerebrales, junto con su posición en el espectro	24
Cuadro 2: Índices de referencia en la espectroscopía por resonancia magnética, en pacientes sanos	31
Cuadro 3: Definición conceptual, operacional e instrumental de variables, según objetivo de estudio	32
Cuadro 4: Medidas a utilizar para el cumplimiento de los objetivos establecidos	36
Cuadro 5: Concentraciones de metabolitos en la población masculina positiva según definición de caso	44
Cuadro 6: Concentraciones de metabolitos en la población femenina positiva según definición de caso	45
Cuadro 7: Índice NAA/Cr disminuido en población masculina según definición de caso	48
Cuadro 8: Índice NAA/Cr disminuido en población femenina según definición de caso	49
Cuadro 9: Índice Co/Cr disminuido en población masculina según definición de caso	49
Cuadro 10: Índice Co/Cr disminuido en población femenina según definición de caso	50
Cuadro 11: Índice ml/Cr aumentado en población masculina según definición de caso	50
Cuadro 12: Índice ml/Cr aumentado en población femenina según definición de caso	51
Cuadro 13: Índice NAA/Cr disminuido para la población total según definición de caso	53
Cuadro 14: Índice Co/Cr disminuido para la población total según definición de caso	54
Cuadro 15: Índice ml/Cr aumentado para la población total según definición de caso	55
Cuadro 16: Resumen de índices y sus respectivas medidas de dispersión	55
Cuadro 17: Resumen final de índices de los metabolitos de las espectroscopías analizadas y sus respectivas medidas de dispersión	65

Índice de gráficos

Gráfico 1: Distribución porcentual según sexo de población total en estudio	41
Gráfico 2: Promedio de edad de la población en estudio, según sexo	41
Gráfico 3: Distribución porcentual según sexo de población total positiva según definición de caso	46
Gráfico 4: Promedio de edad de la población por sexo según definición de caso	46
Gráfico 5: Histograma inicial de NAA/Cr	56
Gráfico 6: Gráfico de dispersión de los datos de NAA/Cr	56
Gráfico 7: Gráfico inicial de probabilidad de NAA/Cr	57
Gráfico 8: Gráfico final de probabilidad de NAA/Cr	58
Gráfico 9: Histograma final de NAA/Cr	59
Gráfico 10: Histograma inicial de Co/Cr	59
Gráfico 11: Gráfico de dispersión de los datos de Co/Cr	60
Gráfico 12: Gráfico inicial de probabilidad de Co/Cr	60
Gráfico 13: Gráfico final de probabilidad de Co/Cr	61
Gráfico 14: Histograma final de Co/Cr	62
Gráfico 15: Histograma inicial de ml/Cr	62
Gráfico 16: Gráfico de dispersión de los datos de ml/Cr	63
Gráfico 17: Gráfico inicial de probabilidad de ml/Cr	63
Gráfico 18: Gráfico final de probabilidad de ml/Cr	64
Gráfico 19: Histograma final de ml/Cr	65

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo que aqueja a millones de personas en el mundo, siendo la forma más común de demencia (60% a 70% de los casos) y aumentando el riesgo de padecerla conforme incrementa la edad. Específicamente, para el 2050 se proyecta un incremento en el porcentaje de costarricenses mayores a 60 años, relacionado con el aumento en la esperanza de vida y el envejecimiento poblacional que esto implica.

Junto con la edad, existen otros factores de riesgo que pueden producir una destrucción celular en el cerebro y problemas de memoria. Por lo tanto, su detección temprana ayuda a elegir e iniciar rápido un tratamiento oportuno con miras a extender el funcionamiento desde meses hasta años de aquellos individuos que la padecen.

La presente investigación se enfocó en analizar el resultado de las espectroscopías por resonancia magnética realizadas a pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, atendidos en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, durante enero del 2015 a diciembre del 2017. Dicha técnica analiza cambios en el espectro de componentes bioquímicos a nivel cerebral que podrían indicar, con una alta especificidad, si se tiene sospecha o no de Alzheimer, o al menos la diferencia de otras demencias.

Para esta investigación, se tomaron en cuenta aquellas espectroscopías registradas en la base de datos del Centro Nacional de Imágenes Médicas realizadas en el cíngulo posterior con un tiempo eco corto (entre 18 y 45 ms); y se consideró sospechoso por enfermedad de Alzheimer aquel estudio que mostró como mínimo alguno de los siguientes criterios: disminución del cociente NAA/Cr, aumento del cociente MI/Cr y/o disminución del cociente Co/Cr.

Se recolectaron datos de un total de 124 espectroscopías realizadas entre los años 2015 y 2017, referidas por deterioro cognitivo, y no específicamente por sospecha de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, solamente 65 espectroscopías cumplieron con los criterios de inclusión. Toda esta información adquirida se manejó de forma totalmente confidencial y privada.

Dentro de la metodología, se utilizaron medidas de tendencia central (promedios), medidas relativas de frecuencia (razones y proporciones), medidas de dispersión (desviación estándar); y cálculos de dispersión y probabilidad al 95% de confianza (con un valor α mayor o igual a 0,05). Los datos obtenidos se registraron en una hoja de cálculo de Excel, se mostraron en cuadros y se representaron en gráficos realizados en Excel y con la aplicación MiniTab.

Al analizar los datos según sexo, predominaron más casos de mujeres con sospecha de demencia por Alzheimer. A nivel general, la población femenina obtuvo un promedio de edad mayor a la población masculina (69 años y 64 años respectivamente); sin embargo, al excluir los casos no sospechosos, la edad para ambos sexos se igualó (69 años).

Se obtuvieron las razones matemáticas entre los niveles de metabolitos más significativos hallados en las espectroscopías en estudio, con respecto al nivel de la creatina. Este último metabolito se tomó como referencia, ya que es un marcador fiable y estable en el tiempo del metabolismo energético cerebral.

Se obtuvo el promedio para cada índice y al realizar los cálculos de dispersión y probabilidad al 95% de confianza, resultaron las nuevas razones NAA/Cr, Co/Cr y ml/Cr, cuyos valores absolutos y la aplicación de sus desviaciones estándar se hallaron fuera de los índices normales para un paciente sano. Por lo tanto, los índices de referencia de los metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías analizadas son $NAA/Cr = 1,38 \pm 0,04$, $Co/Cr = 0,48 \pm 0,01$ y $ml/Cr = 0,81 \pm 0,08$.

Los índices finales que se obtuvieron del NAA/Cr y la Co/Cr aplican para cualquier tipo de deterioro cognitivo. El índice de ml/Cr sí es específico para ayudar al diagnóstico de sospecha de enfermedad de Alzheimer.

Introducción

Generalmente, cuando un adulto o adulta mayor presenta algún trastorno de la memoria, se le dificulta la ejecución de sus actividades cotidianas o incluso muestra cambios en su personalidad, se adjudican estas características a un proceso normal que es parte del envejecimiento. Muchos individuos realmente atraviesan de forma natural esa etapa de su ciclo de vida -la vejez-; sin embargo, otros se pueden encontrar ante síntomas propios de demencia, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo que aqueja a millones de personas en el mundo, aumentando el riesgo de padecerla conforme incrementa la edad. Costa Rica no es la excepción, ya que miles de ciudadanos y ciudadanas se han diagnosticado con la enfermedad, y la cantidad de casos conocidos asciende conforme pasan los años, lo cual va de la mano con el aumento en la esperanza de vida de los y las costarricenses y el envejecimiento poblacional que esto implica. (CONAPAM, 2014)

Reconocida desde la primera década del siglo XX, esta enfermedad ha requerido de constantes investigaciones al respecto, en aras de encontrar desde sus causas hasta el tratamiento, para que los seres humanos que lleguen a padecerla puedan disfrutar de una vida más plena, o inclusive, lograr su prevención de alguna manera. (Fuentes, 2003)

Este tipo de demencia representa un problema y una prioridad para la salud pública, donde se ven afectados los y las pacientes en su entorno personal, social y familiar. La dependencia que puede desencadenar esta enfermedad implica una elevada carga emocional y psicológica, además de altos costos sociales y económicos. (Molinuevo, Rami, Valls-Pedret; 2010)

En la actualidad se cuenta con tratamientos para quienes enfrentan la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, sigue siendo de suma relevancia obtener un diagnóstico precoz que permita realizar ensayos clínicos con el fin de optimizar los tratamientos aplicables en la fase temprana de la patología. Un diagnóstico temprano, en conjunto con su intervención más apropiada según la fase que atraviesa el o la paciente, permite mejorar la calidad de vida del mismo y de quienes lo acompañan durante el transcurso de la enfermedad.

(Molinuevo et al, 2010)

En Costa Rica, desde el 2014 se cuenta con el Plan Nacional para la Enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas, cuyos objetivos buscan mejorar la calidad de vida de las personas con demencias y sus cuidadores, mediante una mejor detección, motivación, apoyo y atención, y una mejor capacitación de los y las profesionales en salud; asimismo, se fomenta la investigación sobre el tema. (CONAPAM, 2014)

Siguiendo la visión de dicho plan, se elaboró una investigación que brinde un aporte al diagnóstico oportuno del Alzheimer con el uso de la resonancia magnética nuclear, específicamente mediante la técnica de imágenes conocida como espectroscopía por resonancia magnética, ya que la misma permite analizar cambios en el espectro de componentes bioquímicos a nivel cerebral que podrían indicar, con una alta especificidad, si el o la paciente tiene sospecha o no de enfermedad de Alzheimer, o al menos permite diferenciar el Alzheimer de otras demencias. Para esto, se analizaron espectroscopías ya realizadas en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social durante enero de 2015 a diciembre de 2017 con el fin de determinar cambios en las espectroscopías que indiquen que existe sospecha de enfermedad de Alzheimer, y además, para sentar posibles parámetros, a nivel nacional, de los niveles de metabolitos que permitan identificar con menor complejidad y mayor objetividad la sospecha de esta enfermedad. Es importante desde este momento, destacar que la intención de la investigación no fue corroborar el diagnóstico brindado a los y las pacientes -ya que este puede tomar muchos años en ser confirmado-, sino brindar a partir de los valores de los espectros analizados, un aporte al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, el cual necesita de muchas pruebas diagnósticas, no solo de imágenes, para confirmarse.

Capítulo I: Planteamiento, objetivos y justificación de la investigación

1.1. Planteamiento del problema de investigación

La enfermedad de Alzheimer es una demencia que fue mostrada al mundo a inicios del siglo XX, mediante la presentación de una paciente muy particular del Dr. Aloysius Alzheimer, llamada Auguste D. Inicialmente nombrada como demencia presenil, fue renombrada en 1910 como enfermedad de Alzheimer por Emil Kraepelin. Debido a la evidencia mostrada en el cerebro de la señora Auguste D., analizado post mortem, es que se han obtenido avances respecto a la enfermedad y la misma ha ido tomando mayor importancia con el transcurso del tiempo; además, estos avances han permitido dar un diagnóstico más certero mediante diferentes técnicas, que incluyen las neuroimágenes. Sin embargo, nunca se logró identificar la causa de esta enfermedad en esta paciente, ni en los siguientes que han sido diagnosticados. (Fuentes, 2003)

La enfermedad o demencia tipo Alzheimer es una de las principales patologías neurodegenerativas que aqueja a millones de personas alrededor del mundo; se estima que para el 2010 vivían alrededor de 44 millones de personas con esta condición en el mundo y, en Costa Rica, la cantidad de personas con esta patología rondaba las 30000 personas, sin contar los aproximadamente 25000 casos que no han sido diagnosticados aún. (CONAPAM, 2014)

Uno de los factores de riesgo predominante en el Alzheimer es la edad, dado que conforme esta aumenta, a la vez aumenta el riesgo, de manera proporcional, de padecimiento de la enfermedad. Por esto y por los avances tecnológicos, el tema ha tomado gran importancia, ya que con el cambio de la pirámide poblacional se ha logrado prolongar la vida de las personas, conllevando al aumento en los casos de Alzheimer. Se estima que para el 2050, los casos de Alzheimer en el mundo se van a triplicar; específicamente en Costa Rica, debido a su actual envejecimiento poblacional, se pronostica que el crecimiento de enfermos y enfermas de Alzheimer será de un 433%. (CONAPAM, 2014)

Por otra parte, aunque la enfermedad de Alzheimer es asociada a personas adultas mayores como deterioro cognitivo debido a la edad, existen otros factores de riesgo entre los cuales se destacan la genética, los traumas, los tóxicos, los factores vasculares e

inflamatorios, entre otros. En todos los casos se va a producir una destrucción celular en el cerebro, conduciendo a problemas de memoria. (Parajeles, 2012)

Existen varias técnicas de imagen que ayudan a esclarecer el diagnóstico, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). En el caso de la resonancia magnética nuclear, esta puede dar información, tanto morfológica (imágenes convencionales) como funcional (espectroscopía), por lo que es una herramienta de alta utilidad a la hora de diagnosticar a una persona de la cual se sospecha el padecimiento de una demencia. (Granados, 2000)

En Costa Rica, el uso de la RMN con fines diagnósticos de enfermedades neurodegenerativas ha ido en aumento, de la mano con el aumento de los casos que se presentan. El aporte de estas imágenes ha incentivado a los y las profesionales en salud a hacer uso de esta técnica con mayor frecuencia. A nivel público, la Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con el Centro Nacional de Imágenes Médicas, el cual atiende a pacientes de todo el país y aplica, entre muchas técnicas de imagen, algunas para el apoyo en el diagnóstico de esta patología y hacen uso de una en especial la cual entrega información sobre la composición bioquímica a nivel cerebral, cuyas alteraciones podrían indicar la presencia de patologías como la enfermedad de Alzheimer; este estudio es llamado espectroscopía por resonancia magnética.

Debido a lo anteriormente mencionado, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el resultado de la espectroscopía por resonancia magnética realizada a pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, atendidos en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, durante enero del 2015 a diciembre del 2017?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general:

Analizar el resultado de la espectroscopía por resonancia magnética realizada a pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, atendidos en el Centro Nacional

de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, durante enero del 2015 a diciembre del 2017.

1.2.2. Objetivos específicos:

- Caracterizar demográficamente a la población en estudio.
- Describir el comportamiento de los metabolitos en la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer.
- Determinar los índices de referencia de los metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías analizadas.

1.3. Justificación:

En los últimos años, se ha dado un incremento en el envejecimiento de la población en los países de América Latina y el Caribe, debido a la mayor cantidad de personas mayores de 60 años y el aumento en su longevidad. Ante esto, se ha estimado que para el año 2050 habrá una persona adulta mayor por cada cuatro personas latinoamericanas, siendo este uno de los más grandes retos que se deben enfrentar a lo largo del siglo XXI. (CEPAL, 2004)

Precisamente, Costa Rica se encuentra dentro de un conjunto de países caracterizados por un envejecimiento moderado, donde se proyecta que para el 2050 el porcentaje de personas mayores a 60 años pasará de un 8% a más de un 20%. Esto se debe a procesos importantes de cambios en la fecundidad sucedidos entre 1965 y 1990, además de una alta esperanza de vida al nacer de 77 y 81 años, para hombres y mujeres respectivamente. (CEPAL, 2004; OMS, 2013)

A la vez, dichos cambios demográficos conllevan al surgimiento de nuevas enfermedades no transmisibles dentro de la población, como lo son las enfermedades neurocognitivas. Ejemplo de ellas es la demencia, síndrome que comprende un conjunto de síntomas generados por daños en el cerebro, afectando la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el lenguaje, y la capacidad de toma de decisiones. (WHO, 2013)

A nivel mundial, se diagnostican 7.7 millones de nuevos casos de demencia por año. Esta tasa de aumento es más acelerada en países con bajos y medianos recursos; por ende, Costa Rica se incluye en ellos, al ser un país subdesarrollado. Además, los individuos con edades superiores a los 60 años presentan mayores posibilidades de padecer demencia; sin embargo, esta enfermedad no excluye a personas más jóvenes. Cabe destacar que la edad no es una causa de enfermedades neurocognitivas, sino corresponde a uno de los factores de riesgo para su desarrollo. (ADI, 2013; CONAPAM, 2014)

Específicamente, la forma más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer, representando de un 60% a 70% de los casos. Este trastorno neurológico progresivo provoca la muerte de las células nerviosas del cerebro, cuyo síntoma más temprano es el déficit de memoria. (Del Huerto et al, 2007; WHO, 2013)

Debido a lo anterior, la pertinencia de la presente investigación radica en la necesidad de obtener un diagnóstico certero para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer, dada su importancia al elegir y dar inicio a un oportuno tratamiento lo más pronto posible, y con ello procurar extender el funcionamiento desde meses hasta años de aquellos individuos que padecen dicha demencia. De esta manera, un diagnóstico acertado y anticipado por enfermedad de Alzheimer mejora la calidad de vida de estas personas y propicia su participación activa dentro de la sociedad.

Lo anterior se refleja en el Plan Nacional para la Enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas elaborado en el 2014 para afrontar los retos que presenta Costa Rica al respecto, con miras al mejoramiento en la prevención, detección, atención e investigación de dicha enfermedad. Precisamente, uno de sus objetivos busca mejorar el acceso al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, ya que tomar esta demencia como una prioridad dentro de la salud pública y de la atención social no tiene como meta solamente optimizar la salud física, la capacidad cognitiva, el nivel de actividad y el bienestar, sino a la vez busca permitir su diagnóstico oportuno. (CONAPAM, 2014; WHO, 2013) Es en este punto donde el tema de la presente investigación toma un papel importante.

En Costa Rica, a nivel público, la Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con el Centro Nacional de Imágenes Médicas, el cual posee dos resonadores magnéticos,

encargados de obtener imágenes e información que colaboran con el diagnóstico de este tipo de demencia, dado que esta tecnología permite analizar cambios cerebrales a nivel morfológico y funcional.

La imagen de resonancia magnética nuclear convencional brinda información importante sobre los cambios estructurales dados en el cerebro ante una demencia, siendo uno de los estudios imagenológicos más sensibles y específicos para su diagnóstico; no obstante, se caracteriza por su poca especificidad para determinar la etiología, es decir, en determinar de cuál demencia en específico se trata. Por otra parte, la espectroscopía por resonancia magnética aporta información sobre la concentración de ciertos componentes bioquímicos del parénquima cerebral característicos de los y las pacientes con algún tipo de demencia. Estos componentes se conocen como metabolitos, siendo resultado del ciclo metabólico celular o ciclo de Krebs; y sus concentraciones en las distintas lesiones o zonas anatómicas del organismo, específicamente en las cerebrales para efectos de esta investigación, son alteradas por las distintas patologías, entre ellas la enfermedad de Alzheimer. Con la espectroscopía es posible determinar de manera temprana cambios a nivel funcional, que no necesariamente se reflejan a nivel estructural (imágenes de resonancia magnética convencionales); además, es capaz de establecer la diferencia entre un caso de enfermedad de Alzheimer y un o una paciente con ausencia de la misma con un 95% de especificidad, descartándola con una eficacia del 80%. Al mismo tiempo, con una especificidad del 64%, permite distinguir entre la enfermedad de Alzheimer y alguna otra demencia. (Barahona, 2015; Barrios et al, 2002)

Por lo tanto, esta investigación es relevante para determinar los cambios en la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, atendidos en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, durante enero del 2015 a diciembre del 2017, y mediante un análisis de estos cambios, determinar índices de referencia de los metabolitos con los cuáles los radiólogos especialistas en resonancia magnética puedan guiarse para dar su diagnóstico.

A la vez, la investigación toma importancia al ser un aporte valioso y único para la base de datos de la Universidad de Costa Rica, ya que son escasas las investigaciones sobre resonancia magnética nuclear desarrolladas por estudiantes. Específicamente, la

técnica de espectroscopía por resonancia magnética no ha sido temática de enfoque en anteriores trabajos finales de graduación, aunque sí ha sido un tema tratado internacionalmente hace algunos años.

La viabilidad del estudio radica en que, para el cumplimiento de sus objetivos, se recurrió a los estudios de espectroscopías ya realizados por sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, los cuales fueron registrados en una base de datos elaborada por el Centro Nacional de Imágenes Médicas.

Capítulo II: Marco teórico

Para el desarrollo de la investigación y el cumplimiento de sus objetivos, fue indispensable adquirir bases teóricas que respalden los resultados obtenidos. En primera instancia, con el fin de comprender el origen de la enfermedad de Alzheimer, es necesario mencionar qué se entiende por demencia, cuáles son sus causas y los tipos existentes.

De esta manera, fue posible adentrarse propiamente en esta patología de interés para la investigación, donde se describen sus síntomas, los posibles factores de riesgo y su clasificación. No menos importante, se explican esos procesos fisiopatológicos que conllevan a cambios morfológicos en la anatomía encefálica.

