

Non-invasive detection for the characterization of brain metabolism using spectroscopy magnetic resonance

Lizbeth Coronado-Chavarria, Master¹, Edgar Velasquez-Milla, Master¹, Edwin Huarcaya-Gonzales, Master¹, Noemi Zuta-Arriola, Doctor¹, Yesmi Ortega-Rojas, Master¹, Linett Velasquez-Jimenez, Master¹, Fernando Salazar-Espinoza, Graduate¹

¹Universidad Nacional del Callao, Perú, lizabethcoronadochavarria@gmail.com, edgar.velasquezm@gmail.com, ehuarcayag@unac.edu.pe, nzuta@unac.edu.pe, ykortegar@unac.edu.pe, ngomeroo@unac.edu.pe, linett20@hotmail.com, fsalazare@unac.edu.pe

Abstract – Magnetic resonance spectroscopy is the study of metabolites for the characterization of pathologies. These are of medical interest for the diagnosis and evolution of a patient through the analysis of the spectra, due to their importance, the present study has developed an effective methodology. Observing that of the 89 patients we obtain as a result that the MULTIVÓXEL technique is the most frequently used technique with 52.8% and the MONOVÓXEL technique the least frequent with 29.2%. In the tests it can be seen that the ICD-C71.0 classification is predominant with 14 cases. In addition, the highest percentage of N-Acetyl-Aspartate (NAA) is decreased 41.6%, 30.3% of patients have a normal NAA and 57.3% have elevated choline. Which allows us to conclude that the application of the method used was effective to guarantee the reliability of the reception of the sample spectrum.

Keywords—detection, cerebral metabolism, spectroscopy, magnetic resonance.

Digital Object Identifier (DOI):

<http://dx.doi.org/10.18687/LACCEI2022.1.1.438>

ISBN: 978-628-95207-0-5 **ISSN:** 2414-6390

Detección no invasiva para la caracterización del metabolismo cerebral aplicando la espectroscopía de resonancia magnética

Lizbeth Coronado-Chavarria, Master¹, Edgar Velasquez-Milla, Master¹, Edwin Huarcaya-Gonzales, Master¹, Noemi Zuta-Arriola, Doctor¹, Yesmi Ortega-Rojas, Master¹, Linett Velasquez-Jimenez, Master¹, Fernando Salazar-Espinoza, Graduate¹

¹Universidad Nacional del Callao, Perú, lizbethcoronadochavarria@gmail.com, edgar.velasquezm@gmail.com, ehuarcayag@unac.edu.pe, nzutaa@unac.edu.pe, ykortegar@unac.edu.pe, ngomeroo@unac.edu.pe, linett20@hotmail.com, fsalazare@unac.edu.pe

Abstract – La espectroscopia por resonancia magnética es el estudio de los metabolitos para la caracterización de patologías. Estos son de interés médico para el diagnóstico y evolución de un paciente a través del análisis de los espectros, debido a su importancia, el presente estudio ha desarrollado una metodología eficaz. Observando que de los 89 pacientes obtenemos como resultado que la técnica MULTIVÓXEL es la técnica más utilizada con un 52,8% y la técnica MONOVÓXEL la menos frecuente con un 29,2%. En las pruebas se puede observar que la clasificación ICD-C71.0 es predominante con 14 casos. Además, el porcentaje más alto de N-Acetil-Aspartato (NAA) está disminuido 41,6%, el 30,3% de los pacientes tiene un NAA normal y el 57,3% tiene colina elevada. Lo que nos permite concluir que la aplicación del método utilizado fue eficaz para garantizar la confiabilidad de la recepción del espectro de la muestra.

Palabras clave—detección, metabolismo cerebral, espectroscopia, resonancia magnética.

I. INTRODUCCIÓN

El avance en ingeniería y medicina ha permitido escalar la tecnología médica exponencialmente en el campo de la resonancia magnética (ver Fig. 1). En la actualidad la posibilidad de obtener espectros con suficiente sensibilidad y resolución mediante las exploraciones de imagen por resonancia magnética (IRM) junto con la posibilidad que ofrece la espectroscopia de estudiar procesos metabólicos “in vivo” sin interferir en ellos hace de esta técnica una herramienta de trabajo cada vez más utilizada en el campo de la clínica [1].

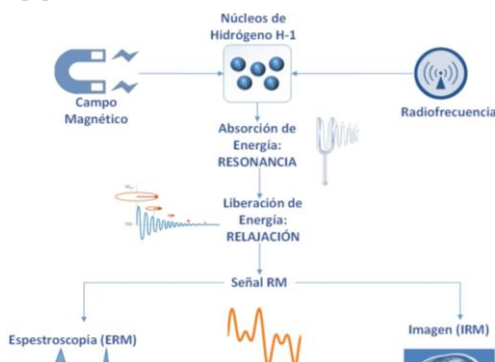


Fig. 1 Clasificación de Tumores Cerebrales por medio de Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (ERM).

