

UNIVERSIDAD DE  
GUANAJUATO



División de Ciencias e Ingenierías  
Campus León

# Comparación de las Características de Diferentes Agentes de Contraste Naturales para Imágenes de Resonancia Magnética

PRESENTA

**Alina Villanueva Martínez**

Para obtener el título de  
Licenciada en Física

Director  
Dr. Modesto Antonio Sosa Aquino

Mayo, 2022



# Agradecimientos

Agradezco al Dr. Modesto Antonio Sosa Aquino por su ayuda, paciencia y por su guía para el desarrollo y buen término de esta tesis, estoy profundamente agradecida. El tiempo dedicado a este trabajo, que a pesar de vivir en tiempos de pandemia se logró concluir.

A mis sinodales Dr. Teodoro Córdova Fraga, Dr. José de Jesús Bernal Alvarado, Dr. Carlos Villaseñor Mora y el Dr. José Alfredo Soto Álvarez por su apoyo y consejos hacía este trabajo, les agradezco por su tiempo y dedicación.

Agradezco a la División de Ciencias e Ingenierías por el programa educativo brindado, a mis profesores por la formación que me dieron durante mi carrera y cada enseñanza, no sólo académica sino en la vida.

A mi familia la cual me han mostrado un apoyo incondicional cada día de mi vida, el cual sin ellos no podría estar en donde me encuentro ahora. Este trabajo es dedicado para mi madre Angeles, que siempre ha mostrado tener una fe y apoyo incondicional hacia mí, creyendo siempre en mí y motivándome a siempre ser mejor, ayudándome a superarme día a día. A mi padre Federico que me ha mostrado un apoyo incondicional el cual siempre me ha impulsado a seguir adelante, gracias por permitirme terminar esta

carrera, gracias por creer en mí. A mi hermana Angel, quien siempre me ha hecho pensar en lo valiosa que soy y dándome los mejores consejos, finalmente a mi sobrinita Sofi, dedicado con mucho cariño hacia ella y mi hermano Fede quien siempre me ha ayudado en que hay que pensar en grande, nunca detenerme y siempre seguir avazando, enseñarme que toda meta es alcanzable con trabajo duro, te agradezco por escucharme en mis momentos difíciles, siempre has estado ahí.

A mis amigos de la DCI los cuales agradezco es una lista larga, sin embargo quiero especialente mencionar a Andrea, Chuy, Fabián, Carlos y Chavita por cual su apoyo durante mi carrera ha sido esencial, siempre tuvieron el tiempo y paciencia para mí, los cuales les estoy profundamente agradecida. Gracias a todas aquellas personas que formaron parte de esta travesía que de alguna forma u otra fueron parte de ella.

Con mucho cariño, Alina.

# Resumen

La Resonancia Magnética Nuclear ha mostrado ser uno de los estudios más valiosos en la imagenología, presentando grandes ventajas a diferencia de otros estudios que utilizan radiación ionizante. Las IRM (Imágenes por Resonancia Magnética) pueden ser manipuladas de modo que se pueda mejorar la calidad de las imágenes. Una manera de mejorar las imágenes no sólo en IRM sino en otras técnicas de imagen es el uso de agentes de contrastes artificiales y naturales.

Este trabajo se enfoca en la comparación de diversos agentes de contraste orales naturales para usarse en estudios del tracto gastrointestinal (GI) y colangiopancreatografías por RM (MRCP) reportados en la literatura. Se realizan las comparaciones de diversos estudios llevados a cabo in vitro (el uso de fantasmas) e in vivo (en pacientes voluntarios) en pulpas y jugos de distintos frutos, además de la comparación de diferentes infusiones. Los estudios muestran que dos importantes factores a considerar son la susceptibilidad magnética y el contenido de metales como el manganeso, hierro y cobre.

***Palabras clave:*** Resonancia Magnética Nuclear, Imágenes por Resonancia Magnética Nuclear, Agentes de contraste Orales Naturales, susceptibilidad magnética y contenido en metales.

# Índice general

Agradecimientos . . . . .	I
Resumen . . . . .	III
<b>Lista de Figuras</b>	<b>VI</b>
<b>Lista de Tablas</b>	<b>IX</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivo general . . . . .	4
1.2. Objetivos específicos . . . . .	4
<b>2. Fundamentos Físicos y Matemáticos de la RMN</b>	<b>5</b>
2.1. Momento magnético en presencia de un campo magnético . . . . .	9
2.2. Marcos de referencia para el espín . . . . .	10
2.3. Energía por medio de un pulso de RF . . . . .	13
2.4. Tiempos de relajación . . . . .	16

<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>V</b>
2.5. Tipos de secuencias en Resonancia Magnética Nuclear . . . . .	17
<b>3. Agentes de Contraste</b>	<b>22</b>
3.1. Densidades radiológicas . . . . .	23
3.2. Intensidad de la señal en RMN . . . . .	25
3.3. Tipos de agentes de contraste . . . . .	28
3.4. Agentes de contraste utilizados en Imágenes por RMN . . . . .	34
3.5. Reacciones adversas en agentes de contraste. . . . .	38
<b>4. Comparación de Agentes de Contraste Naturales para IRM</b>	<b>43</b>
4.1. Adquisición de imágenes en muestras de agentes de contraste orales naturales .	44
4.1.1. Adquisición de imágenes in vitro con agentes de contraste orales naturales	44
4.1.2. Adquisición de imágenes in vivo con agentes de contraste orales naturales	52
<b>5. Discusiones y Conclusiones</b>	<b>62</b>
5.1. Discusión . . . . .	62
5.2. Conclusión . . . . .	66
<b>Bibliografía</b>	<b>68</b>

# Lista de Figuras

2.1. Alineación aleatoria de los espines en ausencia de un campo magnético externo.	6
2.2. Orientaciones del momento angular . . . . .	7
2.3. El protón en presencia de un campo magnético externo . . . . .	9
2.4. Movimiento de precesión en un protón . . . . .	10
2.5. Marco de referencia fijo de un protón . . . . .	11
2.6. El desfase de espines . . . . .	12
2.7. Decaimiento por inducción libre . . . . .	14
2.8. Pérdida de magnetización transversal . . . . .	15
2.9. Aumento de la magnetización longitudinal . . . . .	16
2.10. Secuencia de Eco Espín . . . . .	18
2.11. Secuencia de inversión recuperación . . . . .	19
3.1. Radiografía Ortopédica Pediátrica de Pies con Apoyo . . . . .	23
3.2. Densidades radiológicas . . . . .	24

3.3. Esquema de densidades radiológicas básicas . . . . .	24
3.4. Corte transversal del cerebro ponderado en $T_1$ . . . . .	26
3.5. Corte transversal del cerebro ponderado en $T_2$ . . . . .	27
3.6. Corte transversal del cerebro en base a la medición de la densidad de protones .	27
3.7. Clasificación general de los agentes de contraste . . . . .	30
3.8. Estructura fisicoquímica y estructura molecular de los agentes de contraste . . .	31
3.9. Efectos secundarios en agentes de contraste . . . . .	41
4.1. Contenido de iones metálicos en distintos frutos . . . . .	45
4.2. Adquisición de imágenes ponderadas en $T_1$ para diferentes frutos . . . . .	46
4.3. Adquisición de imágenes ponderadas en $T_2$ para diferentes frutos . . . . .	46
4.4. Imágenes ponderadas en $T_1$ en comparación con diferentes compuestos . . . . .	47
4.5. Comparación de imágenes in vitro del níspero con Gd-GDTA ponderadas en $T_1$ y $T_2$ . . . . .	48
4.6. Diversos jugos sometidos como agentes de contraste ponderados en $T_2$ . . . . .	49
4.7. Comparación de diversos frutos con agentes de contrastes artificiales ponderados en $T_1$ y $T_2$ . . . . .	50
4.8. Tiempos de relajación $T_1/T_2$ . . . . .	51
4.9. Imágenes ponderadas en $T_2$ en diferentes infusiones de té. . . . .	52
4.10. Imágenes ponderadas en $T_1$ para el arándano . . . . .	53
4.11. Imágenes ponderadas en $T_1$ para el jugo de arándano en distintos pacientes . .	54

4.12. Adquisición de imágenes ponderadas en $T_1$ y $T_2$ para el jugo de arándano con supresión de grasa. . . . .	54
4.13. Adquisición de imágenes in vivo ponderadas en $T_1$ para zarzamora . . . . .	55
4.14. Adquisición de imágenes in vivo ponderadas en $T_2$ para zarzamora . . . . .	56
4.15. Imágenes ponderadas en $T_1$ y $T_2$ para Açai . . . . .	56
4.16. Imágenes ponderadas en $T_1$ y $T_2$ para Achras Sapota . . . . .	57
4.17. Imágenes de colangiopancreatografía por CPRM utilizando como agente de contraste jugo de piña. . . . .	58
4.18. Puntuaciones medias del efecto de contraste en imágenes al ingerir jugo de piña	59
4.19. Comparación de la intensidad de la señal del tracto gastrointestinal en imágenes de MRCP . . . . .	60
4.20. Adquisición de imágenes por MRCP en 2D T2W HASTE . . . . .	60
4.21. La comparación antes y después de la administración de té de jazmín de imágenes de MRCP . . . . .	61

# Lista de Tablas

2.1. Constantes de relajación en $T_1$ y $T_2$ en los principales órganos del cuerpo . . . . .	17
3.1. Tipo de contraste en TE y TR . . . . .	28
3.2. Osmolaridad . . . . .	30
3.3. Tipos de medios de contraste . . . . .	30
3.4. Tipos de agentes de contraste y su principal vía de administración . . . . .	33
4.1. Susceptibilidad magnética de distintos frutos candidatos a agentes de contraste orales . . . . .	44
4.2. Contenido de metales en <i>Achras Sapota</i> . . . . .	48
4.3. Imágenes ponderadas en $T_2$ para diferentes infusiones de té . . . . .	52
5.1. Comparación de SI en diversos frutos . . . . .	63
5.2. Tipo de contraste observado en diversos frutos . . . . .	65
5.3. Comparación de diferentes infusiones ponderadas en $T_2$ . . . . .	66

# Capítulo 1

## Introducción

La detección de enfermedades puede estar comprometida debido a los diagnósticos en la medicina, por lo cual dichos diagnósticos deben tener la precisión necesaria para poder contribuir a un tratamiento adecuado al paciente. En la mayoría de los casos es vital detectar estas enfermedades a tiempo para poder prevenir que éstas avancen y contribuir a un mejor diagnóstico para el paciente.

Existen diversas técnicas hoy en día en el ámbito médico para la detección y diagnóstico de enfermedades, entre las más comunes tenemos: Radiografía, Tomografía computarizada (TC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), entre otras. El presente trabajo se enfocará en RMN, siendo una de las técnicas estándar en la rama de la medicina. Esta técnica debido a su alta tecnología y avances en el área de la imagenología ha podido llegar a ser una técnica altamente eficiente.

Por medio del uso de diferentes técnicas y secuencias de imagen, podemos obtener una imagen específica y precisa del cuerpo humano. La RMN se ha puesto en la mira de la medicina debido a que dicha técnica no utiliza radiación ionizante, lo cual es excelente opción para mujeres embarazadas e infantes [1]. Los efectos secundarios que hasta hoy en día se han presentado al utilizar dicha técnica han sido mínimos o incluso nulos, dependiendo el paciente a tratar.

Como en toda técnica de imagenología, siempre puede emplearse procedimientos para mejorar la imagen, por eso es que surge la necesidad de crear sustancias capaces de mejorar una imagen anatómica al momento de realizarse un estudio, con el propósito de conseguir una mejor precisión en el diagnóstico. A dichas sustancias se les llamó agentes de contraste, los cuales comenzaron en técnicas de Rayos X, siendo una de las técnicas más antiguas; el uso de agentes de contraste comienza casi a la par del descubrimiento de los rayos X, alrededor de 1895, usando por primera vez "Yeso de París o Pasta de Teichman" utilizados en cadáveres. En 1910 se comienza a usar el bario para estudios gastrointestinales y en 1927, se realiza la primera angiografía carotídea con dióxido de torio. Para 1929 Moses Swick empieza a utilizar el yodo con fines diagnósticos [2]

Los agentes de contraste se comenzaron a aplicar de manera intravenosa, sobre todo en rayos X y TC, siendo una de las técnicas más populares en el área médica. Estos agentes han causado gran impacto, empleándose en la mayoría de las técnicas en imagenología.

En la actualidad podemos encontrar una gran variedad de agentes de contraste los cuales podemos clasificar como positivos, neutros y negativos. Los positivos también llamados radiopacos, se reflejan en la imagen en color blanco, dividiéndose en hidrosolubles y no hidrosolubles. Entre estos agentes de contraste podemos encontrar el bario, el yodo y el gadolinio. Por su parte, los agentes de contraste neutros son utilizados para distender y rellenar el tubo digestivo. Los principales son: Agua, metilcelulosa, polietilenglicol y manitol. Por último, tenemos los agentes de contraste negativos, los cuales debido a que absorben muy poca radiación, presentan un reflejo en la imagen más oscuro (negro). Dentro de estos podemos encontrar el aire y el dióxido de carbono, los cuales podrían ser considerarlos de cierta manera, naturales.

La razón por la cual se utilizan ciertos tipos de materiales como un agente de contraste es debido a las propiedades que presentan dichos materiales, por ejemplo, el gadolinio que es uno de los agentes de contraste más utilizado en la actualidad, presenta propiedades magnéticas muy notorias, ya que es el elemento más paramagnético de la tabla periódica. Por lo cual al momento de interactuar con un campo magnético externo, produce un excelente contraste entre tejidos.

Con el paso del tiempo, ha sido evidente que ciertos tipos de agentes de contraste artificiales, tales como, los obtenidos a base de gadolinio, bario y yodo, pueden presentar ciertas reacciones adversas como nefropatías. Debido a ello, ha surgido la necesidad de crear otros tipos de agentes de contrastes, llamados agentes de contraste naturales, los cuales pueden obtenerse y aplicarse de una forma simple y económica.

Los agentes de contraste naturales han mostrado su eficiencia en la técnica de Resonancia Magnética, pues como se demuestra en muchos estudios realizados, permiten excelentes resultados en imágenes de RM, comparables a los agentes de contraste artificial. La base principal de los agentes naturales es que son provenientes de alimentos, principalmente frutos, como la manzana, ciruela, níspero, moras, entre otras.

Las propiedades magnéticas de ciertos elementos como el gadolinio por ejemplo, son la clave para que éstos puedan ser usados como agentes de contraste. Con los agentes de contraste naturales a base de frutos sucede algo similar, es decir, es el contenido de iones metálicos paramagnéticos en estos alimentos, dándole, las propiedades magnéticas adecuadas para reaccionar ante un campo magnético externo.

Un aspecto importante a tomar en cuenta en el uso de agentes de contraste en RM es su forma de administración al paciente, la cual puede ser vía intravenosa o por medio oral. Una ventaja de los agentes de contraste naturales, es que son administrados por vía oral, por tanto cuando se requiere una RM a nivel del sistema gastrointestinal, este tipo de agentes de contraste es ideal.

Al desarrollar un nuevo agente de contraste natural, se deben tener en cuenta ciertos factores, tales como el tipo de órgano en el cual se desarrollará la imagen, la técnica a utilizar, la cantidad de agente que se ingiere y la concentración de éste, ya que por un lado, cada órgano tiene un contenido de agua diferente y por el otro cada tipo de fruto contiene una concentración distinta de elementos paramagnéticos.

Cabe destacar que hasta el momento los efectos secundarios reportados atribuidos al uso de agentes de contraste naturales han sido mínimos. Por tanto, el uso de agentes de contraste naturales trae una gran ventaja para los pacientes, primero porque permiten mejorar la obtención de imágenes de una forma fácil y segundo porque tienen resultados similares a los agentes de contraste artificiales, pero sin los efectos adversos de estos últimos.

Uno de los principales objetivos de la imagenología es tener una buena resolución en imágenes para poder ofrecer un diagnóstico de calidad a los pacientes, por tanto, una imagen de buena calidad dependerá de tres cosas: el agente de contraste, el tejido, ya que dependerá de la movilidad y concentración de agua en éste y finalmente la técnica que se utilizará al realizarse el estudio, es decir, las secuencias y tiempos de medida a utilizar en Resonancia Magnética.

La tesis estará estructurada de la siguiente manera: En el capítulo 2 se presenta una introducción a los principios físicos y matemáticos de la RMN en donde se mencionan las técnicas más comunes. En el capítulo 3 trata lo que es el contraste, los tipos de agentes de contraste, naturales y artificiales, los utilizados en RMN, los estudios realizados en tal técnica y en qué órganos es recomendable utilizar agentes de contraste y finalmente sus efectos producidos. En el capítulo 4, se hace la comparación entre Agentes de Contraste Naturales en Imágenes de RMN, discutiendo los resultados presentados en algunos artículos científicos y en el capítulo final, se presentan las discusiones y conclusiones de esta tesis.

## **1.1. Objetivo general**

Comparar las características de diversos agentes de contraste naturales usados en imágenes de RMN en el área abdominal.

## **1.2. Objetivos específicos**

- Comparar agentes de contraste producidos en diferentes frutos.
- Comparar imágenes obtenidas con agentes de contraste naturales en diferentes estados de relajación.
- Comparar agentes de contraste naturales para imágenes de RM gastrointestinal.
- Determinar cuáles son los factores importantes para ser un agente de contraste viables.

## Capítulo 2

# Fundamentos Físicos y Matemáticos de la RMN

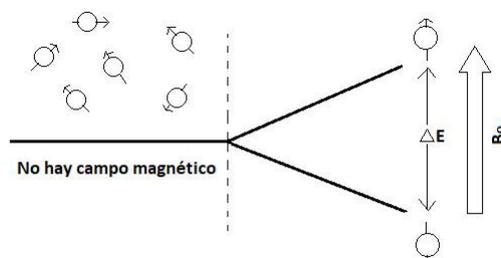
El átomo está formado por partículas elementales como el protón, neutrón y electrón, dichas partículas tienen una carga positiva, neutra y negativa, respectivamente. Las partículas con carga tendrán una respuesta cuando son expuestas a un campo magnético externo, debido a que éstas se encuentran en movimiento crean un pequeño campo magnético.

La resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la interacción del núcleo con un campo magnético externo, sin embargo, es razonable preguntarse si todos los núcleos atómicos tienen una respuesta ante un campo magnético externo. Para responder la pregunta se deben de considerar el número de protones que hay en el núcleo, si el número es par, éste no tendrá una respuesta al campo debido a que no tiene la propiedad de momento magnético, contrario al número impar, por ejemplo el núcleo de hidrógeno que sólo tiene un protón en su núcleo.

El átomo de hidrógeno es relevante para la RMN debido a su abundancia en el tejido orgánico. El hidrógeno se considera diamagnético, por tanto tiene una permeabilidad magnética negativa ( $\mu_0 < 0$ ) y es repelido por un campo magnético, sin embargo, los protones al tener un espín, crean un momento magnético  $\vec{M} = \gamma\hbar I$  donde  $\gamma$  es la constante giromagnética,  $\hbar$  la constante de Planck reducida e  $I$  el número de espín del protón ( $I = 1/2$ ).

Los espines al ser expuestos a un campo magnético externo se alinearán de forma paralela o antiparalela al campo. Si los espines tienen una alineación paralela tendrán una cantidad de

energía menor que los espines en forma antiparalela, esta pequeña diferencia de energía será denominada  $\Delta E$ .



**Figura 2.1:** Alineación aleatoria de los espines en ausencia de un campo magnético externo. A lado de la línea punteada el campo magnético va en aumento alineando los espines de forma paralela o antiparalela. De acuerdo a la alineación los espines tendrán una pequeña diferencia de energía la cual aumentará conforme aumente el campo magnético.

Cuando el espín se orienta en forma paralela al campo tendrá un estado de giro llamado  $\alpha$  y en sentido opuesto  $\beta$ . Su diferencia de energía puede calcularse utilizando la relación Planck-Einstein:  $\Delta E = h\nu$ . El desdoblamiento de las bandas de energía como se ve en la Figura 2.1 será proporcional a la cantidad de energía, es decir, a mayor energía, mayor desdoblamiento se observará en las bandas energéticas.