Seguidamente, se destacan los métodos diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer: diagnóstico clínico o anatomopatológico, el “gold standard” y las posibles técnicas de neuroimagen de utilidad. A partir de esto, se da énfasis a la resonancia magnética nuclear y a la espectroscopía por resonancia magnética como herramientas para determinar enfermedad de Alzheimer, las cuales corresponden a los conceptos que formularon el problema de investigación.

A continuación, se profundizará en dichos ejes temáticos que dan soporte a la investigación y facilitan tanto la comprensión como el desarrollo de la misma.

2.1. Generalidades de las demencias y la enfermedad de Alzheimer

La demencia corresponde a un síndrome, crónico o progresivo, caracterizado por la pérdida de habilidades intelectuales y cognitivas como lo son la memoria, la capacidad de aprendizaje, la orientación, la comprensión del lenguaje y el razonamiento; a su vez se asocia con trastornos emocionales y del comportamiento tales como agresividad, insomnio, visiones y pérdida de la iniciativa. Es importante no confundir la demencia con la locura, ya que en esta última se pierde el juicio y el sentido de la realidad, pero no necesariamente la inteligencia o memoria. (Alegría et al, 2007; OMS, 2015).

Se destacan más de 70 causas de este síndrome, relacionadas con distintas lesiones y enfermedades que afectan al cerebro, de forma primaria o secundaria,

generando discapacidad y dependencia en aquellos individuos que lo padecen. Según el origen de dichas causas, la clasificación más sencilla de las demencias corresponde a las originadas exclusivamente en el sistema nervioso central, conocidas como demencias neurodegenerativas; y las consecuentes de enfermedades cuyo origen primario no es a nivel cerebral, llamadas demencias no degenerativas. (OMS, 2015; Villalpando, 2006)

Algunos ejemplos de demencias neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson. Mientras que las demencias no degenerativas se subdividen en enfermedades cerebrovasculares, infecciosas, desmielinizantes, neoplasias, postraumáticas e hidrocefalia normotensiva. (Villalpando, 2006)

Específicamente, la enfermedad de Alzheimer corresponde a la demencia más común a nivel mundial, representando al 60% de todos los casos de demencias. (OMS, 2015)

La enfermedad de Alzheimer se define como una demencia progresiva donde un trastorno neurológico lleva a la muerte de las células nerviosas cerebrales, provocando como síntoma más temprano el déficit de la memoria, lo cual empeora con el pasar del tiempo hasta generar problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales. Su duración suele ser aproximadamente de 10 a 12 años, variando según el individuo que la presente. (Del Huerto et al, 2007)

Otros síntomas de la enfermedad de Alzheimer corresponden a alteraciones del estado de ánimo y de conducta, desorientación, problemas del lenguaje, alteraciones cognitivas, comportamientos violentos, deterioro de la musculatura y la movilidad. Además, es posible presentar un perfil neuropsicológico llamado Triple A, donde el afectado o la afectada evidencia a la vez una triada de afasia, apraxia y agnosia (sin posibilidad de comunicarse, sin poder desarrollar tareas y sin identificar lo que sus sentidos perciben). (Del Huerto et al, 2007)

Precisamente, el primer caso diagnosticado por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer correspondió a una mujer de 51 años quien mostró desorientación, pérdida de memoria, déficit perceptivo, afasia, apraxia, agnosia y conductas anómalas. Su enfermedad progresó

rápidamente, llevándola a la muerte a los 56 años de edad. Después de estudiar microscópicamente el cerebro, el psiquiatra observó una atrofia y lesiones miliars, e identificó ovillos neurofibrilares aplicando tinción de plata. (Besga, 2008)

Según esos hallazgos clínicos y neuropatológicos, en 1906, Alzheimer se refirió al padecimiento como una “enfermedad peculiar de la corteza cerebral”. Más adelante, en 1910, otro psiquiatra alemán llamado Emil Kraepelin la denominó como enfermedad de Alzheimer. (Besga, 2008)

La enfermedad de Alzheimer se encuentra estrechamente relacionada con la edad avanzada, siendo esta el principal factor de riesgo, pero no el único, ante el incremento en el envejecimiento de la población a nivel mundial. Su prevalencia aumenta cada cinco años a partir de los 60 años de edad, mientras que su incidencia aumenta progresiva y exponencialmente después de los 75 años de edad. (Villalpando, 2006)

En cuanto al sexo, no se confirman diferencias significativas, pero el riesgo de padecer la enfermedad tiende a aumentar en las mujeres con edades avanzadas. (Besga, 2008)

Por otra parte, existe una proteína llamada apolipoproteína ϵ , la cual juega un papel importante en el cerebro al intervenir en el transporte de lípidos. Cada individuo posee dos copias con tres opciones distintas de isoformas - $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ -, cada una codificada por un alelo diferente en el brazo largo del cromosoma 19. El alelo más común en la población, con un 70% a 80%, es el Apo $\epsilon 3$; sin embargo, la vulnerabilidad para desarrollar enfermedad de Alzheimer aumenta con la presencia del alelo Apo $\epsilon 4$. Por un lado, el riesgo se duplica cuando una de las dos copias es Apo $\epsilon 4$; por el otro, si ambas copias son Apo $\epsilon 4$ el riesgo aumenta 10 veces en comparación con el resto de la población. (Villalpando, 2006)

Asimismo, el historial familiar presenta cierta influencia en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La probabilidad de presentar esta demencia aumenta de dos a cuatro veces más en los individuos con familiares en primer grado diagnosticados con la misma. (Villalpando, 2006)

Del mismo modo, el sufrir un trauma craneoencefálico significativo conlleva al

depósito de β -amiloide en las áreas corticales expuestas a dicho traumatismo, lo cual se asocia a la aparición de la enfermedad de Alzheimer. (Villalpando, 2006)

En cuanto a factores de riesgo cardiovasculares se destacan la hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hiperhomocisteinemia. Por un lado, la hipertensión arterial produce una disfunción en la barrera hematoencefálica, lo cual se relaciona con la aparición de esta demencia. Por el otro, se asocia a la diabetes mellitus ya que una de las vías de degradación del β -amiloide cerebral es la enzima IDE, encargada de degradar la insulina, pero en situaciones de hiperinsulinemia - como en los casos de resistencia a la insulina - su degradación se inhibe. Además, los productos de glicosilación inducidos por la diabetes pueden alterar el aclaramiento del β -amiloide, lo cual favorece su acumulación en el parénquima cerebral. (Besga, 2008, Villalpando, 2006)

Finalmente, se destacan factores ambientales como el tabaquismo y la obesidad; así como factores sociales donde en un individuo con baja escolaridad se aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, ya que un nivel educativo o un desempeño laboral de alta demanda aumentan la reserva cognitiva al generar más conexiones sinápticas o un mayor desarrollo de estrategias cognitivas que compensen el desarrollo de nuevas alteraciones cognoscitivas. (Villalpando, 2006)

El conocer sobre los factores de riesgo conlleva a la clasificación de la enfermedad. Según la edad del individuo, esta demencia se clasifica en enfermedad de Alzheimer de inicio precoz cuando se presentan antes de los 65 años; mientras que aquellos y aquellas quienes la padecen después de los 65 años sufren de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. (Del Huerto et al, 2007)

Si bien el trastorno neurológico puede haber iniciado desde hacía muchos años, en la mayoría de los casos se tarda en dar un diagnóstico certero de la enfermedad. Al haber iniciado la sintomatología, se distinguen tres fases. La primera, fase inicial, normalmente corresponde a dos años característicos por fallos en la memoria reciente, desinterés, cambios en la personalidad y leve desorientación. Aún se mantiene la autonomía del individuo y la supervisión es necesaria solamente para la ejecución de tareas complejas. (Alberdi et al, 2004; Del Huerto et al, 2007)

Durante 3 a 5 años se desarrolla la segunda fase, la fase intermedia, con un mayor detrimento de la memoria tanto reciente como remota. Inician las alteraciones en el aprendizaje - lenguaje, escritura y cálculo -, apraxia y agnosia. Además, aparecen síntomas psicóticos y la dificultad para establecer relaciones sociales. Estos síntomas de gravedad moderada conllevan a la dependencia de un cuidador para realizar las labores cotidianas. (Alberdi et al, 2004; Del Huerto et al, 2007)

Para finalizar, la fase terminal corresponde a una demencia grave donde el individuo permanece inmóvil, presenta incontinencia y se torna dependiente para continuar con su vida diaria. El lenguaje es difícil de comprender e incluso se puede generar mutismo. También, se desarrolla disfagia, neumonía, deshidratación y ulceraciones. (Alberdi et al, 2004)

Esto demuestra que la enfermedad de Alzheimer es un proceso y su diagnóstico también lo es, lo que se convierte en un reto para el personal en salud, quienes deben realizar una serie de pruebas y, además, seguir la evolución de la patología para llegar a determinar definitivamente la presencia de la enfermedad de Alzheimer.

2.2. Fisiopatología y anatomía patológica de la enfermedad de Alzheimer

En las enfermedades neurodegenerativas se da una pérdida selectiva de ciertas poblaciones neuronales, de la cual depende la aparición de las principales manifestaciones clínicas según el sustrato morfológico dañado. La afectación de la corteza entorrinal, el hipocampo y las regiones profundas del lóbulo temporal conllevan a la pérdida de memoria reciente, tal y como ocurre en la enfermedad de Alzheimer. (Abellán et al, 2010)

Otras alteraciones como la presencia y acumulación de proteínas anormales conducen al desarrollo de estos tipos de demencia, por causas genéticas – mutaciones-, por cambios postraduccionales de la proteína –fosforilación, daño oxidativo o modificaciones estructurales-, o la pérdida de la capacidad celular para destruir esas proteínas anormales. Todas esas proteínas alteradas tienden a acumularse en el interior ya sea de las neuronas o de las células gliales y en el espacio extracelular, provocando una degeneración neurofibrilar o depósitos de amiloide llamados placas seniles. (Abellán et al, 2010)

Precisamente, la proteína precursora del amiloide (PAA) y su producto de degradación, el β -amiloide (β A), intervienen en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La PAA es metabolizada por tres enzimas α , β y γ secretasas-, se sintetiza en el citoplasma neuronal, se mueve a través del axón e interviene en el transporte axonal. (Villalpando, 2006)

Normalmente, la α secretasa corta a la PAA en la mitad de su región transmembranal, evitando la formación y depósito del β -amiloide en el cerebro. Contrario a ello, en la enfermedad de Alzheimer se forma el β -amiloide cuando la PAA se metaboliza por una vía alterna de la α secretasa, conocida como β secretasa, encargada de crear un fragmento peptídico de 40 a 42 aminoácidos llamado β A. El β A adquiere la forma tridimensional insoluble, la β plegada, la cual se deposita a nivel cortical en la neurona, afectando la función y vida de la neurona por un efecto citotóxico directo, una activación microglial o una alteración de la homeostasis del calcio intraneuronal al activar enzimas líticas. (Villalpando, 2006)

En cuanto a la degeneración neurofibrilar, en ella existe un acúmulo intraneuronal de fibras anormales con filamentos helicoidales compuestos mayormente por la proteína hiperfosforilada (Tau), encargada de estabilizar a los microtúbulos. Dichas fibras se conocen como ovillos neurofibrilares. En estadios tempranos asintomáticos, estas lesiones se presentan en la corteza entorrina e hipocámpica de los temporales internos; continúa hacia las regiones corticales y subcorticales aledañas al sistema límbico; avanza a las cortezas asociativas; y finalmente alcanza la corteza temporal superior, parietal y prefrontal, respetando las cortezas motoras y sensoriales primarias. (Abellán et al, 2010; Villalpando, 2006)

Tanto los depósitos de β -amiloide como los ovillos neurofibrilares tienen efectos tóxicos sobre las neuronas y activan a las células gliales que segregan sustancias citotóxicas, lo cual altera la sinapsis y la función neuronal, provocando finalmente la apoptosis o muerte celular. Este daño cerebral, después de alcanzar cierto grado, es expresado clínicamente como sucede con la enfermedad de Alzheimer. (Besga, 2008)

Estos procesos fisiopatológicos van a crear un cambio morfológico en la anatomía del encéfalo. En primera instancia, se da una afectación cortical respetando las estructuras

subcorticales. Además, de una disminución en la transparencia y la fibrosis de las leptomeninges –aracnoides y piamadre-, creando lagunas subaracnoideas por los espacios dados entre los surcos cerebrales. (Álvarez et al, 2008)

En ausencia de las meninges, el cerebro se observa pálido y con un peso disminuido de aproximadamente 800 g, normalmente se encuentra entre 1300 g y 1700 g. A la vez, presenta atrofia bilateral simétrica en ambos hemisferios, circunvoluciones atrofiadas y surcos aumentados de tamaño, cuya mayor afectación se da en las áreas de asociación a nivel frontotemporoparietal, respetando las áreas sensoriomotoras primarias y el lóbulo paracentral. Se observan signos de esclerosis en la cara mesial del lóbulo temporal y un aumento en el volumen ventricular. (Álvarez et al, 2008)

A nivel subcortical se da la despoblación neuronal del núcleo basal de Meynert, el núcleo del rafe, el núcleo ceruleus y lesiones en la sustancia blanca. (Álvarez et al, 2008)

2.3. Métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se hace de dos maneras, clínicamente y anatomopatológicamente. Cuando se habla de la segunda forma diagnóstica, se debe tener cuidado, porque solo existe una manera que demuestre al 100% que la persona padece la enfermedad; sin embargo, este método diagnóstico no es posible hacerlo mientras el o la paciente se encuentre con vida. Por otra parte, sí existen muchas formas y criterios que indican la posible existencia de la enfermedad, inclusive con un 90% de certeza, y estos métodos darán un diagnóstico posible o probable de la enfermedad y permitirán que se retrase la evolución de la misma por unos años mediante el tratamiento. (González, 2013; Carrasco, 2012)

La autopsia, o examen postmortem, es la prueba “gold standard” en que se demuestra anatomopatológicamente la presencia de la enfermedad de Alzheimer. En este examen se determina si existe presencia de placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y reducción del número de neuronas en el tejido cerebral, aspectos mencionados anteriormente como parte de la fisiopatología y la anatomía patológica de la enfermedad de Alzheimer. (Carrasco, 2012)

Si bien la clínica es el primer paso a seguir en cuanto a diagnóstico, también existen exámenes complementarios, que como su nombre lo dice, vienen a complementar el diagnóstico de la patología. Dentro de ellos se encuentran las neuroimágenes, que han venido a dar un acercamiento bastante bueno del estado en que se encuentra el cerebro y sus diferentes componentes. Es destacable el hecho de que estas pruebas, por sí solas no son diagnósticas, y que conforme avanza la etapa de la enfermedad, pierden su valor contributivo al diagnóstico, ya que los síntomas empiezan a hablar por sí solos; sin embargo, las neuroimágenes permiten descartar que el deterioro cognitivo que presenta la persona sea por otras causas como tumores, hidrocefalia o lesiones vasculares. (Lleó, Rey, 2010; Carrasco, 2012)

Las técnicas de neuroimagen se pueden dividir en dos, las estructurales y las funcionales. Así como su clasificación indica, cada una brindará información diferente. En el caso de las primeras se tiene a la tomografía computarizada (TC) y a la resonancia magnética nuclear (RMN). En cuanto a las pruebas funcionales está la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET) y las imágenes funcionales realizadas mediante el uso de resonancia magnética nuclear como la espectroscopía por resonancia magnética (ERM), las imágenes de difusión ponderadas (DWI) y las de perfusión (PRM). (Granados, 2000)

En el caso de las técnicas estructurales, estas se envían ante situaciones tales como persona menor de 60 años, con declive cognitivo de rápida evolución, y/o con historia de hemorragias o uso de anticoagulantes, con algún trauma reciente al cráneo, con historia de tumores en cualquier lugar, con historia de incontinencia o alteración de la marcha, con signos de lesión neurológica, con signos neurológicos mal definidos o no explicados. No obstante, el TC o la RMN pueden demostrar situaciones muy diferentes por lo que se debe tener claro qué es lo que se está buscando. Se considera que al menos la realización de la resonancia es esencial debido a la gran resolución de sus imágenes, y la posibilidad de diferenciar tejidos con mayor facilidad, y además, de la capacidad de demostrar cambios morfológicos que podría indicar la presencia de algún proceso patológico. (González, 2013; Carrasco, 2012)

La tomografía computarizada es un método en el cual se utiliza radiación ionizante para formar las imágenes volumétricas. En algunas ocasiones se prefiere debido a su bajo

costo y la no necesidad de uso de medio de contraste, sin embargo, no posee una excelente resolución, por lo que no es la técnica ideal para el diagnóstico de Alzheimer; además, no permite la evaluación del lóbulo temporal –zona de estudio importante en el Alzheimer-, debido a limitaciones por las estructuras óseas del cráneo y por las capacidades del equipo. Por otro lado, es bastante útil para evaluar traumatismos craneales, patologías óseas y la presencia de calcificaciones intraparenquimatosas, uso de anticoagulantes orales, y el riesgo por predisposición a una hemorragia. (Lleó, Rey, 2010; Granados, 2000)

En el caso de la resonancia magnética nuclear, a nivel estructural, esta está indicada para personas jóvenes, para trastornos del lenguaje, lesiones vasculares, y deterioro rápidamente progresivo. Sin embargo, esta técnica también ha permitido el mostrar cambios estructurales a nivel cerebral debido al riesgo de padecimiento de Alzheimer, aún en pacientes asintomáticos. (Lleó, Rey, 2010; Masdeu, 2004).

A nivel funcional, la resonancia ofrece varias modalidades como la espectroscopía, la difusión, la perfusión y la tractografía. La primera de ellas es la modalidad de mayor interés para este trabajo; gracias a esta técnica se pueden cuantificar compuestos bioquímicos (metabolitos que son parte del ciclo de Krebs) presentes en el cerebro, el cambio en los niveles de estos compuestos puede indicar la presencia de una enfermedad, tal como el Alzheimer. Esta técnica presenta mayor sensibilidad y especificidad que la imagen convencional de resonancia magnética nuclear. (Masdeu, 2004). Más adelante se tratará con más detalle el tema de la espectroscopía por resonancia magnética.