La espectroscopía de resonancia magnética es una técnica que se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando son sometidos a un campo magnético (CM) y también de la liberación del exceso energético mediante un proceso de relajación con lo que vuelve a su estado de equilibrio y produce una fuerza electromotriz (f.e.m.) en las bobinas o antenas receptoras del escáner de MR [2]. Estas dos orientaciones fijadas por la mecánica cuántica (Ver Fig. 2) corresponden a un ángulo de 54,7° del vector momento magnético nuclear $\vec{\mu}$ respecto a la dirección del campo magnético \vec{B} y en el mismo sentido (posición "up" o estado paralelo o menos energético) o en sentido contrario (posición "down" o estado antiparalelo o más energético) [3].

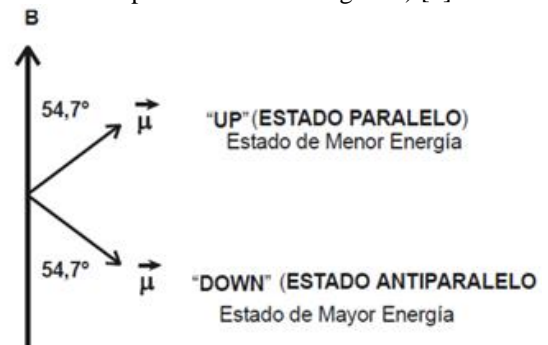


Fig. 2 Ángulos formados por el vector momento magnético y el campo magnético.

La espectroscopia de resonancia magnética se realiza emitiendo un pulso de radiofrecuencia el cual es recepcionado en una antena. Cada átomo devuelve la energía con que ha sido excitado a una frecuencia determinada (frecuencia de precesión o fp) que no depende únicamente del átomo estudiado, sino también del compuesto en que se encuentra. En base a este fenómeno, la ERM H identifica los diferentes compuestos químicos según la frecuencia a que procesan [4], la amplitud de la señal obtenida proporciona información del metabolismo cerebral, lo que caracteriza las lesiones de manera no invasiva a comparación de otros métodos de evaluación como la biopsia

y permiten discernir lesiones no tumorales de las tumorales, evitando biopsias innecesarias en procesos no tumorales. Los picos de metabolitos que se evalúan con más frecuencia incluyen: colina (Cho) a 3.2 ppm, creatina (Cr) a 3.0 ppm y N acetil aspartato (NAA) a 2.0 ppm. Otros picos evaluados incluyen: mioninositol (mI), glutamato-glutamina (Glx), lactato (Lac) y lípidos como se puede ver en la tabla 1 [5].

TABLA 1

METABOLITOS Y LOS EFECTOS DE SUS DESEQUILIBRIOS		
Metabolitos en diferentes enfermedades		
Metabolitos	Aumentados	Disminuidos
NAA	Canavan	Hipoxia, Isquemia, Epilepsia, Tumor, Ictus y Hemorragia.
Creatina	Traumatismo	Hipoxia, Tumor, Ictus
Colina	Trauma, Alzheimer	Tumor, Hipoxia, Demencia e Ictus.
Lactato	Hipoxia, Anoxia	Desconocido, necrosis.

El espectro que se obtiene en la ERM consta de una serie de picos relativamente estrechos, cuya área es proporcional al número de núcleos detectados en el tejido. En la nitidez de cada pico del espectro influyen varios factores entre los cuales tenemos la homogeneidad del campo magnético externo; ausencia de la homogeneidad del campo magnético dentro de la muestra y el tiempo de relajación transversal T2, posición del VOXEL (ver Fig. 3) entre otros factores [6].

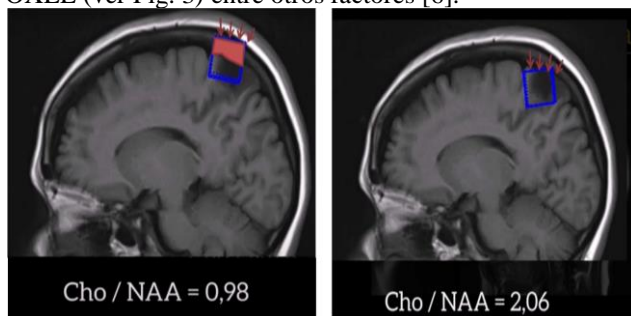


Fig. 3 Posición del voxel y la alteración de los valores monitoreados. [7]

Por esta razón en este estudio ha desarrollado una metodología efectiva que garantiza la confiabilidad de la recepción del espectro de la muestra por medio de la recopilación de información de los estudios o trabajos de investigación publicadas en artículos, revistas especializadas y el análisis a una muestra de 89 personas de ambos sexos, con edades comprendidas entre 12-99 años y diagnosticados con distintos problemas cerebrales y 5 casos de personas sin patología cerebral.