La frecuencia por la cual el protón estará oscilando al ser expuesto al campo magnético es la frecuencia de Larmor:

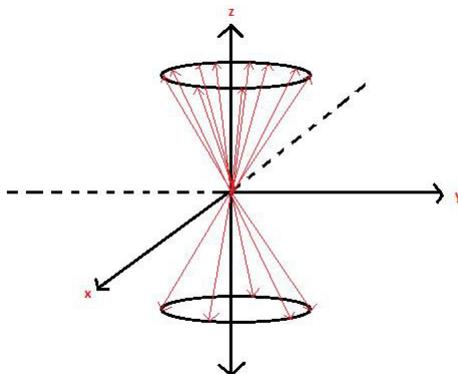
$$\omega_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (2.1)$$

en donde  $\gamma/2\pi$  representa la frecuencia lineal. Por tanto podemos obtener la diferencia de energía que hay entre el estado alfa y el estado beta:

$$\Delta E = \frac{\gamma h}{2\pi} B_0 \quad (2.2)$$

El número de protones aproximados dentro de un vóxel es de  $1 \times 10^{21}$  protones, no obstante, no todos los protones tendrán una respuesta ante un campo magnético externo, debido a que el

protón poseé dos estados de energía, ya sea en el de mayor o menor energía, tendremos una población de los niveles de energía "final".



**Figura 2.2:** Orientaciones permitidas de los vectores de momento angular para el núcleo de un protón con  $I=1/2$ .

Podemos calcular la distribución de población en varios niveles de energía usando la ley de distribución de Boltzman [3]:

$$\frac{n_i}{n_j} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad (2.3)$$

donde:

$n_i$  = Número de espines en el estado más alto

$n_j$  = Número de espines en el estado más bajo

$\Delta E$  = Diferencia entre el estado de energía entre los dos estados.

Cuanto mayor sea la diferencia de energía, mayor será la diferencia de distribución de las poblaciones de núcleos entre ambos niveles de energía, al igual que la diferencia de energía es proporcional a la fuerza del campo[4].

La diferencia que hay entre ambos niveles de energía se conoce como exceso de espín la cual podemos obtener a partir de la ecuación (3):

$$\Delta N \approx N \frac{\hbar \omega_0}{2kT} \quad (2.4)$$

De acuerdo a la orientación de los espines, éstos se cancelarán, por tanto, la suma de sus momentos magnéticos dependerá del exceso de espín, de este modo, al multiplicar la ecuación (2.4) por el momento magnético del protón obtendremos el momento magnético neto, llegando así a la siguiente ecuación:

$$M_0 = \frac{\rho_0 \gamma^2 \hbar^2}{4kT} B_0 \quad (2.5)$$

donde  $\rho_0$  es el número de protones que habrá en un vóxel.

Cuando el protón se expone a un campo magnético el flujo de corriente (I) con un área (A) sentirá una fuerza diferencial (dF) en cada segmento (dl) dado por la fuerza de Lorentz:

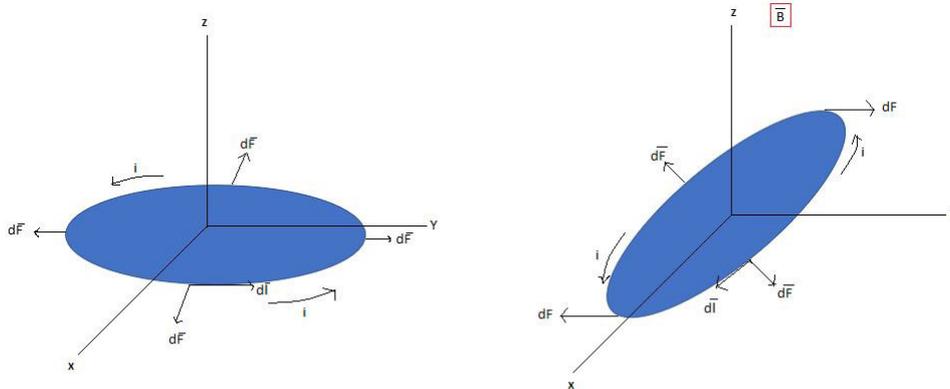
$$d\vec{F} = Id\vec{s} \times \vec{B} \quad (2.6)$$

Tomando en cuenta la suma vectorial en el diferencial de fuerza, la fuerza resultante se cancelará o viéndolo desde el punto de una integral cerrada en el bucle de corriente es cero, por tanto, de acuerdo a la segunda ley de Newton, si la fuerza es cero, el momento total no cambiará.

En la Figura 2.3 (derecha) se aplica un campo magnético externo, produciendo un torque en el bucle de corriente, para poder describir dicho movimiento tenemos:

$$d\vec{\tau} = \vec{r} \times d\vec{F} \quad (2.7)$$

Donde  $\vec{r}$  es el vector posición el cual va desde el centro del bucle hasta el punto en donde se aplica la fuerza. En la imagen izquierda cada  $\vec{r}$  es paralela a su diferencial de fuerza, es decir su torque será igual a cero, sin embargo en la imagen derecha, donde se forma un ángulo entre el vector  $\vec{r}$  y el vector fuerza existe una fuerza de torsión que hará que el bucle gire de regreso al plano perpendicular.



**Figura 2.3:** De lado izquierdo el protón se encuentra en su estado en reposo debido a la ausencia del campo magnético externo. La imagen de lado derecho muestra que al activar un campo magnético externo, se observa una fuerza similar al torque.

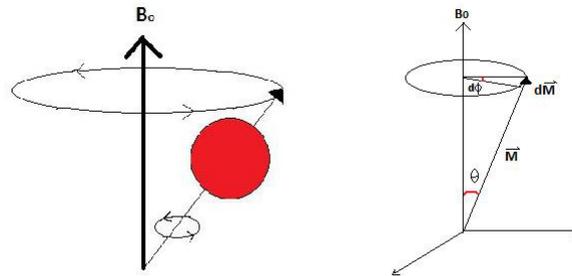
Ahora bien, si los vemos en términos de el momento magnético tenemos la siguiente expresión:

$$\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B} \tag{2.8}$$

En el cual el momento magnético tratará de alinearse al campo.

## 2.1. Momento magnético en presencia de un campo magnético

Como hemos mencionado antes, el protón actúa como un pequeño imán debido a su carga y al ser expuesto a un campo magnético externo potente, éste estará en estado de precesión, por tanto su momento magnético tendrá un movimiento similar al de un trompo, el cual formará un ángulo con respecto al campo magnético, ver Figura 2.4.



**Figura 2.4:** (imagen izquierda) movimiento de precesión de un protón, (imagen derecha) el momento magnético que precesa en un ángulo respecto al campo magnético.

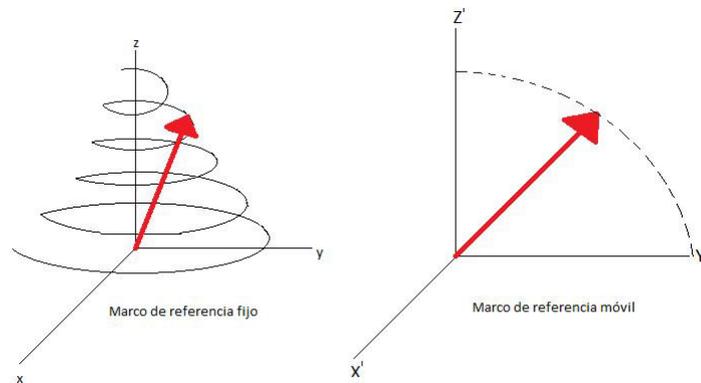
En la Figura 2.4 podemos observar el movimiento de un protón que precesa alrededor del eje z, generalmente se denomina magnetización longitudinal ( $M_z$ ). El movimiento de precesión es definido como un movimiento circular, el cual será regido por una ecuación de movimiento la cual dictará el desplazamiento angular del momento magnético  $\vec{M}$ , por tanto, su velocidad de precesión será determinada por la ecuación de Larmor. La ecuación de movimiento es:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 \quad (2.9)$$

La constante giromagnética determina el desplazamiento angular del momento magnético, por tanto su velocidad de precesión. La frecuencia de Larmor será proporcional a la constante  $\gamma$  y al campo.

## 2.2. Marcos de referencia para el espín

El protón estará en movimiento aún cuando el campo externo no esté activo. Cuando el campo se activa empezará a precesar, al aplicar un pulso de radiofrecuencia (RF), el protón empezará a decender hacia los ejes xy o como comúnmente se conoce, la magnitud transversal, no obstante, dicha magnitud es difícil de medirla, pues el protón continúa moviéndose, con respecto al marco de referencia, pero qué pasa si se propone un marco de referencia giratorio ( $X', Y', Z'$ ) que se mueva a la misma frecuencia que la de Larmor, entonces el protón haría un movimiento recto con respecto al nuevo marco de referencia giratorio. Un ejemplo es el electrón que gira alrededor del núcleo, si lográramos montarnos sobre él, de acuerdo a nuestro marco de referencia, no se movería. Lo mismo sucede con el protón en movimiento, al seguirlo con el marco de referencia móvil, parecerá que estará en reposo, ver Figura 2.5.



**Figura 2.5:** El protón desde el marco de referencia fijo al aplicarle un pulso de RF decaerá a los ejes xy formando una espiral. Para el marco de referencia giratorio el protón realizará el movimiento recto.

Al aplicar un pulso de RF, éste debe ser polarizado, es decir, tendrá una dirección, ya sea en x o y, al cual denotaremos como  $\vec{B}_{RF}$ , para que entre en resonancia con el espín, tendrá que estar a la misma frecuencia del espín (Larmor), por tanto, cada pulso, al tener la misma frecuencia, se podrá aplicar el principio de superposición, obteniendo así un pulso de RF total en ambas direcciones:

$$\vec{B}_{RF} = \vec{B}_1 (\hat{x} \cos \omega t + \hat{y} \sin \omega t) \quad (2.10)$$

donde  $\hat{x}$  e  $\hat{y}$  son vectores unitarios. El nuevo campo  $\vec{B}_1$  forzará al espín a moverse hacia los ejes transversales. Podemos relacionar de nuevo la ecuación de movimiento, pero esta vez en el sistema de coordenadas móvil como:

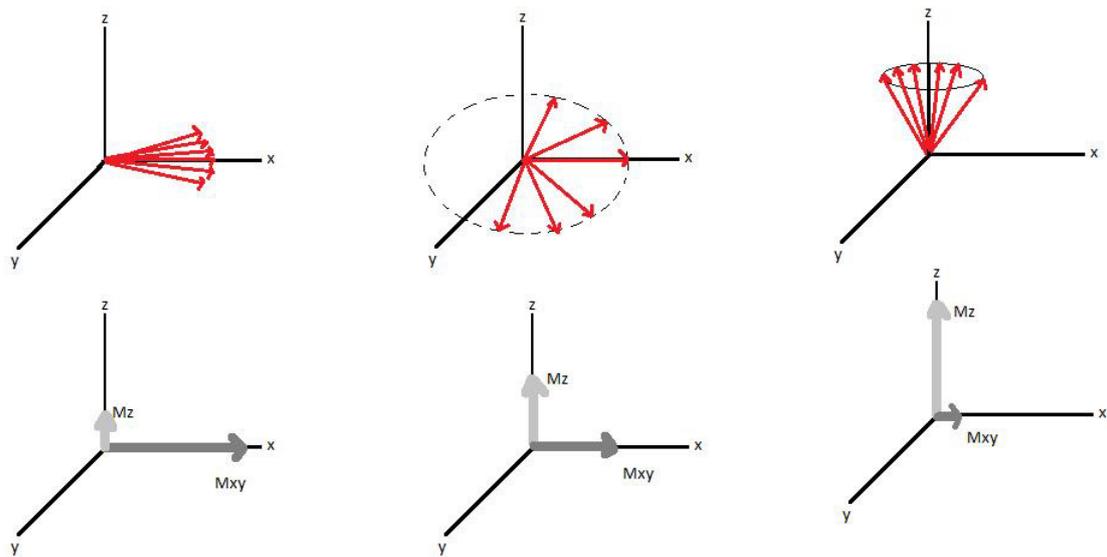
$$\left( \frac{d\vec{M}}{dt} \right)' = \omega_1 \vec{M} \times \hat{x} \quad (2.11)$$

La ecuación (2.11) describe el movimiento que realizará el espín para desplazarse hacia el eje x, pero, qué sucede con el eje y, podemos preguntarnos, desde el punto de vista del marco fijo, permanecerá en movimiento, por tanto el espín tendrá una magnetización transversal. El pulso de RF tendrá un tiempo definido, una vez que cese el pulso, el espín volverá al eje

z, como vimos en la Figura 2.5, tendrá un ángulo, el cual cambiará dependiendo el tiempo de duración del pulso teniendo la siguiente expresión :

$$\Delta\theta = \gamma B_1 \sigma \tag{2.12}$$

donde  $\sigma$  es el periodo del tiempo siendo proporcional al ángulo.



**Figura 2.6:** En la parte superior de la imagen los espines se encuentran en fase y poco a poco van entrando en estado de desfase, al mismo tiempo con forme aumenta el desfase de los espines la magnetización longitudinal aumenta volviendo a su estado de equilibrio.

Mientras que los espines estén en fase al aplicar el pulso de RF, tendremos una magnetización transversal ( $M_{xy}$ ) neta, sin embargo, al cesar el pulso de RF, la coherencia de fase disminuirá al igual que  $M_{xy}$ , entrando a un desfase. Por el contrario de la magnetización longitudinal ( $M_z$ ) la cual irá aumentando poco a poco, posicionándose en fase con el campo externo fijo ( $\vec{B}$ ) obteniendo una magnetización longitudinal neta resultante.

La pérdida de coherencia en  $M_{xy}$  se registrá por la ecuación diferencial de primer orden:

$$\left( \frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} \right)' = -\frac{1}{T_2^*} \vec{M}'_{xy} \quad (2.13)$$

Recordando que estamos midiendo el cambio de  $M_{xy}$ , en otras palabras es sobre el sistema de referencia giratorio. No obstante podemos notar un nuevo término  $T_2^*$  llamada la constante de desintegración, que será el tiempo de decaimiento de la magnetización transversal. Dicha constante dependerá de dos componentes:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.14)$$

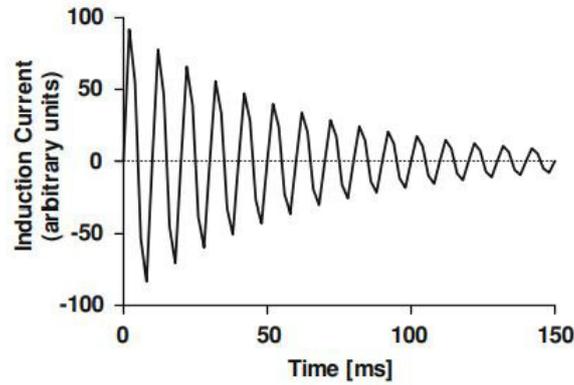
donde  $T_2$  dependerá del tejido y  $T_2'$  de las inhomogeneidades del campo. El rango en promedio de las constantes de desintegración son del orden de milisegundos. A mayor sea el tiempo, los espines perderán mayor energía, es decir, se reorientarán al eje  $z$ , alcanzando su valor de equilibrio. La magnetización longitudinal, al igual que la transversal puede medirse, rigiéndose por una ecuación diferencial de primer orden, llamada la ecuación de Bloch,

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 + \frac{1}{T_1} (M_\infty - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2^*} \vec{M}_{xy} \quad (2.15)$$

en ésta se consideran tres partes del proceso en el cual el pulso de RF cesa, la primera describirá el movimiento de los espines, es decir su ecuación de movimiento, la segunda, el aumento de  $M_z$  y tercero, la pérdida de  $M_{xy}$ . El término de  $\vec{M}_\infty$  será cuando esté en su estado de equilibrio. La nueva constante de tiempo es  $T_1$  siendo también una constante tisular.

### 2.3. Energía por medio de un pulso de RF

La energía que suministramos mediante pulsos de RF, de alguna manera tenemos que medirla, como mencionamos antes, mediante el uso de ecuaciones diferenciales podemos hacerlo, pero la energía tiene que ser captada primero por un receptor y esto ocurre cuando los espines se encuentran en coherencia de fase, de hecho, la misma antena receptora es también la que emitirá un pulso. La señal emitida, al momento de que cese el pulso, decaerá exponencialmente, mejor conocida como caída de inducción libre (FID, por sus siglas en inglés):



**Figura 2.7:** FID. Se muestra cómo la corriente inducida decae a medida que los espines pierden su coherencia de fase con el paso del tiempo.

A medida que pasa el tiempo los espines entrarán en desfase, por tanto, la pérdida de  $M_{xy}$  dependerá del tiempo, lo cual se demuestra al resolver la ecuación (2.13):

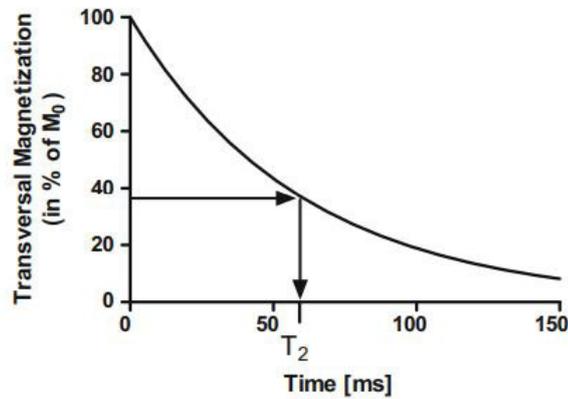
$$T_2 \int_{M_{xy}(0)}^{M_{xy}(t)} \frac{dM_{xy}}{M_{xy}} = - \int_0^t dt \quad (2.16)$$

$$[\ln(M_{xy}(t)) - \ln(M_{xy}(0))] = \frac{-t}{T_2} \quad (2.17)$$

$$\frac{M_{xy}(t)}{M_{xy}(0)} = e^{\frac{-t}{T_2}} \quad (2.18)$$

$$M_{xy} = M_{xy}(0)e^{\frac{-t}{T_2}} \quad (2.19)$$

La pérdida de magnetización transversal, se ilustra gráficamente en la Figura (2.8).



**Figura 2.8:** La pérdida de la magnetización transversal se muestra como un decaimiento exponencial donde hay un valor  $T_2$  específico el cual surge a medida que el tiempo transcurrido del pulso de RF se iguala a la constante tisular queda un 37% de la magnetización transversal, es decir, a perdido un 63% de su valor[5].

Para la magnetización longitudinal tenemos el mismo proceso:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z) \quad (2.20)$$

$$T_1 \int_{M_z(t)}^{M_z(0)} \frac{dM_z}{M_0 - M_z} = \int_0^t dt \quad (2.21)$$

resolviendo la parte izquierda por sustitución tenemos:

$$-T_1 [\ln(M_0 - M_z(t)) - \ln(M_0 - M_z(0))] = t \quad (2.22)$$

$$\ln \left[ \frac{M_0 - M_z(t)}{M_0 - M_z(0)} \right] = -\frac{t}{T_1} \quad (2.23)$$

$$\frac{M_0 - M_z(t)}{M_0 - M_z(0)} = e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (2.24)$$

$$M_z(t) = M_0 - M_0 e^{-\frac{t}{T_1}} + M_z(0) e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (2.25)$$

$$M_z(t) = M_z(0) e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.26)$$

El cambio en la magnetización longitudinal se ilustra en la Figura (2.9):

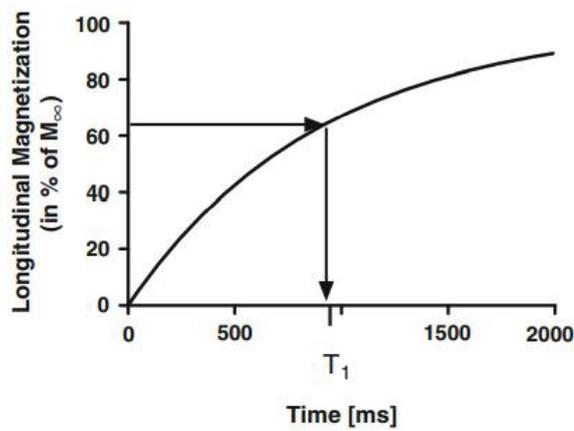


Figura 2.9: De lo contrario a Mxy, la magnetización longitudinal irá en aumento. Para este caso tenemos que conforme disminuye Mxy aumentará Mz, es decir, tendremos el 63% de recuperación cuando el tiempo sea igual al tiempo transcurrido del pulso RF.

## 2.4. Tiempos de relajación

Las constantes tisulares, como su nombre lo dice dependerán del tejido. Para la constante  $T_2^*$  en particular, también dependerá de las inhomogeneidades del campo.

Tenemos como regla general que  $T_1 \gg T_2 > T_2^*$ . Si el tejido contiene líquido tendrán una  $T_1$  y una  $T_2$  muy largas. Las grasas tendrán tiempos de relajación más cortos y los músculos y otros tejidos blandos se encuentran en el medio. Estos tiempos de relajación serán de gran ayuda al

momento de realizar un estudio de resonancia magnética ya que los tiempos ayudarán a formar un contraste de tejido a tejido en la imagen permitiéndo distinguir entre tumores,quistes, órganos dañados o cualquier anomalía que se presente en el cuerpo humano.