Por parte del SPECT, lo que se realiza es un estudio de la perfusión cerebral utilizando como radiofármacos el HMPAO (hexametilpropilenoaminooxima) o el ECD (etilcisteína dímero), ambos marcados con Tecnecio99metaestable. Estos estudios suelen ser enviados a personas con enfermedad de Alzheimer avanzada. Lo que se va a observar en las imágenes son zonas de hipoperfusión como en corteza parietotemporal, hipocampo, giro cingulado anterior y posterior, núcleos dorsomedial y anterior. (Besga, 2008; Masdeu, 2004)

El PET por su parte aporta imágenes del metabolismo cerebral gracias al uso del radiofármaco FDG-F18 (flúor desoxiglucosa marcado con flúor18) y muestra patrones típicos como hipometabolismo cortical en la zona parietotemporal y en red de estructuras

límbicas que incluyen el complejo hipocampal, el tálamo medial, los cuerpos mamilares, la amígdala y el cíngulo posterior, también hipometabolismo en la región entorrinal que se encuentra en la zona medial del lóbulo temporal, en la zona frontal bilateral y en el núcleo caudado o lenticular bilateral. Por otra parte, se pueden realizar imágenes de perfusión en PET donde se utiliza agua marcada con oxígeno radiactivo (H_2O^{15}) y se observan casi las mismas zonas con menor perfusión que las observadas con hipometabolismo en las imágenes que anteriormente se mencionaron. (Besga, 2008; Masdeu, 2004)

2.4. Resonancia magnética nuclear y enfermedad de Alzheimer

En 1946, gracias a los físicos Edward Purcell y Felix Bloch, surgió la resonancia magnética nuclear. Inicialmente, esta técnica diagnóstica fue utilizada en estudios de espectroscopía de objetos sólidos, y fue hasta 1967 donde se inició su aplicación en organismos vivos. Para el año 1972, un científico de apellido Lautbur demostró su utilidad en la producción de imágenes, específicamente al probarlo con seres humanos. (Pebet, 2004)

La resonancia magnética nuclear consiste en una tecnología no invasiva empleada en la producción de imágenes anatómicas de alta calidad, sin la aplicación de radiaciones ionizantes, esto en función de la composición de los elementos químicos presentes en el organismo humano, específicamente de los átomos de hidrógeno. (Besga, 2008; NIBIB, 2013)

Para ello, son necesarios unos poderosos imanes que producen un campo magnético potente, encargado de alinear de forma paralela a él, los protones de los átomos de hidrógeno. Producto de esto, existe una magnetización neta –suma de la magnetización transversa y la longitudinal- y es posible medir el vector magnético neto. (Besga, 2008; NIBIB, 2013)

Al aplicar una corriente de radiofrecuencia, esos protones se excitan hasta girar fuera de equilibrio, de manera que luchan contra la fuerza del campo magnético. Es decir, el vector magnético neto se desvía de su dirección original, donde el ángulo de desviación es proporcional a la energía aplicada. (Besga, 2008; NIBIB, 2013)

Una vez retirada esa señal de radiofrecuencia, el vector magnético regresa a su posición original y unos sensores, llamados antenas o coils, detectan la energía liberada por los protones mientras se realinean al campo magnético; el tiempo en realinearse y la cantidad de energía liberada dependen del entorno y la naturaleza química de las moléculas. Esa energía se emite en forma de una pequeña corriente o señal eléctrica, la cual se digitaliza y se procesa para obtener las imágenes finales. (Besga, 2008; NIBIB, 2013)

Son varios los componentes fundamentales que, en conjunto, permiten llevar a cabo dicho proceso. Como ya se mencionó, el componente básico es el imán, ya que es el creador del campo electromagnético, por lo tanto, su calidad depende de la homogeneidad o uniformidad del mismo. (Pebet, 2004)

A la vez, se necesita un sistema de radiofrecuencia encargado de generar y transmitir la energía de radiofrecuencia necesaria para excitar los protones; esto es posible a través de una bobina transmisora o antena. Esta bobina genera un gradiente de campo magnético variable con la posición en el espacio según los planos x, y o z, permitiendo deformar la posición de los protones según la dirección deseada. (Pebet, 2004; Triviño, 2010)

Las señales provenientes de los protones son medidas y digitalizadas por un sistema de adquisición de datos, para su procesamiento posterior. Para ello, se utiliza una bobina receptora que detecta los voltajes inducidos por los protones después del pulso de radiofrecuencia. (Pebet, 2004)

Finalmente, es indispensable un ordenador para el análisis de las ondas y la representación de la imagen. En él se pueden seleccionar o modificar los parámetros y visualizar o guardar las imágenes obtenidas. (Pebet, 2004)

Cabe destacar que el electromagnetismo genera gran cantidad de calor, por lo tanto, son necesarios sistemas refrigerantes potentes basados en tuberías especiales, cuyo contenido son sustancias criogénicas como el helio o nitrógeno líquido. Asimismo, el helio líquido permite la superconductividad del sistema dado que a bajas temperaturas tiene una resistencia nula, es decir, no pone resistencia al paso de la corriente eléctrica. Presenta una

temperatura crítica (T_c) o temperatura máxima para que su resistencia valga 0, y un campo magnético crítico (H_c) o campo magnético que puede soportar para mantener esa resistencia nula. (Camarero, 2006; Pebet, 2004)

En sí, todo el equipo de resonancia magnética se encuentra dentro de un cuarto forrado interiormente con cobre, llamado Jaula de Faraday, para evitar cualquier interferencia de otras ondas provenientes del exterior. (Pebet, 2004)

El equipo de resonancia magnética permite obtener imágenes que, en general, se pueden clasificar como morfológicas o estructurales, e imágenes funcionales. Algunas de ellas dependen del software y las licencias que posea ese equipo. Al mencionar anteriormente los métodos diagnósticos se mencionaron aspectos sobre ambas modalidades que se estarán ampliando enseguida.

Las imágenes de resonancia magnética son más sensibles y específicas que las obtenidas mediante el TC, para lo que es el sistema nervioso central, no obstante, son poco específicas para determinar la existencia de Alzheimer. En el caso de las imágenes estructurales, estas se pueden obtener en planos axiales, coronales y sagitales, y en distintas secuencias como T1 y T2.

Los principales hallazgos de enfermedad de Alzheimer en las imágenes convencionales de resonancia magnética son: atrofia de las estructuras temporales mesiales, disminución del volumen del giro parahipocampal, del hipocampo y de la amígdala, en estadios tempranos; dilatación del tercer ventrículo y de los cuernos temporales de los ventrículos laterales por aumento del líquido cefalorraquídeo; atrofia cortical en región temporal, prefrontal, cingulada y parietal en estadios más avanzados. Sin embargo, no todos estos hallazgos se encuentran en las imágenes todo el tiempo y el que estén presentes no es definitivo para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer ya que pueden tratarse de alguna otra patología, ya sea que haya uno presente, varios o ninguno, y es por esto que se hace necesario el uso de otras imágenes complementarias. (Besga, 2008; Granados, 2000)

Algunos de esos hallazgos como la atrofia cortical puede deberse también a una reducción de la masa cerebral por el paso de los años, sin embargo, teóricamente se habla

de que cuando se trata de Alzheimer, la atrofia es seis veces mayor que la que ocurriría por el pasar de los años. (Besga, 2008)

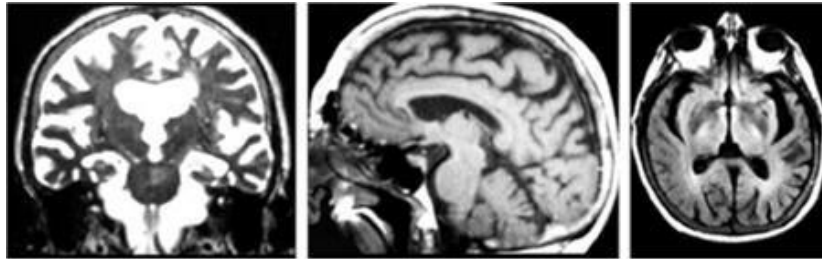


Figura 1. Corte coronal T2, sagital y axial T1 donde se observa en un paciente con Alzheimer, la prominencia de surcos y circunvoluciones. Fuente: Barrios et al, 2002.

Existen algunas secuencias estructurales adicionales como la resonancia volumétrica que contribuye en el cálculo y la verificación del volumen de estructuras diversas, ya sean anatómicas o delimitadas manualmente, además, cuantifica la cantidad de diversos tejidos presentes en esas partes determinadas. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se suele ver una atrofia del tejido cerebral, y al mismo tiempo, el ensanchamiento de los surcos y ventrículos cerebrales, situaciones debidas a la pérdida neuronal que se da como parte de la degeneración de la enfermedad. En general, se mide el grado de atrofia cerebral global, temporal y del hipocampo, y estas son comparadas con controles ya determinados; sin embargo, existen otras zonas que también pueden ser medidas como la atrofia en el temporal, parietal y frontal. (Barrios et al, 2002; Majós, 2005; Montull, 2004)

También existen imágenes funcionales, como las de perfusión, la difusión y la espectroscopía. Estas técnicas permiten ver cambios patológicos en la actividad cerebral, que en las técnicas estructurales no se pueden observar. En la perfusión, se busca observar el tránsito del contraste (gadolinio) por la microcirculación y por el parénquima cerebral; en el Alzheimer se ha observado reducción de la perfusión en la corteza temporoparietal y en la sensorio-motoral. En la difusión, se observa el paso de las moléculas de agua a través de las membranas de las células que componen los tejidos; en la enfermedad de Alzheimer esta secuencia es importante porque muestra un aumento en el coeficiente de difusión aparente en hipocampo y sustancia blanca parietal. (Ahualli, 2010; Bacaicoa et al, 2009; Barrios, 2002; Besga, 2008; Klein et al, 2014)

Para esta investigación, el definir la técnica de la espectroscopía (ERM) es de suma importancia. La espectroscopía realiza un análisis de los metabolitos hidrogenados que se encuentran en concentraciones normales y en condiciones patológicas. Con esta técnica se lleva a cabo una cuantificación de los metabolitos celulares o compuestos bioquímicos que se encuentran a nivel del tejido cerebral. (Arteaga et al, 2002; Klein et al, 2014; Masdeu, 2004)

Mejor conocida como espectroscopía por resonancia magnética de protón (ERM-H1), esta brinda gráficos de un espectro metabólico con los niveles de compuestos bioquímicos en cerebro que van a demostrar cambios o anormalidades a nivel metabólico, inclusive antes de que se den cambios estructurales. Esta técnica permite evaluar el metabolismo cerebral de una manera no invasiva, es por esto que se le denomina también biopsia cerebral no invasiva. (Contreras, 2009; Montull, 2004)

El principio físico de la ERM-H1 es el mismo de las imágenes convencionales. Los metabolitos son detectados porque contienen hidrógeno, tienen concentraciones mayores a 0,05 mmol/L, pueden resonar en diferentes frecuencias en un eje químico, y se anula la señal del agua, esto último porque su señal es muy alta comparada a los demás picos, ya que es el compuesto más abundante en el parénquima cerebral, por lo que de estar presente va a enmascarar a los demás compuestos. Estos compuestos están “in vivo” en el cerebro, sin estar en agua, esto hace que sean invisibles en la imagen convencional pero medibles ante su señal de resonancia. (Contreras, 2009; Montull, 2004)

Existen dos técnicas básicas para la espectroscopía, STEAM (stimulated echo acquisition mode) y PRESS (point resolved spectroscopy). En STEAM se usan 3 pulsos de 90° para obtener el eco estimulado, se pueden usar tiempos eco cortos (TE), la señal se recupera de manera incompleta, y se necesitan vóxeles muy precisos. Por otra parte, en PRESS se usa un pulso de 90° y dos de 180° para obtener un eco spin, se puede hacer en tiempos eco cortos y largos, y la señal se recupera completamente y es del doble de la STEAM. (Contreras, 2009; Montull, 2004)

Los tiempos eco son una parte fundamental en la espectroscopía, ya que entre más largo sea el tiempo, menos metabolitos pueden ser incluidos en el espectro, esto debido a que con el tiempo la señal de los compuestos se puede perder y algunos de ellos no poseen

tiempos de relajación largos como el N-acetil aspartato, la creatina y la colina. Que el tiempo eco sea largo hace que el espectro sea más sencillo. En el caso de los tiempos eco cortos, el efecto es contrario, más metabolitos son incluidos en el gráfico por lo que es un gráfico más complejo. Tiempo eco largo se considera entre los 120 y 288 ms, y tiempo eco corto entre los 18 y 45 ms. (Majós, 2005; Montull, 2004)

En cuanto al vóxel, este es un cuadro que se coloca en la zona de interés para la espectroscopía e indica el volumen que se va a estudiar. Existen dos métodos para hacerlo -indiferentemente de si se utiliza STEAM o PRESS-, el vóxel simple y el multivóxel. En el caso del primero es para procesos difusos de 8 cm³ o menos, en el que la zona sea única produciendo una adquisición de calidad. El multivóxel permite estudiar varias áreas al mismo tiempo para ver lesiones y extensión de las mismas, pero tiene varias desventajas como que la calidad es menor por la señal/ruido, por la homogeneidad del campo, por la definición de los picos, menos precisión y posible contaminación de tejidos vecinos. (Contreras, 2009; Majós, 2005)

A la hora de elegir la zona de interés para la espectroscopía, se deben tomar en cuenta varios factores que pueden causar susceptibilidades magnéticas como la presencia de sangre en la zona, aire, líquido cefalorraquídeo, calcificaciones, metal, hueso, grasa. Al elegir un área sin estos elementos, el espectro será de calidad. (Contreras, 2009)

Al observar el espectro el pico identifica al compuesto, y el área bajo la curva (intensidad de la señal) es proporcional a la concentración, expresada en milimoles por mililitro (mmol/mL) o milimoles por miligramo (mmol/mg). La frecuencia de precesión de los protones se da en partes por millón (ppm), esta es la frecuencia relativa de la posición del metabolito (chemicalshift). La forma en que se lee el gráfico (ver figura 2) es de derecha a izquierda, asignando al pico más alto de resonancia de 2ppm el nombre del metabolito N-acetil aspartato (NAA), los siguientes picos pequeños son la glutamina y el glutamato; la segunda resonancia de 3ppm corresponde a la creatina (Cr) y a la par se encuentra otro pico alto que corresponde a la colina (Co). (Arteaga et al, 2002; Majós, 2005; Montull, 2004)

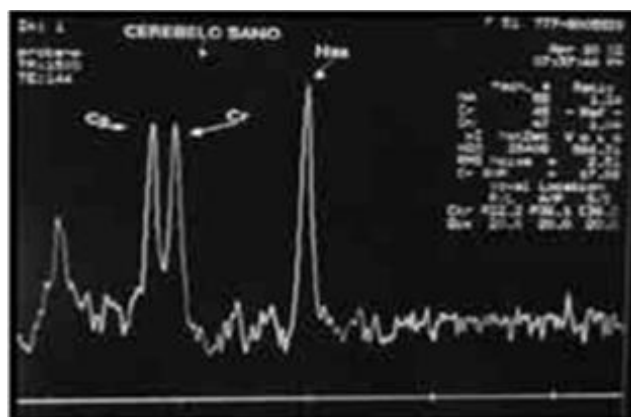


Figura 2. Espectroscopía normal. Fuente: Arteaga et al, 2002.

Cuadro 1. Metabolitos detectables en el cerebro normal y en los tumores cerebrales, junto con su posición en el espectro. Fuente: Elaboración con base en Majós, 2005.

Metabolito	Abreviatura	Localización (ppm)
Lípidos ^a	Lip	0,9
Lípidos ^a	Lip	1,3
Lactato ^b	Lact	1,35
Alanina ^a	Ala	1,47
Acetato	Ac	1,92
N-acetil aspartato	NAA	2,02
Glutamato	Glx	2,10
Glutamina	Glx	2,14
Glutamato	Glx	2,35
Succinato	Succ	2,42
Glutamina	Glx	2,46
N-acetil aspartato	NAA	2,50
Creatina	Cr	3,03
Colina	Cho	3,20
Scilloinositol	si	3,35
Taurina	Tau	3,43
Colina	Cho	3,52
Mioinositol	mi	3,55
Glicina	Gly	3,56
Glutamato	Glx	3,77

Glutamina	Glx	3,78
Alanina	Ala	3,79
Creatina	Cr	3,93

En el cuadro 1, se pueden observar la mayoría de metabolitos que pueden ser detectados en la espectroscopía, sin embargo, se busca mencionar y conceptualizar los principales componentes del gráfico y además, los que son importantes en la enfermedad de Alzheimer.

- N-acetil aspartato (NAA): su pico de resonancia es representado por 2,02ppm y es la más intensa del gráfico. Se encuentra presente en las neuronas del cerebro de personas adultas. Es un aminoácido considerado como un marcador de integridad neuronal, por lo que una disminución en su pico de resonancia puede significar que hay muerte neuronal, o al menos una lesión, además pérdida de la integridad metabólica y del nivel funcional de las neuronas. La disminución de NAA es característica de una espectroscopía de una persona con enfermedad de Alzheimer.
- Creatina (Cr) y fosfocreatina: sus resonancias son de 3,03 ppm y de 3,90 ppm. Están asociados a la capacidad energética del cerebro. La creatina es una amina y es de los metabolitos que menos varía por lo que suele usarse de referencia. Un aumento en la misma no indica necesariamente enfermedad de Alzheimer debido a que tiende a aumentar con la edad y con algunas patologías.
- Colina (Co): tiene un pico de 3,20 ppm. Esta amina se encarga de reflejar el metabolismo celular, el estado de síntesis o degradación de la membrana celular y el contenido glial, además es la molécula precursora de la acetilcolina, y este es un neurotransmisor con funciones en la memoria y en el control muscular. Es importante al evaluar una espectroscopía por sospecha de enfermedad de Alzheimer debido a que podría haber una asociación entre la enfermedad y su disminución, pero no es concluyente.
- Mioinositol (ml): su señal corresponde a 3,56 ppm. Es un azúcar que forma parte de lípidos, fosfatidilinositol y es parte del grupo inositolpolifosfatos. Es un marcador de astrocitos y está involucrado en la neurorecepción de hormona sensitiva y es un regulador del volumen celular. Su aumento se relaciona con la actividad del comportamiento glial y es determinante para el diagnóstico del Alzheimer.

(Barrios et al, 2002; Granados 2000; Majós, 2005; Montull, 2004)

Estos compuestos bioquímicos se observan en el espectro realizado para enfermedad de Alzheimer debido a que cumplen con las características antes mencionadas (presencia de hidrógeno, concentración mínima requerida, frecuencia determinada y no presencia de agua, ni los mismos están presentes en agua), y además, porque son compuestos pertenecientes al ciclo de Krebs, ciclo metabólico que forma parte de la respiración celular dada a nivel de las mitocondrias de las células. Debido a que la enfermedad se considera metabólica, se pueden ver anomalías en los niveles de los metabolitos del ciclo de Krebs por cambios en la energía celular, en la membrana, en la función neuronal, entre otros. (Barahona, 2015; Montull, 2004)

En el caso del Alzheimer las principales características a tomar en cuenta en la espectroscopía son: disminución de los niveles de NAA (no es determinante porque disminuye en cualquier tipo de demencia), y el aumento del MI. La combinación de estos dos factores hace que se diferencien pacientes sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer, esto con alta sensibilidad y especificidad. Se ha observado también déficit de colina (Co) en el cíngulo posterior de algunos pacientes con Alzheimer, pero esto no es concluyente en el diagnóstico de esta patología. Por otra parte, la relación entre MI/Cr hace que se destaque al enfermo o a la enferma de Alzheimer de ancianos y ancianas sanos y demás demencias. (Barrios et al, 2002; Besga, 2008; Granados, 2000; Montull, 2004)

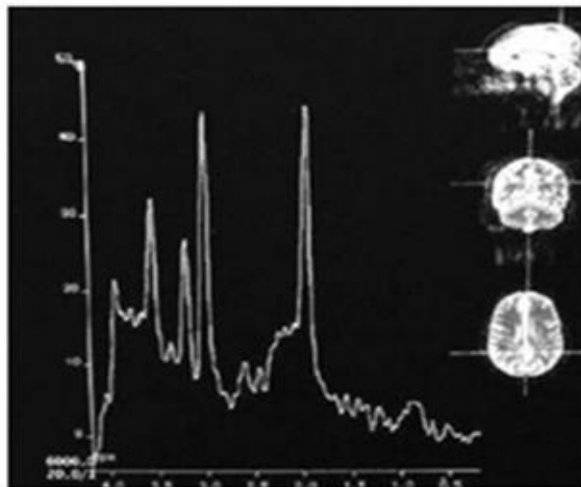


Figura 3. Espectroscopía de paciente con enfermedad de Alzheimer. El mioinositol se encuentra aumentado y el N-acetil aspartato disminuyó. Fuente: Barrios et al, 2002.

El vóxel para la ERM-H1 para el diagnóstico de Alzheimer se coloca en el cíngulo

posterior debido a numerosas razones. Si bien es cierto en esta patología una de las zonas donde se observa mayor daño es el hipocampo, este cambio estructural se ve conforme progresa la enfermedad; sin embargo, diversos estudios han identificado hipoperfusión, hipometabolismo y cambios neurofuncionales por disminución de colina (Co) en el cíngulo en estadios precoces de Alzheimer, haciendo ideal esta zona para la colocación del vóxel en la espectroscopía. Además, el cíngulo tiene un tamaño adecuado para la colocación del vóxel, en cuanto a susceptibilidad magnética tiene pocos problemas comparado a otras áreas, tiene buena relación señal-ruido, y comparado a otras estructuras es fácil de ubicar al querer reproducir los estudios. (Montull, 2004)



Figura 4. Espectroscopía de cíngulo posterior. Fuente: Montull, 2004.

La literatura destaca varias ventajas del uso de imágenes funcionales mediante resonancia magnética como lo son las imágenes por espectroscopía. Una de estas ventajas es que se obtiene información metabólica que complementa la información anatómica de las imágenes convencionales, además, brinda mejor especificidad al estudio. También es destacable que, comparada a otras técnicas, no requiere del uso de sustancias radiactivas ni de medio de contraste (gadolinio), se puede realizar en la mayoría de equipos de resonancia, y el tiempo de realización no es muy largo (no es mayor a 6 minutos). Además, al tratarse de técnicas no invasivas ni destructivas, se puede repetir a lo largo del tiempo para observar la evolución de la enfermedad. Por otra parte, se menciona también en la literatura que la mayor desventaja es que los radiólogos, que son quienes deben interpretar las imágenes en resonancia magnética, puede que no estén preparados para la interpretación de estos datos bioquímicos y metabólicos. (Majós, 2005; Montull, 2004)

Capítulo III: Marco metodológico

3.1. Descripción general de la estrategia

La presente investigación no se limitó únicamente a la recolección y observación de la información, ya que a la vez se buscó exponerla de manera más detallada y, a partir de ello, analizar los resultados cuidadosamente con la finalidad de extraer conclusiones significativas.