II. PROCEDIMIENTO

La espectroscopia de resonancia magnética hay varias etapas en las que existe diferentes procedimientos para procesar la señal antes de que se pueda obtener la información deseada se muestra en la fig. 4 un esquema general de estas etapas.

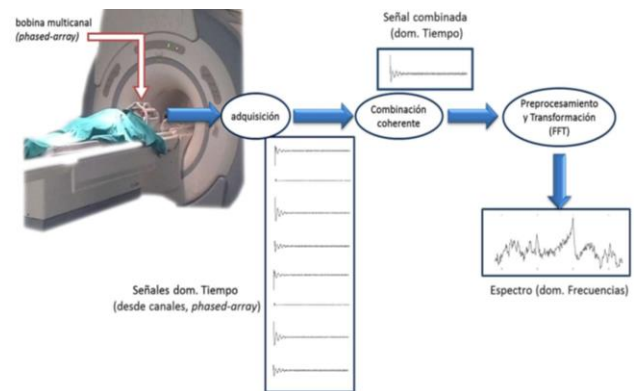


Fig. 4 Etapas en la espectroscopia de resonancia magnetica.

En este estudio las técnicas para la recolección de datos fueron cualitativas y cuantitativas y fueron extraídas a través de los siguientes instrumentos:

1. *Instrumento para la medición de espectros de metabolitos.* Para la medición de los espectros se utilizó dos equipos de resonancia magnética:

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

2. *PACS (Picture Archiving and communication system)* Para la medición de los espectros se utilizó dos equipos de resonancia magnética:

Este Sistema permite almacenar las imágenes biomédicas de manera digital en los centros hospitalarios y clínicas, el cual permitió obtener información de la muestra en estudio.

El estudio de ERM incluye secuencia de espectroscopia monovoxel con tiempo de eco (TE) corto, secuencia de espectroscopia monovoxel con TE intermedio y secuencia de espectroscopia multivoxel (2DSI). Sus parámetros se especifican a continuación:

- Secuencia de espectroscopia univoxel con TE corto.
TE (ms): 30-35; Tiempo de Repetición (ms):1500; espesor (mm):20.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 1 x 1; NEX:8.00.
- Secuencia de espectroscopia univoxel con TE intermedio.
TE (ms): 135; Tiempo de Repetición (ms):1500; espesor (mm):20.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 1 x 1; NEX: 8.00 [5].
- Secuencia de espectroscopia multivoxel (2DSI) PRESS (Point Resolved Spectroscopy).
TE (ms): 144; Tiempo de Repetición (ms):1000; espesor (mm):10.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 18 x 18; NEX: 1.00 [8].

Según las técnicas e instrumentos de recolección de datos, mostramos a continuación el procedimiento del mismo,

siguiendo una secuencia de pasos para la adquisición de un espectro (Ver Fig. 5).

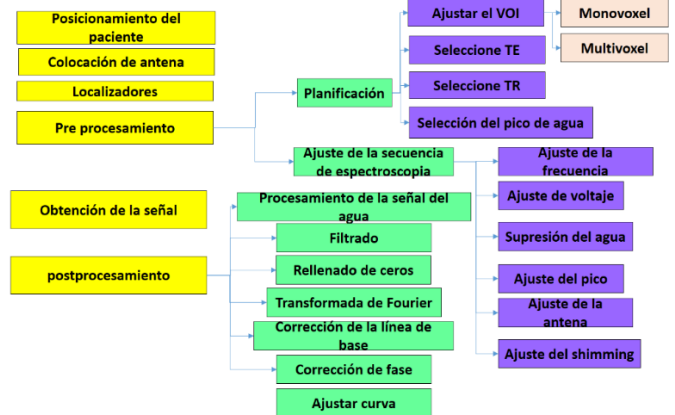


Fig. 5 Procedimiento para la adquisición de un espectro.

A. Posicionamiento del paciente

Se posiciona al paciente en la mesa de examen del resonador boca arriba esta posición es conocida como decúbito dorsal o supino, según se muestra en la Fig. 6.

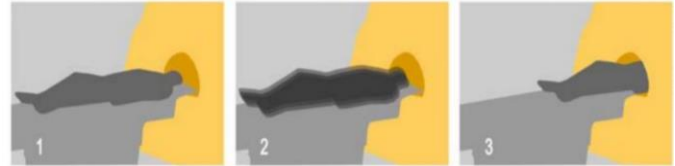


Fig. 6 Posicionamiento decúbito dorsal.

El paciente estará apoyado sobre su espalda, con sus piernas extendidas y sus brazos alineados a lo largo del cuerpo, posición necesaria para evitar bucles de corriente eléctrica que podrían producirle quemaduras, es una medida de seguridad al trabajar con campos magnéticos, se inmoviliza la cabeza colocando cuñas o almohadillas, colocamos auriculares para atenuar el sonido que se produce durante la realización del estudio, según la Fig. 7.