Los tiempos de decaimiento pueden ser manipulados para mejorar aún más la imagen, la cual puede ser mediante diferentes técnicas de secuencias, por ejemplo la secuencia más común utilizada hoy en día, eco espín.

En la siguiente tabla se muestran los tiempos de relajación para los principales órganos en el cuerpo humano cuando son expuestos a un campo magnético de  $B_0=1.5$  T comúnmente utilizado en exámenes médicos.

Tejido	$T_1(ms)$	$T_2(ms)$
Grasa	260	80
Hígado	550	40
Músculo	870	45
Materia blanca	780	90
Materia gris	900	100
Fluído cerebrospinal	2400	160

**Cuadro 2.1:** Tabla de las constantes de relajación ( $T_1$  y  $T_2$  en los principales órganos del cuerpo humano cuando son expuestos a un campo magnético de 1.5 T.

## 2.5. Tipos de secuencias en Resonancia Magnética Nuclear

La diferencia de señal entre tejidos determinará el contraste de la imagen. La señal y el contraste entre tejidos, será manejado por el operador, modificando la técnica para obtener un mejor realce de imagen e incluso la reducción de tiempo en la obtención de imágenes.

Para obtener una imagen en RM en un tiempo considerable y de buena calidad, junto con la capacidad multiplanar de la técnica hace de ésta una técnica excepcional obteniendo diagnósticos cada vez más precisos.

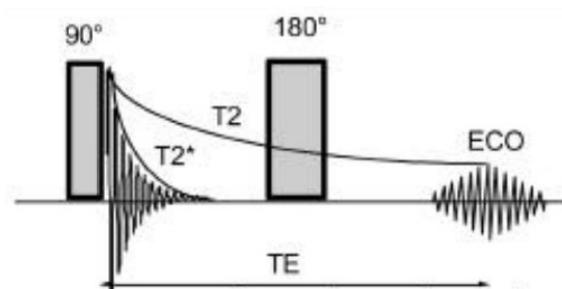
Uno de los inconvenientes de la obtención de imágenes, no sólo en la RM sino en los distintos métodos de imagen diagnóstica es el tiempo de exploración. Por eso, en RM se han diseñado distintos tipos de secuencias con los cuales el tiempo se puede reducir obteniendo la misma calidad de imágenes, incluso aún mejores.

Para crear una imagen se tienen que aplicar pulsos de excitación de RF durante el proceso de relajación, midiendo la señal obtenida, generalmente en forma de eco. En ciertas ocasiones se necesita la aplicación de uno o más pulsos de refase de RF o bien, los gradientes. El conjunto de dichos pulsos se denomina ciclo de pulsos. Aplicando a su vez los pulsos de RF con el campo gradiente para determinar la posición y codificación espacial de la señal.

## Secuencia espín-eco (SE)

Siendo una de las secuencias más comunes y posiblemente una de las secuencias más conocidas en la actualidad. Esta secuencia consiste en un pulso de  $90^\circ$  para inclinar el vector de magnetización longitudinal al plano transversal, seguido de un pulso de refase de  $180^\circ$  para obtener un eco. Cuando se aplica más de un pulso de refase, se obtendrá otro eco. Cuando se obtienen más de dos ecos, se denomina una secuencia multiplanar. En este caso, cada eco formará una imagen. Esta secuencia se caracteriza por tener un buen contraste entre tejidos. Dependerá de su densidad protónica y sus tiempos de  $T_1$  y  $T_2$ . Los pulsos de refase ayudarán a corregir las homogeneidades del campo.

Los ecos obtenidos, decaen en  $T_2$  debido a la interacción entre protón y protón. En la Figura (2.10) muestra un diagrama esquemático de la secuencia espín-eco.

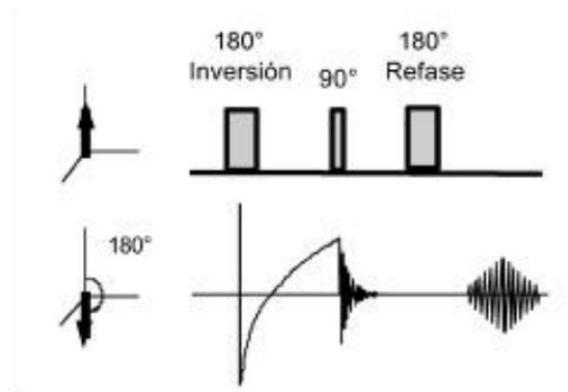


**Figura 2.10:** Secuencia de SE de un sólo eco. La aplicación de un pulso de  $90^\circ$  y en  $TE/2$  el pulso de refase. Se observa un FID que marca la curva de decaimiento en  $T_2$  [6].

En una imagen los tiempos de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE) serán esenciales para la potenciación de la imagen. La combinación de TR y TE darán como resultado la imagen ponderada en  $T_1$ ,  $T_2$  o DP. En el cuadro 2.10 se pueden observar dichas combinaciones. El tiempo promedio para la adquisición de imágenes es de 1 a 10 minutos, dependiendo de la longitud de TR, el número de píxeles y el número de adquisiciones.

## Secuencia inversión recuperación (IR)

Esta secuencia inicia con un pulso de  $180^\circ$  invirtiendo el vector de la magnetización longitudinal. Durante su relajación, en un tiempo de  $T_1$  se aplica un pulso de  $90^\circ$  para inclinar el vector de magnetización al plano transversal y poder medir la señal. En este momento la secuencia es como SE, se vuelve aplicar un pulso de  $180^\circ$  para el refase y producción del eco. Las imágenes serán obtenidas en ponderación de  $T_1$ . Para esta secuencia se necesitan TR más largos, por tanto, el tiempo de adquisición es mayor. En la Figura (2.11) hace referencia de la secuencia inversión recuperación.



**Figura 2.11:** Esquema de la secuencia IR. Pulso inicial de  $180^\circ$  que invierte la magnetización longitudinal. Durante el proceso de relajación se aplica un pulso de  $90^\circ$  que traslada la magnetización longitudinal, desde cualquier valor positivo o negativo, al plano transversal. Posteriormente, la secuencia continúa como en SE, con un pulso de  $90^\circ$  y otro de  $180^\circ$  para la obtención del eco [6].

Al aplicar un pulso de inversión cuando el vector de un tejido pasa por cero, es decir, el valor de su magnetización es cero, suprime su señal. Esta posibilidad resulta útil ya que elimina la señal de tejidos con un  $T_1$  corto, como la grasa. Esta variante en la secuencia de IR se conoce

como inversión recuperación con un tiempo de inversión corto (STIR). Al utilizar un  $T_1$  largo, también se pueden eliminar señales de tejidos con  $T_1$  largo como el LCR. Esta secuencia se denomina FLAIR. En IR también se añadirá un parámetro más: el tiempo de inversión (TI).

## Secuencias de eco gradiente con ángulo limitado (EG)

Este tipo de secuencia se caracteriza por usar un pulso inicial menor de  $90^\circ$ , teniendo un tiempo TR más corto que en SE. El hecho de poder reducir el tiempo TR, significa que la adquisición de imágenes será mucho más rápida.

Al aplicar el pulso inicial menor a  $90^\circ$ , el vector magnetización se descompondrá en su componente longitudinal ( $M_z$ ) y componente transversal ( $M_{xy}$ ). La intensidad de imagen dependerá sólo de la componente transversal  $M_{xy}$ . La recuperación del vector transversal será más rápida, siendo la aplicación de TR más cortos sin saturar la muestra. Debido a que los tiempos son cortos, la señal es más baja, obteniendo ruido en las imágenes. Es necesario aumentar el número de adquisiciones.

En SE se aplica un pulso para refasar los protones, mientras que en la secuencia EG, se utiliza un gradiente, generalmente en dirección del eje x ( $G_x$ ).

En secuencias EG se puede producir el eco a partir de la FID o a partir de un eco más lejano, con una estructura similar a la de una secuencia SE. Si se forma por medio de la FID, los tiempos de eco son muy cortos. La ponderación de las imágenes dependerá del ángulo de inclinación. Cuando el ángulo está entre  $40^\circ$  y  $60^\circ$  y el TE es corto, la imagen estará potenciada en  $T_1$ . En la obtención de imágenes únicamente en  $T_1$  es necesario destruir cualquier magnetización transversal residual antes de cada pulso de excitación la cual pudiera afectar el siguiente ciclo. Esta secuencia es denominada *spoiled gradient echo*. Si los ángulos son pequeños, pero con un TE largo, la ponderación es en  $T_2$ .

Este tipo de secuencia dependerá de la aplicación del gradiente, las ponderaciones son en  $T_2^*$  ya que al aplicar los gradientes para la formación de ecos, no se cancelan las inhomogeneidades del campo.

## Secuencia turbo espín-eco (TSE)

Al igual que SE, esta secuencia comienza con un pulso de  $90^\circ$ , formando dos o más ecos de espín producidos por pulsos de refases de  $180^\circ$ . Generalmente se producen de 4 a 32 ecos, aunque puede llegar a 256 en su modalidad de single-shot. El número de ecos que se produzcan, se les

denominará longitud de tren de ecos, echo train length, ETL. Su principal característica es que cada eco se codifica con una fase distinta. Por tanto, en cada TR se rellenan tantas líneas del espacio k como ecos, trayendo como consecuencia la disminución del tiempo de adquisición. El contraste obtenido en estas secuencias es muy similar al de una secuencia SE convencional. Las diferencias existentes son el aumento de brillo de la grasa aún en imágenes ponderadas en  $T_2$ . Otra diferencia es que la imagen puede obtenerse un poco borrosa debido a tiempos de ecos largos.

## Secuencia eco-planar (EPI)

conocida como una de las secuencias más rápidas, ya que tiene un llenado múltiple de líneas en el espacio k tras el pulso de excitación. El factor de aceleración dependerá de las codificaciones de fase por TR. Aunque la matriz será de baja resolución, la adquisición de imágenes está entre 50-100 ms.

Los ecos son obtenidos a través de la FID, aplicando gradientes de signo inverso (EG-EPI). El refase por gradientes reduce notablemente el espaciado entre ecos, de tal manera que se pueden obtener 4 ecos de gradiente al mismo tiempo que se obtiene un eco en TSE. La potenciación es en  $T_2^*$  debido a la alta sensibilidad al artefacto por susceptibilidad magnética y una SNR muy deficiente.

## Secuencia GraSE

La secuencia GraSE (gradient and spin-echo) es la secuencia más rápida, compleja y moderna. En esta secuencia se hace la combinación de secuencias TSE y EPI. Al aplicar un pulso de excitación, se obtienen múltiples ecos de espín por refase, mediante pulsos de  $180^\circ$ . Cada eco de espín se descompondrá en múltiples ecos de gradiente mediante cambios de polaridad muy rápidos del gradiente de lectura. Al igual que EPI, esta secuencia se basa en el llenado de múltiples líneas de la matriz k por cada TR.

Es posible obtener imágenes de alta resolución en tiempos relativamente cortos. El contraste en la secuencia GraSE está condicionado por los ecos de espín más que por los ecos de gradiente, por lo que la curva de decaimiento es en  $T_2$  [7].

# Capítulo 3

## Agentes de Contraste

La Medicina ha evolucionado constantemente a lo largo de la historia, siempre con la finalidad de proporcionar mejores diagnósticos, más precisos y en el menor tiempo posible. Dentro de los estudios diagnósticos más relevantes podemos mencionar: Rayos X, ultrasonido, TAC, Fluoroscopia y RMN. Cada uno de estos estudios, poco a poco han evolucionado para poder dar un mejor diagnóstico, siendo cada vez más exactos. Para lograr esta mejora, una de las herramientas es el uso de agentes de contraste (AC), los cuales son utilizados para mejorar la calidad de las imágenes.

Un AC de contraste funciona resaltando la imagen de un órgano o tejido, por lo cual éste es suministrado por diferentes medios: Enemas, intravenosa o vía oral. Para que una estructura sea visible debe existir un contraste. El contraste se define como la diferencia entre las densidades de dos estructuras adyacentes. Si dos estructuras tienen la misma densidad, será imposible diferenciarlas entre sí, debe haber una diferencia de densidades para poder delimitarlas.

En el área de radiología podemos encontrar en el cuerpo humano estructuras de diferentes densidades. Los objetos más densos químicamente son los que mayor densidad radiológica tendrán; dichos objetos son llamados radiopacos, que en el caso de las radiografías se observarán más claros. Los objetos menos densos se llaman radiolúcidos creando tonos oscuros en las radiografías, ver Figura 3.1.



**Figura 3.1:** Radiografía Ortopédica Pediátrica de Pies con Apoyo. En la imagen se observa una radiografía de un pie donde los huesos, que tienen mayor densidad se observan de color radiopaco y la parte de la piel, con menor densidad, se observa radiolúcida.

### 3.1. Densidades radiológicas

De acuerdo con el material u objeto, podemos identificar en el cuerpo humano cinco densidades básicas, las cuales están clasificadas de menor a mayor densidad (ver Figura 3.2):

- **Densidad aérea:** En este tipo de densidad se absorberá menor radiación, siendo la menos densa. En las imágenes se observa radiolúcido, es decir, de color negro, entre ellos tenemos aire o cualquier tipo de gas.
- **Densidad grasa:** Tejido adiposo o tejido graso, absorberá un mínimo de radiación, observándose un tono un poco más claro a la densidad aérea.
- **Densidad Agua:** Conformado por los tejidos blandos como órganos, músculos, sangre, etc., estos atenuarán el paso de los rayos X, generando un tono gris claro en la escala de grises.
- **Densidad Ósea:** En este tipo de densidad se absorbe una gran cantidad de radiación, por esta razón, la imagen se muestra de un tono blanco, es decir, radiopaco. Los huesos y calcificaciones en el cuerpo y cartílago costal son ejemplos de este tipo de densidad.

- **Densidad metálica:** Es el nivel de mayor intensidad, observándose con una tonalidad de un blanco intenso, es decir, radiopaco. Los objetos metálicos como prótesis, bario, yodo, válvulas cardiacas, etc., son algunos ejemplos de esta densidad.

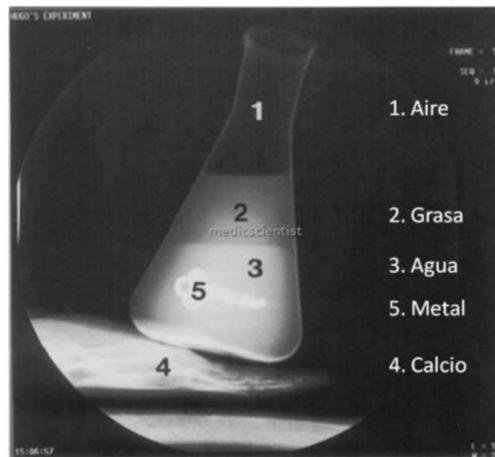


Figura 3.2: Cinco densidades radiológicas de distintos materiales.

En la Figura 3.2 podemos notar las cinco densidades de distintos materiales y cómo se observan cuando se toma una radiografía. El tono dependerá de la absorción, dispersión y penetración de la radiación. En el siguiente gráfico (Figura 3.3) podemos apreciar un ejemplo de esto:

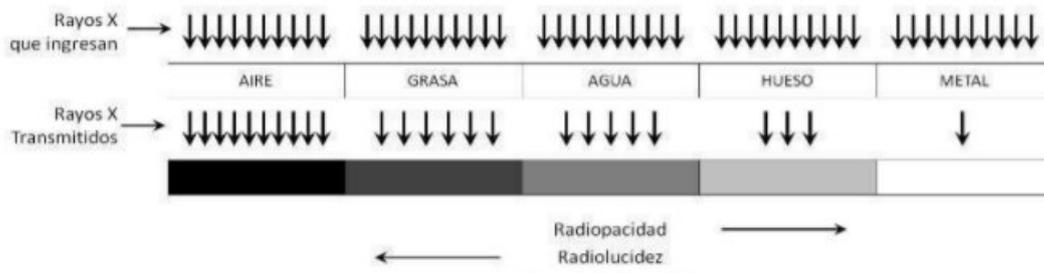


Figura 3.3: Esquema que representa los colores que corresponde a las 5 densidades radiológicas básicas, que se dan como efecto de la absorción, dispersión y penetración de la radiación. Cuanto mayor es la radiación que atraviesa la materia, más oscura se observará en la radiografía.<sup>1</sup>

## 3.2. Intensidad de la señal en RMN

En radiología podemos distinguir cinco densidades de acuerdo con el tipo de material u órgano al que se le realiza la radiografía. No obstante, es importante destacar que en una RMN no se utiliza radiación (siendo una de las principales ventajas de dichas técnicas), ya que, como se mencionó en el capítulo 2, esta técnica se basa en el uso de un campo magnético, ondas de radiofrecuencia y gradientes de campo, haciendo que los núcleos de los átomos de hidrógeno entren en resonancia y absorban energía. Dicha energía es captada por una antena receptora y procesada tal información para poder formar una imagen.

Por consiguiente, dado que no se usa radiación, los cinco tipos de densidades mencionados arriba no aplican en la técnica de resonancia, así la escala de grises es por tanto diferente. En la técnica de RMN, la intensidad de la señal que recibe la antena receptora se ve reflejada en nuestra imagen en tres tonalidades: Hiperintenso, Isointenso e Hipointenso:

- **Hiperintenso:** La intensidad de la señal será intensa, en las imágenes generalmente se observa de color blanco.
- **Isointensa:** La intensidad de la señal es media y regularmente se observa en tonos grisáceos.
- **Hipointensa:** La intensidad de la señal es menor y se observa en tonos oscuros, generalmente negros.

Las imágenes no siempre pueden distinguirse de una manera fácil debido a que las intensidades de señal o el contraste de ciertos órganos son similares y es difícil delimitarlos entre sí, dicho contraste se conoce como **Resolución de contraste**. Este tipo de resolución a veces no es tan necesaria, por ejemplo, al realizar un estudio sobre los vasos sanguíneos, la delimitación por sí sola es buena, pero el tamaño en este caso sería un problema. Para esto, la **Resolución espacial** es la que ayudará a mejorar una imagen en zonas pequeñas, las cuales a veces se pierde la calidad de la imagen debido a que se tiene que realizar un acercamiento a ésta. Finalmente tenemos la **Resolución temporal** la cual dependerá, como su nombre lo indica, del tiempo. En el capítulo anterior, se describió que en el examen de Resonancia Magnética se realiza mediante secuencias las cuales juega un papel crucial en la obtención de imágenes, ya que de acuerdo con la secuencia y el tiempo en el que se encuentra ponderada, ya sea en  $T_1$  o  $T_2$ , la intensidad de la imagen cambia. Como se vió en la parte de radiología, cada órgano o material, de acuerdo con su densidad,

tendrá un color específico en la imagen, pero, en la RMN no pasa así, pues la tonalidad que puede tener un órgano dependerá del tipo de secuencia y la ponderación en los tiempos de relajación.

En el caso de que una secuencia se encuentre ponderada en  $T_1$ , el tiempo en la adquisición de imagen será más largo para líquidos que en sólidos y más corto en tejidos grasos. El TE es corto al igual que su TR. En el caso de las grasas la imagen se observará hiperintensa, esto sucede con estructuras moleculares más complejas, ya que en entrecuerdas menos complejas como líquidos, la intensidad de la imagen será hipointensa. Los tiempos de adquisición generalmente varían entre 500 y 1000 ms [8].



Figura 3.4: Imagen del cerebro en corte transversal ponderado en  $T_1$  .<sup>2</sup>

En la Figura 3.4 se ve un claro ejemplo de una imagen ponderada en  $T_1$  en donde podemos observar la materia blanca y gris con distintas tonalidades de gris (isointenso), el líquido cefalorraquídeo es hipointenso y finalmente el cráneo se observa hiperintenso.

En el caso de las imágenes ponderadas en  $T_2$ , los tiempos son más cortos que en  $T_1$ . Dichos tiempos varían entre 50 y 100 ms, con TE y TR largos. Para los líquidos los tiempos serán más largos que en los sólidos, aunque similar a  $T_1$  los tiempos cambian para ambos. Por tanto, la mayor señal se obtendrá del agua o líquidos y la señal disminuirá de las moléculas complejas, como las grasas. La señal será hiperintensa en el líquido cefalorraquídeo (LCR), agua y quistes; Para la materia gris con respecto a la materia blanca, grasa y hueso será hipointensa. Para  $T_2$

será una imagen inversa a la de  $T_1$ .

En la Figura 3.5 se observa de nuevo el cerebro con un corte transversal pero ponderado en  $T_2$  en el cual se puede apreciar que la materia gris y blanca son de color oscuro (hipointenso) al igual que el cráneo, mientras que el líquido cefalorraquídeo es hiperintenso.