Además, se definieron un conjunto de variables con su respectiva definición conceptual y operacional, y con la ayuda de una hoja de cotejo se recopilaban los datos necesarios para establecer relaciones entre dichas variables a través de una descripción exacta de las mismas, recurriendo a medidas de tendencia central (promedios) y medidas relativas de frecuencia (razones).

Al aplicar ciertos criterios de inclusión y contar específicamente con una definición de caso, se obtuvieron resultados de espectroscopías que apuntaban a sospecha de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, para obtener datos estadísticamente más significativos y verificar si dichos resultados cumplían o no con una distribución normal, se realizaron pruebas de normalidad donde se tomaron en cuenta una hipótesis nula, una hipótesis alternativa, un nivel de significancia α y un valor p correspondiente a la probabilidad de rechazar o no la hipótesis nula).

3.2. Descripción de la metódica de cada experiencia investigativa

- Tipo de investigación

Esta investigación tiene un alcance temporal longitudinal retrospectivo, debido a que se analizaron imágenes realizadas durante enero de 2015 a diciembre del 2017, las cuales se encuentran en la base de datos del Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social.

En cuanto a su objetivo, este estudio es de tipo descriptivo puesto que, mediante la descripción del comportamiento observado en los distintos estudios, se analizaron los

resultados obtenidos de la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer. El que sea un estudio meramente descriptivo hace que también sea únicamente observacional, puesto que las investigadoras no modificaron los estudios ya realizados, ni intervinieron de manera activa más allá de la observación.

En cuanto al enfoque de la investigación, es cuantitativo debido a la observación que se da de los datos, sin intervención alguna, los cuales fueron cuantificados y analizados mediante métodos estadísticos descritos más adelante.

- Población en estudio

- Población:

Se consideró como población al conjunto de pacientes atendidos en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social durante enero de 2015 a diciembre del 2017, a quienes se les realizó una espectroscopía por resonancia magnética, referidos por sospecha de enfermedad de Alzheimer.

Cabe destacar que el Centro Nacional de Imágenes Médicas cuenta con una base de datos donde se almacenan estudios de resonancia magnética nuclear junto con su espectroscopía, todos referidos por demencias. Sin embargo, estos estudios no se encuentran clasificados por la patología de sospecha en específico, únicamente se conoce que los estudios que cuentan con espectroscopía en cingulo posterior son enviados por sospecha de enfermedad neurodegenerativa o demencia. Esta situación hizo que en un principio no se contara con el dato exacto de cuántos estudios se iban a incluir en la investigación. Se tomaron en cuenta todos los y las pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer que cumplieron los criterios de inclusión mencionados más adelante en esta investigación, siendo un total de 65 casos.

- Unidad de análisis:

Se consideraron como unidades de análisis cada espectroscopía por resonancia magnética, realizada en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, durante enero de 2015 a diciembre del 2017, a aquellos y aquellas

pacientes referidos por sospecha de enfermedad de Alzheimer.

En la investigación se obtuvieron los datos de todas las unidades de análisis que formaron parte de la población durante enero de 2015 a diciembre del 2017, por lo tanto, no se realizó muestreo.

Se recolectaron datos de un total de 124 espectroscopías (15 estudios del 2015, 26 estudios del 2016, y 83 estudios del 2017), referidas por deterioro cognitivo, y no específicamente por sospecha de enfermedad de Alzheimer. De estos, solamente 65 espectroscopías cumplieron con los criterios de inclusión detallados a continuación.

- Criterios de inclusión

Las espectroscopías por resonancia magnética que fueron consideradas en esta investigación fueron solamente las realizadas en cíngulo posterior con un tiempo eco corto (entre 18 y 45 ms), siendo estos los parámetros de adquisición más óptimos utilizados en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social.

- Criterios de exclusión

No aplican.

- Definición de caso

Para efectos de esta investigación se consideró sospechoso por enfermedad de Alzheimer cuando en la espectroscopía por resonancia magnética se mostró una disminución del cociente NAA/Cr, un aumento del cociente MI/Cr y/o una disminución del cociente Co/Cr (este último puede o no darse), considerando los siguientes índices como referencia:

Cuadro 2: Índices de referencia en la espectroscopía por resonancia magnética, en pacientes sanos.

Índice	Cociente
NAA/Cr	1,54±0,11
Co/Cr	0,55±0,05
mI/Cr	0,64±0,07

Fuente: Montull, 2004

- Alcances del diseño propuesto

La presente investigación analizó el comportamiento observado en las espectroscopías por sospecha de Alzheimer realizadas en el Centro Nacional de Imágenes Médicas.

El seleccionar el total de estudios referidos por sospecha de enfermedad de Alzheimer durante enero de 2015 a diciembre del 2017 (si cumplieron los criterios de inclusión), sin recurrir a un muestreo, permitió representar adecuadamente a la población en estudio, buscando tanto la confiabilidad como la consistencia entre los datos analizados. Por otra parte, el recolectar los datos en una hoja de cotejo digital, y que los mismos se tabularan automáticamente en una hoja de cálculo aseguró la confiabilidad de los resultados obtenidos.

Este estudio contó con una limitación relacionada directamente con el método diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Como ya se mencionó, el método diagnóstico por excelencia es la autopsia; sin embargo, mediante diversos estudios clínicos e imagenológicos, se puede llegar a la conclusión de que la persona padece esta patología. Al tratarse de numerosas técnicas de detección, estas no se encontraron al alcance de las investigadoras, ya que para eso se tuvo que haber incursionado en diferentes áreas ajenas a la Imagenología; por ende, no se pudo corroborar el diagnóstico final que se brindó a los pacientes en estudio. Además, el abarcar estas áreas conduciría a la presente investigación hacia otro rumbo; aún así no se descarta la importancia de ser incluidas en investigaciones futuras.

3.3. Definición y operacionalización de las variables del estudio

Cuadro 3. Definición conceptual, operacional e instrumental de variables, según objetivo de estudio

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Instrumentalización
Caracterizar demográficamente a la población en estudio.	Edad	Edad en años cumplidos al momento en que se realizó el estudio.	Edad expresada en años.	Hoja de cotejo para recopilación de datos de la población objeto de estudio (ítems 2-4).
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Sexo Femenino	
			Sexo Masculino	
Lugar de residencia	Lugar en que reside la persona al momento en que se realizó el estudio.	Distrito, cantón y provincia. Si alguno de los mismos no se encuentra disponible se usa NR (no respuesta)		

Describir el comportamiento de los metabolitos en la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer.	Nivel de N-acetil aspartato (NAA)	Marcador de integridad neuronal. Su pico de resonancia es de 2,02 ppm y se encuentra de primero al lado derecho del espectro.	Posición (ppm)	Hoja de cotejo para recopilación de datos sobre los hallazgos en la espectroscopía (ítems 5-8).
			Concentración (mmol/kg)	
	Nivel de Creatina (Cr)	Asociado a la capacidad energética del cerebro. Es el cuarto pico de derecha a izquierda, con una resonancia de 3,03 ppm.	Posición (ppm)	
			Concentración (mmol/kg)	
	Nivel de Colina (Co)	Neurotransmisor encargado de reflejar el metabolismo celular, el estado de síntesis o degradación de la membrana celular, y el contenido glial. También tiene funciones en la memoria y en el control muscular. Su pico de resonancia se encuentra después del de la Creatina y mide 3,20 ppm.	Posición (ppm)	
			Concentración (mmol/kg)	

	Nivel de Mioinositol (ml)	Es un marcador de astrocitos, está involucrado en la neurorrecepción de hormona sensitiva y es un regular del volumen celular. Se relaciona también con el comportamiento glial. Corresponde al sexto pico de resonancia en el espectro, con 3,56 ppm.	Posición (ppm)	
			Concentración (mmol/kg)	
Determinar los índices de referencia de los metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías analizadas.	Razón NAA/Cr obtenida	División realizada entre el nivel de NAA y el de Cr obtenido mediante el análisis de las espectroscopías. Índice en paciente sano: $1,54 \pm 0,11$	No tiene unidad	Cálculo realizado en hoja de Excel con base en los datos recolectados en la hoja de cotejo (5-8).
	Razón ml/Cr obtenida	División realizada entre el nivel de ml y el de Cr obtenido mediante el análisis de las espectroscopías. Índice en paciente sano: $0,55 \pm 0,05$	No tiene unidad	
	Razón Co/Cr obtenida	División realizada entre el nivel de Co y el de Cr obtenido mediante el análisis de las espectroscopías. Índice en paciente sano: $0,64 \pm 0,07$	No tiene unidad	

Fuente: Elaboración propia, 2015.

3.4. Definición de los procedimientos de recolección de información

- Fuentes de datos

En primera instancia, se utilizó como fuente primaria la observación de las espectroscopías, para determinar los hallazgos en las mismas que permitieron el cumplimiento de los objetivos planteados.

Los datos se obtuvieron de los registros y bases de datos que se encuentran en el Centro Nacional de Imágenes Médicas, los cuales corresponden a una fuente secundaria. De estos se extrajeron los datos sociodemográficos del paciente y, además, se obtuvieron las espectroscopías para ser analizadas posteriormente.

- Instrumento de recolección de datos

Las imágenes de espectroscopías fueron exportadas desde las bases de datos del Centro Nacional de Imágenes Médicas en formato DICOM y visualizadas en el programa gratuito RadiAnt Dicom Viewer.

Además, se utilizaron hojas de cotejo donde están contenidas todas las variables destacadas en el apartado 3.3., y se encuentra adjunta como anexo 1. Esta hoja de recolección de datos se dispuso de manera digital como formulario de Google, de modo que los datos fueron registrados directamente en ella a la hora de hacer las observaciones. Desde este formulario, los datos fueron exportados a una hoja de cálculo en formato MS Excel, formato en el cual se conservaron y manejaron las bases de datos de esta investigación.

3.5. Definición de los procedimientos y las técnicas de análisis

- Análisis de los datos
- Análisis descriptivo

Para la caracterización de la población en estudio, se utilizaron medidas de

tendencia central tales como promedios, con el fin de representar la centralidad del conjunto de datos recolectados según sexo, edad y lugar de residencia. A la vez, se utilizaron medidas relativas de frecuencia, como razones y proporciones.

Para el análisis de la imagen de espectroscopía, se determinaron las razones matemáticas entre los niveles de metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías en estudio, con respecto al nivel de la creatina mencionado. El análisis tomó como metabolito de referencia a la creatina, ya que esta consiste en un marcador fiable y estable en el tiempo del metabolismo energético cerebral. (Montull, 2004)

Además, una vez determinadas las razones matemáticas entre los niveles de metabolitos, con esos resultados se calcularon promedios que indican posibles niveles de referencia pertenecientes propiamente al Centro Nacional de Imágenes Médicas durante el período 2015-2017. Con base en los promedios, se recurrió a medidas de dispersión como la desviación estándar para obtener un resultado más completo que incluyera la variabilidad existente entre los resultados obtenidos y cuánto podría variar un resultado en un futuro análisis.

Los datos obtenidos se registraron en una hoja de cálculo de Excel; además, dichos resultados se mostraron en cuadros y se representaron en gráficos realizados en Excel y con la aplicación MiniTab, con el fin de facilitar su comprensión.

A continuación, se describe la forma de cálculo de las medidas de tendencia central, relativas de frecuencia y de dispersión utilizadas para el cumplimiento de los objetivos establecidos.

Cuadro 4. Medidas utilizadas para el cumplimiento de los objetivos establecidos

Medida	Definición	Fórmula de cálculo
Promedio aritmético (\bar{X})	Se obtiene al dividir la suma de las observaciones ($\sum X_i$) por el número de esas observaciones (n).	$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$
Razón	Corresponde a la relación	

	aritmética que existe entre dos eventos dentro de una misma población, o un solo evento en dos poblaciones. La fórmula de cálculo ejemplifica 1) la razón hombre: mujer y 2) la razón matemática entre niveles de metabolitos.	1) $\frac{\text{cantidad de mujeres}}{\text{cantidad de hombres}}$ 2) $\frac{NAA}{Cr}$
Proporción	Es la medida que expresa la frecuencia con la que ocurre un evento relacionado con la población total.	$\frac{\text{Número de eventos ocurridos}}{\text{Total de población donde ocurrieron}}$
Desviación estándar (s)	Consiste en la medida de variación de todos los valores con respecto al promedio.	$s = \sqrt{\frac{\sum(X - \bar{X})^2}{n}}$

Fuente: Elaboración propia basado en Hernández, 2007; Martínez, 2002, y Triola, 2004.

Por otro lado, para obtener datos estadísticamente significativos y con la ayuda de la aplicación MiniTab, se realizaron pruebas de normalidad basadas en las siguientes hipótesis (Soporte MiniTab, 2019):

- Hipótesis nula (H0) = No hay evidencia estadística para afirmar que los datos no siguen una distribución normal ($p \geq \alpha$, siendo α un nivel de significancia y p un valor que corresponde a la probabilidad de rechazar o no la hipótesis nula).
- Hipótesis alternativa (H1) = Lo datos no siguen una distribución normal ($p < \alpha$).

Para este estudio, se consideró un $\alpha = 0,05$, es decir, que el riesgo de concluir que los datos no siguen la distribución, cuando en realidad sí lo hacen, es de un 5%. En otras palabras, concluir con un 95% de confianza sobre los resultados de las pruebas estadísticas. (Soporte MiniTab 18, 2019)

En primera instancia, se elaboró un histograma para determinar la distribución de las frecuencias de las mediciones con respecto a una distribución normal típica. Seguido a ello, se realizó un gráfico de dispersión para identificar cuáles datos afectaban la obtención

de una distribución normal en las mediciones. Posteriormente, se obtuvo un gráfico de probabilidad normal con $\alpha = 0,05$ para calcular el valor p asociado al conjunto de datos y, con ello, determinar estadísticamente si estos poseen una distribución normal (rechazar o no la hipótesis nula).

Con el análisis de cada histograma y ambos gráficos, al identificar algún valor extremo que imposibilitaba el comportamiento normal del conjunto de datos, dicho valor se eliminó con el fin de realizar otro gráfico de probabilidad para adquirir un nuevo valor p mayor o igual a α , y finalmente obtener una distribución normal de los datos.

3.5. Consideraciones éticas

Se procedió a realizar el presente estudio en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, por lo que se contó con los permisos del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y de la jefe de servicio del centro, para poder hacer uso de la información disponible de los pacientes en estudio.

Según la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N°9234, el artículo 9 indica que el consentimiento informado se debe realizar para confirmar que la participación de una persona en una investigación será voluntaria. Sin embargo, en la presente investigación se utilizaron registros, bases de datos e imágenes que se encuentran en el Centro Nacional de Imágenes Médicas, no se tuvo contacto directo ni se interactuó de manera alguna con ninguno de los o las pacientes a los que ya se les realizó las imágenes.

Por otra parte, es importante asegurar que la información de estos y estas pacientes fue totalmente confidencial y privada, manteniendo la integridad y dignidad de la persona. El artículo 25 de la Ley N°9234 menciona este derecho y es por esto que, mediante la enumeración de los y las pacientes, se evitó el uso del número de cédula, del nombre o de cualquier documento para identificar a los y las pacientes. Tampoco fueron publicados datos personales dentro de los resultados.

Las investigadoras se comprometieron a cumplir con el deber de confidencialidad de los datos utilizados en esta investigación según lo indica la Ley Reguladora de Investigación Biomédica.

Estas acciones demostraron que los y las pacientes y su información se mantuvieron protegidos durante la investigación, por lo que los mismos no corrieron ningún riesgo, siendo innecesaria la firma del consentimiento informado.

La información de los y las pacientes no fue alterada de ninguna manera y su uso fue para el cumplimiento específico de los fines de la investigación.

Capítulo IV: Análisis de resultados

A continuación, se detallan los resultados obtenidos de las espectroscopías por resonancia magnética de acuerdo a los objetivos planteados para responder la siguiente interrogante de la presente investigación: ¿Cuál es el resultado de la espectroscopía por resonancia magnética realizada a pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, atendidos en el Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social, durante enero del 2015 a diciembre del 2017?

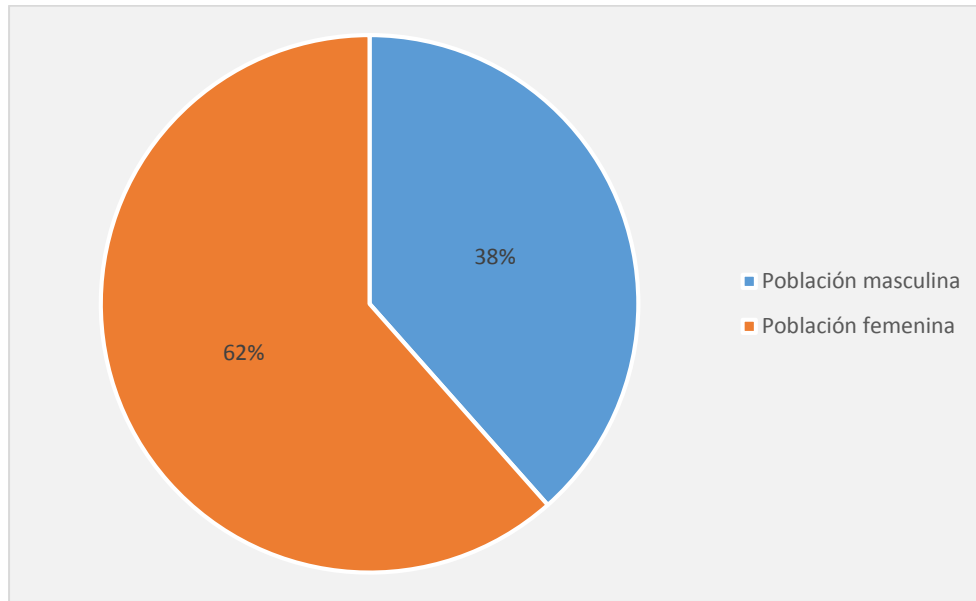
Cabe destacar que se recolectaron datos de un total de 124 espectroscopías realizadas en los años 2015 (15 estudios), 2016 (26 estudios) y 2017 (83 estudios), referidas por deterioro cognitivo, y no específicamente por sospecha de enfermedad de Alzheimer. Se decidió incluir el año 2017 debido a que los estudios comprendidos entre 2015 y 2016 fueron considerados por las investigadoras como insuficientes; por lo tanto, aumentando la población en estudio se consideró posible obtener resultados más representativos. Sin embargo, según los criterios de inclusión, solamente 65 espectroscopías cumplieron con los requerimientos de esta investigación y sus datos fueron los registrados para el análisis de resultados.

4.1. Objetivo específico 1: Caracterizar demográficamente a la población en estudio

Según el cuadro de variables que se encuentra en la sección 3.3., este objetivo comprende las variables edad, sexo y lugar de residencia, estas se analizaron mediante herramientas estadísticas como medidas de tendencia central. Sin embargo, se debe destacar que no fue posible obtener datos de la variable lugar de residencia (distrito, cantón ni provincia), ya que los estudios analizados no cuentan con esta información, y el Centro Nacional de Imágenes Médicas no posee un registro que incluya estos datos.

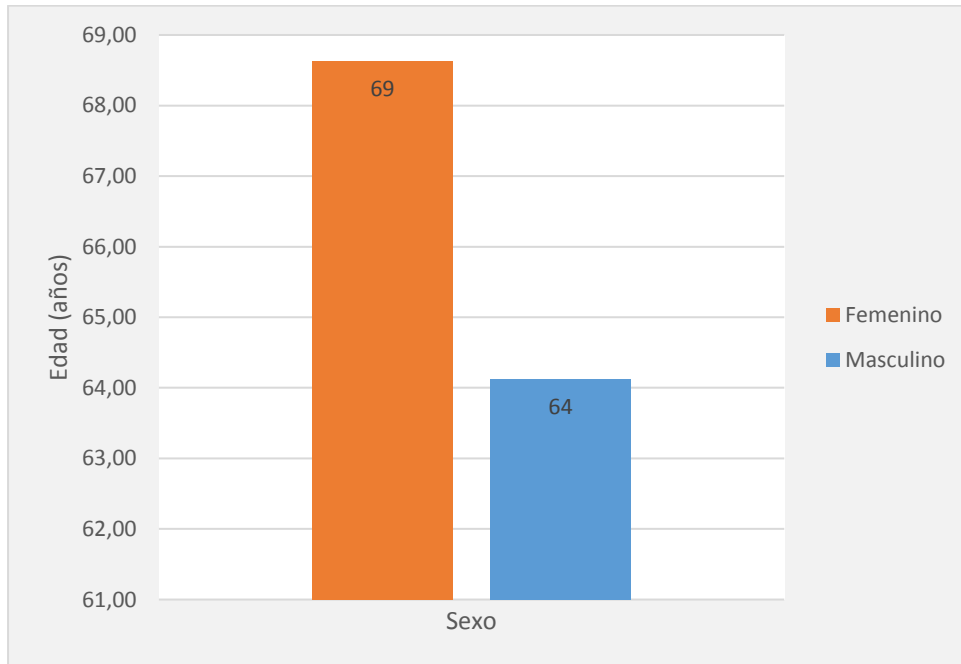
A continuación, los siguientes gráficos muestran los resultados obtenidos que permitieron analizar a la población en estudio con respecto al sexo y la edad.