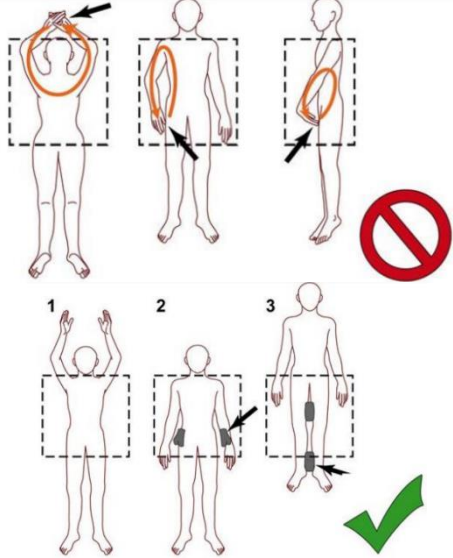


Fig. 7 Posiciones incorrectas y correctas del paciente.

B. Colocación de la antena

Se habilita la antena de cuadratura para cerebro, utilizada para enviar y recibir las señales de RF luego se realiza los siguientes pasos para la colocación de la antena sobre la cabeza del paciente (ver Fig. 8).

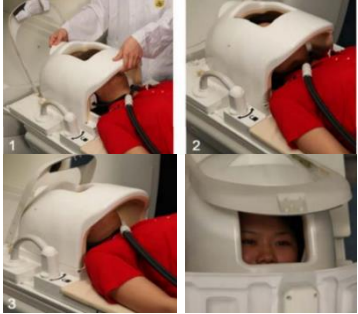


Fig. 8 Colocación de la antena.

En la Fig. 9 se muestra la ubicación final del paciente dentro del resonador magnético.



Fig. 9 Paciente dentro del resonador.

C. Localizadores

Son imágenes morfológicas previas a la adquisición del espectro, sobre el cual se planificará los VOI (volumen de interés). En la Fig. 10, se muestran las imágenes de resonancia en el localizador.

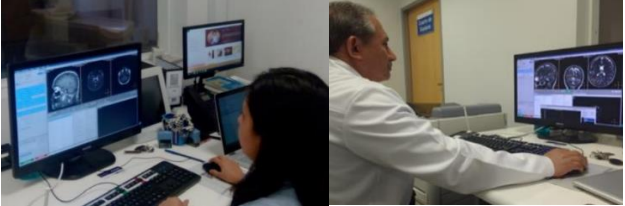


Fig. 10 imágenes de resonancia del localizador.

D. Preprocesamiento

1) Planificación

1.1) Ubicación del VOI: Tiene dos opciones: Monovóxel y Multivóxel

1.1.1) Monovóxel

Se utilizan las imágenes morfológicas obtenidas en el paso “Localizadores” para identificar el área que se desea estudiar y posicionar en ella el vóxel. La elección del lugar de la lesión es muy importante porque de ello depende la obtención de un espectro sin contaminación (Ver Fig. 11), es decir el vóxel debe ser colocado lejos de elementos como sangre, productos hemáticos, aire, líquido cerebrospinal, grasa, áreas necróticas, metal y calcificaciones porque crean campos no homogéneos que impiden obtener espectros de calidad diagnóstica.

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

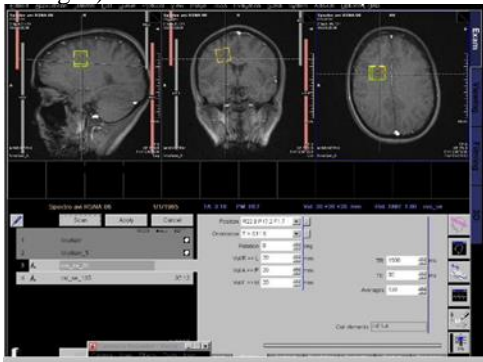


Fig. 11 Posicionamiento del monovoxel.

1.1.1) Multivóxel

Para la planificación del VOI con el multivóxel también es necesario los localizadores (Ver Fig. 12). La técnica multivoxel utiliza un gradiente de codificación de fases en dos o tres direcciones y ofrecen la posibilidad de examinar mayores volúmenes de tejido subdividiendo lo en pequeños voxels [9].

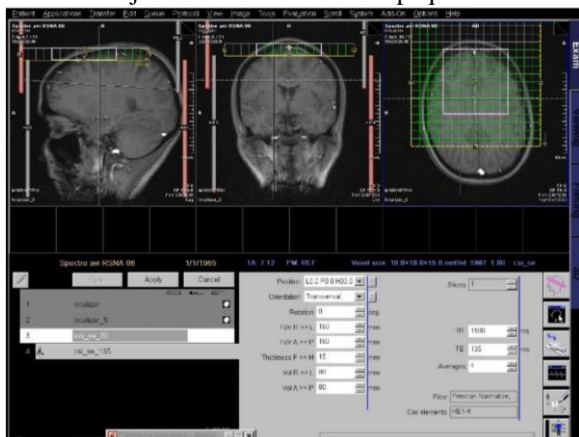


Fig. 12 Posicionamiento del multivoxel.