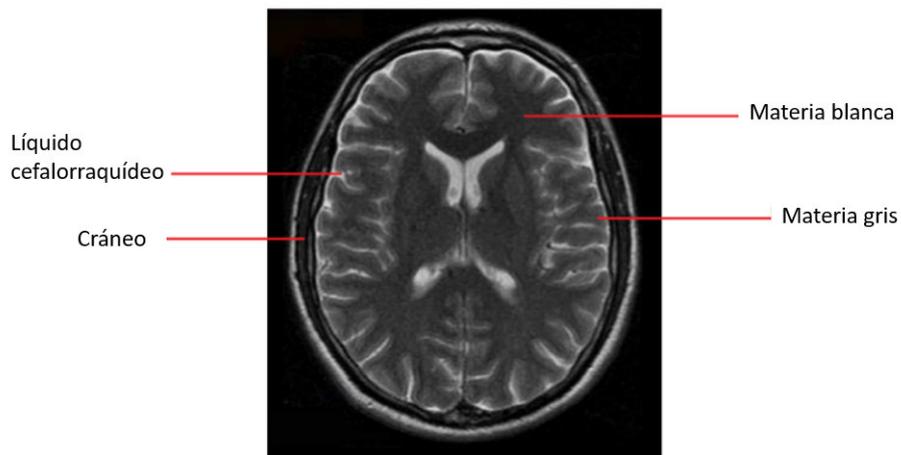


Figura 3.5: Imagen del cerebro en corte transversal ponderado en  $T_2$ .<sup>3</sup>



Figura 3.6: Imagen del cerebro en corte transversal en base a medición de la densidad de protones.<sup>4</sup>

Por último tenemos la técnica de **Densidad protónica (DP)**, la cual se caracteriza por tener un TR largo y un TE corto. En esta técnica se determina el número de espines alineados, el cual está determinado principalmente por la amplitud del FID, el cual será proporcional al contenido de hidrógeno en el tejido. Por tanto, los órganos con mayor cantidad de agua serán hiperintensos y los que tengan una menor cantidad de hidrógeno, tendrán una señal hipointensa, como es el caso de los huesos.

En la Figura 3.6 podemos observar que la mayor parte del cerebro es hiperintensa debido a su gran contenido de hidrógeno en él, no obstante, se observa que la parte del cráneo es hipointensa por su casi nulo contenido de hidrógeno.

Como hemos visto con anterioridad, la secuencia de espín-eco nos permitirá determinar los tiempos de relajación  $T_1$  y  $T_2$ , al igual que la densidad protónica. Gracias a esta versatilidad, dicha secuencia es la más utilizada en RM.

En la siguiente tabla observamos una comparación con los tiempos de TE y TR según los tiempos de relajación:

Tipo de contraste	TE	TR
T1	corto	corto
T2	largo	largo
DP	corto	largo

Cuadro 3.1: Potenciación de imagen

### 3.3. Tipos de agentes de contraste

Un agente de contraste, como ya se ha mencionado, permitirá resaltar estructuras anatómicas y patológicas, siendo el caso de los tumores. “El medio de contraste ideal es aquel que logra la mayor concentración tisular con la menor cantidad de efectos adversos” [9].

Para poder conocer los medios de contraste, es necesario clasificarlos de acuerdo a su tipo: Artificiales y Naturales.

## Artificiales

En la clasificación de agentes o medios de contraste podemos subclasificarlos por su tipo de imagen, características fisicoquímicas y vía de administración.

### *Tipo de imagen*

- **Negativos:** Los agentes de contraste de este tipo producen imágenes más oscuras (hipointensas) debido a que absorben poca radiación. Entre los más comunes podemos encontrar: aire, dióxido de carbono y oxígeno.
- **Positivos:** Este tipo de medio de contraste generará una imagen con mayor intensidad, es decir, hiperintensa, debido a que tiene una mayor absorción de radiación, observándose de tonos más claros, hasta llegar al blanco. Entre los más comunes tenemos el bario, yodo, gadolinio (el gadolinio se emplea en la resonancia magnética).

Los contrastes positivos se clasifican en dos: Liposolubles e hidrosolubles.

- **Liposolubles:** Presentan opacidad en sus imágenes, tienen una buena tolerancia en los pacientes, no son reabsorbibles y no se mezclan con sustancias acuosas.
- **Hidrosolubles:** Son reabsorbibles. Se pueden clasificar en dos tipos: Iónicos y no iónicos. Son solubles a sustancias acuosas y presentan gran opacidad. Se basan principalmente en los agentes de contraste yodados.
  - **Iónicos:** Son solubles en el agua ya que se disocian en iones negativos y positivos. Se dividen en dos tipos, monómeros y dímeros. Los monómeros están conformados por un anillo de benceno el cual contiene tres átomos de yodo (tri-yodado). Presenta una alta osmolaridad. Ejemplo: Iodotalamato de meglumina o amidotriozato de meglumina.
  - **No iónicos:** No se disocian y se vuelven solubles en agua. En ellos se sustituyó el radical carboxilo de la sal sódica por otros no disociables, manteniendo a la molécula intacta durante su transporte y eliminación por el organismo. Al igual que los iónicos, podemos encontrar no iónicos mono- méricos los cuales poseen baja osmolaridad, por ejemplo: iohexol, iopentol, ioversol e iobitridol; los no iónicos diméricos son isoosmolares, por ejemplo: iotralan e iodixanol.

En la siguiente tabla se observan los rangos de osmolaridad que hay:

Hiperosmolares	Hipoosmolares	Isoosmolares
1.200-1.600 mOsm/l	600 mOsm/l	300 mOsm/l
Monómeros	Dímeros	-

Cuadro 3.2: Principal característica física “Osmolaridad“

- **Neutros:** Su uso más común es para distender y rellenar el tubo digestivo. Entre los más comunes se encuentran el agua, metilcelulosa, polietilenglicol y el manitol.

Positivos	Neutros	Negativos
Bario	Agua	Aire
Yodo	Metilcelulosa	Dióxido de Carbono
Gadolinio	Polietil englicol Manitol	Oxígeno

Cuadro 3.3: Tipos de medios de contraste

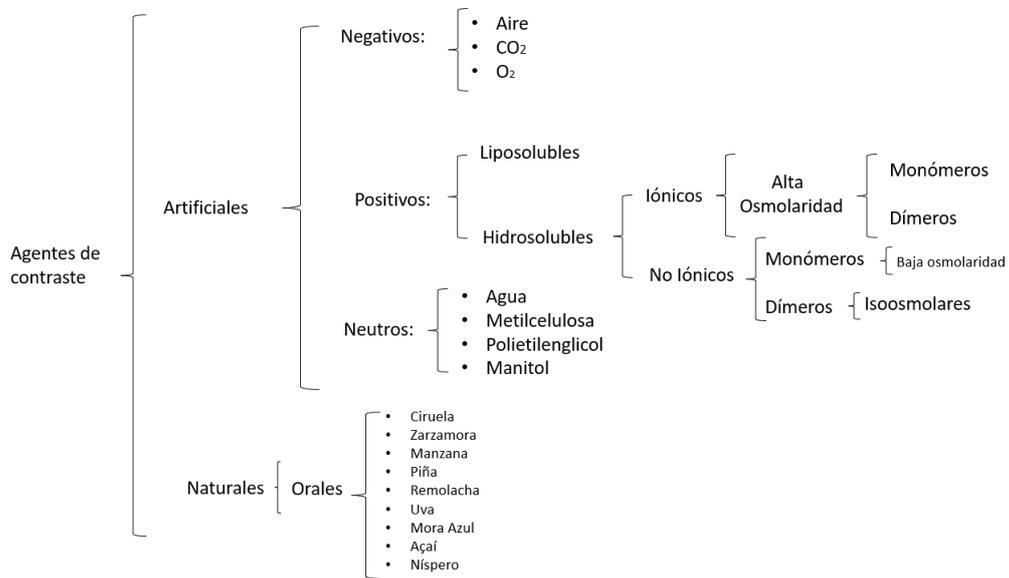


Figura 3.7: Clasificación general de los agentes de contraste.

### Características fisicoquímicas

La principal característica fisicoquímica y estructura molecular que define a los AC iónicos y no iónicos es su osmolaridad, ya mencionada, la cual es usada para determinar la concentración de solutos totales (u osmoles) de una solución. Se mide en mOsm/l. La osmolaridad se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = \frac{\text{concentración}(\text{ N}^\circ \text{ de partículas})}{\text{peso molecular}} \quad (3.1)$$

Para su estructura molecular, ya sean iónicos o no iónicos, se les puede dividir en monoméricos (un núcleo benzoico) y en diméricos (dos núcleos benzoicos), ver Figura 3.8.

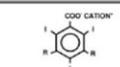
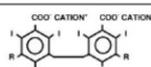
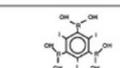
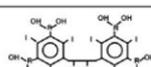
Clasificación	Átomos de yodo	Osmolaridad (mOsm/l)	Estructura Molecular
Iónicos monoméricos	3	Alta (1710)	
Iónicos diméricos	6	Baja (600)	
No iónicos monoméricos	3	Baja (600)	
No iónicos diméricos	6	Isoosmolar (290)	

Figura 3.8: Estructuras fisicoquímica y estructura molecular.<sup>5</sup>

Otra característica que permite clasificar los AC es su propiedad magnética: paramagnéticos o superparamagnéticos. Éstos son utilizados en RMN ya que contienen iones metálicos que afectan las propiedades magnéticas de los tejidos. Hay 6 tipos de contrastes para RM:

- 4 variantes (quelatos) de gadolinio: Gadoteridol, gadopentetato de dimeglumina, gadodiamida y gadoterato de meglumina.
- 1 Quelato de manganeso: Mangafodipir trisódico.

- 1 Partícula de Hierro: Óxido de hierro superparamagnético.

Los contrastes paramagnéticos reducen el tiempo de relajación en secuencias ponderadas en  $T_1$  y  $T_2$ . El quelato de gadolinio es el más utilizado en la RMN.

### *Vía de administración*

Cada agente de contraste tiene una vía de administración diferente. Dicha vía de administración dependerá de la parte a la cual será introducido en el cuerpo humano. Algunos ejemplos se muestran en el cuadro 3.4.

## Naturales

Los AC naturales se emplean en casos donde las imágenes de RM presentan algunas dificultades. Tal es el caso de la obtención de imágenes de Resonancia Magnética para la parte gastrointestinal (GI) donde se tiene ciertas dificultades para obtener imágenes de calidad, esto es debido a los movimientos involuntarios como son la peristalsis, los artefactos de movimiento del flujo respiratorio, cardíaco y pulsátil. Sin embargo, los avances en las secuencias de imagen con tiempos más rápidos, bobinas con campos más potentes, han podido mejorar estas imágenes [10].

Pese a dichos avances, la parte del tracto gastrointestinal sigue causando problemas.

El uso de agentes de contraste sigue jugando un papel importante en imagenología, permitiendo realzar los órganos o ciertas patologías en el cuerpo humano. Los agentes de contraste más comunes utilizados son por vía intravenosa, no obstante, para estudiar la parte abdominal es necesario el uso de agentes de contraste orales, como se puede observar en el cuadro 3.4, la mayoría de ellos son artificiales, los cuales han dado excelentes resultados al momento del realce de las imágenes, no obstante, presentan la desventaja del costo, debido a que tienen un alto costo. Por tal razón, se han buscado alternativas que sean económicas y obtener de la misma manera mejores resultados. Como resultado, se han hecho diversos estudios y pruebas en agentes de contraste naturales, los cuales son a base de comida, frutas, pulpas o tés. Los agentes de contraste artificiales orales han tenido ciertos efectos secundarios los cuales van desde mareo, náuseas, problemas para ser expulsados por el organismo e incluso un mal sabor. Por esta razón los AC naturales orales han tenido buena respuesta tanto en las imágenes por RM y en los pacientes, ayudando también así a menores a ingerir este tipo de contraste evitando un posible efecto secundario y un buen sabor.

Vía de administración	Tipo de contraste
Orales	-Sulfato de Bario -Sales de Bicarbonato -Sales de Yodo Hidrosolubles -Sulfato de Bario diluido -Agua o leche -Manitol -Metilcelulosa y polietilenglicol -Mate cocido
Rectales	-El Bario -Sales de Yodo Hidrosolubles -Agua -Dióxido de carbono -aire ambiental
Vaginal	-Contrastes yodados
Endovenosos	-Yodo -Gadolinio -Fluorodesoxiglucosa -Dióxido de carbono
Intraarteriales	-Contrastes yodados -CO <sub>2</sub> -Gadolinio
Intraarticulares	-Contrastes yodados -Gadolinio (Ambos diluidos con solución fisiológica)
Intracanalicular	-Medios de contraste hidrosolubles yodados o liposolubles.

Cuadro 3.4: Tipos de agentes de contraste y su principal vía de administración.

Uno podría preguntarse qué tipo de alimentos o frutas son buenos como agentes de contraste. Lo que hace que un alimento sea un buen agente de contraste son los componentes químicos que éstos tienen como: proteínas, agua, carbohidratos, entre otros, pero lo que hace especial tal alimento serán sus partículas metálicas o paramagnéticas que contienen. Una resonancia magnética trabaja con campos magnéticos, por tanto, dichas partículas dan respuesta al momento en que se activa el campo.

Los alimentos más comunes utilizados en las pruebas experimentales generalmente son frutas, entre ellas están: la ciruela, mora azul, zarzamora, manzana, piña, remolacha, uva, açai, el níspero, entre otros. Claro, algunos han tenido mejores resultados que otros como el jugo de arándano el cual es un AC oral negativo, resultando una reducción considerable de las señales de los órganos en las imágenes ponderadas en  $T_2$ , en consecuencia, a su alta concentración de manganeso. El açai que fue probado en 2004 el cual tuvo excelentes resultados por su alto contenido en hierro, manganeso y cobre, esta fruta se encuentra principalmente en Brasil, mostrando una ventaja considerable sobre los productos artificiales [11].

El jugo de piña el cual contiene 2.76 mg/dl de manganeso ha demostrado acortar los tiempos en  $T_2$  en un examen in vitro en el año del 2005 [12]. La gran ventaja de esta fruta es que se puede obtener en jugos de venta comercial, aunque hay una variación en los contenidos de manganeso. Otros estudios han mejorado este AC oral marcándolo con gadolinio, mejorando su calidad de imagen ya que suprime las señales del estómago y el duodeno.

Como podemos observar, para poder trabajar con un agente de contraste oral natural se debe de considerar el alto contenido en hierro, manganeso y cobre. La mora ha mostrado tener el mayor contenido de metales paramagnéticos y la mayor mejora en el contraste de imágenes de RM ponderadas en  $T_1$  en comparación a otras frutas. Considerada un potencial agente de contraste oral[13].

### 3.4. Agentes de contraste utilizados en Imágenes por RMN

El desarrollo de nuevos AC para su uso en Imágenes por Resonancia Magnética (MRI) ha traído grandes ventajas en la medicina, permitiendo obtener diagnósticos cada vez más precisos debido al desarrollo de nuevas técnicas y sustancias de contraste.

En RM los agentes de contraste contienen un ion metálico. Este ion metálico constituye el principio activo para obtener los efectos deseados ante un campo magnético. Algunos compuestos metálicos son tóxicos para el organismo, por dicha razón se administran unidos a una sustancia quelante que impide su liberación y es utilizado como un transportador en el organismo [14].

Dependiendo de las propiedades magnéticas de los diferentes iones metálicos, los AC se subdividen en paramagnéticos y superparamagnéticos:

- **Paramagnéticos:** Son utilizados comúnmente para RM. Entre ellos están el gadolinio, cromo, manganeso y níquel. El más utilizado es el gadolinio. Las sustancias paramagnéticas permanecen en venas y arterias y líquidos extracelulares. No atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y no se acumulan en los tejidos corporales. No se modifican en ninguna forma y se eliminan inalteradamente a través del sistema urinario [14].

El **gadolinio (Gd)** es un elemento que ocupa el número 64 de la tabla periódica de los elementos (Lantánido de tierras raras), en la naturaleza se encuentra en estado  $3^+$ . Es poco dissociable en agua. El Gd es tóxico, se debe utilizar un quelante para poder disminuir estos efectos [15]. Este tipo de contraste se llaman positivos, debido a que en secuencias potenciadas en  $T_1$ , aumentan la intensidad de la señal de los tejidos realizados al acortar el tiempo de relajación  $T_1$ [16].

- **Superparamagnéticos:** Son compuestos de óxidos de hierro  $Fe_2O_3$ , éstos a diferencia de los paramagnéticos tienen susceptibilidad magnética más elevada y un momento magnético grande. Entre los más comunes se encuentran la magnetita  $Fe_3O_4$ , Maghemita  $\gamma - Fe_3O_3$  y oxyhidroxides  $FeOOH$ .

Existen diversos factores que afectan la eficiencia de un material como agente de contraste, como el tamaño, polidispersividad, es decir, el grado de dispersión de los pesos moleculares, recubrimiento (quelante), estabilidad en medio acuoso y sus propiedades magnéticas[17].

- Los **SPIO** (Superparamagnetic Iron Oxide) Son los de mayor tamaño.
- Los **USPIO** (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) Son partículas de óxido de Hierro superparamagnéticas ultrafinas con un diámetro promedio inferior a los 50 nm.
- Los **VSOP** (Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles) Es una generación de nuevos USPIOS ensayados como agentes de contraste en angio-RM. Se unen con monómeros en lugar de polímeros (como hacen los USPIOS).

- Los **MION** (Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles) Es la menor sustancia de contraste considerada. Están constituido por nanocompuestos monocristalinos de óxido de Hierro. Por ejemplo, en el MION- 46, la estructura del oxido de hierro ocupa un tamaño de  $4.6 \pm 1,2$  nm

Son contrastes negativos ya que, en secuencias potenciadas en  $T_2$ , reducen la intensidad de señal de los tejidos realzados, al acortar el tiempo de relajación  $T_2$ .

## Sustancias quelantes

La función de las sustancias quelantes es encapsular al ion metálico para evitar su toxicidad al momento en el que se introduce en el organismo. El ion tendrá una gran cantidad de quelante en caso de que se disocie el compuesto original. Como ya se ha mencionado, el quelante puede ayudar a transportar el compuesto por el organismo de una manera más fácil y son expulsados de manera fácil por medio de la orina. Entre los quelados de gadolinio más comunes se encuentran: Gadodiamina (Gd-DTPA- BMA), Gadoteridol (Gd-DO3A), Gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA), Gadobutrol (Gd-DO3A-Butriol) y Gadoterato de dimeglumina (Gd-DOTA).

Otro tipo de agente de contraste utilizado por tener buenos resultados es el Azul de Prusia (AP) dopado con Gd. El AP se conoce como un tinte natural de color azul oscuro. Su característica como quelante se basa en el uso de sílice el cual es una cubierta insoluble y biocompatible que permite estabilizar las nanopartículas del AP y reduce su toxicidad [18].

Una vez que son administrados los AC por vía intravenosa, dependerán del tipo de distribución que tengan en el organismo:

- **Extracelulares o inespecíficos**, los cuales son distribuidos en el compartimiento intravascular y se difunden rápido por el espacio extracelular, en cuestión de segundos el AC se esparce por los capilares al espacio intersticial excepto en el tejido nervioso central con barrera hematoencefálica (BHE).
- **Agentes intracelulares o específicos** de tejidos. Estos agentes tienen afinidad por algún tipo de células o tejidos, permitiendo el contraste positivo o negativo de algunos órganos como el hígado. Son quelatos de bajo peso molecular para poder pasar al espacio intersticial.

- **Intravasculares o blood pool** Por su mayor unión a proteínas plasmáticas permanecen mayor tiempo en el torrente sanguíneo, por tanto, se tiene gran ventaja en la realización de una angiografía por resonancia magnética, especialmente en vasos muy pequeños. Actualmente los agentes de contraste intravasculares que se están investigando están compuestos por óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño (USPIO) o por gadolinio con mayor unión a proteínas o polímeros de gadolinio.

## AC Naturales

Para la obtención y mejoramiento de las IRM se utilizan diferentes tipos de contraste, entre ellos naturales y artificiales. En el caso de la RM a pesar de que es una técnica que ha tenido resultados prometedores, ha mejorado por el uso de contrastes. Durante la obtención de imágenes, ha pasado por una serie de problemas la cual ha afectado la calidad de éstas particularmente en la realización de exámenes en el área abdominal. Entre los principales problemas se encuentran el movimiento de flujo peristáltico, respiratorio, cardíaco y pulsátil [19].

En la zona abdominal generalmente se utilizan agentes de contraste orales, ya sean artificiales o no. En cuanto a los artificiales el más comúnmente utilizado es el gadolinio. No obstante, ha presentado efectos secundarios como náuseas y diarrea. Sobre todo, en infantes, el uso de AC artificiales les causa disgusto por el sabor. Como alternativa tenemos los AC naturales los cuales son a base de frutos, tés, aceite vegetal, leche y agua. Estos AC no han presentado los efectos secundarios ya mencionados.