Gráfico 1. Distribución porcentual según sexo de población total en estudio.



Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

Gráfico 2. Promedio de edad de la población en estudio, según sexo.



Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

En cuanto a la variable sexo, el 62% de los casos valorados entre 2015 y 2017 fueron mujeres y el 38% fueron hombres, para un total de 40 mujeres y 25 hombres. Esta relación correspondió a 1,6 mujeres por cada hombre de la muestra total.

El promedio de edad de la población femenina dentro de la muestra total correspondió a 69 años, mientras que para la población masculina fue de 64 años.

Los resultados anteriores indican que la población femenina es referida con mayor frecuencia al Centro Nacional de Imágenes Médicas para la realización de espectroscopía por resonancia magnética por sospecha de enfermedad de Alzheimer, quienes en su mayoría presentaron una edad avanzada (entre los 60-70 años de edad). Lo anterior muestra que, dentro de la población analizada, el factor edad y sexo femenino tienden a aumentar el riesgo de padecer este tipo de demencia.

A pesar de que en su mayoría se trataron casos con edades avanzadas, también se presentaron algunos casos fuera de la edad media (7 mujeres y 9 hombres), siendo el valor mínimo de 30 años para mujeres y 42 años para hombres. Esto muestra que, si bien la edad es uno de los factores de riesgo más relevantes, no necesariamente es una causa ni excluye a los adultos menores de 60 años.

4.2. Objetivo específico 2: Describir el comportamiento de los metabolitos en la espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer

En esta sección se analizaron 23 estudios que cumplieron simultáneamente con los criterios de inclusión y la definición de caso, donde se consideraron los siguientes cambios como pertinentes: disminución de los índices NAA/Cr y Co/Cr, y aumento del índice ml/Cr.

Es destacable que, en este apartado, se tomó como “positivo” a la población que cumplió con al menos uno de los aspectos ya mencionados, sin que esto significara que hay sospecha de Alzheimer.

Los valores de las variables que se incluyen a continuación se obtuvieron después de visualizar cada imagen en el visor RadiAnt Dicom Viewer. En estas imágenes se verificó el correcto posicionamiento del vóxel en el cingulo posterior, y el espectro resultante (ver figuras 5 y 6).

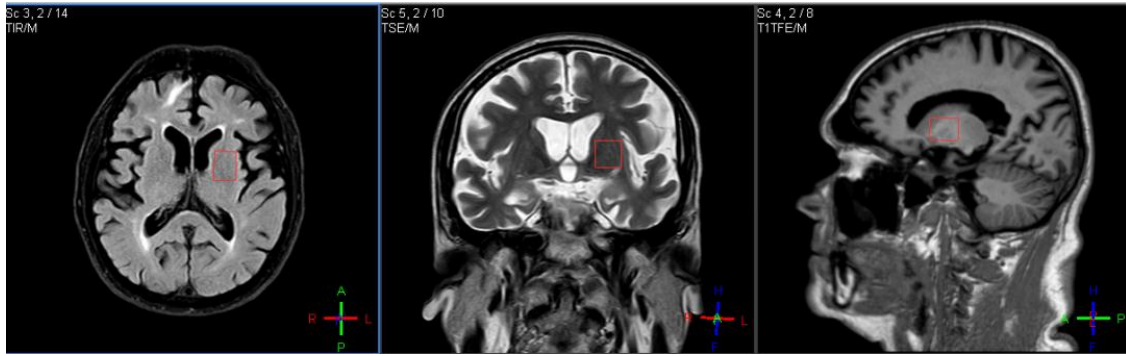


Figura 5. Caso 1005, sujeto descartado por posicionamiento del vóxel en ganglios basales, no en cíngulo posterior. Fuente: Centro Nacional de Imágenes Médicas, 2015.

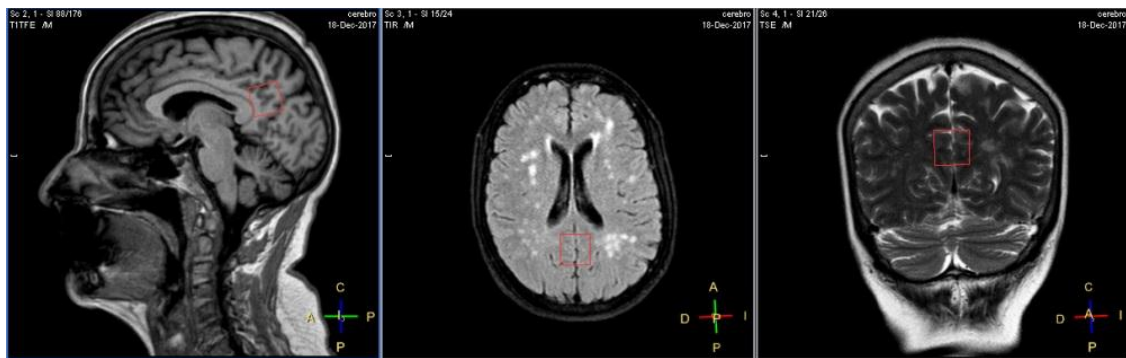


Figura 6. Caso 1069, paciente con correcto posicionamiento del vóxel en cíngulo posterior. Fuente: Centro Nacional de Imágenes Médicas, 2017.

Cuadro 5. Concentraciones de metabolitos en la población masculina positiva según definición de caso

N° de paciente	Edad	Posición NAA (ppm)	NAA (mmol/kg)	Posición Cr (ppm)	Cr (mmol/kg)	Posición Co (ppm)	Co (mmol/kg)	Posición ml (ppm)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1011	71	2.01	6.95	3.03	4.92	3.22	2.33	3.55	2.41	1.41	0.47	0.49
1014	70	2.01	4.42	3.02	2.78	3.21	1.32	3.55	1.56	1.59	0.48	0.56
1027	86	2.02	3.32	3.04	2.33	3.21	1.20	3.55	1.26	1.43	0.52	0.54
1035	74	2.01	5.97	3.02	3.73	3.21	2.23	3.55	2.86	1.60	0.60	0.77
1038	81	2.02	5.02	3.03	3.40	3.22	1.76	3.55	1.79	1.48	0.52	1.79
1061	78	2.01	1.53	3.03	1.10	3.21	0.50	3.55	0.49	1.39	0.45	0.45
1091	46	2.01	7.02	3.03	4.52	3.21	2.49	3.54	4.02	1.55	0.55	0.89
1094	61	2.01	3.13	3.02	2.42	3.21	1.59	3.54	1.56	1.30	0.66	0.65
1108	55	2.02	1.77	3.03	1.24	3.22	0.76	3.56	0.63	1.42	0.61	0.51
Promedio	69.11	2.01	4.35	3.03	2.94	3.21	1.58	3.55	1.84	1.46	0.54	0.74
Desviación Estándar	12.91		2.07		1.33		0.70		1.11	0.10	0.07	0.42

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

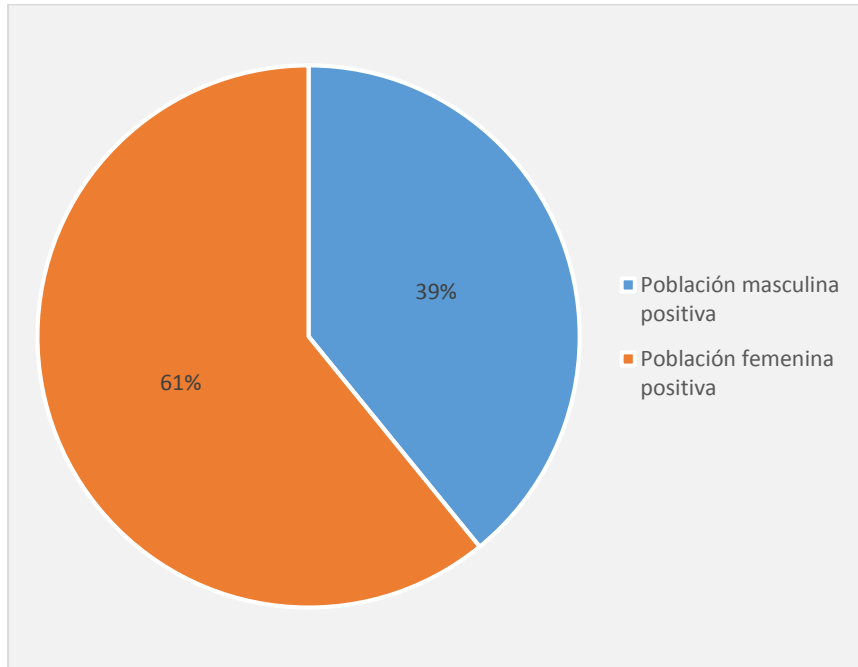
Cuadro 6. Concentraciones de metabolitos en la población femenina positiva según definición de caso.

N° de paciente	Edad	Posición NAA (ppm)	NAA (mmol/kg)	Posición Cr (ppm)	Cr (mmol/kg)	Posición Co (ppm)	Co (mmol/kg)	Posición ml (ppm)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1002	86	2.02	9.71	3.03	7.05	3.22	3.48	3.55	3.93	1.38	0.49	0.56
1012	83	2.02	9.68	3.03	6.97	3.22	3.95	3.56	4.37	1.39	0.57	0.63
1018	75	2.02	10.40	3.03	6.20	3.21	3.10	3.56	3.80	1.67	0.49	0.62
1021	66	2.01	7.73	3.03	5.14	3.21	2.44	3.55	3.23	1.51	0.48	0.63
1047	80	2.01	4.13	3.03	3.13	3.21	1.76	3.55	1.81	1.32	0.56	0.58
1063	66	2.01	10.70	3.03	7.10	3.21	3.40	3.55	4.40	1.51	0.47	0.61
1068	72	2.01	3.58	3.02	2.62	3.21	1.53	3.54	1.49	1.37	0.58	0.57
1080	78	2.01	8.68	3.02	5.48	3.21	2.18	3.54	2.99	1.59	0.40	0.55
1081	53	2.01	13.80	3.03	12.10	3.21	5.90	3.55	8.70	1.14	0.49	0.72
1085	73	2.01	5.28	3.03	3.85	3.21	2.13	3.55	2.70	1.37	0.55	0.70
1092	69	2.01	11.50	3.03	6.90	3.21	4.50	3.55	6.20	1.66	0.64	0.89
1106	66	2.01	10.70	3.03	7.10	3.21	3.40	3.55	4.40	1.51	0.47	0.61
1107	75	2.01	8.67	3.02	6.10	3.20	3.00	3.55	3.41	1.42	0.49	0.56
1113	30	2.01	9.65	3.03	5.64	3.21	3.24	3.55	4.40	1.71	0.58	0.78
Promedio	69.43	2.01	8.87	3.03	6.10	3.21	3.14	3.55	3.99	1.47	0.52	0.64
Desviación Estándar	14.10		2.87		2.28		1.16		1.81	0.16	0.06	0.10

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

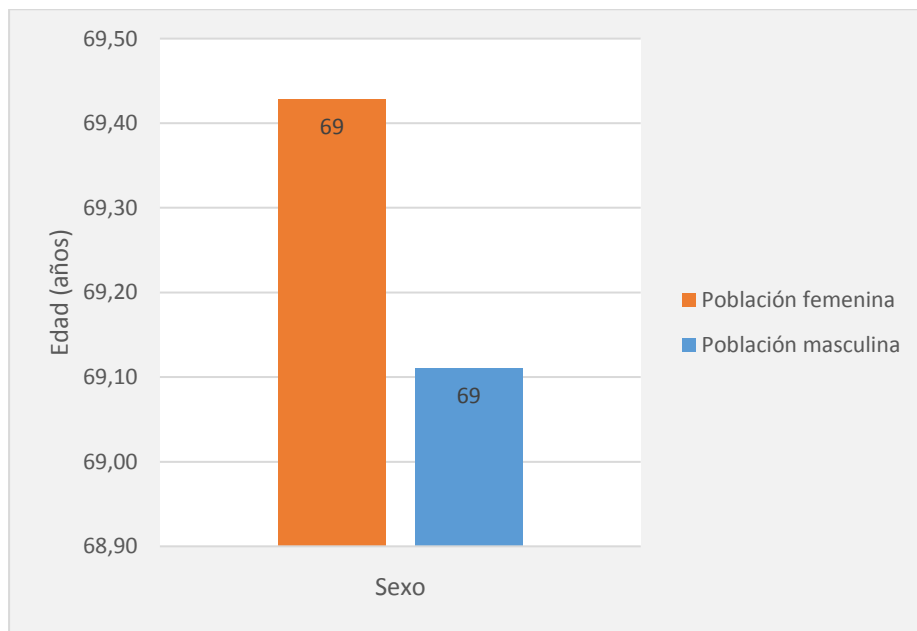
NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Gráfico 3. Distribución porcentual según sexo de población total positiva según definición de caso.



Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

Gráfico 4. Promedio de edad de la población por sexo según definición de caso.



Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

Después de clasificar los datos según la definición de caso, se observó que 9

hombres (39%) y 14 mujeres (61%) cumplían con al menos uno de los criterios. Las mujeres siguieron predominando en la frecuencia de este análisis. En este caso, el promedio de edad de la población femenina se mantuvo (69 años), mientras que para la población masculina aumentó igualando el valor de la población femenina.

Seguidamente, se verificó la posición de cada metabolito, de manera que en las tablas se muestra que tanto el N-acetil aspartato (NAA), la colina (Co), la creatina (Cr) como el mioinositol (ml) se encuentran en correcto posicionamiento (partes por millón -ppm-).

Se obtuvieron las concentraciones de cada metabolito con su respectiva desviación estándar, lo cual indicó que hay mucha dispersión con respecto a la media. Esto puede deberse a factores humanos, como la irregularidad en tamaño y posición del vóxel, ya que estos dependen del operador, o factores técnicos como un error con la supresión del agua.

Efectivamente, investigaciones anteriores concluyen que las concentraciones de los metabolitos presentan alta dispersión; por esta razón, se recurre a índices, utilizando la creatina como indicador más estable. Es destacable que se observó una alta desviación estándar de la concentración de la creatina, lo cual pudo alterar los índices registrados; sin embargo, se decidió continuar con la creatina como indicador estable.

Cabe resaltar que, de todos los casos tanto de hombres como de mujeres, solo uno femenino cumplió con los tres criterios según la definición de caso: $NAA/Cr = 1,14$; $Co/Cr = 0,49$; y $ml/Cr = 0,72$. Ahora bien, al observar el espectro de este sujeto se identificó que el pico de creatina se encuentra casi a la misma altura que el pico de N-acetil aspartato, y cuantitativamente hay similitud en sus concentraciones, lo que pudo afectar las razones con los demás metabolitos, y no necesariamente fueron estos últimos los que sufrieron un cambio importante (ver figura 7).

También fueron notables sujetos que cumplieron con uno o dos criterios, pero al valorar un tercer criterio este fue contrario a lo esperado. Por ejemplo: el caso masculino 1108, posee un índice NAA/Cr disminuido (1,42) que cumplió el criterio, no obstante, contó con los índices Co/Cr aumentado (0,61) y ml/Cr disminuido (0,51), no cumpliendo con los criterios. Otro caso es el del sujeto femenino 1092, que contó con dos índices aumentados, NAA/Cr (1,66) y Co/Cr (0,64) que no cumplieron, pero se incluyeron en el estudio por

respetar el índice ml/Cr aumentado (0,89).

Al calcular los promedios en las tablas según sexo, se denotó que el promedio absoluto del índice ml/Cr masculino está por encima del valor normal, pero al considerar la desviación estándar se encontró dentro de los parámetros normales para un paciente sano, al igual que el resto de promedios calculados para las demás relaciones. Esto se puede deber a que la mayoría de los sujetos solo cumplieron con un criterio, pero contaron con otros índices normales, aumentados o disminuidos, que se excluyen de la definición de caso. Por ejemplo, en el caso de la relación ml/Cr masculinos, se encuentran 3 sujetos que cumplieron el criterio (es decir, aumentado), pero otros 5 sujetos tuvieron este valor disminuido y solamente 1 con índice normal; estas últimas 6 personas fueron incluidas debido a que contaron con disminución ya sea de NAA/Cr o Co/Cr, cumpliendo con al menos uno de los criterios según la definición de caso. De igual manera, este ejemplo aplica para el cálculo de la media de los otros índices.

Dado lo anterior, fue necesario el análisis individual de cada relación con la creatina.

Cuadro 7. Índice NAA/Cr disminuido en población masculina según definición de caso.

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1011	71	6.95	4.92	2.33	2.41	1.41	0.47	0.49
1061	78	1.53	1.10	0.50	0.49	1.39	0.45	0.45
1094	61	3.13	2.42	1.59	1.56	1.30	0.66	0.65
1108	55	1.77	1.24	0.76	0.63	1.42	0.61	0.51
Promedio	66.25	3.35	2.42	1.30	1.27	1.38	0.55	0.52
Desviación Estándar	10.24	2.51	1.77	0.83	0.89	0.06	0.10	0.09

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 8. Índice NAA/Cr disminuido en población femenina según definición de caso,

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1002	86	9.71	7.05	3.48	3.93	1.38	0.49	0.56
1012	83	9.68	6.97	3.95	4.37	1.39	0.57	0.63
1047	80	4.13	3.13	1.76	1.81	1.32	0.56	0.58
1068	72	3.58	2.62	1.53	1.49	1.37	0.58	0.57
1081	53	13.80	12.10	5.90	8.70	1.14	0.49	0.72
1085	73	5.28	3.85	2.13	2.70	1.37	0.55	0.70
1107	75	8.67	6.10	3.00	3.41	1.42	0.49	0.56
Promedio	74.57	7.84	5.97	3.11	3.77	1.34	0.53	0.62
Desviación Estándar	10.85	3.69	3.26	1.52	2.42	0.09	0.04	0.07

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 9. Índice Co/Cr disminuido en población masculina según definición de caso

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1011	71	6.95	4.92	2.33	2.41	1.41	0.47	0.49
1014	70	4.42	2.78	1.32	1.56	1.59	0.48	0.56
1061	78	1.53	1.10	0.50	0.49	1.39	0.45	0.45
Promedio	73.00	4.30	2.93	1.38	1.49	1.47	0.47	0.50
Desviación Estándar	4.36	2.71	1.91	0.92	0.96	0.11	0.01	0.06

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 10. Índice Co/Cr disminuido en población femenina según definición de caso

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1002	86	9.71	7.05	3.48	3.93	1.38	0.49	0.56
1018	75	10.40	6.20	3.10	3.80	1.67	0.49	0.62
1021	66	7.73	5.14	2.44	3.23	1.51	0.48	0.63
1063	66	10.70	7.10	3.40	4.40	1.51	0.47	0.61
1080	78	8.68	5.48	2.18	2.99	1.59	0.40	0.55
1081	53	13.80	12.10	5.90	8.70	1.14	0.49	0.72
1106	66	10.70	7.10	3.40	4.40	1.51	0.47	0.61
1107	75	8.67	6.10	3.00	3.41	1.42	0.49	0.56
Promedio	70.63	10.05	7.03	3.36	4.36	1.46	0.47	0.61
Desviación Estándar	10.03	1.86	2.18	1.13	1.83	0.16	0.03	0.06

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 11. Índice ml/Cr aumentado en población masculina según definición de caso

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1035	74	5.97	3.73	2.23	2.86	1.6	0.6	0.77
1038	81	5.02	3.4	1.76	1.79	1.48	0.52	1.79
1091	46	7.02	4.52	2.49	4.02	1.55	0.55	0.89
Promedio	67.00	6.00	3.88	2.16	2.89	1.54	0.56	1.15
Desviación Estándar	18.52	1.00	0.58	0.37	1.12	0.06	0.04	0.56

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 12. Índice ml/Cr aumentado en población femenina según definición de caso

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr
1081	53	13.8	12.1	5.9	8.7	1.14	0.49	0.72
1092	69	11.5	6.9	4.5	6.2	1.66	0.64	0.89
1113	30	9.65	5.64	3.24	4.4	1.71	0.58	0.78
Promedio	50.67	11.65	8.21	4.55	6.43	1.50	0.57	0.80
Desviación Estándar	19.60	2.08	3.42	1.33	2.16	0.32	0.08	0.09

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Los promedios finales para cada índice de hombres y mujeres por separado, fueron similares entre sí, a excepción de la razón ml/Cr. Todos los índices mostraron valores absolutos que efectivamente se encontraron fuera de los parámetros normales haciendo que se consideraran como sospechosos de Alzheimer. Sin embargo, al aplicar la desviación estándar, tuvieron la tendencia a pertenecer a los criterios de normalidad. Esto hizo necesario un análisis más exhaustivo de los datos con el fin de obtener desviaciones estándar menores o más cercanas a cero.