1.2) Selección del tiempo de eco (TE)

Todas las sustancias presentes en el vóxel decaen con tiempos de relajación distintos y esto se refleja en el espectro. Tiempos de eco cortos (30 a 60 ms) son requeridos cuando se requiere detectar metabolitos con tiempos de relajación cortos, como la glutamina, el glutamato, el mioinositol y algunos aminoácidos. Estudios con un tiempo de eco largo (135 a 270 ms) son suficientes para la detección de los principales metabolitos como el N-acetil aspartato, la colina, la creatina, los lípidos y lactatos [10].

1.3) Selección del tiempo de repetición (TR)

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

1.4) Selección del pico de agua

La selección de este parámetro dependerá de la intensidad del campo magnético y de sus gradientes para definir la frecuencia de resonancia del hidrogeno (H), tal como se muestra en la Fig.13

Núcleo	Spin	Frecuencia de resonancia (MHz)			Abundancia Natural (%)	Sensibilidad absoluta
¹ H	1/2	1.5 T	2.0 T	4.7 T	99.98	1.00000
		63.83	85.10	200.00		

Fig. 13 Selección del pico de agua.

2) Ajustes de la secuencia de espectroscopía

2.1) Ajuste de la frecuencia

Es la determinación de la frecuencia de la resonancia del hidrógeno [15].

2.2) Ajuste del voltaje

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

2.3) Supresión del agua

La supresión del agua se lleva a cabo, ya sea con la técnica desplazamiento químico selectivo (CHESS – “Chemical-shift selective”) que es la más común, o bien con la técnica de inversión recuperación (IR). Estas técnicas de supresión se utilizan mediante un modo de adquisición de eco estimulado (STEAM – “Stimulated Echo Adquisition Mode”) o bien mediante una espectroscopía de resolución puntual (PRESS – “Point Resolved Spectroscopy”) [9]. El ancho de banda de supresión de agua depende de la magnitud del campo magnético, para resonadores de 1.5 T el ancho de banda recomendado es de 35 Hz, aunque pueden seleccionarse valores mayores para vóxels de gran tamaño.

2.4) Ajuste del pico

Los ajustes del pico se harán de acuerdo a la gráfica del dominio de la frecuencia según la Fig. 14.

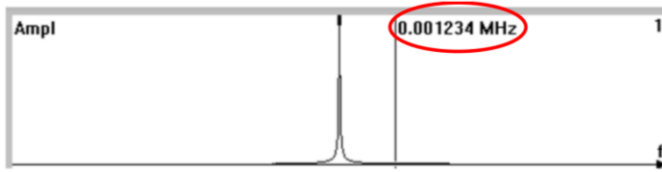


Fig. 14 Ajuste de pico.

2.5) Ajuste de la antena

Las antenas de radiofrecuencia tienen dos funciones importantes: excitar los espines de las partículas del núcleo atómico y detectar la precesión nuclear que resulta de ello [11]. Por tales motivos el ajuste del canal de recepción es necesario para seleccionar las señales de las bobinas locales, se selecciona el nombre de la bobina y el conector, después de realizar los pasos anteriores, se puede comenzar a realizar la medición.

2.6) Ajuste de la homogeneidad o "shimming"

Ajuste de las bobinas de homogeneidad a temperatura ambiente. Se llaman giratorios (Zn) a todas aquellas que están en el mismo eje del campo magnético del imán (Z0), X e Y son todas las demás bobinas no giratorias que son perpendiculares al eje del imán [12].

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

E. Obtención de la señal

El aparato de resonancia envía una serie de pulsos que excitan selectivamente los H del área de interés seleccionada, y recibe la señal enviada por los mismos al relajarse, por medio de una antena receptora que captura la señal, con ello, se obtiene una gráfica que nos muestra la evolución de la señal (corriente eléctrica) respecto al tiempo, denominada FID (Free Induction Decay) como podemos ver en la figura 15 [13].

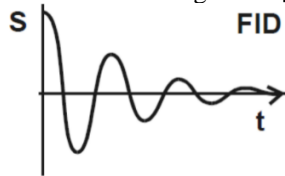


Fig. 15 Señal FID.

F. El Postprocesamiento

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

1) Planificación

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

2) Filtrado

El filtrado es necesario para eliminar ruido del espectro tratando de mantener la resolución y sensibilidad de la señal, como se representa en la Fig. 16.

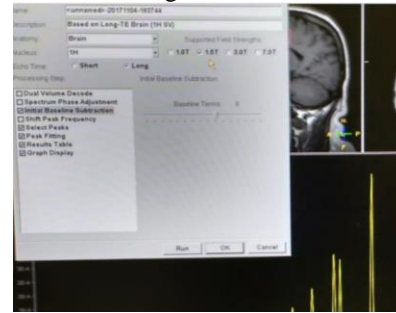


Fig. 16 Filtrado de las señales.