Los agentes de contraste orales son ideales para la IRM ya que presentan una buena aceptación digestiva, su distribución es adecuada en el intestino, no son tóxicos, no causan peristalsis y tienen un bajo costo.

Para los estudios gastrointestinales se han realizado diversas investigaciones sobre el uso de AC naturales, las cuales han obtenido resultados prometedores. El primero es Euterpe Olerácea (Açaí) el cual es una fruta con resultados prometedores en imágenes ponderadas en  $T_1$  debido a su alto contenido en iones de hierro, manganeso y cobre. Tiene una alta susceptibilidad magnética. El problema de esta fruta es la obtención, ya que se encuentra por temporadas y es originaria de Brasil, no obstante, comercialmente se encuentra en bebidas comerciales como jugos, bebidas energéticas e incluso en vinos [11].

Por otro lado, se realizó un estudio en donde se hizo la comparación de diversos frutos entre ellos: la ciruela, arándano, manzana (roja), piña, remolacha, uva, mora azul y zarzamora. En el estudio mencionado se hicieron mediciones de su susceptibilidad magnética, siendo el de mayor la mora azul. No obstante, al realizar las pruebas en imágenes, el de mayor resultado fue la zarzamora, debido a su alto contenido en iones metálicos como cobre, manganeso y en especial su alto contenido en hierro. Tales resultados fueron obtenidos en imágenes ponderados en  $T_1$  [19].

Por último, entre los frutos que más destacan se encuentra la piña, que, a diferencia de los anteriores que son empleados en estudios gastrointestinales (GI), éste se usó para pruebas de colangiopancreatografía, en el cual se hizo la comparación con diferentes marcas de jugos comerciales y además fue dopado con Gd-DOTA. Los resultados fueron favorables, obtuvo una mayor intensidad de señal ponderada en T2 sin el dopaje de gadolinio. Esto se debe a su alta cantidad de iones de manganeso.

Hablando de AC naturales tenemos otro tipo de ellos diseñados a base de azúcar, son edulcorantes los cuales su uso común en estudios es distender el intestino para obtener una mejor imagen del intestino, éstos son el manitol y el sorbitol. Generalmente su preparación es a base de semillas de algarrobo/ goma de algarrobo ya que es un agente espesante o gelificante permitiendo una mayor movilidad en el intestino. A pesar de sus buenos resultados, se han tenido algunos efectos secundarios al utilizarlos como diarrea, vómitos, flatulencias y espasmos [20].

Es importante mencionar que, a pesar de los excelentes resultados de los agentes de contraste naturales, la FDA (Food and Drugs Administration) aún no los reconoce para su aplicación en exámenes de RM debido a que aún se consideran en fase de experimentación.

### 3.5. Reacciones adversas en agentes de contraste.

Una reacción adversa se define como los efectos secundarios que puede tener un paciente una vez que se le fue administrado el agente de contraste. De acuerdo con el tipo de reacción, podemos clasificarlos en: Forma y tiempo de presentaciones, mecanismos de producción y según el tipo de medio de contraste [8].

## AC Artificiales: Sus efectos adversos

- **Forma y tiempo de presentación:** La clasificación de reacciones adversas son: leves moderadas y severas.

En las **leves**, los síntomas más comunes son vómito, náuseas, urticaria y picazón. Entre 1-15 % de los pacientes que se les administró un agente de contraste iónico y entre 0,7-3,1 % que se les aplicó un agente de contraste no iónico tienen estos efectos secundarios.

En **moderados** son síntomas más avanzados a los leves, los más comunes son hipotensión, broncoespasmo, vómitos severos, urticaria marcada y edema facial. Se presentan en un 0,2 % a un 0,4 % de los casos [8, 21, 22].

En reacciones **severas** son shock hipotensivo, convulsiones y paro cardiorrespiratorio. Éstos aparecen en 0,1 % de los casos con medios de contraste en alta osmolaridad, 0,002-0,004 % con MC de baja osmolaridad [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

De acuerdo con el tiempo en el que se presentan los síntomas anteriores se dividen en: inmediatas que son al momento en el que es administrado el AC, tempranas, las cuales aparecen durante los primeros 60 minutos después de la inyección del contraste y tardías, las cuales son entre 60 minutos y un mes de su administración.

- **Mecanismos de producción:**

- **Hipersensibilidad.** Las cuales ocurren en pacientes que son alérgicos e incluso a asmáticos. Dichas reacciones no son en proporción a la cantidad administrada. Se ha tenido incidencias del 15 % en AC iónicos, 3 % no iónicos, ocurriendo alrededor de 1/1,000 pacientes, siendo los casos letales en 1/170,000 pacientes.
- **Reacciones químico tóxicas.** Producidas en pacientes deshidratados, pacientes de edad avanzada, diabéticos, cardiopatas o nefrópatas. Sus reacciones van entre leves y moderadas.
- **Reacciones mecánicas.** Ocurren en la extravasación del medio de contraste hacia los tejidos blandos adyacentes.
- **Nefrotóxicas.** Suceden cuando el paciente sufre de nefropatía crónica, cardiopatas, hiperuricémicos, deshidratados, pacientes con mieloma múltiple o que recibieron altas dosis del AC.

- **Según el tipo de medio de contraste**

Los efectos adversos que han sido reportados se deben en su mayoría a agentes de contraste artificiales, sobre todo en lo iónicos es donde más efectos se han presentado. Las

reacciones tienen que ver por su osmolaridad, los antecedentes que hay en pacientes como enfermedades o padecimientos médicos, fármacos (utilización de drogas especialmente neurotóxicas), la edad y otros como alergias.

Otro agente de contraste que ha presentado efectos secundarios importantes, a pesar de ser uno de los más utilizados, es el gadolinio. La primera reacción se reportó en el año de 1900 [26]. La mayoría de sus reacciones son leves y se presentan los primeros 30 minutos. Las reacciones adversas leves van desde 0,0004 % a 0,7 %, reacciones anafilácticas severas de 1/10,000 a 1/300,000 pacientes, van desde el 2,4 % a 21,3 % la posibilidad de que se repitan [21, 26]. Estas reacciones se han presentado en los distintos tipos de gadolinio.

### AC Naturales: Sus efectos adversos

Se han realizado diversos estudios, donde, por medio de alimentos como jugos, tés, leche, agua y frutas se han podido utilizar como agentes de contraste naturales orales, dichos agentes como objetivo principal la mejora de imágenes en RM al igual que un AC artificial, éstos han traído grandes ventajas en cuanto efectos secundarios. Entre las frutas más comunes que podemos encontrar como ya se han mencionado son ciruela, arándano, zarzamora, açai, piña, agua, té, entre otros, de los cuales no se ha reportado algún efecto secundario [10].

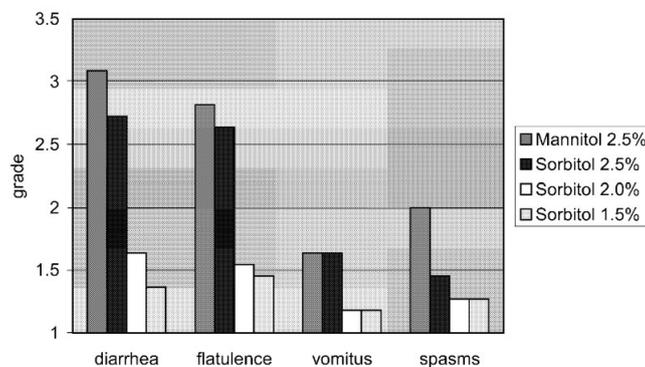
Para exámenes gastrointestinales por medio de RMI el arándano se ha mostrado ser un buen AC oral sin algún efecto adverso [19], se han realizado pruebas en pacientes, 9 voluntarios sanos y 12 pacientes entre un rango de edad de los 20 a 65 años, en el cual, ninguno de ellos sufrió de algún efecto adverso [32].

El açai tiene la ventaja de no presentar alteraciones en el sistema GI y ser apetecible. Es un alimento con un sabor agradable, no se espera ningún desprovisto o algún tipo de reacción [11].

Otro fruto llamada *Achras zapota*, conocido comúnmente como níspero, es una fruta que se encuentra principalmente en el centro de México, dicha fruta, tuvo buenos resultados en cuanto al realce en imágenes de T1 en la luz gástrica (intestinal), en la evaluación funcional de dispepsia y motilidad gastrointestinal, todo, sin efectos adversos [33]. Como se verá más adelante, los agentes de contraste naturales, sobre todo en frutas, dependerá del contenido de iones metálicos. Una fruta que ha sorprendido, ya que no ha destacado por su mayor cantidad de iones metálicos

de manganeso es la piña. Una de las mayores limitantes que enfrentan los AC naturales es la disponibilidad de éstos ya que algunos sólo se obtienen en áreas muy específicas del mundo. Para esto, el jugo de piña ha sido de mayor enfoque en estudios debido a que el uso de jugos de piña incluso obtenidos del supermercado, han tenido buen realce en imágenes [9, 12]. Se han realizado nuevas formas de mejorar este agente de contraste haciendo un AC híbrido en el cual mezclan gadolinio-DOTA y jugo de piña. Hasta el momento en ambas presentaciones no se han reportado algún tipo de efecto adverso [12].

El sorbitol y el manitol son dos tipos de alcoholes de azúcar, los cuales son utilizados con el propósito de distender el intestino, obteniendo una mejor imagen de éste. Los efectos secundarios que presentaron se debieron a la concentración de cada uno de ellos, ver Figura 3.9.



**Figura 3.9:** Efectos secundarios de las soluciones del manitol y sorbitol. Principalmente, la diarrea y la flatulencia se reducen si se ingieren concentraciones de alcohol de azúcar por debajo del 2,5 % <sup>6</sup>.

La tasa más baja de efectos secundarios se observa después de ingerir el sorbitol en una concentración de 1.5 y 2 %. Cabe mencionar que, al momento de utilizar este tipo de agentes, se ha demostrado que, para vaciar el estómago más rápido, se puede utilizar eritromicina a bajas dosis. Aunque los usos más comunes de la eritromicina se tienen como efectos náuseas, taquicardias y vómitos [34], se probó que, al no aplicar eritromicina, se ha tenido un vaciamiento gástrico retardado provocando náuseas y vómitos asociado a estos agentes de contraste [35, 34].

Finalmente, en un estudio diferente, el té verde se puso a prueba como AC oral natural para el realce en imágenes de RM en T1 por su contenido en iones de manganeso y su adherencia a

una sustancia de alto peso molecular como la pectina. No se produjo algún efecto adverso, sin embargo, los resultados no fueron los esperados en las imágenes [36].

Aunque no es posible asegurar o descartar que ocurra un efecto secundario en los AC, se deben de seguir una serie de indicaciones antes y después de administrar dicho agente. Estas precauciones van desde identificación de grupo de riesgo, es decir, las personas que tendrán mayor probabilidad de un efecto secundario, por eso es necesario explicar al paciente el procedimiento que se realizará y qué sustancia se le administrará con sus posibles consecuencias. Al paciente debe de entregar un consentimiento informado.

El tratamiento de las reacciones adversas debe ser simple y posible en cualquier consultorio radiológico. Se debe contar con elementos básicos, como oxígeno, un sistema de intubación y botiquín de emergencia. Es necesario mantener siempre una vía venosa, para la administración de cualquier medicación [37].

Es importante destacar que siempre que ocurra una reacción adversa el médico deber de realizar un informe sobre el caso, describiéndolo detalladamente. Dicho informe se debe de reportar en Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris). Es un deber para el médico y un derecho del paciente.

## Capítulo 4

# Comparación de Agentes de Contraste Naturales para IRM

Los agentes de contraste naturales para imágenes de RMN deben ser alimentos y pulpas de frutas o tés, los cuales tienen ventaja sobre los agentes de contraste artificiales de presentar efectos adversos casi nulos, teniendo además una buena eficacia en la claridad de las imágenes gastrointestinales en RMN.

En este capítulo se presenta una revisión sobre los agentes de contraste orales naturales más comúnmente encontrados en la literatura, los cuales provienen de frutos, como: Ciruela, arándano, manzana, piña, remolacha, uva, zarzamora, açai y níspero, entre otras infusiones de té.

Primeramente, para que una fruta pueda ser considerada como candidata a un agente de contraste se debe evaluar su susceptibilidad magnética  $[\chi]$ . El valor de  $[\chi]$  para sustancias paramagnéticas y diamagnéticas es  $|\chi| \ll 1$ , generalmente del orden  $|\chi| \approx 10^{-6}$  (SI) para la mayoría de las sustancias [38]. La susceptibilidad del agua es de  $\chi = -9,98 \times 10^{-3}$  SI [11]. El Cuadro 4.1 muestra la susceptibilidad magnética entre los frutos más comunes usados como agentes de contraste oral en RMN.

Una prueba que se debe considerar es la espectroscopía de absorción atómica (AAS, por sus siglas en inglés) para conocer el contenido de metales en la muestra [19], la cual dichos resultados mostrarán si el fruto es apto o no como agente de contraste en pruebas de RMN.

## CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 44

Fruta	Susceptibilidad magnética ( $\chi$ ) ( $\times 10^{-4}$ )
Ciruela	-2.29
Arándano	-2.43
Manzana	-2.13
Piña	-1.84
Remolacha	-1.75
Uva	-1.78
Zarzamora	-2.18
Açaí	-4.85
Níspero	-

**Cuadro 4.1:** Susceptibilidad magnética de distintos frutos candidatos a agentes de contraste orales [19].

En la Figura 4.1 se muestra la caracterización por AAS en diferentes frutos, encontrándose un contenido alto de metales paramagnéticos como: hierro, cobre y manganeso [19].

### 4.1. Adquisición de imágenes en muestras de agentes de contraste orales naturales

En la literatura existen diversos reportes sobre el uso de diversos frutos como agentes de contraste en pruebas de Resonancia Magnética Nuclear.

Dichas pruebas se han llevado a cabo en fantomas (in vitro) e in vivo, es decir en pacientes. De acuerdo a las pruebas in vitro, si los resultados son prometedores como agentes de contraste, se realizan pruebas in vivo.

#### 4.1.1. Adquisición de imágenes in vitro con agentes de contraste orales naturales

Un estudio realizado por María G. Espinosa y colaboradores [19] realizan la caracterización por AAS en diferentes frutos tales como: ciruela, arándano, manzana, piña, remolacha, uva y

zarzamora.

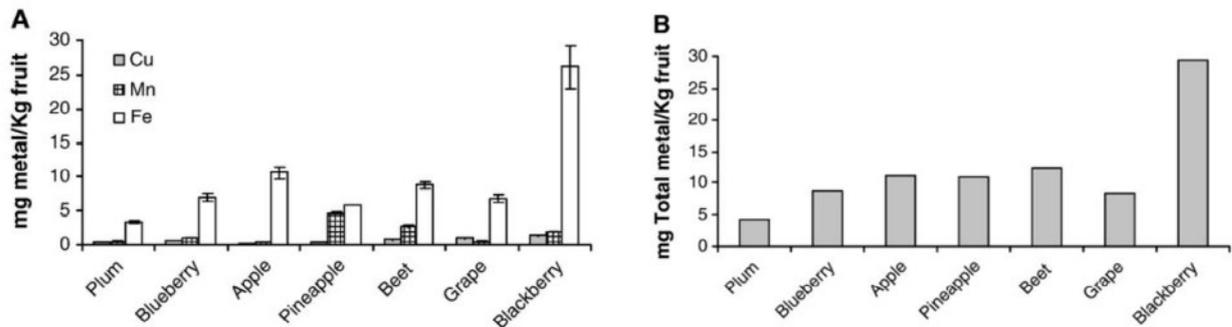
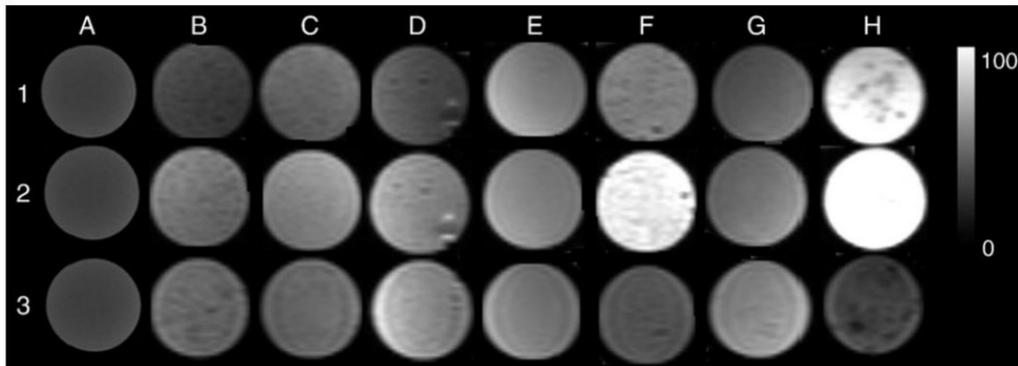


Figura 4.1: A) Cantidad de metales paramagnéticos en los frutos distribuido en hierro, manganeso y cobre. B) Cantidad total de metales en frutos [19].

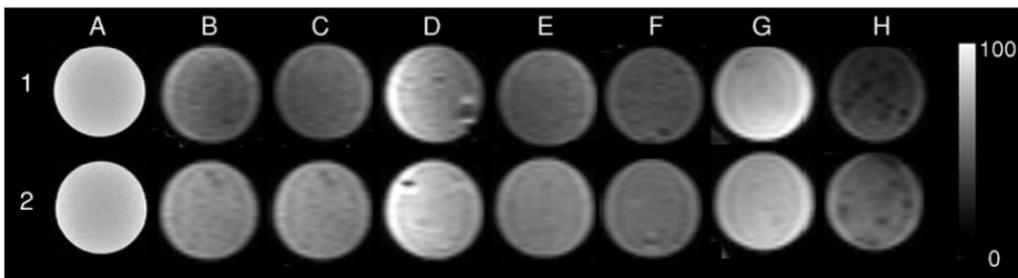
De acuerdo a la Figura 4.1 A), los frutos que fueron analizados en general presentan una mayor cantidad de hierro, destacando entre ellos la zarzamora. En la parte de Fig 4.1 B) se muestra la cantidad total de metales por fruto la cual sigue destacando la zarzamora, seguida por la remolacha y después la piña.

Se obtuvieron una serie de imágenes para los siete frutos en puebas in vitro las cuales se utilizó un scanner de IRM, Phillips Intera de 1.0 T con secuencias del tipo turbo espín-eco (TSE) y field-eco pulse. En la adquisición de imágenes se hicieron secuencias ponderadas en  $T_2$  con un TR=1600 ms y un TE=100 ms. Para  $T_1$  un TR=525 ms y un TE=13 ms (ambos en TSE), una secuencia FLAIR ponderada en  $T_2$  con un TR=600 ms y TE=100 ms y finalmente Fast Fiesld Echo (T2FFE) con un TR=150ms y TE=13.81ms con un ángulo de giro de 60°.

Para cada fruto se obtuvieron una serie de imágenes primero, la muestra pura, después para simular las condiciones del estómago la muestra fue mezclada con ácido clorhídrico a 0.15 M. En la Figura 4.2 se muestra la serie de imágenes obtenidas ponderadas en  $T_1$ , en la fila 1 muestra sin ácido clorhídrico, fila 2 muestra con ácido clorhídrico 5 minutos después y la fila 3, 25 minutos después. De igual forma se obtienen una serie de imágenes pero esta vez ponderadas en  $T_2$ , ver Figura 4.3.



**Figura 4.2:** Imagen ponderada en  $T_1$ : (A) agua, (B) ciruela, (C) arándano, (D) manzana, (E) piña, (F) remolacha, (G) uva y (H) zarzamora. (1) muestra sin ácido clorhídrico, (2) muestra con ácido clorhídrico 5 minutos después y (3) muestra con ácido clorhídrico 25 minutos después [19].



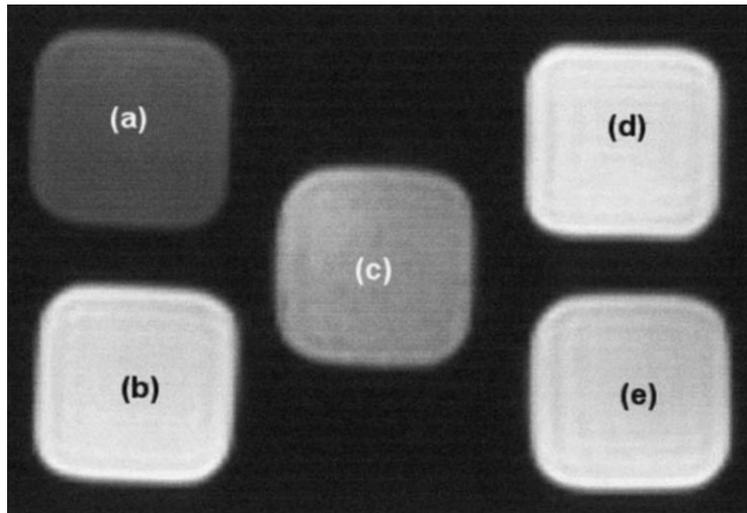
**Figura 4.3:** Imagen ponderada en  $T_2$ : (A) agua, (B) ciruela, (C) arándano, (D) manzana, (E) piña, (F) remolacha, (G) uva y (H) zarzamora. (1) muestra sin ácido clorhídrico y (2) muestra con ácido clorhídrico 5 minutos después [19].

Como se puede observar en las imágenes ponderadas en  $T_1$  la zarzamora destaca como agente de contraste positivo, seguido de la remolacha, no obstante, ambas pierden el brillo a los 25 minutos después de obtención de la imagen. Cuando los frutos están ponderados en  $T_2$  no hay una mejoría en la imagen con o sin el ácido clorhídrico.

Otro estudio realizado por Teodoro C. y colaboradores fue el de Euterpe Olerácea (Açaí) [33] el cual dicho fruto puede encontrarse en el Amazonas. El estudio se realizó in vitro con un escáner

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 47

de MRI de cuerpo completo de 1.5T en una clásica secuencia de eco-espín ponderado en  $T_1$  a un TR=177.8ms y TE=4.1ms. En  $T_2$  con un TR=4400ms y TE=64ms. Se realizaron secuencias de saturación de grasa en TR=160ms y TE=2.3ms, dicha secuencia se realizó para poder comparar si el contraste del fruto era alterado por la grasa presente en el Açaí. Se adquirieron una serie de imágenes con diferentes compuestos para comparar con el Açaí en  $T_1$ , Ver Figura 4.6:



**Figura 4.4:** Imágenes ponderadas en  $T_1$  con la técnica Fat Sat. a) Solución de sulfato de hierro, b) solución de Mn, Cu y Fe; c) agua, d) Gd-GDTA y e) Açaí [11].

Las imágenes obtenidas muestran que el Açaí (e) presenta resultados muy similares al Gd-GDTA que es utilizado como agente de contraste artificial. El Açaí puede concluirse que es un buen candidato como agente de contraste oral positivo.

Es importante destacar que al considerar un fruto como agente de contraste también se tiene que considerar su disponibilidad, como es el caso del *Achras Sapota L.* (níspero) siendo un estudio realizado por Teodoro C. y colaboradores. Dicho fruto es originario principalmente en América central y América del Sur tropical.

El níspero fue puesto a prueba como agente de contraste en pruebas in vitro en un aparato de RMN de cuerpo completo de 1.5 T. Se comparó con muestras de a) 3g de sulfato de cobre, b) 3g de sulfato de hierro, c) 3g de sulfato de manganeso, d) 3ml de gadolinio-ácido pentaacético de dietilentriamine (GD-DTPA) y e) 3g de pulpa de níspero.

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 48

El níspero presentó un 60 % de agua en los 3g de la muestra. La prueba reveló que dicho fruto contenía metales como cobre, hierro y manganeso, ver Cuadro 4.2:

Metales	Concentración (mg/kg)
Cu	$5.05 \pm 0.008$
Fe	$18.84 \pm 0.47$
Mn	$3.21 \pm 0.08$

Cuadro 4.2: Contenido de metales en *Achras Sapota*

En Figura 4.5 (a) se muestra en la parte superior las imágenes ponderadas en  $T_1$  y en la parte inferior en  $T_2$  de las 5 muestras: sulfato de hierro, sulfato de cobre, sulfato de manganeso, Gd-GDPA y *Achras Sapota*. Las muestras presentan un comportamiento negativo en  $T_1$  y un comportamiento positivo en  $T_2$ . En (b) y (c) se compara el níspero con Gd-DTPA, mostrando el níspero una mayor intensidad de señal en  $T_1$  y una disminución en  $T_2$ .

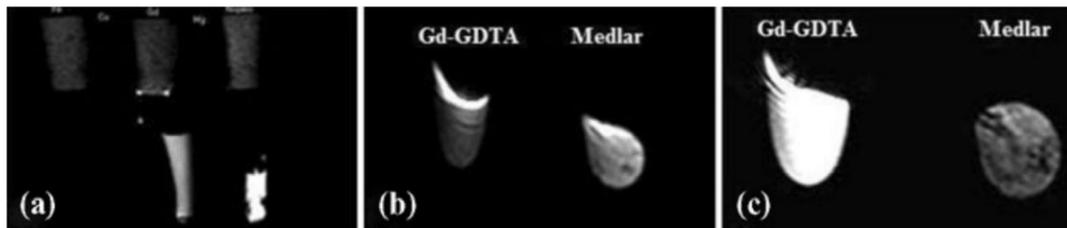


Figura 4.5: Imagen (a) ponderada en  $T_1$  y  $T_2$ . (b) y (c) comparación del Gd-GDTA con el níspero ponderadas en  $T_1$  y  $T_2$  respectivamente [33]

Otro prometedor agente de contraste oral negativo es el jugo de piña, dicho estudio fue realizado por RD Riordan y colaboradores [38] con los cuales por medio de estudios in vitro descubrieron que este agente de contraste acortaba los tiempos de relajación en  $T_2$ , mostrando una disminución de SI, por lo cual ayuda a evitar tener una saturación de señal alta en el intestino (reducción de señal intraluminal). Mostró una intensidad bastante similar a un agente de contraste oral artificial llamado ferumoxcil, dicho agente contiene parátículas de óxido de hierro recubiertas con siloxano teniendo propiedades superparamagnéticas.

El estudio realizó una comparación entre distintos jugos y ACO artificiales como: Jugo de naranja (OJ), jugo de toronja (GJ), jugo de manzana (AJ), jugo de piña (PJ), leche (M), jugo

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 49

de ciruela pasa (P), jugo de arándano (CJ), jugo de arándano y manzana (BAJ), bario EZ Cat 2% p/v (B), bario diluido (50:50 con agua) (DB), gastrografin concentrada (GG), ferumoxsil (F) y agua (W), ver Figura 4.6.

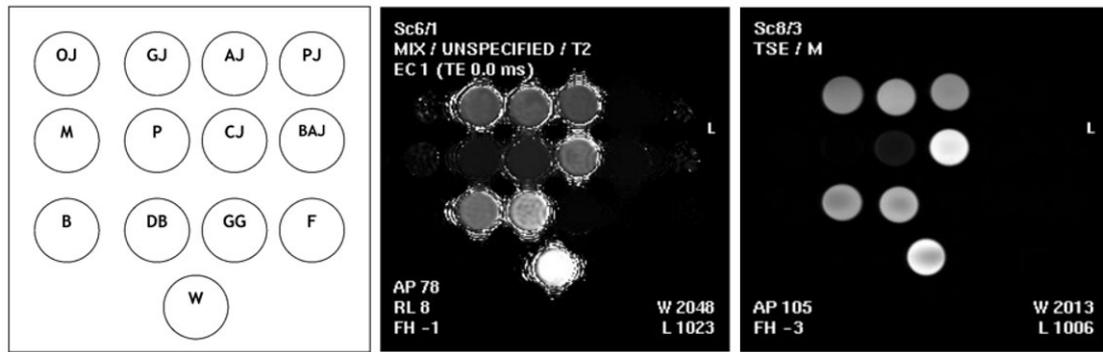


Figura 4.6: Diversos jugos sometidos como agentes de contraste ponderados en  $T_2$  [38].

Se obtuvieron las intensidades de señal relativas (relación señal/ruido) en las cuales en la secuencia TSE en  $T_2$  el jugo de piña obtuvo la intensidad de señal relativa más baja en comparación con los otros. No obstante en la prueba en  $T_1$  se obtuvo la intensidad de señal relativa más alta. El jugo de piña presentó la intensidad de señal más baja, además del ferumoxcil y el gastrografin [38], ver Figura 4.7. El jugo de piña obtuvo un tiempo de relajación  $T_1$  más bajo en comparación con los otros agentes de contraste y jugos de fruta y el más bajo tiempo de relajación en  $T_2$  además del ferumoxcil.

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 50

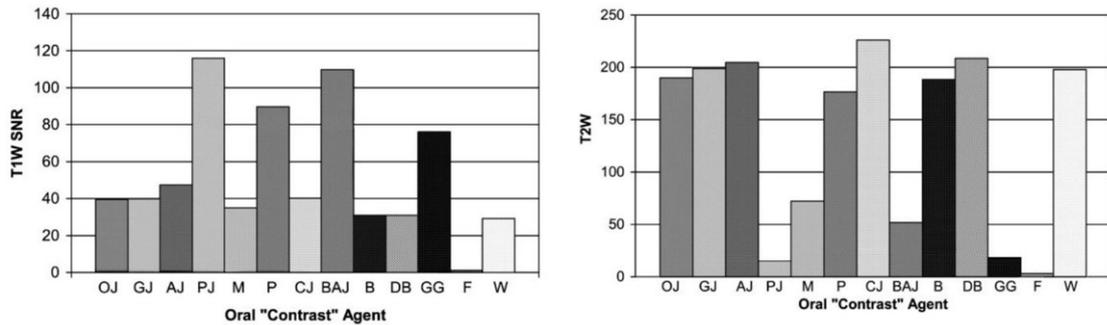


Figura 4.7: Gráfico de intensidades de señal relativas ponderadas en  $T_1$  lado izquierdo en relación a señal/ruido (SNR) y  $T_2$  lado derecho de agentes de contraste orales [38].

Se realizó una comparación de los tiempos de relajación de los distintos agentes de contraste como se muestra en la Figura 4.8 en la cual se observa la similitud de tiempos de relajación entre el jugo de piña y el ferumoxcil al igual que el gastrofin ponderada en  $T_2$ . Algo interesante en esta gráfica es que ma mezcla de jugos entre el arándano y la ciruela muestran tiempos de relajación muy similares al de gastrografin, agente de contraste comúnmente utilizado en estudios de rayos X para el tracto GI.

## CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 51

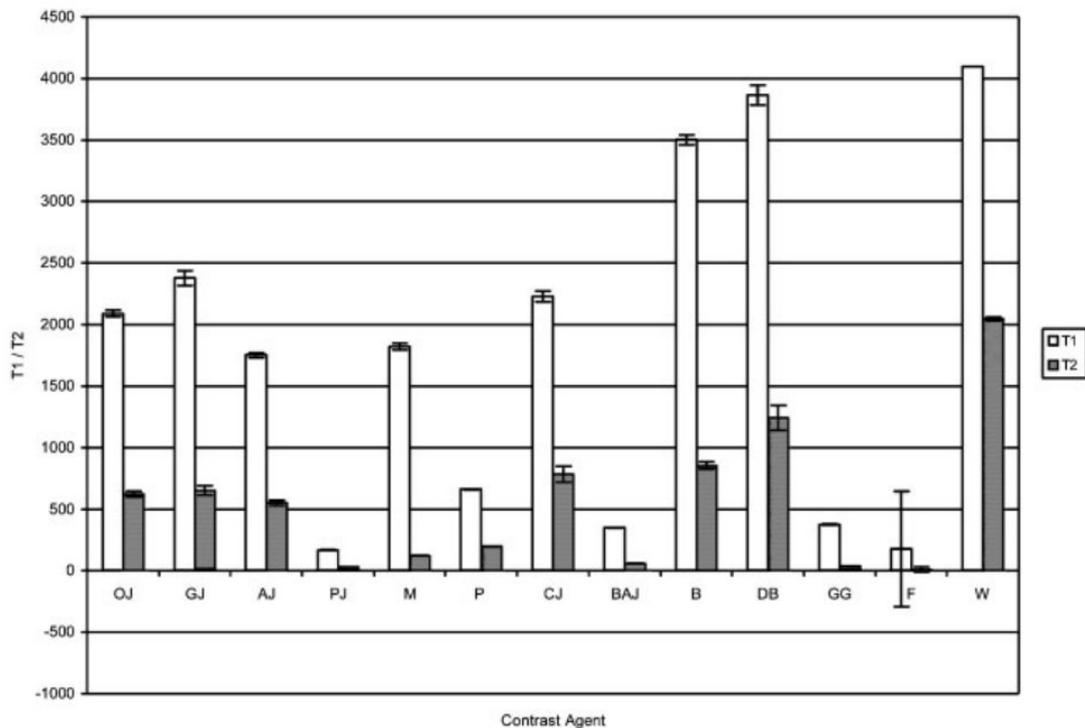


Figura 4.8: Tiempos de relajación  $T_1/T_2$  [38].

### Agentes de contraste orales por infusiones (in vitro)

Una alternativa a agentes de contraste orales naturales son las infusiones de tés, los cuales son ricos en minerales, especialmente manganeso, teniendo accesibilidad y un precio relativamente bajo [39].

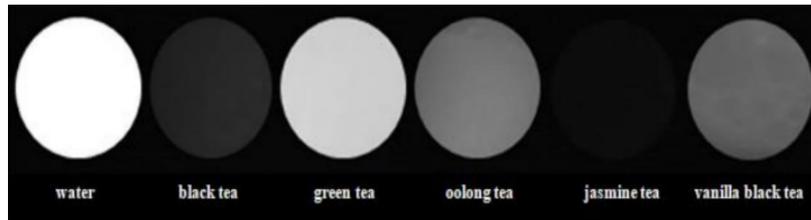
Se realizó un estudio por H. S. Utami y colaboradores [39] para MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, por sus siglas en inglés) con una secuencia HASTE (Half Fourier Single-Shot Turbo Spin Echo, por sus siglas en inglés) ponderadas en  $T_2$  con  $TR=4500ms$  y  $TE=851ms$  para las pruebas in vitro e in vivo. en la siguiente tabla se muestra el contenido en manganeso de las diferentes infusiones de tés, ver Cuadro 4.3:

## CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 52

Té	Contenido en Manganeso (mg/dl)
Negro	0.231
Verde	0.065
Oolong	0.143
Jasmín	0.648
Negro con Vainilla	0.227

**Cuadro 4.3:** Contenido de iones de manganeso en diferentes infusiones de té [39].

Para las pruebas in vitro se consideraron 6 té:s:té negro, té verde, té de oolong, té de jasmín, té negro con vainilla y agua como base. Cada fantoma se preparó con 2g de té con agua caliente a 98°C durante 10 minutos en 150 ml de agua. Obteniendo los siguientes resultados, ver Figura 4.10:



**Figura 4.9:** Imágenes ponderadas en  $T_2$  en 5 diferentes infusiones de té y agua como base [39].

### 4.1.2. Adquisición de imágenes in vivo con agentes de contraste orales naturales

Un estudio realizado por A.H. Karantanas y colaboradores [32] hizo un estudio con el jugo de arándano comercial como agente de contraste. Se realizó en 21 pacientes una serie de imágenes en pruebas de RMN ponderadas en  $T_1$  utilizando una secuencia de turbo echo field y en  $T_2$  una secuencia spin eco, ambas con supresión de grasa.

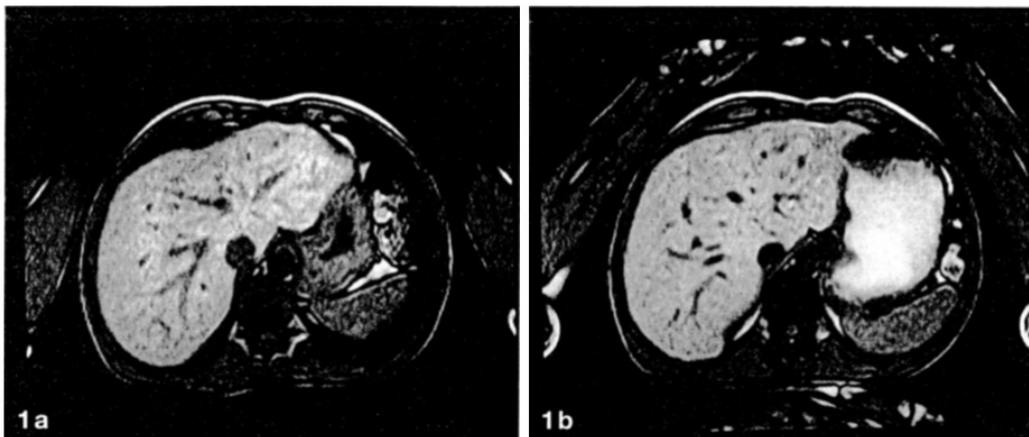
La prueba consistió primeramente en 6 horas de ayuno, después en ingerir 150 ml de jugo de arándano 60 minutos, 150 ml 30 minutos y otros 130 ml justo antes de la adquisición de imágenes.

De los pacientes a los que se les realizó la prueba en imágenes ponderadas en  $T_1$ , 21 personas

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 53

tuvieron un incremento de señal significativo, 13 personas tuvieron un incremento de señal significativo y 8 moderado en el duodeno y finalmente 7 personas tuvieron una mejoría de señal significativa, 5 moderada y 9 menor en el intestino proximal.

Para las pruebas ponderadas en  $T_2$  las imágenes no mostraron pérdida de señal, excepto para el duodeno en el cual hubo una mejoría en la intensidad de señal. Algunas de las imágenes que se obtuvieron en dicha pruebas son las siguientes:



**Figura 4.10:** Imágenes ponderadas en  $T_1$  del jugo de arándano. Antes 1a y 1b después de ingerir el jugo de arándano [32].

En la Figura 4.10 se observa antes y después de ingerir el jugo de arándano, en donde se puede observar una mejor delimitación del estómago, mostrando un contraste positivo.

En la Figura 4.11 en 2a se observa la parte superior del abdomen después de la administración del jugo de arándano, mostrando un aumento significativo de la intensidad de señal de la luz gástrica, en 2b una intensidad de señal del yeyuno en el mismo paciente y en 2c un aumento moderado de la intensidad de señal del yeyuno en un paciente diferente [32].

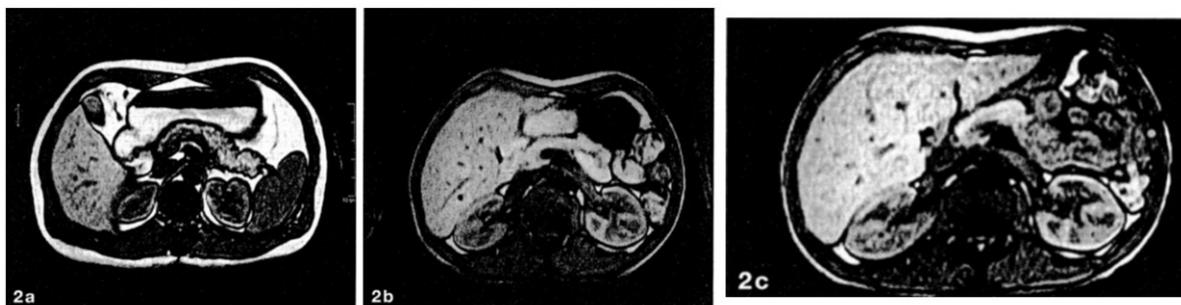


Figura 4.11: Imágenes ponderadas en  $T_1$  para el jugo de arándano en distintos pacientes [32]

En la Figura 4.12 se muestran la adquisición de imágenes ponderadas en  $T_1$  con supresión de grasa antes (3a) y después (3b) de ingerir el jugo de arándano, mostrando una clara mejoría en la luz gastrointestinal. La Figura 4.12 (4) se muestra la imagen ponderada en  $T_2$  usando una secuencia espín eco después de haber ingerido el jugo de arándano no mostrando una disminución del lumen gástrico.

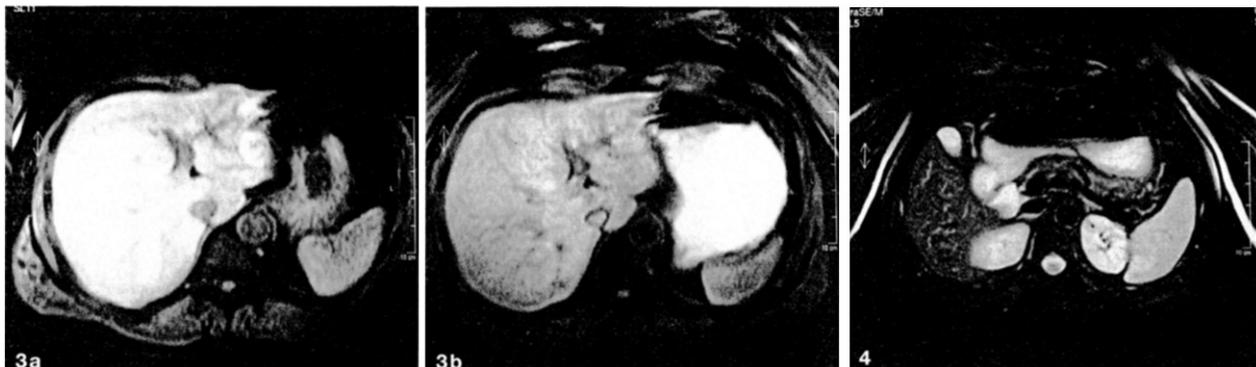
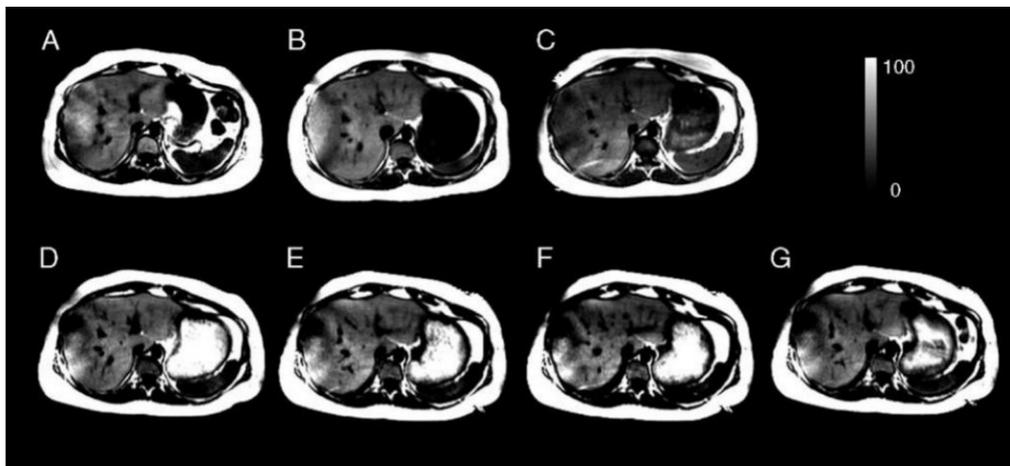


Figura 4.12: Adquisición de imágenes ponderadas en  $T_1$  con supresión de grasa, antes y después de la administración del jugo de arándano. Imagen 4 ponderada en  $T_2$  en eco espín después de ingerir el jugo de arándano [32].

María G. Espinosa y colaboradores [19] realizan un estudio in vivo en el cual se adquirieron 6 imágenes en días diferentes de una paciente voluntaria, a la que se le pidieron 4 horas de ayuno previa a la adquisición de imágenes. Durante los días de estudio fue privada del consumo de tabaco y cafeína.

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 55

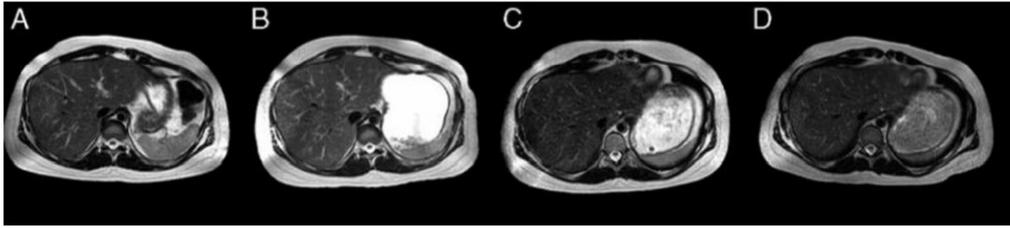
Las imágenes fueron ponderadas en  $T_1$  con el estómago vacío, después la paciente ingirió 300 ml de agua, 5 minutos después ingiere 200g de pulpa de ciruela y 5 minutos después se ingieren 200g de pulpa de zarzamora, ver Figura 4.13:



**Figura 4.13:** Imágenes ponderadas en  $T_1$ : (A) estómago vacío, (B) estómago después de ingerir agua, (C) después de 5 minutos de ingerir 200 g de jugo de ciruela, (D) después de 5 minutos de ingerir 200g de jugo de zarzamora, (E) después de 12 minutos de ingerir 200g de jugo de zarzamora, (F) después de 22 minutos de ingerir 200 g de jugo de zarzamora y (G) después de 30 minutos de ingerir 200g de jugo de zarzamora [19].

En la figura anterior se muestra que el estómago se encuentra más delineado al momento de ingerir agua, no obstante, tiene un mayor realce al ingerir jugo de ciruela y zarzamora.

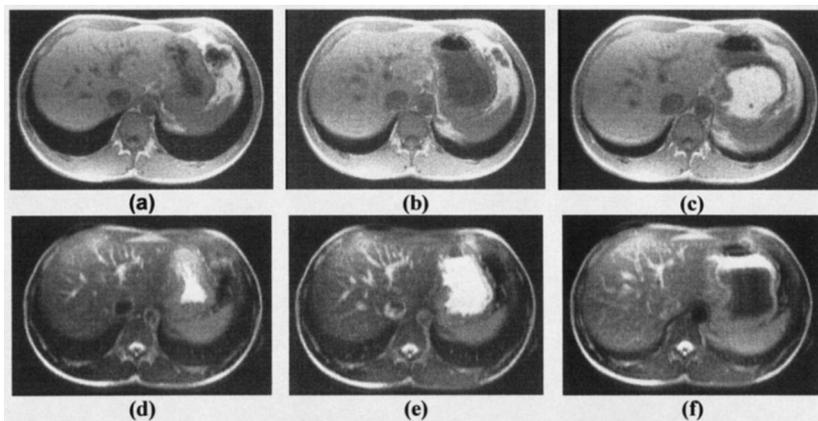
De igual forma se hicieron pruebas in vivo ponderadas en  $T_2$ , el cual se llevaron a cabo de la misma forma la adquisición de imágenes, con el estómago vacío, después se ingirió agua, 5 minutos más tarde 200g de jugo de ciruela y finalmente 5 minutos después 200g de zarzamora. Ver Figura 4.14:



**Figura 4.14:** Imágenes ponderadas en T2: (A) estómago vacío, (B) estómago después de ingerir agua, (C) después de 5 minutos de ingerir 200g de jugo de ciruela y (D) después de 5 minutos de ingerir 200g de jugo de zarzamora [19].

Otro estudio realizado in vivo fue el de Euterpe Olerácea (Açaí) por T. Córdova-Fraga y colaboradores [11].

Las pruebas fueron realizadas sobre un voluntario sano con 12 horas de ayuno, obteniendo los siguientes resultados, ver Figura 4.15. En la parte superior, siendo las imágenes ponderadas en  $T_1$  y en la parte inferior las imágenes ponderadas en  $T_2$ . En la imagen a) y d) el estómago se encuentra vacío. En b) y e) el paciente ingiere 200ml de agua y finalmente en las imágenes c) y f) el paciente consume 200 ml de Açaí, en donde se pueden observar tres regiones definidas en el estómago, aire, agua y el Açaí. Debido al Açaí se presenta un bajo contraste (imagen f) ponderada en  $T_2$  y un mejor realce en  $T_1$ . Dicho resultado se debe a su alto contenido en Manganeso.



**Figura 4.15:** Parte superior: Imágenes ponderadas en  $T_1$ . Parte inferior: Imágenes ponderadas en  $T_2$  [11].

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 57

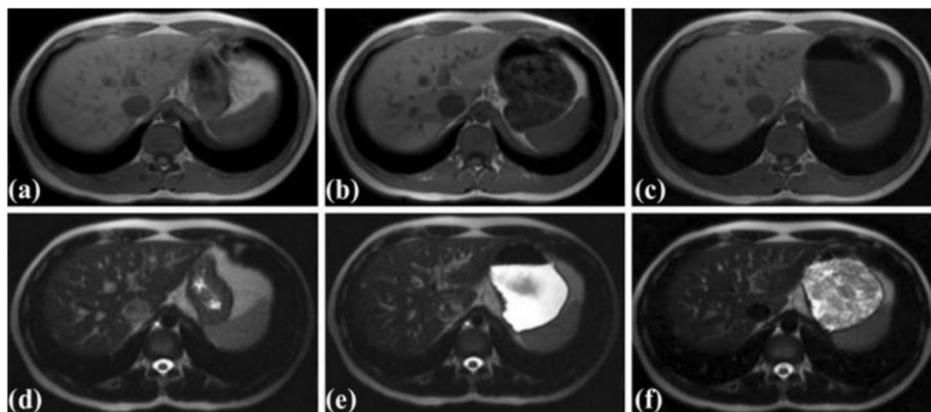
Achras Sapota (níspero) es otro estudio realizado por T. Cordova-Fraga y colaboradores [33], el cual es un fruto que se encuentra en América Central y América del Sur tropical.

Se realizaron pruebas in vivo ponderadas en  $T_1$  con  $TR=177.8\text{ms}$  y  $TE=4.1\text{ms}$ . Para  $T_2$  un  $TR= 4400\text{ms}$  y  $TE=64\text{ms}$  con una saturación de grasa de  $TR=160\text{ms}$  y  $TE=2.3\text{ms}$ . Las pruebas fueron realizadas a tres pacientes en perfecta salud con 8 horas de ayuno y privados de el consumo de cafeína y tabaco.

El estudio consistió en tres etapas: a) el estómago vacío, b) con 200ml de agua y c) con 200g de níspero.

En la Figura 4.16 se muestran las imágenes obtenidas por un paciente con corte axial en donde la parte superior tenemos las imágenes ponderadas en  $T_1$  y en la parte inferior imágenes ponderadas en  $T_2$ .

En las imágenes a) y d) se muestra el estómago vacío, en b) y e) el estómago con 200ml de agua y finalmente en c) y f) una vez ingeridos los 200g de achras sapota. Como se puede observar en las imágenes c) y f) el estómago está claramente delimitado, no obstante hay una mejor definición de imagen cuando se está ponderada en  $T_2$ .



**Figura 4.16:** En la parte superior imágenes ponderadas en  $T_1$  y en la parte inferior ponderadas en  $T_2$ . Las imágenes (a,d) estómago vacío, (b,e) 200ml de agua y (c,f) 200g de achras sapota [33].

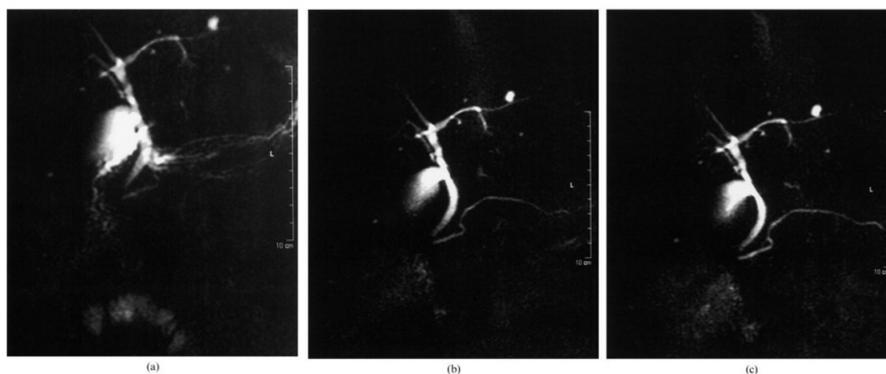
Otro prometedor agente de contraste oral negativo es el jugo de piña, estudio realizado por R.D.RIORDAN y colaboradores [38] en el cual mediante estudios se comprobó tener una intensidad de señal alta al igual que un agente de contraste oral artificial llamado ferumoxcil, el cual

#### **CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 58**

es un agente de contraste oral negativo el cual contiene partículas de óxido de hierro recubiertas con siloxano teniendo propiedades superparamagnéticas.

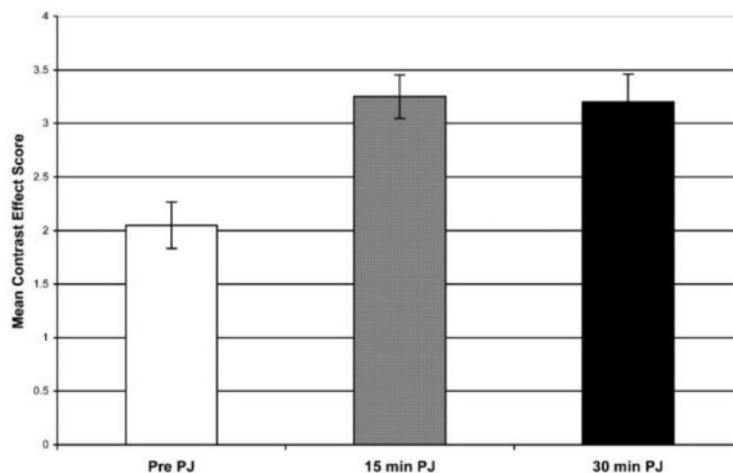
Los estudios in vivo se llevaron a cabo en 10 pacientes sanos con 6 horas de ayuno previas los cuales ingirieron 400 ml de jugo de piña comercialmente disponible. La adquisición de imágenes se obtuvieron antes y después de ingerir el jugo (15 y 30 minutos).

Los segmentos evaluados fueron la vesícula biliar (GB), el conducto biliar común (CBD), los conductos hepáticos comunes (CHD), los conductos intrahepáticos (IHD) y el conducto pancreático en su totalidad (PD) y dentro de la cabeza, cuerpo y cola del páncreas (PH, PB, PT, respectivamente)



**Figura 4.17:** (a) Pre, (b) 15 min y (c) 30 min después de jugo de piña (PJ) imágenes de colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) [38].

En la Figura 4.17 en la parte (a) la porción media del conducto biliar común y el cuerpo y la cola del conducto pancreático no están claros debido a la alta señal en la tapa duodenal y el estómago. En (b) y (c) la señal alta en el estómago y el duodeno se eliminan casi por completo, y se visualiza claramente toda la estructura pancreatobiliar; Nótese los quistes hepáticos incidentales.



**Figura 4.18:** Puntuaciones medias del efecto de contraste en imágenes al ingerir jugo de piña [38].

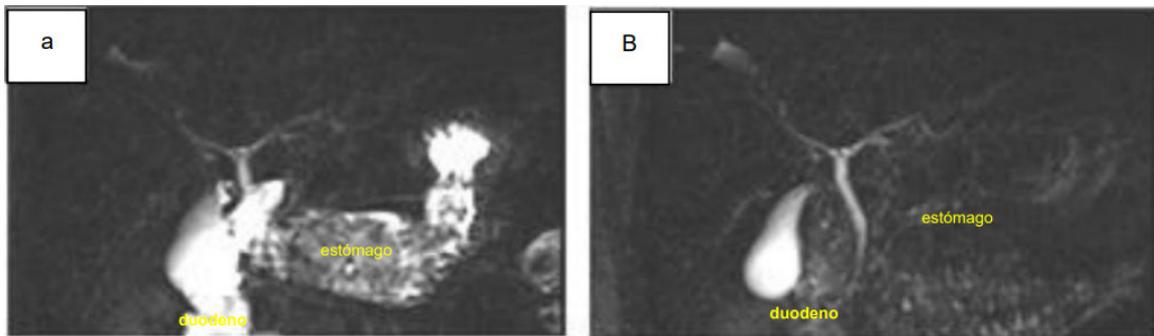
Se realizó una comparación de las puntuaciones medias del efecto de contraste con errores estándar entre imágenes previas y posteriores al ingerir el jugo de piña (15 y 30 minutos después), ver Figura 4.18.

## Agentes de contraste orales por infusiones (in vivo)

H.S. Utami y colaboradores realizaron pruebas en pacientes sanos usando como agente de contraste el té de jasmín [39]. Se les pidió 6 horas previas de ayuno y consumieron 4g de té de jasmín en 300ml de agua a 98°C durante 10 minutos. Las variaciones de tiempo de exploración utilizadas fueron de 3, 6 y 9 minutos.

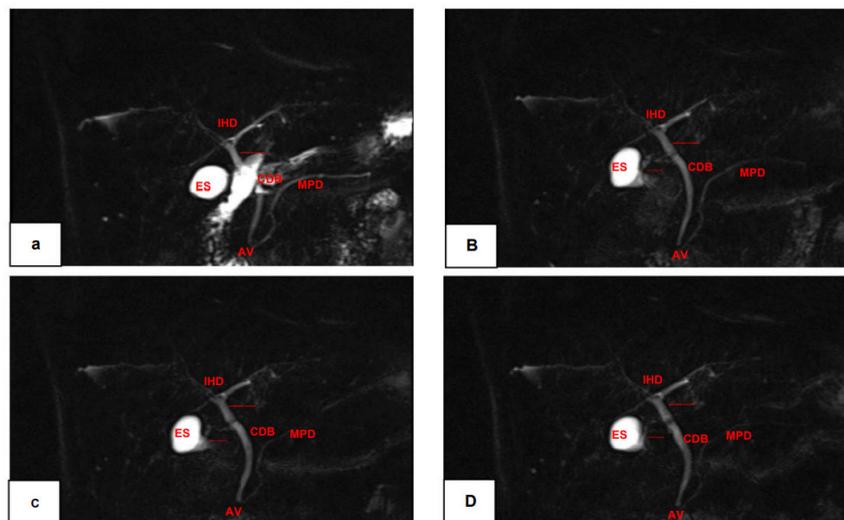
Se obtuvieron imágenes del tracto gastrointestinal de un paciente antes y 3 minutos después de ingerir el té, ver Figura 4.19:

#### CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 60



**Figura 4.19:** Comparación de la intensidad de la señal del tracto gastrointestinal en imágenes de MRCP. (a) antes de la administración del té de jasmín y b) 3 minutos después de la administración de té [39].

Se obtuvieron una serie de imágenes de MRCP antes de ingerir el té, 3, 6 y 9 minutos y posterior a éstos. En las imágenes se pueden observar la vesícula biliar (GB), conducto cístico (CD), conducto biliar común (CBD), conducto hepático biliar (CHD), conducto intrahepático (IHD), ampolla Vateri (AV) y conducto pancreático principal (MPD), ver Figura 4.20:



**Figura 4.20:** CPRM de placa gruesa 2D T2 HASTE de antes de (a), 3 minutos (b), 6 minutos (c) y 9 minutos (d) después de la administración de té de jazmín [39].

**CAPÍTULO 4. COMPARACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE NATURALES PARA IRM 61**

Se evaluó la intensidad de la señal (SI, por sus siglas en inglés) para dicha prueba clasificándola en pobre, suficiente y buena como se muestra en la siguiente gráfica (ver Figura 4.21) en lo cual se observa que después de los 6 minutos la intensidad de señal(buena) disminuye, pero la SI suficiente, mejora.

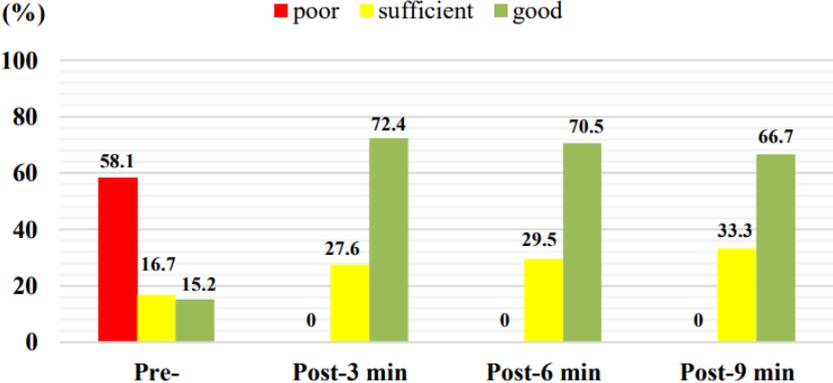


Figura 4.21: La comparación antes y después de la administración de té de jazmín de imágenes de MRCP [39].

# Capítulo 5

## Discusiones y Conclusiones

En este último capítulo se abordarán algunas discusiones y conclusiones sobre la comparación de los agentes de contraste orales naturales de acuerdo a los trabajos que se han reportado en los últimos años, los cuales dichos resultados se han interpretado y profundizado un poco más.

### 5.1. Discusión

Como se ha visto a lo largo del capítulo 4, la susceptibilidad magnética y el contenido de iones metálicos, ya sea en jugos/pulpas e infusiones es de gran importancia para que un alimento pueda considerarse un agente de contraste oral natural viable. Concretamente, un ACO debe cumplir con ciertas especificaciones para lograr ser un candidato perfecto, las cuales son: tener una buena aceptación digestiva, una distribución uniforme, es decir, un buen lumen en el sistema GI, efectos secundarios nulos, evitar que provoque movimientos en el sistema GI y por supuesto, un precio bajo.

Para cada uno de los frutos que fueron puestos a prueba como agentes, fueron destacando por el tipo de contraste que mostraban, incrementando (agente positivo) o disminuyendo (agente negativo) la intensidad de señal. A continuación se muestra una tabla realizando la comparación:

Fruto	$T_1$	$T_2$
Ciruela	No presenta cambio en SI	No presenta cambio en SI
Arándano	Aumento significativo en SI	No presenta cambios en SI
Manzana	No presenta cambio en SI	No presenta cambio en SI
Piña	No presenta cambios en SI	Aumento significativo en SI
Remolacha	Aumento en SI a un corto tiempo	No presenta cambio en SI
Uva	No presenta cambio en SI	No presenta cambio en SI
Zarzamora	Aumento significativo en SI	No presenta cambios en SI
Açaí	Aumento significativo en SI	Aumento en SI
Níspero	Aumento en SI mostrando	Aumento significativo en SI a un tiempo corto.

**Cuadro 5.1:** Comparación de SI en diversos frutos con ponderación en  $T_1$  y  $T_2$ .

En la tabla anterior podemos destacar los frutos que muestran en  $T_1$  un aumento de SI los cuales son: arándano, remolacha, zarzamora, açaí y níspero. En  $T_2$  los frutos con un aumento significativo de señal es la piña, açaí y el níspero.

En cuanto al açaí y el níspero presentan un aumento de SI en ambas ponderaciones, lo cual, de acuerdo a la literatura se debe a que afecta los tiempos de relajación  $1/T_1$  y  $1/T_2$  simultáneamente debido a la naturaleza dual y acoplada de los mecanismos de relajación [11, 33].

De acuerdo a los estudios realizados, podemos destacar entre los frutos más prometedores los siguientes:

- **Arándano (Blueberry):** Los estudios realizados sobre el arándano muestran que afecta ambos tiempos de relajación  $1/T_1$  y  $1/T_2$ , sin embargo muestra en ambos un contraste positivo. En los estudios realizados por A.H. Karantanas et al. muestran imágenes en su mayoría ponderadas en  $T_1$ . No obstante, cuando se realizaron pruebas en  $T_2$  mostró un realce de imagen significativo en el duodeno.  
Se puede decir que el arándano es un buen agente de contraste en el estómago, delimitando bien esta zona. Hacen falta realizarse más pruebas para poder observar los cambios en el contraste en secuencias ponderadas en  $T_2$ , pudiendo mejorarlo con cambios en TE, acortándolo.
- **Açaí (Euterpe Olerácea):** En el cual destacó como agente de contraste positivo en secuencias potenciadas en  $T_1$ , presentando resultados similares de contraste al Gd-GDTA. De acuerdo a las imágenes in vivo obtenidas, presenta una mejor definición en el lumen gástrico, además de mostrar una SI homogénea en el estómago y el intestino. No presentó efectos adversos. Es un fruto económico y fácil de exportar a Europa y Estados Unidos.
- **Zarzamora (Rubus spp.):** Destacando como un agente de contraste positivo ponderado en  $T_1$ . Cabe destacar que en este estudio realizado por Maria G. Espinosa et al. resalta que en las pruebas realizadas in vitro, la pulpa se mezcló con HCl. Pasando a las pruebas in vivo, mostró que 30 minutos después de ingerir la pulpa de zarzamora, mantiene un brillo hiperintenso, a diferencia de cuando las pruebas fueron ponderadas en  $T_2$  a los 5 minutos mantenía un contraste positivo, sin embargo pasados los 5 minutos, presentaba un brillo isoíntenso a causa de su alto contenido en Hierro.
- **Níspero (Achras Sapota L.):** En este artículo en específico, de acuerdo a las imágenes mostradas en dicha investigación, las imágenes in vitro muestran que el níspero cuando se encuentra en una secuencia ponderada en  $T_1$  tiene un contraste negativo a diferencia de  $T_2$  en el cual se observa un contraste claramente positivo. En las pruebas in vivo, ocurre algo muy similar, las imágenes obtenidas muestran un contraste negativo en  $T_1$  y un contraste positivo en  $T_2$ . El açaí como ya se ha mencionado ocasiona cambios en los tiempos de relajación de  $1/T_1$  y  $1/T_2$ . En ambos se puede observar un cambio significativo. Desafortunadamente, para poder obtener una conclusión sobre este fruto de cuál podría ser mejor si como contraste positivo o negativo, no se habla de los tiempos en que tardaron en beber, ya que como se observa en la Figura 4.16, pasado un tiempo, el contraste positivo, disminuye pasando de hiperintenso a isoíntenso, a diferencia del contraste negativo, continúa siendo hipointenso. Siendo más viable como agente de contraste negativo por el tiempo de duración del contraste al momento de realizar una prueba.
- **Piña (Ananas Comosus L.):** En estudios como MRCP generalmente son utilizados agentes de contraste como Gd-GDTA, sustancias con partículas metálicas, las cuales han traído efectos adversos y tienen un alto costo. Regularmente este tipo de agentes

de contraste son negativos. Alguno de los problemas de los AC es que presentan una SI saturada en el intestino siendo un problema en la obtención de cortes gruesos. En el caso de la piña, presentó resultados muy similares a agentes de contraste artificiales como el ferumoxcil y el gastrografin, ambos altamente paramagnéticos. Sin embargo al someter a pruebas ponderadas en  $T_1$  y  $T_2$ , la piña mostró ser un agente de contraste negativo por su alto contenido en manganeso, ya que redujo los tiempos de relajación en  $T_2$ , disminuyendo así la SI en  $T_2$ .

La intención principal en este tipo de estudios es el realce de la vesícula biliar, por lo tanto, se deben de opacar los órganos adjuntos a ésta, que es el caso del hígado, el cual, presenta un contraste negativo (por el tipo de tejido) y el estómago, el cual presenta una contraste hipointenso como se observó en la Figura 4.17.

Fruto	Tipo de contraste observado
Arándano	Negativo
Açaí	Positivo
Zarzamora	Positivo
Níspero	Positivo/Negativo
Piña	Negativo

Cuadro 5.2: Tipo de contraste observado en diversos frutos

En el cuadro 5.2 observamos la comparación del tipo de contraste mostrado de acuerdo a las diversas investigaciones encontradas en la literatura. Las cuales en su mayoría son positivos, lo cual se observa cuando el fruto tiene un alto contenido en Hierro, sin embargo notamos que cuando hay un alto contenido en manganeso, obtenemos un contraste negativo. En cuanto al Açaí observamos ambos debido a que mostró ambos tipos de contraste dependiendo de la ponderación a la que se puso a prueba. Es conveniente realizar más estudios sobre este fruto ya que es uno de los más prometedores y fáciles de conseguir sobre todo en el país de México.

Como se ha visto no sólo los jugos o pulpas de distintos frutos pueden ser utilizados como agentes de contraste orales, sino también las infusiones de tés. Se realizó una comparación de diversos tés ponderados en  $T_2$  como se observa en cuadro 5.3:

Infusiones	$T_2$
Negro	Disminución de SI (hipointensa)
Verde	Aumento de SI (hiperintensa)
Oolong	No hay cambio en SI (isointensa)
Jasmín	Disminución en SI (hipointensa)
Vainilla/Negro	No hay cambio en SI (isointensa)

**Cuadro 5.3:** Comparación de diferentes infusiones ponderadas en  $T_2$ .

Entre los principales tés que destacan como un posible agente de contraste oral son el té negro y el té de jasmín. Ambos mostraron un contraste negativo y al igual que la piña, ayudaron a resaltar la bilis, opacando la señal del estómago. Ambos tés tienen un alto contenido en manganeso, sin embargo destaca el té de jasmín entre éstos dos.

## 5.2. Conclusión

En estudios de Resonancia Magnética, se ha mostrado como una de las técnicas más precisas en imagenología, tiene la gran ventaja de poder mejorar el contraste de las imágenes y manipularlas ya sea en el tipo de secuencia a utilizar o los tiempos que se manejen. Ahora bien, cuando dichos métodos no son suficientes, se emplean agentes de contraste.

Los agentes de contraste naturales han mostrado obtener resultados iguales e incluso mejores a los AC artificiales, ya sea en diversos frutos o infusiones.

A lo largo de este trabajo se hicieron comparaciones entre estos agentes de contraste, destacando entre ellos, la zarzamora, el açaí, el níspero, el arándano, piña y el té de jasmín. Cada uno

demonstró ser valioso a su manera, ya que no podemos descartar y obtener el mejor de éstos, pues el objetivo principal de buscar nuevos agentes es la accesibilidad de éstos y esto dependerá de la zona o país en el que se encuentren. El açai es comúnmente encontrado en la zona del amazonas, el arándano en Europa, el té de jasmín en Indonesia, sin embargo las infusiones son más fáciles de conseguir e incluso exportar y el níspero, en su mayoría Latinoamérica y principalmente en México. Por tanto, la búsqueda de nuevos agentes de contraste debe de continuar probándose de acuerdo a la zona y la accesibilidad de éstos.

Otro punto importante a considerar es el precio de éstos agentes, ya que se ha probado que incluso con jugos comerciales de piña se han mostrado como agentes de contraste viables, éstos también dependerán de la calidad de la marca. La gran ventaja que hay sobre las infusiones, es que en precio son aún más baratos que los jugos. Hacen falta más pruebas sobre las infusiones y hacer los respectivos estudios en ambas ponderaciones.

Como ya se ha mencionado antes, la ventajas de estudios llevado a cabo en RM es la manipulación en tiempo y secuencias; esto puede ser de gran ayuda con la continuación de investigación en los frutos que ya se han comprobado como agentes de contraste viables, ya que como se ha mostrado en diversos artículos, los tiempos de eco (TE) son la clave para el contraste. Un TE corto funciona cuando la cantidad de metales en el fruto es alta, sin embargo, cuando esta cantidad es menor, los tiempos de TE deben de ser mayores, entre 800 y 1000ms. Un riesgo a considerar con este alargamiento en el tiempo es la señal de ruido el cual puede causar problemas al momento de la adquisición de imágenes. También el TE corto mejora los efectos de acortamiento de  $T_1$  al reducir el acortamiento de  $T_2$ . Por otro lado, el TE largo mejora los efectos de acortamiento de  $T_2$  al reducir el acortamiento de  $T_1$ .

Un punto importante es la cantidad de agua que hay en la pulpa/jugos o infusiones, como es el caso del açai que tiene un 60% de agua mostrando un comportamiento diamagnético. No obstante, estudios mostraron que cuando incrementan los elementos paramagnéticos en una solución acuosa su susceptibilidad magnética aumenta.

Al final se concluye que la susceptibilidad magnética, sí es necesaria para poder considerar un alimento, fruto o infusión como agente de contraste, pero pasa a segundo plano cuando los frutos que destacan como mejores AC no tuvieron una mayor susceptibilidad magnética, sino que es la cantidad de iones metálicos contenidos en la muestra.

Como principales iones metálicos destacamos tres: manganeso, hierro y cobre, sin embargo la cantidad de hierro y manganeso es el que definirá qué alimentos pueden considerarse AC y el tipo de contraste que proyectará. Como posibles estudios a futuros AC naturales en México pueden considerarse la fresa[40] y el nopal[41], ya por lo que en estudios se ha mostrado un alto

contenido en Hierro, el cual puede comprobarse con un AAS y realizar las respectivas pruebas in vitro, pensando que podrían actuar como agentes de contraste positivos.

Los objetivos de este trabajo los cuales fueron comparar agentes de contraste naturales en distintos frutos, la comparación de imágenes de éstos en el área abdominal y determinar los factores importantes que determinan si un fruto o infusión puede ser un ACO natural viable, fueron cumplidos durante la realización de este trabajo.

# Bibliografía

- [1] R. Parra and C. García, “Resonancia magnética en pediatría,” *Revista chilena de pediatría*, vol. 73, no. 4, pp. 341–347, 2002.
- [2] M. Canals, “Historia de la resonancia magnética de fourier a lauterbur y mansfield: en ciencias, nadie sabe para quién trabaja,” *Revista chilena de radiología*, vol. 14, no. 1, pp. 39–45, 2008.
- [3] A. L. Fernando, “Fundamentos de la espectroscopia aplicada a la instrumentación química, segunda reimpresión de la cuarta edición, universidad de guanajuato, méxico, 2007,”
- [4] J. Hornak, “Principios básicos de irm,” 1993-2013.
- [5] J. Gili, “Introducción biofísica a la resonancia magnética,” *Centre Diagnòstic Pedralbes*, p. 5, 1993.
- [6] G. Y. C. B. DE and R. M. RM, “Técnica de la imagen por resonancia magnética,”
- [7] I. Vivas, “Nuevos horizontes en el desarrollo de medios de contraste en radiología,” in *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 36, pp. 189–192, SciELO Espana, 2013.
- [8] F. J. Cabrero Fraile, “Imagen radiológica: principios físicos e instrumentación,” *Editorial Elsevier. España*, pp. 36–69, 2004.
- [9] F. T. N. A. V. C. A. S. C. C. R. C. M. P. A. Sartori, Pablo; Rizzo, “Medios de contraste en imágenes,” *Revista Argentina de Radiología*, vol. 77, pp. 49–62, jan 2013.
- [10] M. Zarrini, F. Seilanian Toosi, B. Davachi, and S. Nekooei, “Natural oral contrast agents for gastrointestinal magnetic resonance imaging,” *Reviews in Clinical Medicine*, vol. 2, no. 4, pp. 200–204, 2015.

- [11] T. Córdova-Fraga, D. De Araujo, T. Sanchez, J. Elias Jr, A. Carneiro, R. Brandt-Oliveira, M. Sosa, and O. Baffa, "Euterpe oleracea (açai) as an alternative oral contrast agent in mri of the gastrointestinal system: preliminary results," *Magnetic resonance imaging*, vol. 22, no. 3, pp. 389–393, 2004.
- [12] E. Coppens, T. Metens, C. Winant, and C. Matos, "Pineapple juice labeled with gadolinium: a convenient oral contrast for magnetic resonance cholangiopancreatography," *European radiology*, vol. 15, no. 10, pp. 2122–2129, 2005.
- [13] M. Zarrini, F. Seilanian Toosi, B. Davachi, and S. Nekooei, "Natural oral contrast agents for gastrointestinal magnetic resonance imaging," *Reviews in Clinical Medicine*, vol. 2, no. 4, pp. 200–204, 2015.
- [14] P. R. Nava, E. J. D. Espinoza, R. B. Lenge, M. F. García, B. M. O. Rivera, and A. P. Mondragón, "Medios de contraste paramagnéticos," in *Anales de Radiología, México*, vol. 7, pp. 191–198, 2008.
- [15] J. Gili, "Introducción biofísica a la resonancia magnética," *Centre Diagnòstic Pedralbes*, p. 5, 1993.
- [16] M. Branca, M. Marciello, D. Ciuculescu-Pradines, M. Respaud, M. del Puerto Morales, R. Serra, M.-J. Casanove, and C. Amiens, "Towards mri t2 contrast agents of increased efficiency," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 377, pp. 348–353, 2015.
- [17] M. Branca, M. Marciello, D. Ciuculescu-Pradines, M. Respaud, M. del Puerto Morales, R. Serra, M.-J. Casanove, and C. Amiens, "Towards mri t2 contrast agents of increased efficiency," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 377, pp. 348–353, 2015.
- [18] P. Botella Asunción and A. Cabrera García, "Material híbrido como agente de contraste en imágenes de resonancia magnética," 2016.
- [19] M. G. Espinosa, M. Sosa, L. M. De León-Rodríguez, T. Córdova, J. Bernal-Alvarado, M. Avila-Rodríguez, J. A. Reyes-Aguilera, J. J. Ortíz, and F. A. Barrios, "Blackberry (rubus spp.): a ph-dependent oral contrast medium for gastrointestinal tract images by magnetic resonance imaging," *Magnetic resonance imaging*, vol. 24, no. 2, pp. 195–200, 2006.
- [20] W. Ajaj, S. C. Goehde, H. Schneemann, S. G. Ruehm, J. F. Debatin, and T. C. Lauenstein, "Oral contrast agents for small bowel mri: comparison of different additives to optimize bowel distension," *European radiology*, vol. 14, no. 3, pp. 458–464, 2004.
- [21] H. S. Thomsen, J. A. Webb, *et al.*, *Contrast media*. Springer, 2006.

- [22] C. Ejecutivo, "Utilización de medios de contraste radiológicos vasculares," *Archivos de Alergia e Inmunología clínica*, vol. 43, no. 3, pp. 82–113, 2012.
- [23] E. Méndez Elizalde, H. Ceriotto, Z. Coronel, E. Gómez del Intento, C. López Saubidet, and M. D. Nuñez, "Medios de contraste, cómo usarlos? estudio de reacciones indeseadas, su prevención y tratamiento," *Rev. argent. radiol.*, pp. 189–97, 1997.
- [24] H. Lozano-Zalce, J. A. Pérez-Mendizábal, N. González-Silva, J. L. Ramírez-Arias, and Y. Abbud-Neme, "Reacciones indeseables y manejo integral de los medios de contraste usados en imagenología," *Acta Médica Grupo Ángeles*, vol. 1, no. 3, pp. 139–147, 2003.
- [25] P. Sartori, F. Rizzo, N. Taborda, V. Anaya, A. Caraballo, C. Saleme, R. Carrizo, M. Cayo, and A. Peña, "Medios de contraste en imágenes," *Revista argentina de radiología*, vol. 77, no. 1, pp. 49–62, 2013.
- [26] R. García Mónaco, L. Paganini, and J. Ocantos, "Medios de contraste radiológicos, lo que un médico no puede dejar de conocer," *Buenos Aires: Journal*, vol. 92, 2011.
- [27] V. M. Runge, "Safety of approved mr contrast media for intravenous injection," *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 205–213, 2000.
- [28] A. A. de Alergia *et al.*, "Asociación argentina de alergia e inmunología clínica," 2003.
- [29] S. K. Morcos, P. Dawson, J. D. Pearson, J. Y. Jeremy, A. P. Davenport, M. S. Yates, P. Tirone, P. Cipolla, C. de Haën, P. Muschick, W. Krause, H. E. Refsum, C. J. Emery, P. Liss, A. Nygren, J. Haylor, N. D. Pugh, and J.-O. Karlsson, "The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: a review.," *European journal of radiology*, vol. 29 1, pp. 31–46, 1998.
- [30] S. española de diagnóstico por imagen del abdomen, *Medios de contraste*. SEDIA-ESUR, dec 2012.
- [31] C. Henrik S. Thomsen, *Contrast Agents*. European Society of Urogenital Radiology, mar 2018.
- [32] A. Karantanas, N. Papanikolaou, J. Kalef-Ezra, A. Challa, and N. Gourtsoyiannis, "Blueberry juice used per os in upper abdominal mr imaging: composition and initial clinical data," *European radiology*, vol. 10, no. 6, pp. 909–913, 2000.
- [33] T. Cordova-Fraga, M. Sosa, M. A. Hernandez-Gonzalez, J. A. Reyes-Aguilera, S. Solorio, C. Ramirez, E. Bautista-Flores, G. Reynaga, M. Avila-Rodriguez, D. la Roca-Chiapas,

- et al.*, “Medlar (*achras sapota* l.) as oral contrast agent for mri of the gastrointestinal tract,” *Applied Magnetic Resonance*, vol. 42, no. 2, pp. 161–167, 2012.
- [34] N. L. of Medicine, “Eritromicina: Medlineplus medicinas,” mar 2022.
- [35] T. Nakabayashi, E. Mochiki, Y. Kamiyama, N. Haga, T. Asao, and H. Kuwano, “Erythromycin induces pyloric relaxation accompanied by a contraction of the gastric body after pylorus-preserving gastrectomy,” *Surgery*, vol. 133, no. 6, pp. 647–655, 2003.
- [36] M. Hasegawa, H. Kubota, T. Kitanosono, K. Ri, and H. Munechika, “New oral contrast material for gastrointestinal mr examination—green tea mixed with sodium alginate,” *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon Acta Radiologica*, vol. 50, no. 1, pp. 79–80, 1990.
- [37] A. A. de Alergia *et al.*, “Asociación argentina de alergia e inmunología clínica,” 2003.
- [38] R. Riordan, M. Khonsari, J. Jeffries, G. Maskell, and P. Cook, “Pineapple juice as a negative oral contrast agent in magnetic resonance cholangiopancreatography: a preliminary evaluation,” *The British journal of radiology*, vol. 77, no. 924, pp. 991–999, 2004.
- [39] H. Utami, D. Mulyantoro, and F. Fatimah, “Jasmine tea as a negative oral contrast agent in magnetic resonance cholangiopancreatography (mrcp),” in *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1943, p. 012039, IOP Publishing, 2021.
- [40] T. H. Mark Bolda, Thomas Bottoms, “Ucce reunión de investigaciones de producción de fresa en la costa central,” mar 2012.
- [41] R. V. Nava Ruiz, *Determinacion de metales en nopal por metodos analiticos de origen nuclear*. Universidad Nacional Autónoma de México, recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/382652> ed., 2002.