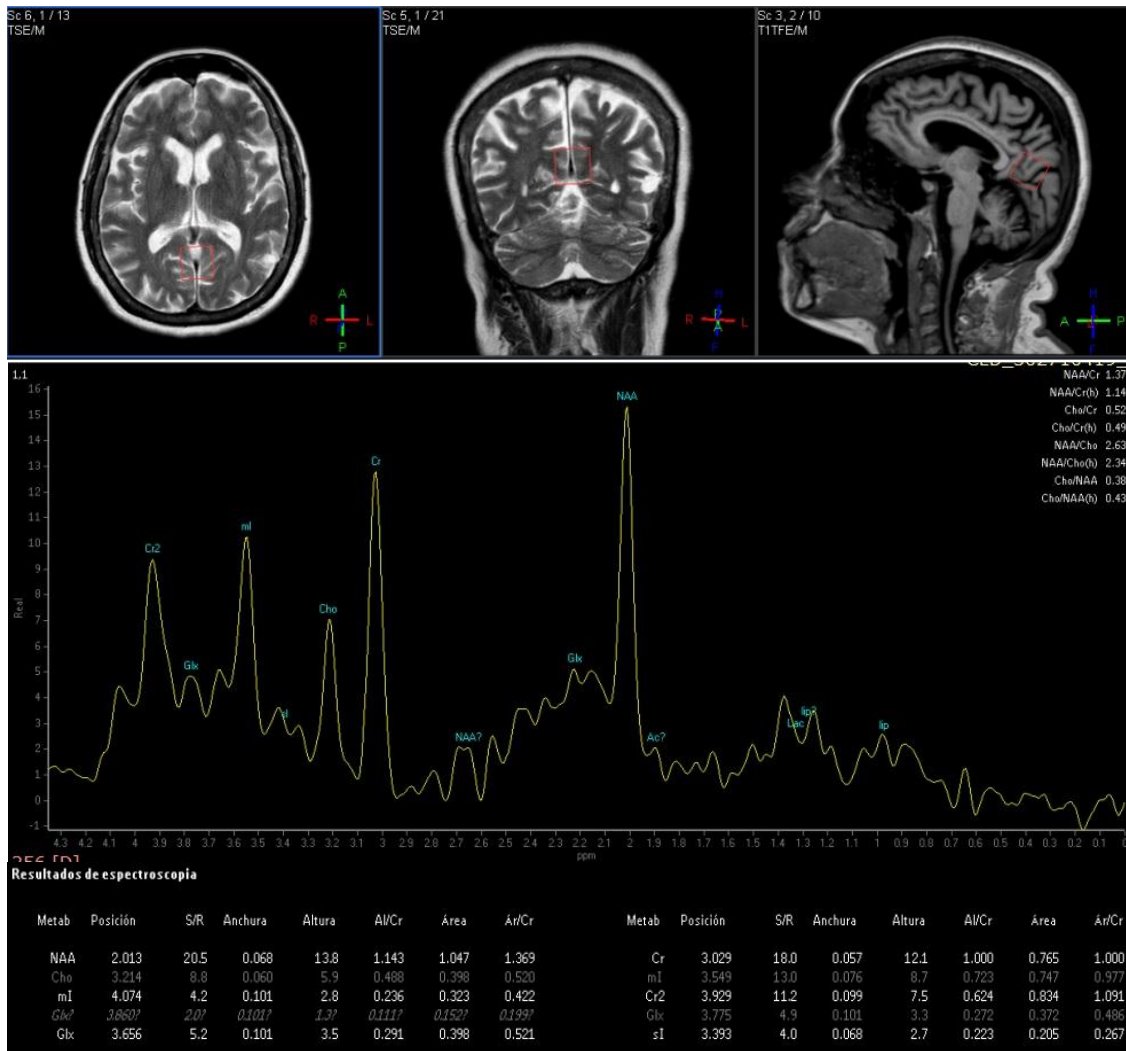


Figura 7. Caso 1081, paciente que cumplió con los tres criterios de definición de caso. Fuente: Centro Nacional de Imágenes Médicas, 2017.

4.3. Objetivo específico 3: Determinar los índices de referencia de los metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías analizadas

En esta sección, se analizaron cada uno de los índices sin distinción de sexo, con el fin de determinar el índice de referencia patológico que podría utilizarse para indicar sospecha de Alzheimer.

Cuadro 13. Índice NAA/Cr disminuido para la población total según definición de caso.

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr	
1011	71	6.95	4.92	2.33	2.41	1.41	0.47	0.49	Mascullinos
1061	78	1.53	1.10	0.50	0.49	1.39	0.45	0.45	
1094	61	3.13	2.42	1.59	1.56	1.30	0.66	0.65	
1108	55	1.77	1.24	0.76	0.63	1.42	0.61	0.51	
1002	86	9.71	7.05	3.48	3.93	1.38	0.49	0.56	
1012	83	9.68	6.97	3.95	4.37	1.39	0.57	0.63	Femeninos
1047	80	4.13	3.13	1.76	1.81	1.32	0.56	0.58	
1068	72	3.58	2.62	1.53	1.49	1.37	0.58	0.57	
1081	53	13.80	12.10	5.90	8.70	1.14	0.49	0.72	
1085	73	5.28	3.85	2.13	2.70	1.37	0.55	0.70	
1107	75	8.67	6.10	3.00	3.41	1.42	0.49	0.56	
Promedio	71.55	6.20	4.68	2.45	2.86	1.36	0.54	0.58	
Desviación Estándar	10.94	3.90	3.24	1.56	2.31	0.08	0.06	0.09	

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 14. Índice Co/Cr disminuido para la población total según definición de caso.

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr	
1011	71	6.95	4.92	2.33	2.41	1.41	0.47	0.49	Masculino
1014	70	4.42	2.78	1.32	1.56	1.59	0.48	0.56	
1061	78	1.53	1.10	0.50	0.49	1.39	0.45	0.45	
1002	86	9.71	7.05	3.48	3.93	1.38	0.49	0.56	Femeninos
1018	75	10.40	6.20	3.10	3.80	1.67	0.49	0.62	
1021	66	7.73	5.14	2.44	3.23	1.51	0.48	0.63	
1063	66	10.70	7.10	3.40	4.40	1.51	0.47	0.61	
1080	78	8.68	5.48	2.18	2.99	1.59	0.40	0.55	
1081	53	13.80	12.10	5.90	8.70	1.14	0.49	0.72	
1106	66	10.70	7.10	3.40	4.40	1.51	0.47	0.61	
1107	75	8.67	6.10	3.00	3.41	1.42	0.49	0.56	
Promedio	71.27	8.48	5.91	2.82	3.57	1.47	0.47	0.58	
Desviación Estándar	8.68	3.33	2.65	1.32	1.98	0.13	0.03	0.07	

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Cuadro 15. Índice ml/Cr aumentado para la población total según definición de caso.

N° de paciente	Edad	NAA (mmol/kg)	Cr (mmol/kg)	Co (mmol/kg)	ml (mmol/kg)	NAA/Cr	Co/Cr	ml/Cr	
1035	74	5.97	3.73	2.23	2.86	1.6	0.6	0.77	Masculino
1038	81	5.02	3.4	1.76	1.79	1.48	0.52	1.79	
1091	46	7.02	4.52	2.49	4.02	1.55	0.55	0.89	
1081	53	13.8	12.1	5.9	8.7	1.14	0.49	0.72	Femenino
1092	69	11.5	6.9	4.5	6.2	1.66	0.64	0.89	
1113	30	9.65	5.64	3.24	4.4	1.71	0.58	0.78	
Promedio	58.83	8.83	6.05	3.35	4.66	1.52	0.56	0.97	
Desviación Estándar	19.26	3.42	3.23	1.57	2.48	0.20	0.05	0.41	

Fuente: Elaboración propia mediante herramientas de Excel, 2019.

NOTA: celeste corresponde a valores inferiores a referencia y naranja corresponde a valores superiores a referencia.

Debido a la similitud de los promedios absolutos obtenidos entre hombres y mujeres, y para determinar un índice único para cada razón de metabolitos, se decidió unificar a las poblaciones. Se obtuvieron nuevos promedios absolutos que se encontraron fuera de los parámetros normales, pero al aplicar la desviación estándar, estos se hallaron dentro de los rangos de pacientes sanos.

Por consiguiente, se utilizaron cálculos de dispersión y probabilidad con el fin de brindar datos más significativos para la investigación.

La siguiente tabla muestra el resumen de los valores calculados para cada índice de interés.

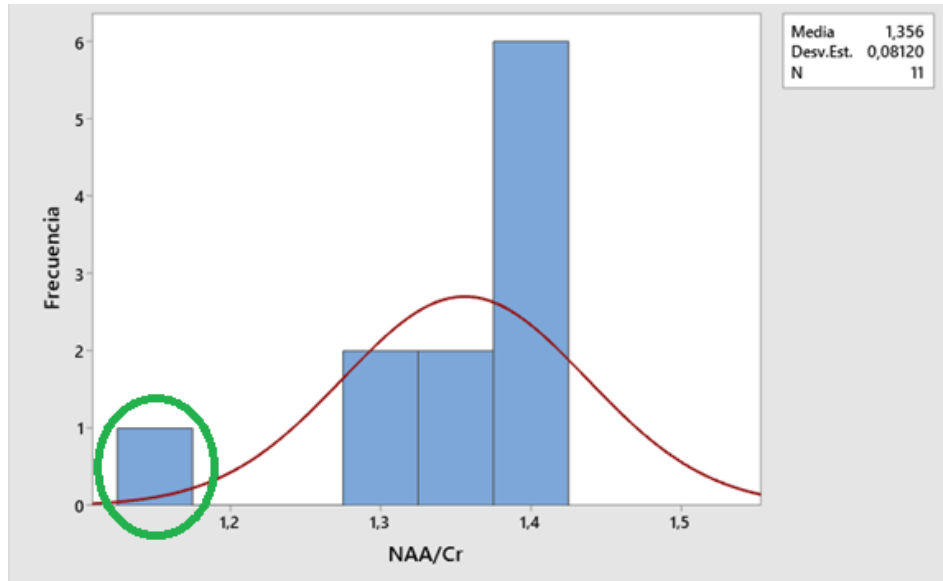
Cuadro 16. Resumen de índices y sus respectivas medidas de dispersión.

Variable	Media	Desv.Est.	Varianza	Mínimo	Máximo
NAA/Cr	1,36	0,08	0,007	1,14	1,42
Co/Cr	0,47	0,03	0,001	0,40	0,49
ml/Cr	0,97	0,41	0,165	0,72	1,79

Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

- NAA/Cr

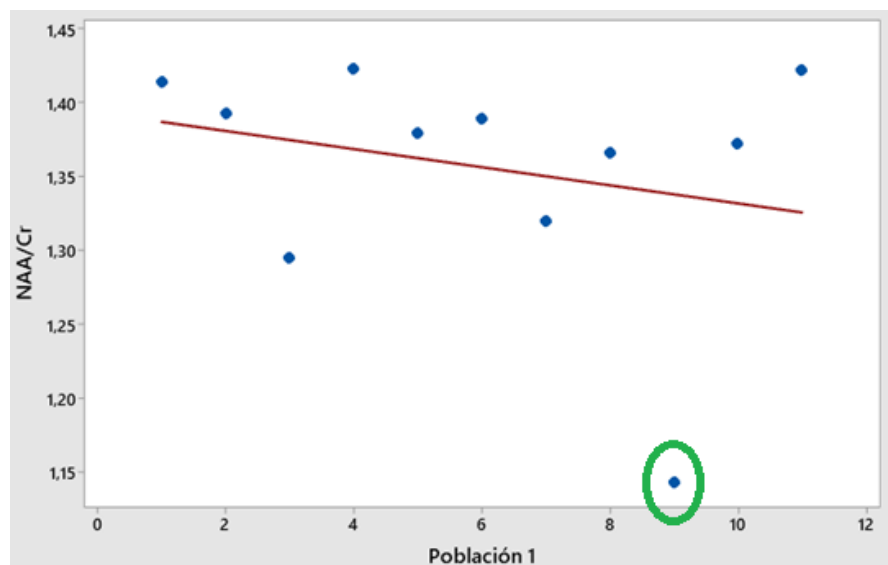
Gráfico 5. Histograma inicial de NAA/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

NOTA: Círculo verde corresponde a valor extremo fuera de la curva normal.

Gráfico 6. Gráfico de dispersión de los datos de NAA/Cr



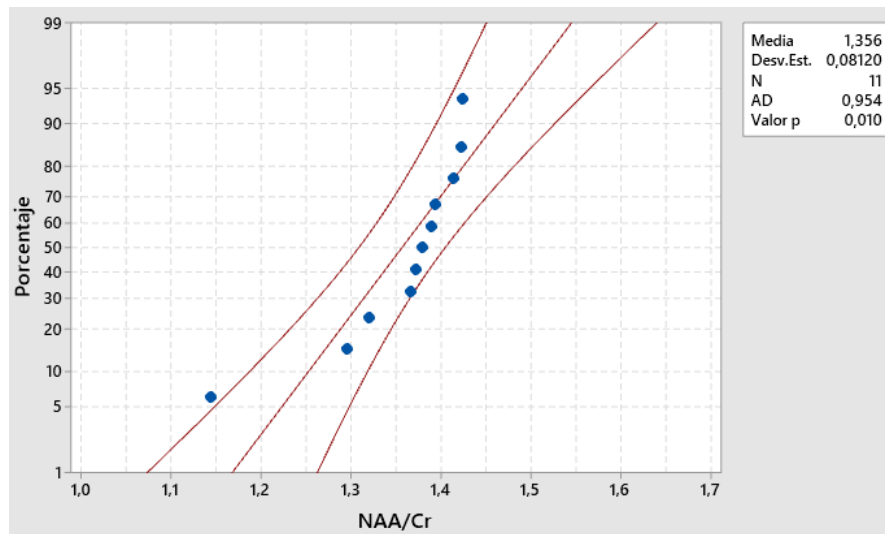
Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

NOTAS: Población 1 conformada por 11 sujetos con niveles de NAA/Cr disminuidos.

Círculo verde corresponde a valor extremo fuera de la curva normal.

Según ambos gráficos, hubo algunos datos dispersos con respecto a la media, que podrían estar modificando el promedio y su desviación estándar. Con el fin de obtener datos más certeros, se tornó necesario realizar cálculos de probabilidad utilizando un valor α igual a 0,05.

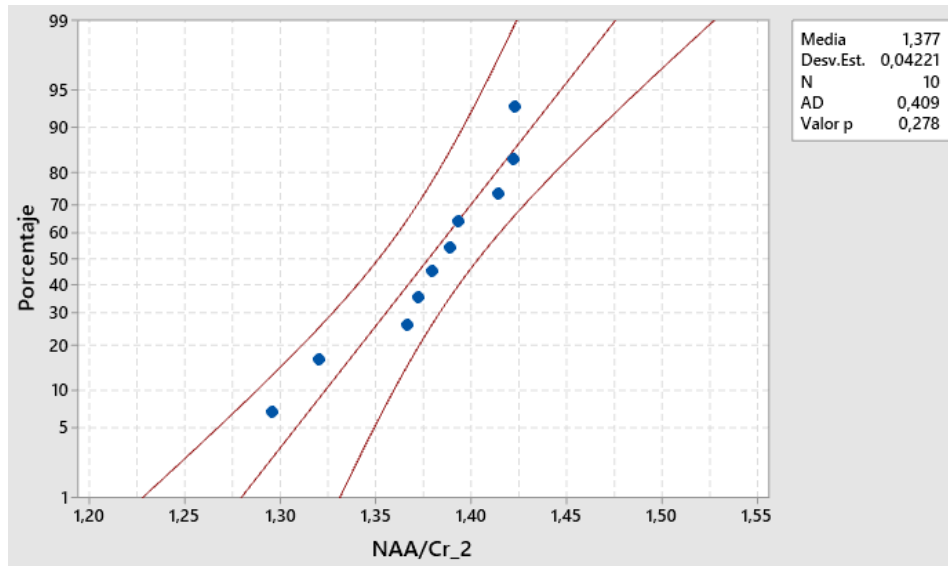
Gráfico 7. Gráfico inicial de probabilidad de NAA/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

El valor p , en el caso del NAA/Cr, se encontró por debajo de 0,05 ($p=0,01$). Por lo tanto, los valores no tienen un comportamiento normal y se rechaza la H_0 . Además, se observó un dato alejado de la línea de distribución ajustada (línea recta intermedia). Esto permitió eliminar ese valor extremo (1,14 correspondiente al sujeto 1081) para calcular nuevamente la probabilidad al 95% de confianza de los 10 sujetos restantes.

Gráfico 8. Gráfico final de probabilidad de NAA/Cr

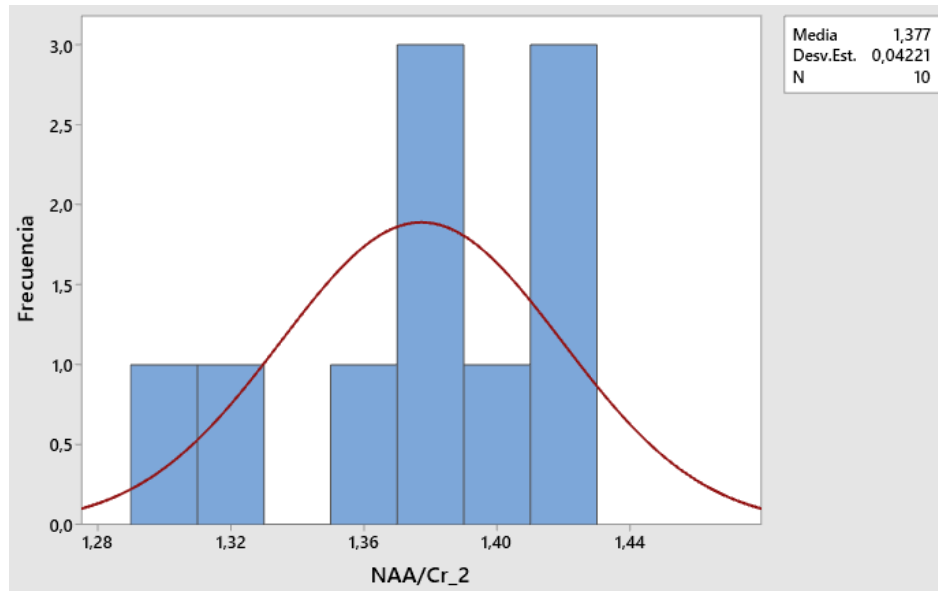


Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

El nuevo valor p correspondió a 0,28, es decir, los datos presentan un comportamiento normal, no se rechaza la H_0 . De manera que se puede concluir con un 95% de confianza que el índice para el NAA/Cr correspondió a $1,38 \pm 0,04$. Al compararlo con el índice teórico para un paciente sano, este resultado cumplió con la definición de caso, donde el valor se debe reflejar disminuido con respecto a $1,54 \pm 0,11$.

Además, se modificó el histograma, de manera que los datos están dentro de la curva normal como lo muestra el siguiente gráfico.

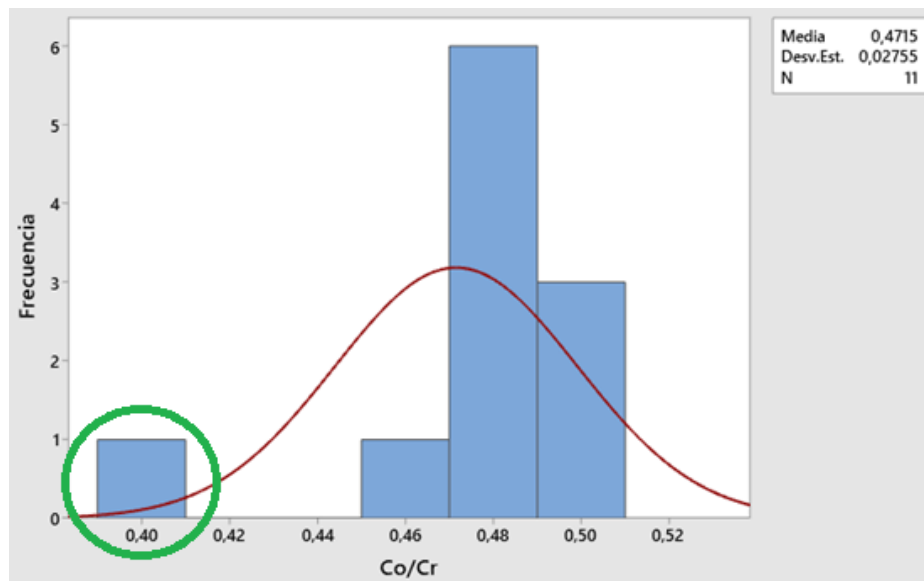
Gráfico 9. Histograma final de NAA/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MediTab, 2019.