3) Rellenado de Ceros

Esta etapa acondiciona a la señal para poder realizar la Transformada de Fourier. Está determinado por un valor denominado "Tamaño de Transformada", que representa el número de puntos que se transformarán mediante Fourier. Este número debe ser una potencia de 2 y generalmente es predeterminado por el fabricante. Si la cantidad de datos registrada durante la etapa de adquisición es superior al valor fijado se descartarán los datos excedentes, y en caso contrario, si se adquirió un valor de datos insuficientes o el valor no es potencia de 2, los puntos faltantes en la transformación se rellenan con ceros [3].

4) Transformada de Fourier

La transformada de fourier descompone la FID en todas las componentes frecuenciales diferentes que la conforman representándolas en el dominio de la frecuencia se mide en el tiempo [14]. En la Fig. 16 se muestra la señal en el dominio del tiempo, antes de aplicar la transformada de Fourier y en la Fig.17 se muestra la señal en el plano de la frecuencia.

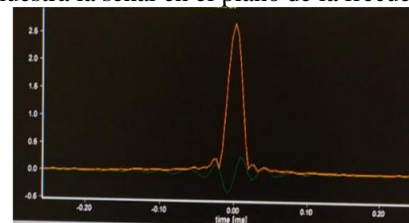


Fig. 16 Señal en el dominio del tiempo.

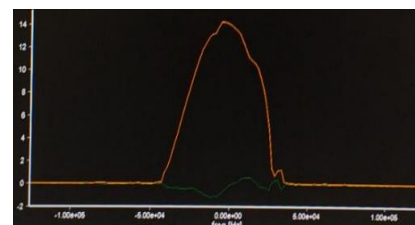


Fig. 17 Señal en el dominio de la frecuencia.

5) Corrección de la Línea de Base

Los espectros pueden presentar una distorsión de la línea de base debido a una supresión incompleta de la señal del agua.

Durante el postprocesamiento, la señal macromolecular puede estimarse utilizando una función spline o polinomial, que se puede sustraer de la curva espectral original para mejorar la línea de base, dando lugar a una línea más horizontal [15]. En la Fig.18 se presenta el proceso de corrección de la línea base, la leyenda describe los componentes y estado de la señal.

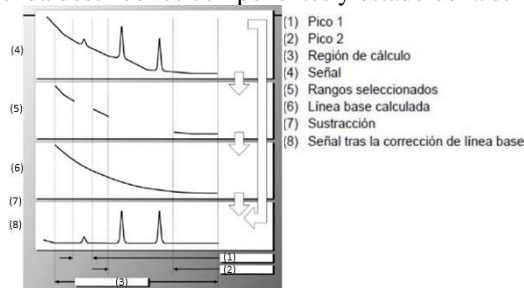


Fig. 18 Proceso de corrección de la línea base.

7) Corrección de Fase

Puede producirse un desfase en la señal, en ese caso es necesario realizar una corrección de fase del espectro. Este cambio de fase puede deberse a características técnicas, distorsiones causadas por el sistema de recepción y otras anomalías en la detección de la fase. Se realiza una corrección de fase sobre la curva obtenida, para tener una mejor idea gráfica de la altura de picos, anchos de picos, etc. al normalizar las curvas en la línea de base. El área que se obtiene fácilmente por integración numérica de cada pico da una estimación de la concentración de la sustancia [16]. En la Fig.19 se muestra el espectro sin la corrección de fase, y en la Fig. 20, se presenta el espectro con fase corregida.

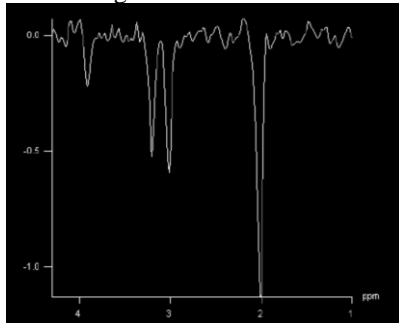


Fig. 19 Espectro sin la corrección de fase.

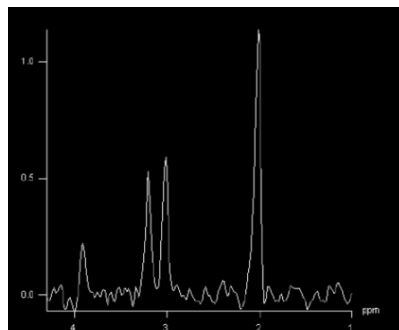


Fig. 20 Espectro con la corrección de fase.

7) Ajuste de Curva

Los espectros a menudo contienen un gran número de picos dificultando la asignación de los metabolitos a los picos individuales, se seleccionan inicialmente todos los picos importantes y se realizan estimaciones gruesas de la frecuencia de resonancia, ancho de línea e intensidad de pico, ya sea por el profesional especialista en ese campo o por un algoritmo automatizado. Posteriormente, un ajuste se realiza utilizando un algoritmo de optimización de mínimos cuadrados, que iterativamente ajusta todos los picos a una función de modelo de forma lineal, de modo que el espectro ajustado se asemeje al espectro experimental lo más cerca posible [15].

Al finalizar el cálculo del ajuste de curva, el espectro teórico se visualiza con una curva roja y la información de los picos seleccionados se visualiza con texto amarillo (RM de marca siemens) y de color amarillo el espectro teórico (Ver Fig. 21).

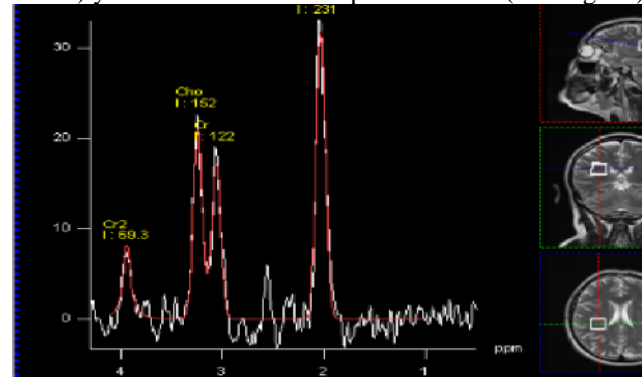


Fig. 21 Ajuste de la curva.

III. RESULTADOS

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa Excel y SPSS. A continuación, se presenta tablas y gráficos, de acuerdo al sexo, patología, frecuencia del metabolito de los 89 pacientes.

En la fig. 22, se reporta el sexo de los pacientes de la muestra analizada. Observándose que el mayor porcentaje de pacientes son de sexo femenino (52,8%) y el resto 47,2% son hombres.

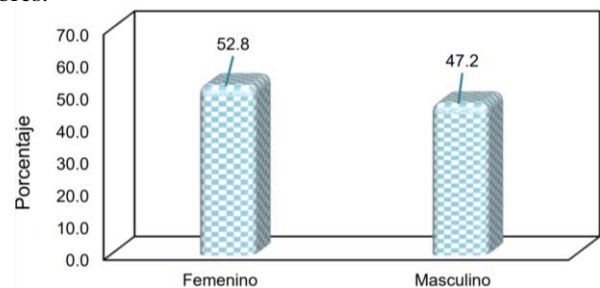


Fig. 22 Porcentaje del sexo de la muestra analizada

En la fig. 23, se reportan resultados de la edad de los pacientes de la muestra estudiada. Se observa que los pacientes mayormente están en el grupo de edad de 60 a más años (43,8%), seguido del 41,6% de pacientes que están en el grupo de 30 a 59 años.

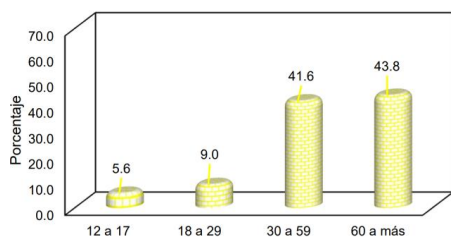


Fig. 23 Casos según grupo etario

En la fig. 24 se muestra los casos de los 89 pacientes según el CIE (código Internacional de Enfermedades) [17], la cual nos permite observar que la clasificación CIE-C71.0 (Neoplasias malignas del telencéfalo, excepto lóbulos y ventrículos) es predominante con 14 casos.

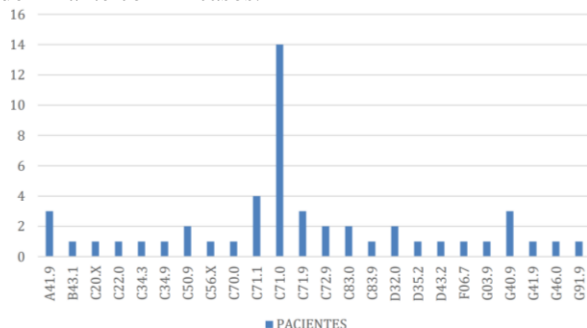


Fig. 24 Frecuencia de los Casos según CIE.

En la fig. 25, donde el 73,0% de los pacientes presenta sus muestras no contaminadas, un 15,7% tiene muestras contaminadas, asimismo hay un 11,2% de muestras están sin firma espectral.

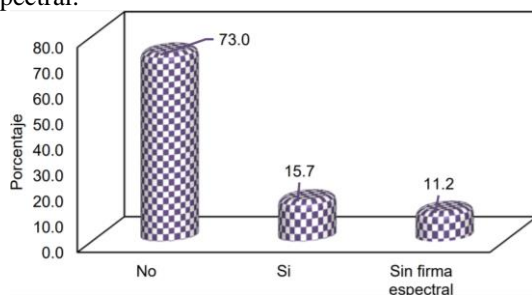


Fig. 25 Casos según muestra contaminada.

En la fig. 26, se reportan resultados de los tipos de técnicas, observándose que la técnica MULTIVÓXEL es la más frecuente (52,8%), seguido de la técnica MONOVÓXEL (29,2%).

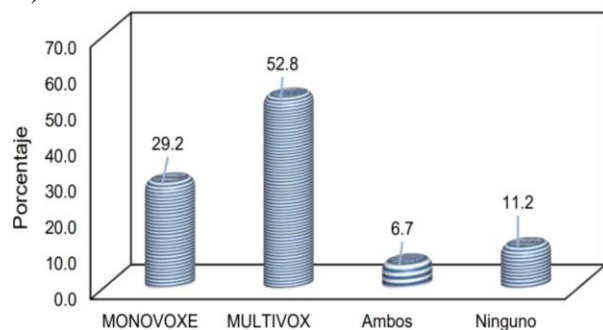


Fig. 26 Casos según tipos de técnicas utilizadas.

En la tabla 2, se reportan resultados del NAA y de colina de los casos, El mayor porcentaje de NAA se presenta disminuido (41,6%) seguido del 30,3% de pacientes con un NAA normal, en el caso de la colina un 57,3% lo presentan elevado.

TABLA 2

CASOS SEGÚN MATEBOLITA NAA

	NAA		Colina	
	n	%	n	%
Disminuido	37	41,6	4	4,5
Elevado	1	1,1	51	57,3
Imposible cuantificar	14	15,7	14	15,7
Normal	27	30,3	10	11,2
Sin firma espectral	10	11,2	10	11,2
Total	89		89	

IV. CONCLUSIONES

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

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

REFERENCIAS

- [1] D. Montalvo Obregon, «Hallazgos de la espectroscopía por resonancia magnética para la evaluación de lesiones cerebrales. Centro de resonancia magnética, 2017.» Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 2018.
- [2] J. E. González Soria, «Estudio de los cambios metabólicos en la corteza cerebral de personas con ceguera total y la relación de estos con la neuroplasticidad.» Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, 2020.
- [3] L. E. Coronado Chavarria y E. G. Velásquez Milla, «Método de detección no invasiva del metabolismo cerebral por espectroscopía de resonancia magnética.» Universidad Nacional del Callao, Callao, 2021.
- [4] D. C. Majós Torró, «Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales.» Universidad de Barcelona, Barcelona, 2002.
- [5] Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, «Guía de Procedimientos de Resonancia Magnética.» Ministerio de Salud del Perú, Lima, 2021.
- [6] J. Onofre Castillo, H. R. Martinez y O. Londoño Toro, «La espectroscopia por resonancia magnética en el cerebro humano.» Rev. Mex Neuroci, Ciudad de México, 2002.
- [7] Radiología, Dirección, *Espectroscopia por Resonancia Magnética..* [Película]. Cali: Youtube, 2020.
- [8] M. C. Hernández Rodríguez, M. G. Domínguez, J. A. Juanes Mendez, I. M. Garcia, C. Santos Montón y J. Marín Balbín, «Espectroscopia. Aplicaciones En Rm Cerebral.» Sociedad Española de Radiología Médica, Madrid.

- [9] R. Gonzáles Redondo, «Caracterización bioquímica de las áreas cerebrales hipometabólicas y atroficas en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Parkinson,» Universidad de Navarra, Pamplona, 2013.
- [10] N. Barbosa Parada, «Evaluación de la relación señal a ruido y la resolución de espectros de resonancia magnética in vivo de vólex único generados con la secuencia press,» Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2012.
- [11] A. O. Rodríguez, R. Rojas, P. Salgado, J. Sánchez Cortázar y F. A. Barrios, «La resonancia magnética,» La física en medicina, Ciudad de México, 2002.
- [12] Universidad de Salamanca, «Experimentos 1d y 2d,» Universidad de Salamanca, Salamanca, 2008.
- [13] V. Rovira Lillo, «Perfiles metabólicos in vivo y ex vivo: apoyo al diagnostico y manejo clínico de gliomas,» Universidad de Valencia, Valencia, 2017.
- [14] M. Acosta Gonzáles, «Mejora de los modelos preclínicos de tumores cerebrales. Aplicación a la caracterización ex vivo e in vivo de agentes de contraste nanoparticulados para imagen de resonancia magnética,» Universidad Autonoma de Barcelona, Barcelona, 2013.
- [15] V. S. Sottile y D. E. Zanchi, «Clasificación de Tumores Cerebrales por medio de Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (ERM),» Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba,, 2017.
- [16] L. NESTERCZUK, «Espectroscopía por resonancia magnética nuclear,» Universidad Nacional de San Martín, Tarapoto, 2007.
- [17] Organización Panamericana de la Salud, «Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud,» World Health Organization, Washington, 2018.