- **Co/Cr**

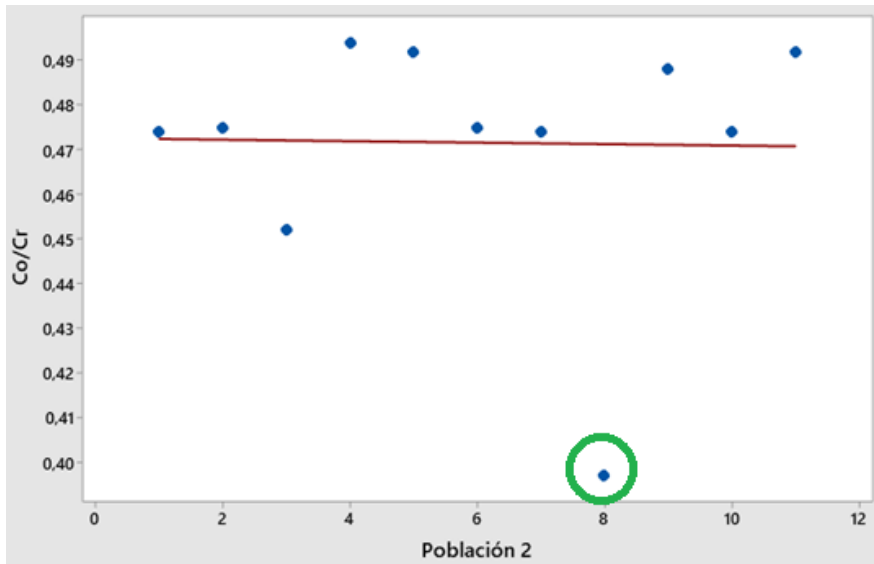
Gráfico 10. Histograma inicial de Co/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

NOTA: Círculo verde corresponde al valor extremo fuera de la curva normal.

Gráfico 11. Gráfico de dispersión de los datos de Co/Cr



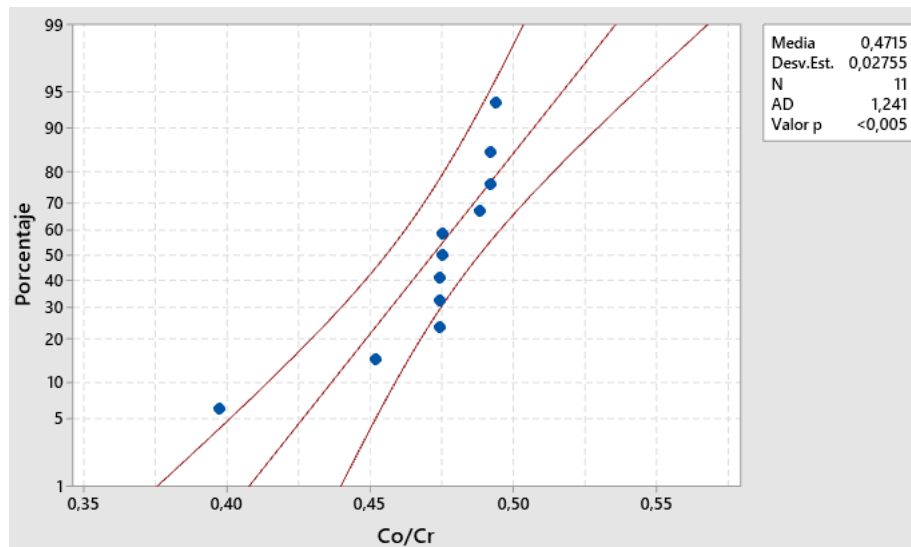
Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

NOTA: Población 2 conformada por 11 sujetos con niveles de Co/Cr disminuidos.

Círculo verde corresponde al valor extremo fuera de la curva normal.

De igual manera que en el caso del NAA/Cr, hubo algunos datos dispersos con respecto a la media, que podrían estar modificando el promedio y su desviación estándar. Se realizaron nuevamente cálculos de probabilidad utilizando un valor α igual a 0,05.

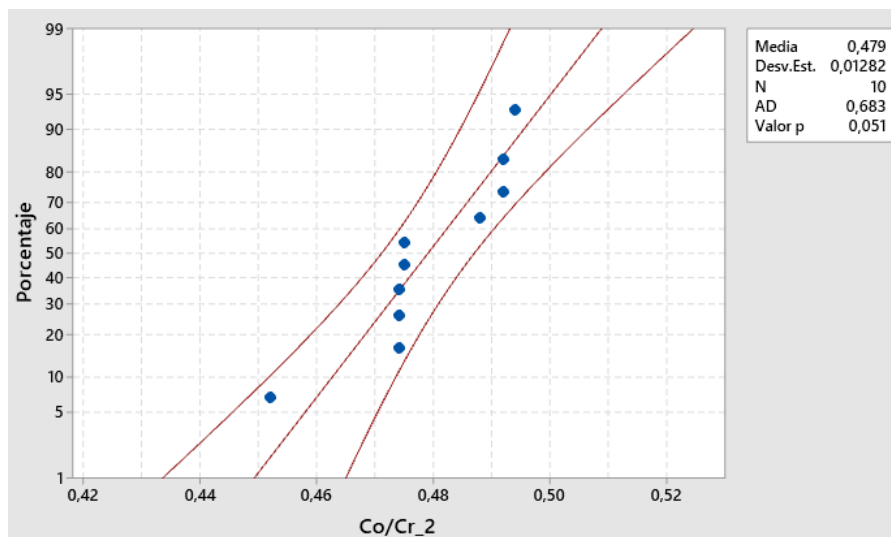
Gráfico 12. Gráfico inicial de probabilidad de Co/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

El valor p en el caso del Co/Cr, se encontró por debajo de 0,05 ($p < 0,005$). Por lo tanto, los valores no tienen un comportamiento normal y se rechaza la H_0 . Además, se observó un dato alejado de la línea de distribución ajustada (línea recta intermedia). Esto permitió, eliminar ese valor extremo (0,40 correspondiente al sujeto 1080) para calcular nuevamente la probabilidad al 95% de confianza de los 10 sujetos restantes.

Gráfico 13. Gráfico final de probabilidad de Co/Cr

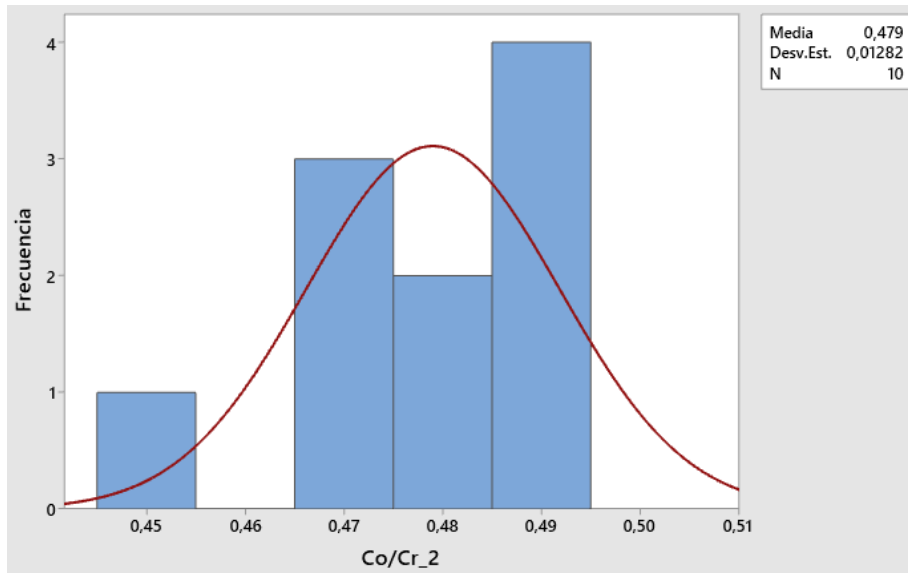


Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

El nuevo valor p para esta razón correspondió a 0,051, es decir, los datos presentan un comportamiento normal y no se rechaza la H_0 , de manera que se puede decir con un 95% de confianza que el índice para el Co/Cr correspondió a $0,48 \pm 0,01$. Al compararlo con el índice teórico para un paciente sano, este resultado cumplió con la definición de caso donde el valor se debe reflejar disminuido con respecto a $0,55 \pm 0,05$.

Además, se modificó el histograma, de manera que los datos están dentro de la curva normal como lo muestra el siguiente gráfico.

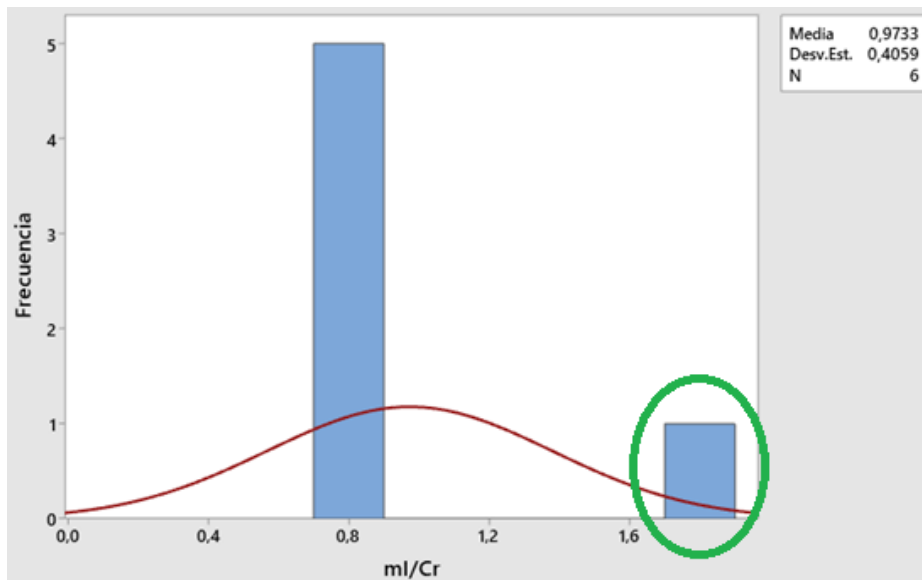
Gráfico 14. Histograma de Co/Cr final



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

- ml/Cr

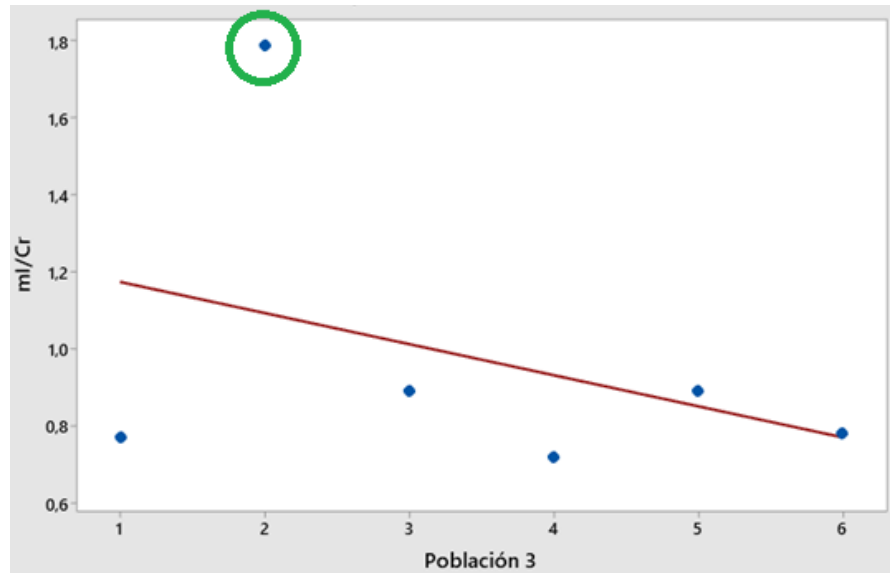
Gráfico 15. Histograma inicial de ml/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

NOTA: Círculo verde corresponde al valor extremo fuera de la curva normal.

Gráfico 16. Gráfico de dispersión de los datos de ml/Cr



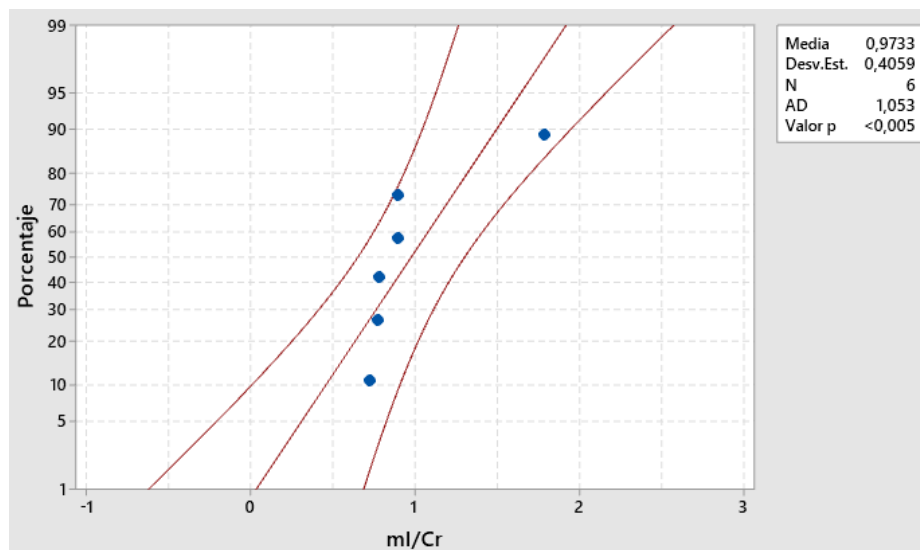
Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

NOTA: Población 3 conformada por 6 sujetos con niveles de ml/Cr aumentados.

Círculo verde corresponde al valor extremo fuera de la curva normal.

No muy distinto a los casos de NAA/Cr y Co/Cr, según ambos gráficos, hubo algunos datos dispersos con respecto a la media, que podrían estar modificando el promedio y su desviación estándar. Asimismo, para obtener resultados más confiables, fue necesario realizar cálculos de probabilidad utilizando un valor α igual a 0,05.

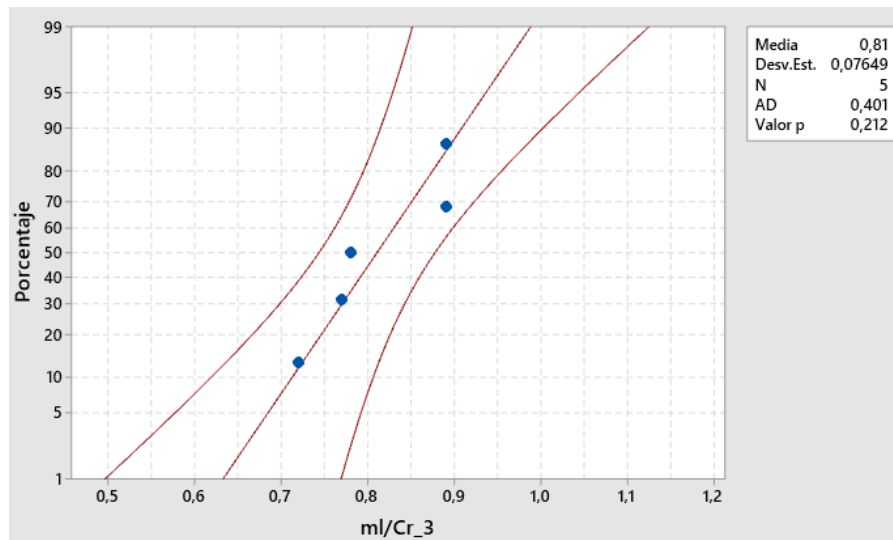
Gráfico 17. Gráfico inicial de probabilidad de ml/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

El valor p en el caso del ml/Cr, se encontró por debajo de 0,05 ($p < 0,005$). Por lo tanto, los valores no tienen un comportamiento normal y se rechaza la H_0 . Además, se observó un dato alejado de la línea de distribución ajustada (línea recta intermedia). Esto permitió eliminar ese valor extremo (1,79 correspondiente al sujeto 1038) para calcular nuevamente la probabilidad al 95% de confianza de los 5 sujetos restantes.

Gráfico 18. Gráfico final de probabilidad de ml/Cr

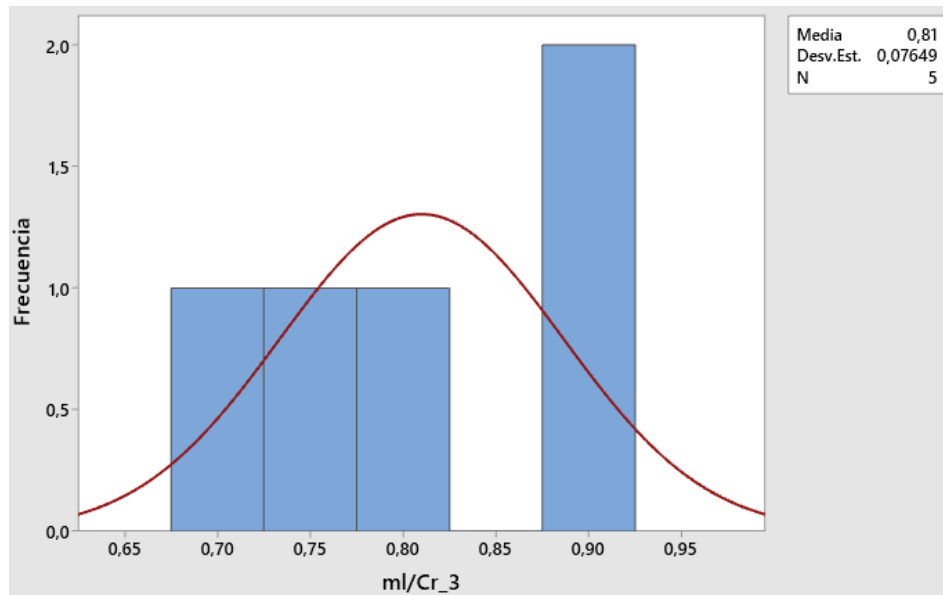


Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

El nuevo valor p correspondió a 0,21, por ende, los datos presentan un comportamiento normal y no se rechaza la H_0 , de manera que se puede decir con un 95% de confianza que el índice para el ml/Cr correspondió a $0,81 \pm 0,08$. Al compararlo con el índice teórico para un paciente sano, este resultado cumplió con la definición de caso donde el valor se debe reflejar aumentado con respecto a $0,64 \pm 0,07$.

Además, se modificó el histograma, de manera que los datos están dentro de la curva normal como lo muestra el siguiente gráfico.

Gráfico 19. Histograma final de ml/Cr



Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

En conclusión, las nuevas razones obtenidas para NAA/Cr, Co/Cr y ml/Cr mostraron que tanto sus valores absolutos como la aplicación de sus desviaciones estándar se encuentran fuera de los índices normales para un paciente sano. Por lo tanto, la siguiente tabla muestra los índices de referencia de los metabolitos más significativos para la enfermedad de Alzheimer hallados en las espectroscopías analizadas:

Cuadro 17. Resumen final de índices de los metabolitos de las espectroscopías analizadas y sus respectivas medidas de dispersión.

Variable	Media	Desv.Est.	Varianza
NAA/Cr	1,38	0,04	0,0018
Co/Cr	0,48	0,01	0,0002
ml/Cr	0,81	0,08	0,0059

Fuente: Elaboración propia mediante MiniTab, 2019.

De acuerdo a lo anterior, se comparó nuevamente las razones de metabolitos para cada paciente de los cuadros 13, 14 y 15 contra los índices obtenidos en el cuadro 17. En el caso de NAA/Cr y Co/Cr, los cuales son indicadores de demencia, 13 casos se encontraron dentro de los índices finales obtenidos en esta investigación; además, los 4

casos restantes, si bien no cumplían con los rangos dados por el cuadro 17, se encontraron disminuidos, pudiendo considerarse también como sospechosos de demencia. Sin embargo, esto último es debatible debido a que pueden existir otras causas para que esta razón se encuentre aún más disminuida de lo esperado.

Para el caso de ml/Cr, principal indicador de enfermedad de Alzheimer, 4 de los casos observados en el cuadro 15 se encontraron dentro del rango final obtenido. Sin embargo, existió un caso que se encontró fuera de los límites tanto para un paciente sano como de los límites sospechosos para enfermedad de Alzheimer, de manera que no se podría considerar como sospechoso. Finalmente, el caso restante se encontró aumentado con respecto a los índices obtenidos en el cuadro 17, pudiendo considerarse como sospechoso de enfermedad de Alzheimer; no obstante, esto es debatible debido a que pueden existir otras causas para que esta razón se encuentre aún más aumentada de lo esperado.

Es destacable que no se compararon los índices del cuadro 17 con resultados obtenidos de otras investigaciones, ya que metodológicamente se difiere entre ellas mismas y con el presente estudio.

Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

El contar con una base de datos conformada por pacientes con sospecha de deterioro cognitivo y no necesariamente por sospecha de enfermedad de Alzheimer, pudo influir en la reducción de espectroscopías que cumplieran con las necesidades de la investigación, pues en un inicio eran 124 estudios en total, de los cuales solamente 65 fueron útiles para el desarrollo de la investigación al cumplir con los criterios de inclusión. Además, 23 de esos 65 estudios cumplieron a su vez con al menos uno de los aspectos mencionados en la definición de caso (disminución de los índices NAA/Cr y Co/Cr, y aumento del índice ml/Cr).

A lo largo de la investigación, predominaron más casos de mujeres con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer. Además, a nivel general, la población femenina obtuvo un promedio de edad mayor a la población masculina. Sin embargo, conforme se fueron excluyendo casos no sospechosos, la edad entre hombres y mujeres se igualó.

La selección del tamaño y la posición del vóxel las define el profesional a cargo de la realización del estudio. Este planeamiento suele ser subjetivo, lo cual puede alterar los resultados de las concentraciones de metabolitos, haciendo que las mismas tengan desviaciones estándar altas, mucho ruido, o inclusive, puede resultar un espectro que no es confiable para el diagnóstico.

Teóricamente se ha denotado que la creatina es el metabolito más estable y el utilizado como referencia. Sin embargo, se pudo observar en ciertos sujetos que las relaciones de metabolitos se podían ver alteradas por el valor aumentado o disminuido de la creatina. No obstante, no se comprobó esta influencia sobre los índices al no contar con bases teóricas de las concentraciones que debe tener normalmente cada metabolito.

Se establecieron índices de referencia finales de los metabolitos más significativos, que pueden corresponder a pacientes con sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las investigadoras consideran necesario comprobar estos mismos índices mediante una investigación más amplia de casos y controles con seguimiento en el

tiempo.

Es importante destacar que la enfermedad de Alzheimer es una patología que es difícil de diagnosticar y que existen muchas pruebas y estudios para llegar al diagnóstico de la misma. La espectroscopía es un examen que brinda herramientas que pueden contribuir al diagnóstico precoz y a la exclusión o confirmación de una sospecha clínica. Los índices finales que se obtuvieron del NAA/Cr y la Co/Cr se podrían aplicar para cualquier tipo de deterioro cognitivo, incluido en estos la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, no son determinantes para la misma. Por el contrario, el índice de ml/Cr sí podría contribuir de manera más específica al diagnóstico de sospecha de enfermedad de Alzheimer, sin importar si el NAA/Cr y la Co/Cr se encuentran alterados o no. Sin embargo, como ya se mencionó es necesario comprobar los mismos mediante estudios más amplios.

Se pudo considerar varios casos analizados como sospechosos de enfermedad de Alzheimer; no obstante, una de las interrogantes que surgió respecto a los datos recolectados y la comparación de los mismos con los índices calculados, es cómo considerar los resultados que no pertenecen a los rangos de paciente sano ni tampoco a los rangos que se mostraron como patológicos.

Se tomó la decisión de no comparar los índices finales obtenidos con los de otras investigaciones, debido a que como se mencionó inicialmente, el objetivo de esta investigación no es corroborar el diagnóstico dado a los pacientes, sino es ampliar el conocimiento sobre métodos tales como la espectroscopía por resonancia magnética y sus resultados, específicamente en la enfermedad de Alzheimer. Además, las investigaciones consultadas cuentan con otra metodología que difiere de la metodología utilizada en el presente estudio y, por otra parte, los resultados de las investigaciones varían entre sí. La tesis realizada por la autora Montull (2004), si bien se tomó en gran medida como base teórica, también difiere en metodología, además, de que ella no concluye cuáles son los parámetros que deben considerarse para una persona con sospecha de enfermedad de Alzheimer.

El aporte dado por esta investigación, es el primer paso para investigaciones más amplias respecto al tema de la espectroscopía por resonancia magnética y la enfermedad de Alzheimer en Costa Rica, ya que existen muchos estudios con poblaciones de grandes

países que quizás no cuentan con las mismas características sociodemográficas, educativas y de salud como cuentan los países latinoamericanos, y más relevante en este caso, Costa Rica.

5.2. Limitaciones y recomendaciones

Inicialmente, la investigación se delimitó a los años 2015 y 2016, sin embargo, los datos contemplados en la base de datos del Centro Nacional de Imágenes Médicas durante dichos años eran insuficientes, obteniendo una población de 41 casos. Por esta razón, se decidió ampliar el período con el fin de abarcar también las espectroscopías de interés realizadas durante el año 2017.

Además, dicha base de datos está conformada por pacientes con sospecha de deterioro cognitivo, no necesariamente por sospecha de enfermedad de Alzheimer. Sumado a esto, no se contó con las referencias de los estudios ya que no se tiene acceso a las mismas, sino mediante las bases de datos de deterioro cognitivo se llegó a las 124 espectroscopías realizadas en el período en estudio. Se sugiere ampliar la clasificación y especificar la patología de los estudios en la base de datos para simplificar la extracción de los estudios en futuras investigaciones.

Parte de la información por analizar incluía el lugar de residencia (distrito, cantón o provincia) de los pacientes, pero no fue posible obtener este dato, por lo tanto, no se analizó el factor social que permitiría identificar las zonas del país más vulnerables, las cuales tienden a caracterizarse por presentar niveles socioeconómicos inferiores a la media y baja escolaridad. Estas características mencionadas suelen repercutir en un bajo nivel educativo y/o desempeño laboral, aspectos que, según la teoría, pueden disminuir la reserva cognitiva y, con ello, aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Por ende, se recomienda incluir esta variable en la base de datos para futuras investigaciones que permitan comprobar la teoría en cuanto a la relación zona vulnerable-enfermedad de Alzheimer y poder crear programas de apoyo para retardar la aparición de esta patología.

La bibliografía donde se especifican las concentraciones normales de los metabolitos cerebrales en el cíngulo posterior es limitada, e indican que los resultados desplegados por las espectroscopías suelen ser muy dispersos entre sí.

Lo anterior se puede relacionar con la selección del tamaño de vóxel y la posición del mismo, debido a que, aunque esté colocado en cingulo posterior, ambos parámetros los define subjetivamente el o la profesional en imagenología a cargo de realizar el estudio, pudiendo provocar una alteración en los resultados finales. Por esta razón, se encontraron estudios procesados de forma incorrecta, sin posibilidad de reprocesarlos y, por ende, no pudieron ser incluidos en esta investigación.

Para futuras investigaciones, es necesario definir un tamaño y posición de vóxel para minimizar los errores humanos que afectan los resultados de las concentraciones de cada metabolito, sin que ambos parámetros dependan subjetivamente del profesional a cargo de realizar la espectroscopía. Además, lo ideal sería que, para una investigación de esta índole, un mismo tecnólogo o varios que cuenten con un mismo protocolo, sean quienes realicen los estudios y sean auditados con el fin de no contar con espectroscopías que puedan eliminarse por posibles errores.

Además, al no contar con los valores de referencia de las concentraciones de los metabolitos, específicamente de la creatina, no es posible determinar si este metabolito aumenta con la edad, y si este posible cambio tuvo influencia en los resultados de los índices obtenidos. Debido al comportamiento variable observado en los niveles de concentración de este metabolito en ciertos sujetos, se considera pertinente cuestionar si la creatina es el único metabolito que se puede utilizar como referencia.

El Centro Nacional de Imágenes Médicas no ha realizado investigaciones previas respecto al problema en estudio, por lo cual no cuentan con parámetros propios para analizar las espectroscopías. Sumado a esto, se tomó como referencia datos de personas sanas de una investigación ajena a nuestro estudio. Por lo tanto, sería importante desarrollar un estudio de casos y controles que se realicen en el Centro Nacional de Imágenes Médicas, para sentar parámetros locales de metabolitos de personas sanas y con esto, calcular nuevamente índices patológicos para distintas demencias que contribuyan a un reporte más completo de los casos que presenten sospecha por deterioro cognitivo.

De forma extraoficial, se consultó a varios radiólogos sobre el reporte de las

espectroscopías, a lo cual respondieron que muchas veces se realiza un informe cualitativo solo observando el comportamiento de cada metabolito en el espectro, y no se toma en cuenta la información cuantitativa que el mismo brinda. Como recomendación, el Centro Nacional de Imágenes Médicas debe preocuparse por la formación del profesional a cargo de brindar el diagnóstico final, de manera que todo este personal tenga el conocimiento completo para analizar correctamente una espectroscopía y utilicen un método diagnóstico objetivo.

Debido a que metodológicamente se decidió solo estudiar las espectroscopías y no el resto de imágenes, estudios realizados, expediente e historia clínica de los sujetos, pueden existir otros factores, por ejemplo, comorbilidades, que afecten las concentraciones de los metabolitos, y que no sea necesariamente la enfermedad de Alzheimer la que esté afectando estas mismas. Se recomienda realizar una investigación más amplia e integral, que incluya todos estos aspectos y demás estudios complementarios, para eliminar factores que puedan influir en los datos de los índices de metabolitos. Además, incluir el seguimiento a los pacientes para determinar si con el pasar del tiempo se hallan cambios que podrían ser nuevos temas de investigación que aporten información hacia nuevos enfoques en el tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Abellán, M.; Agüera, L.; Aguilar, M.; Alcolea, D.; Almenar, C.; Amer, G.; Caja, C. (2010). Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS. No. 7. Recuperado de http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_compl.pdf
- Ahualli, J. (2010). Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. RAR. Vol. 74, No. 3. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/rar/v74n3/v74n3a04.pdf>
- Alberdi, J.; Castro, C.; González, S.; Louro, A. (2004). Guías Clínicas en Atención Primaria. Demencias tipo Alzheimer. Recuperado de <http://mural.uv.es/pamuan/DOCUMENTOS%20UTILES/Atenci%C3%B3n%20primaria%20GUIA%20DE%20DEMENCIA%20TIPO%20ALZHEIMER.pdf>
- Alegría, P; Fuentes, P; Javet, L; Slachevsky, A. (2007). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía para familiares y cuidadores. Lom Ediciones: Santiago, Chile.
- Álvarez, L.; Álvarez, M.; Álvarez, M.; De la Fe, A.; Padrón, A.; Pedroso, I. (2008). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Revista Mexicana de Neurociencia. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2008/rmn083f.pdf>
- Alzheimer's Disease International (ADI). (2013). La demencia en América: El coste y la prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia. Recuperado de <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/dementia-in-the-americas-SPANISH.pdf>
- Araya, L.; Céspedes, J. (2005). Vejez, dignidad y productividad: Un estudio exploratorio de las condiciones de las y los adultos mayores de Costa Rica. Instituto Nacional de Fomento Cooperativo, INFOCOOP. Recuperado de http://www.infocoop.go.cr/biblioteca/investigaciones/investigaciones/12_vejez_dignidad_y_productividad.pdf
- Arteaga, M.; FACP; Gómez, A.; Martínez, H.; Olivas, S.; Onofre, J. (2002). Espectroscopía por Resonancia Magnética en Enfermedades Neurológicas. Revista Mexicana de Neurociencia. Vol. 3, No. 4, 213-217. Recuperado de <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2014/07/Nm0024-03.pdf>
- Bacaicoa, M.C.; Cabada, T.; Caballero, C.; Echávarri, C.; Solchaga, S. (2009). Actualización radiopatológica en demencias. Resonancia magnética postmortem. Radiología. Vol. 51, No. 2, 127-139. Recuperado de

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13136783&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=119&ty=50&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=119v51n02a13136783pdf001.pdf

- Bandao, L.; Domingues, R. (2004). MR Spectroscopy of the brain. Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Estados Unidos.
- Barrios, F.; Dhyver, C.; Díaz, M.; Ferreyro, R.; Gil, A.; Orellana, I.; Salgado, P.; Rojas, R.; Sánchez, J. (2002). Resonancia magnética anatómica y funcional en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. Anales de Radiología México. Trabajos en Cartel. XXXVI Curso Anual de Radiología SMR. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2002/arm023i.pdf>
- Besga, A. (2008). Neuroimagen estructural y funcional en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Memoria para optar por el grado de doctor. Recuperado de <http://eprints.ucm.es/8196/1/T30565.pdf>
- Camarero, C. (2006). Propiedades magnéticas de los superconductores. Recuperado de <http://www.alumnos.unican.es/ccc66/physic/superconductores.pdf>
- Carrasco, M. (2012). Comprender la Enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Editorial Amat.
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe, CEPAL. (2004). Población, Envejecimiento y Desarrollo. Recuperado de <http://ccp.ucr.ac.cr/creles/pdf/dge-2235-ses30-16.pdf>
- Consejo Nacional de la Persona Adulta Mayor (CONAPAM). (2014). Plan Nacional para la Enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas: Esfuerzos compartidos. 2014-2024. Recuperado de <http://www.conapam.go.cr/mantenimiento/Plan%20Nacional%20Alzheimer.pdf>
- Contreras, O. (2009). Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopía). ArchNeurocién (Mex). Vol .14, No. 1, 58-68. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2009/ane091h.pdf>
- Custodio, N.; García, A.; Martínez, A.; Martinot, C.; Martinot, C. (2002). Espectroscopía por resonancia magnética en enfermedad de Alzheimer: rol del mioinositol. Revista Peruana de Neurología, volumen 8. Recuperado de http://www.cerema.com.pe/admin/special/fotos/1302283874_ALZHEIMER%20ROL%20MIOINOSITOL.pdf
- Del Huerto, N.; Nissen, M.; Parquet, C.; Romano, M. (2007). Enfermedad de Alzheimer. Revista de Posgrado de la Vía. Cátedra de Medicina. No. 175. Recuperado de

- http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista175/3_175.pdf
- Fontán, L. (2012). La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomedicina*. Recuperado de <http://www.um.edu.uy/docs/alzheimer.pdf>
- Fuentes, P. (2003). Enfermedad de Alzheimer: una nota histórica. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. Vol. 41, No. 2. Santiago. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272003041200002&script=sci_arttext
- García, J.; Royo, M. (2012). *Salud pública y epidemiología*. Ediciones Díaz Santos, S.A. Recuperado de https://books.google.co.cr/books?id=YObh_ZDyesgC&pg=PA261&dq=pruebas+diagn%C3%B3sticos&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=pruebas%20diagn%C3%B3sticos&f=false
- Gilkeson, R.; Haaga, J.; Lanzieri, C. (2007). *TC y RM diagnóstico por imagen del cuerpo humano*. Volumen 1. Editorial Elsevier: Barcelona, España.
- González, R. (2013). El extraño caso del Dr. Alzheimer: del olvido a la demencia.
- Granados, A. (2000). Neuroimágenes en la evaluación de las demencias. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Vol. XXIX, No. 2. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v29n2/v29n2a07>
- Gutiérrez, C. (2006). *Introducción a la Metodología Experimental*. Editorial Limusa.
- Hernández, M. (2007). *Epidemiología: diseño y análisis de estudios*. Editorial Médica Panamericana.
- Instituto Nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas (NIBIB). (2013). Imagen por resonancia magnética (IRM). Recuperado de [https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/Imagen%20por%20Resonancia%20Magn%C3%A9tica%20\(IRM\).pdf](https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/Imagen%20por%20Resonancia%20Magn%C3%A9tica%20(IRM).pdf)
- Klein, J.; Ropper, A.; Samuels, M. (2014). *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. Décima edición. China: McGraw-Hill Education.
- Lleó, A.; Rey, A. (2010). *Enfermedad de Alzheimer: Neurología paso a paso*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.
- Majós, C. (2005). *Espectroscopía por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales*. Tesis para optar por el grado de doctor. Recuperado de http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2456/TESIS_CMAJOS_TORRO.pdf?sequence=1
- Majós, C. (2005). *Espectroscopía por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de*

- tumores cerebrales. Revista Radiología. Vol. 47, No. 1, 1-12. Recuperado de http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13070954&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=119&ty=56&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=119v47n01a13070954pdf001.pdf
- Martínez, W. (2002). Estadística Descriptiva con énfasis en Salud Pública. Grupo Editorial la hoguera.
- Masdeu, J. (2004). La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual. Revista de Neurología. Vol. 38, No. 12, 1156-1165. Recuperado de <http://dadun.unav.edu/bitstream/10171/22681/1/Rev%20Neurol%202004.1156.pdf>
- Molinuevo, L; Rami, L; Valls-Pedret, C. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. Revista de Neurología. Recuperado de <http://www.fundalzheimer.com/images/pdf/Diagnostico-precoz-de-la-enfermedad-de-Alzheimer.pdf>
- Montull, C. (2004). Patrón metabólico regional por espectroscopía protónica en el deterioro cognitivo leve. Tesis para optar por el grado de doctor. Recuperado de http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2461/TESI_CMONTULL.pdf?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2013). Costa Rica. Datos Estadísticos. Recuperado de <http://www.who.int/countries/cri/es/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). Demencia. Nota descriptiva N°362. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
- Parajeles, A. (2012). Demencias: Factores de riesgo. Recuperado de <https://ascadacr.files.wordpress.com/2012/10/demencia-factores-riesgo.pdf>
- Pebet, N. (2004). Resonancia Nuclear Magnética. XIII Seminario de Ingeniería Biomédica. Facultades de Medicina e Ingeniería. Universidad de la República Oriental del Uruguay. Recuperado de <http://www.nib.fmed.edu.uy/Pebet.pdf>
- Soporte MiniTab 18. (2019). Interpretar los resultados clave para Gráfica de probabilidad. Recuperado de <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/graphs/how-to/probability-plot/interpret-the-results/key-results/>
- Triola, M. (2004). Probabilidad y estadística. Novena Edición. México: Pearson Educación.
- Triviño, J. (2010). Imágenes por Resonancia Magnética Nuclear pesadas por Campos Locales. Trabajo Especial Licenciatura en Física. Facultad de Matemática Astronomía y Física. Universidad Nacional de Córdoba. Recuperado de

<http://www2.famaf.unc.edu.ar/institucional/biblioteca/trabajos/621/15252.pdf>

Villalpando, J. (2006). Demencias. En D'Hyver e y Gutiérrez-Robledo LM. Geriatria.

México: Editorial El Manual Moderno. Recuperado de

<http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spivsa/antol%202%20anciano/villapando2.pdf>

WorldHealthOrganization, WHO. (2013). Demencia: Una prioridad de Salud Pública.

Washington, D.C. Recuperado de

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf

Comunicación personal:

Álvaro Barahona Navarro: Licenciado en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. Fecha de la entrevista: agosto 2015 – julio 2019.

Anexos



Anexo 1. Hoja de cotejo

N° de ítem	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
1.	Número de paciente:		
2.	Edad (años cumplidos):		
3.	Lugar de residencia (distrito, cantón, provincia):		
4.	Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino	<input type="checkbox"/> Masculino
HALLAZGOS EN LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA			
5.	Nivel de NAA (v.r.: 2,02ppm)	Posición	Concentración
		_____ ppm	_____ mmol/kg
6.	Nivel de Cr (v.r.: 3,03ppm)	Posición	Concentración
		_____ ppm	_____ mmol/kg
7.	Nivel de Co (v.r.:3,20ppm)	Posición	Concentración
		_____ ppm	_____ mmol/kg
8.	Nivel de ml (v.r.:3,56ppm)	Posición	Concentración
		_____ ppm	_____ mmol/kg

v.r.: valor de referencia



Universidad de Costa Rica
Sede Rodrigo Facio
Escuela de Tecnologías en Salud
Espectroscopía por resonancia magnética de pacientes en estudio
por sospecha de demencia por enfermedad de Alzheimer, atendidos en el
Centro Nacional de Imágenes Médicas de la Caja Costarricense de Seguro
Social, durante enero del 2015 a diciembre del 2017.

Observaciones:
