



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

Aplicaciones de la RMF en el ámbito farmacéutico

TRABAJO FIN DE GRADO BIBLIOGRÁFICO
presentado por

Belén García Pérez

para optar al

GRADO EN FARMACIA

Curso Académico 2019-2020

Tutor: José Luis Espartero Sánchez
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Sevilla, Junio 2020

RESUMEN

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica basada en la reorientación de los espines nucleares de ciertos átomos, sometidos a un campo magnético al administrarle radiación electromagnética de radiofrecuencia. Mediante el empleo de bobinas de gradientes de campo pueden obtenerse, de forma no invasiva, imágenes corporales que pueden informar de la presencia de patologías. Basada en esta técnica, la Resonancia Magnética de imagen Funcional (RMF) es una herramienta que permite estudiar la comunicación de las distintas regiones cerebrales mediante los cambios de oxigenación de la sangre en las zonas con mayor activación neuronal.

En este estudio se pretende profundizar sobre las aplicaciones de la RMF en el ámbito farmacéutico mediante una revisión de los trabajos más recientes publicados sobre este tema.

En el campo prequirúrgico se está estudiando su aplicación para minimizar los posibles efectos dañinos de la cirugía neuronal. De la misma manera, en la identificación de los trastornos mentales se está empleando para visualizar los cambios en la actividad cerebral que presentan los afectados. Como asistencia a la farmacología, se está utilizando para monitorizar el efecto que diferentes sustancias ejercen sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), evaluando su eficacia y seguridad. Así mismo, mediante esta técnica se está mejorando el planteamiento de ensayos clínicos, reduciendo el tiempo de escalado y por tanto su coste. Asociado a otras metodologías complementarias es de gran ayuda en el diagnóstico de enfermedades.

Palabras clave: Conectividad funcional; Espectroscopía RMN; Imagen por Resonancia Magnética (IRM); Resonancia Magnética Funcional (RMF); RMF-Farmacológica (PhRMF)

ÍNDICE

RESUMEN	1
Palabras clave	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1. ESPECTROSCOPÍA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)	8
4.1.1. Utilidades de la RMN	9
4.2. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (IRM)	10
4.2.1. Utilidades de la IRM	14
4.2.2. Ventajas que presenta la IRM	16
4.2.3. Limitaciones que presentan las IRM	17
4.3. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMF)	17
4.3.1. Aplicaciones en el ámbito prequirúrgico	21
4.3.2. Aplicaciones en los estudios de trastornos mentales	23
4.3.3. RMF farmacológica (PhRMF)	24
4.3.4. Utilidad en el desarrollo de fármacos	27
4.3.4.1. Planteamiento de hipótesis	30
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA	33

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el principal motivo de rechazo de los ensayos clínicos en segunda y tercera fase es la eficacia, seguido por la seguridad. Esto es debido a la compleja y heterogénea naturaleza de los procesos bioquímicos alterados en las enfermedades de estudio, entre las que destacan las oncológicas y las relacionadas con el Sistema Nervioso Central (SNC) (Nathan y Bakker, 2020).

La Química Farmacéutica tiene como objetivo el descubrimiento, la optimización y el desarrollo de moléculas que actúen en el espacio químico deseado, permitiendo una mayor selectividad que potencie la eficacia del tratamiento y/o minimice la aparición de efectos secundarios, teniendo como resultado un aumento de la tasa de éxito de los ensayos clínicos. Para ello, es de gran importancia conocer al detalle la estructura del fármaco y dónde ejerce su mecanismo de acción. Una de las técnicas más empleadas para tal fin, por su gran reproducibilidad y eficacia, es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), que facilita la obtención de información tanto de la diana farmacológica como de los grupos funcionales del ligando que interactúan con ella y del medio en el que se encuentran. Esto es de gran importancia para el diseño racional de un nuevo fármaco, o de la modificación de un compuesto conocido a fin de cumplir los requisitos que le permitan interactuar para dar una respuesta determinada en una patología específica. Además de aportar información de gran relevancia, el coste de esta técnica es adecuado en relación con lo que ofrece, lo que supone una ventaja añadida en su empleo.

Los métodos de obtención de imágenes basados en la RMN como la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) o la Resonancia Magnética Funcional (RMF) han resultado ser herramientas de gran utilidad en el diagnóstico clínico, con un interés creciente en los últimos años. Pese a ser más complejas que otras técnicas de imagen, el hecho de no utilizar radiación ionizante y presentar una buena resolución espacial las hace buenas candidatas para su empleo en la detección y control de enfermedades.

La RMF, mediante la localización de los cambios en el flujo sanguíneo y su nivel de oxigenación, hace posible el estudio del cerebro en funcionamiento, permitiendo medir respuestas de las distintas áreas motoras y el análisis de la conectividad entre las

diferentes regiones cerebrales. Esto es de especial importancia, tanto en el diagnóstico y control de enfermedades relacionadas con el SNC, como en el estudio de la actividad asociada al uso de fármacos, en lo que se conoce como RMF farmacológica.

En este trabajo comentaremos los aspectos más relevantes, hasta la fecha, de la RMN, principalmente su funcionamiento y las ventajas que ofrece, para continuar centrándonos en la RMF, dándole un enfoque actual a su aportación en el ámbito farmacéutico.

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo ha sido llevar a cabo un estudio bibliográfico sobre la actualidad del empleo de la RMF en el ámbito farmacéutico, desde el diagnóstico y control de enfermedades al desarrollo de fármacos y la importancia de su uso en los ensayos clínicos posteriores, así como el planteamiento de hipótesis para futuras investigaciones.

Para ello, empezamos tratando los principios básicos de la RMN, las características principales y su desarrollo a lo largo de la historia para una mejor comprensión de la base de la técnica de interés. Continuamos con una introducción a la RMF y algunos ejemplos donde su utilización ha resultado provechosa para la industria farmacéutica.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos disponibles (SCIFINDER, SCOPUS, FINDER, WEB OF SCIENCE) donde se incluyen libros, revisiones y artículos originales relacionados con los objetivos marcados. Las palabras claves empleadas en la búsqueda fueron: **NMR** (resonancia magnética nuclear), **FMRI** (imagen por resonancia magnética funcional), **drug design** (diseño de fármacos). Las búsquedas se acotaron entre los años 2000 y 2020.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

La RMN es una espectroscopía de absorción basada en la reorientación de los espines nucleares de ciertos átomos al aplicarles un campo magnético externo.

La materia se encuentra constituida por átomos, que poseen un núcleo formado por neutrones y protones, estos últimos cargados electropositivamente. Aparte de carga y masa, los núcleos atómicos pueden presentar un momento angular intrínseco denominado espín nuclear (I), que representa el movimiento del núcleo sobre su propio eje. El momento magnético asociado a éste, al igual que el espín, es un vector que, además de magnitud, posee una dirección y sentido. En ausencia de un campo magnético externo, el espín de los núcleos de una determinada muestra se orienta en cualquier dirección, por lo que la suma vectorial será cero y el momento magnético total también. Sin embargo, al ser sometidos a un campo magnético se produce la polarización de los espines nucleares, reorientándose en la dirección de dicho campo en diferentes sentidos, paralela y antiparalelamente, con distinto nivel de energía. Los orientados a favor del campo magnético (α) tendrán menor energía que los que se encuentran en sentido opuesto (β). Esta diferencia de energía entre los dos estados va a depender de la intensidad del campo aplicado: si es poco intenso la diferencia será menor que si es de mayor intensidad. Como resultado, en presencia de campos magnéticos de baja intensidad, las señales del espectro tendrán una resolución menor que si hay mayor diferencia entre los distintos niveles de energía (Armony et al., 2012).

La frecuencia de precesión de los espines dependerá del campo magnético aplicado y del tipo de núcleo del que se trate, viniendo dado por la expresión:

$$\nu_L = (\gamma/2\pi) \cdot B_0$$

Conocida como frecuencia de Larmor (ν_L) del núcleo, donde γ es la constante giromagnética que dependerá del tipo de núcleo y B_0 es la intensidad del campo magnético aplicado (Laurella, 2017).

En una situación normal, vamos a encontrar más núcleos en el estado α que en el β por su mayor estabilidad; sin embargo, si aplicamos una energía que sea igual a la diferencia entre ambos estados α y β , ΔE , podemos hacer que núcleos del estado α promocionen al estado superior de energía: a este fenómeno se le denomina resonancia. Esta diferencia de energía ΔE es igual a la frecuencia de resonancia multiplicada por la constante de Planck, h .

$$\Delta E = \nu \cdot h = (\gamma h / 2\pi) \cdot B_0$$

El detector va a medir la liberación de la energía absorbida por parte de los núcleos en estado α para promocionar al estado β , en forma de calor para regresar a la situación inicial en α . Podemos ver que, a mayor intensidad del campo magnético aplicado, mayor separación de energía entre ambos niveles (Fig. 1). En todo caso, esta diferencia de energía es tan pequeña, que la frecuencia de la radiación necesaria para que se produzca el fenómeno de la resonancia cae dentro del rango de las ondas de radio.

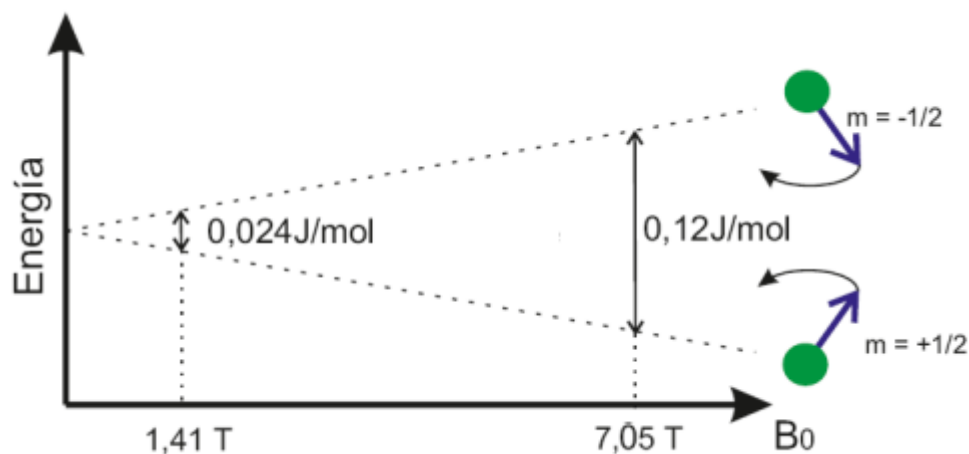


Figura 1
Niveles energéticos de los núcleos en función de B_0 (para $I=1/2$)
(Laurella, 2017)

Los espectros de emisión atómica que intentaban detectar el momento angular de los espines atómicos cobraron importancia en los años 20, con el Principio de exclusión de Pauli (Wolfgang Pauli) que comenzó a utilizar números semienteros como números cuánticos magnéticos, motivo por el que obtuvo el premio Nobel de Física en

1945. No fue hasta este mismo año que E. Purcell en la Universidad de Harvard (EE.UU.) con un único circuito de radiofrecuencia, registrara la resonancia de átomos de hidrógeno de una muestra sólida al aplicar una frecuencia de 30 MHz al mismo tiempo que un campo magnético constante. De forma independiente, en la Universidad de Stanford (EE.UU.), el profesor F. Bloch empleando dos bobinas demostró en una muestra de agua líquida que la frecuencia necesaria para que los núcleos entraran en resonancia dependía del campo magnético aplicado, con lo que fue posible conocer el valor de la constante giromagnética del isótopo más ligero del hidrógeno, ^1H , conocido como protio. Por este descubrimiento simultáneo de la RMN, pero con dos equipos diferentes, les fue concedido a ambos (Purcell y Bloch) el premio Nobel de Física en 1952.

En la década de los 70, para evitar el acoplamiento de señales, el investigador Richard Ernst (Nobel de Química en 1991) de la Universidad Federal Suiza de Tecnología, en colaboración con el científico estadounidense Weston Anderson, introdujeron pulsos cortos de alta intensidad para obtener una señal independiente de cada uno de los núcleos de hidrógeno que componían las moléculas, aumentando la sensibilidad de la técnica.

El paso de frecuencias a píxeles se dio en 1973, año en el que los investigadores Paul C. Lauterbur y Peter Mansfield desarrollaron una técnica para obtener imágenes bi- y tridimensionales mediante RMN, gracias a la aplicación de gradientes rotatorios, capaces de identificar secciones de volumen. La generación de imágenes se desarrolló gracias a las diferencias en los tiempos de relajación, basado en el tiempo que tarda el sistema en regresar al equilibrio después de una perturbación. El principio de la imagen por resonancia magnética es la utilización de gradientes lineales de campo magnético en diferentes direcciones (Waksman Minsky and Saucedo Yáñez, 2019). Este crucial avance fue reconocido en el año 2003 con la concesión del premio Nobel a ambos investigadores.

4.1.1. Utilidades de la RMN

Pese a la dificultad que supone el estudio de moléculas de alto peso molecular en disolución, la RMN ha demostrado ser una buena herramienta en la Bioquímica

estructural y en el desarrollo de fármacos, por su aportación en la Química computacional y estrategias de marcado de proteínas.

La RMN en solución es muy utilizada en distintas líneas de investigación, entre las que se encuentran los estudios de interacción proteína-ligando, proteína-proteína, proteína-nucleótidos complejos o proteínas de membrana, suministrando, en general, una valiosa información sobre la estructuras y funciones proteicas; proporcionando diferentes visiones de las estructuras y dinámicas de las biomoléculas y sus complejos funcionales en solución.

En el desarrollo de fármacos basado en fragmentos, la RMN de protones se emplea con éxito para clasificar los fragmentos según su afinidad. Otras técnicas de RMN heteronucleares también han sido útiles para la monitorización de aminoácidos con su entorno, siendo, en general, una herramienta muy útil en el descubrimiento de fármacos (Kang, 2019).

4.2. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM)

En la RMN se polarizan de forma parcial los espines de los núcleos de ^1H presentes por medio de un campo magnético y, aplicando radiofrecuencia puede detectarse la presencia de dichos protones midiendo la señal emitida por estos durante la relajación, proporcional al campo magnético en el que se encuentran (Pardell, 2010).

La localización espacial en las imágenes de resonancia magnética (IRM) se consigue primariamente a través del uso de bobinas de gradientes de campo magnético. Estos gradientes, G , son campos magnéticos que varían espacialmente, y su intensidad aumenta linealmente con la posición a lo largo de una dirección dada (x , y o z), y son aplicados adicionalmente al campo uniforme B_0 presente en el equipo. Por ejemplo, cuando se aplica un gradiente de campo en el eje z , G_z , la intensidad total del campo magnético es ligeramente menor en un lado del volumen irradiado y mayor en otro (Fig. 2).

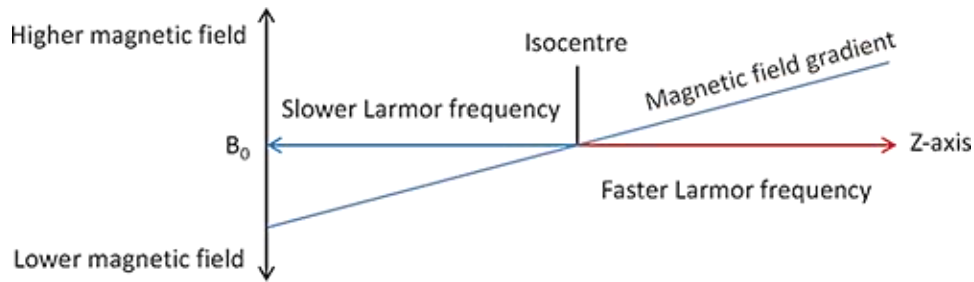


Figura 2

En presencia de un gradiente de campo magnético, la intensidad del campo B varía linealmente con la posición. Como resultado, las frecuencias de precesión correspondientes varían también linealmente con la posición.
(radiologycafe.com)

Debido a que la frecuencia de precesión de Larmor es directamente proporcional a la intensidad del campo magnético, el resultado es que la señal procedente de una parte del paciente, oscila a frecuencias ligeramente más pequeñas que la señal procedente de otra parte del paciente. De esta manera, los gradientes de campo generan un mapeo de frecuencias por posición, lo que resulta crucial para la formación de la imagen mediante resonancia magnética (Fig. 3) (Sodickson, 2008).

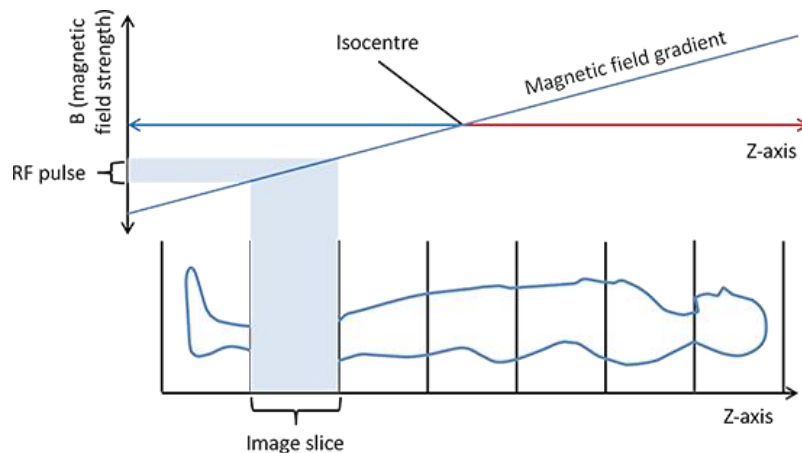


Figura 3

Para obtener la imagen, se aplica un pulso de radiofrecuencia para que la magnetización de los núcleos gire al plano transversal. Para ello, la frecuencia del pulso debe ser igual a la frecuencia de Larmor de los núcleos. Dado que dicha frecuencia de Larmor es diferente a lo largo del eje z, se puede seleccionar una determinada sección simplemente modificando la frecuencia del pulso aplicado.
(radiologycafe.com)

Al cesar el pulso de radiofrecuencia la señal cae de forma drástica y los protones vuelven a su estado de equilibrio en un proceso denominado relajación (Fig. 4). En RMN

encontramos dos tipos de relajación que se dan de forma simultánea: la relajación longitudinal y la transversal (Lafuente et al., 2020):

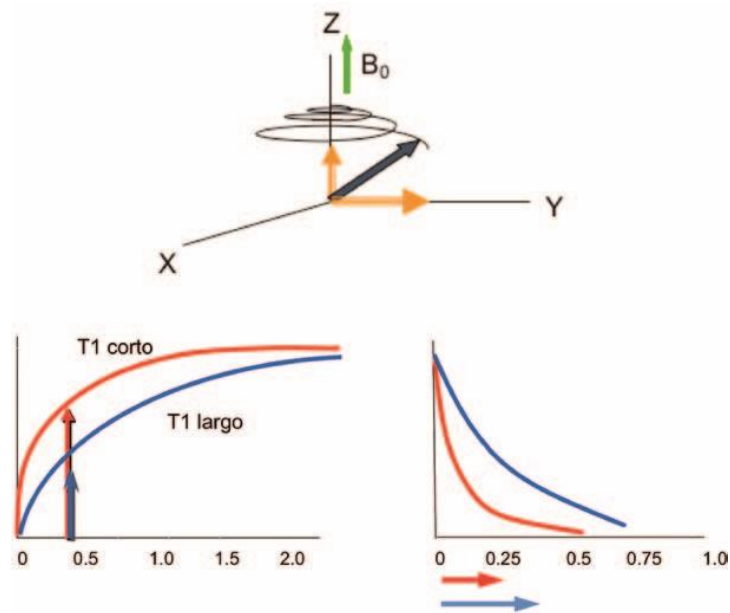


Figura 4

Retorno del vector de magnetización a su posición de equilibrio, hasta alinearse con B_0 y sus componentes T1 y T2. A la izquierda tiempos de relajación T1 de dos tejidos. A la derecha las curvas exponenciales de la relajación T2 (Lafuente et al., 2020)

- **Relajación longitudinal (T1) o relajación espín-red:** Es el tiempo que transcurre hasta que se recupera el 63% de la magnetización longitudinal tras el impulso de radiofrecuencia (Gaston, 2012). Depende del medio que rodea al protón y es diferente para cada tipo de tejido. El vector de magnetización se vuelve a alinear con el campo magnético en un intercambio de energía entre los protones resonantes y el entorno molecular (Lafuente et al., 2020).
 - o Un T1 corto tiene mayor intensidad de señal, que se dará principalmente en los tejidos grasos. En el cerebro la sustancia gris tiene menos grasa que la sustancia blanca, por lo que la intensidad de señal será menor (Fig. 5) (Gaston, 2012).
- **Relajación transversal (T2) o relajación espín-espín:** Tiempo que tarda en perderse el 63% de la magnetización transversal (Gaston, 2012). Se debe a las pequeñas variaciones en los campos magnéticos por los movimientos moleculares. Depende de los protones vecinos y también será diferente para cada tipo de tejido.

- Los tejidos con más contenido en agua libre tendrán T2 más prolongado y la intensidad de señal será mayor (Fig. 5) (Gaston, 2012).

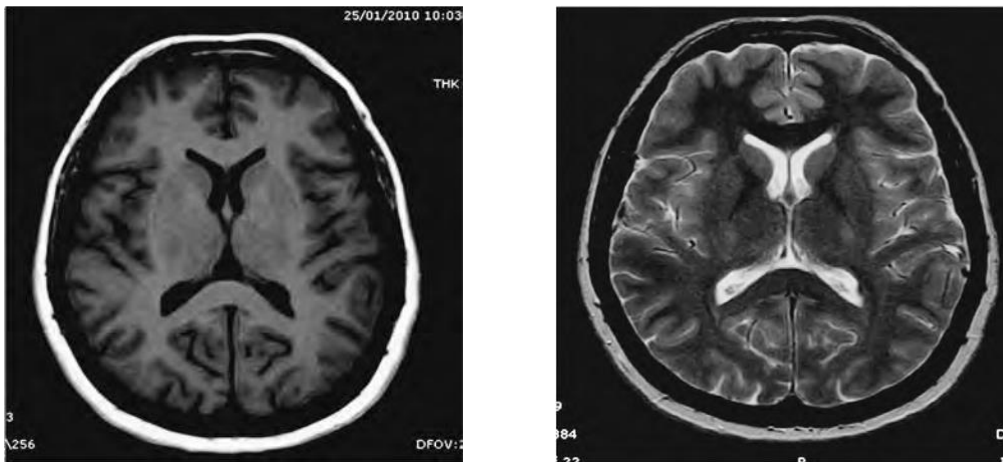


Figura 5

A la izquierda secuencia *spin echo* potenciada en T1, las estructuras con tiempos de relajación muy cortos como la grasa se ven a más alta intensidad que las de tiempo de relajación más prolongados como el agua. A la derecha, secuencia *spin echo* potenciada en T2. Las estructuras como el líquido cefalorraquídeo con alto contenido en agua dan una señal intensa (Rivera et al., 2011)

Estos procesos de relajación (T1 y T2) son simultáneos pero independientes, siendo la relajación transversal, T2, más rápida que la longitudinal, T1. Cada tipo de tejido y patología tendrá valores específicos, lo que es de gran utilidad médica.

La mayor ventaja sobre otros métodos es su alta resolución de contraste, que puede seleccionarse haciendo que en una imagen predomine un contraste T1 o un T2 (Lafuente et al., 2020).

Las técnicas de visualización de imágenes más utilizadas en RMN son en cortes de dos dimensiones o en volúmenes de tres dimensiones (Laurella, 2017). Los procedimientos a seguir para su obtención son:

- Localizar los espines de la zona de interés
- Excitación
- Codificación espacial
- Detección y reconstrucción

Un equipo de IRM consta de (Kriger, 2015):

- Un imán con las dimensiones suficientes como para que pueda introducirse una persona. Se utilizan intensidades de campo de entre 0,5 y 3 teslas
- Emisor de radiofrecuencia
- Bobinas de gradientes de campo
- Bobina para recoger la señal de radiofrecuencia emitida
- Camilla
- Ordenador con el que procesar señales y generar imágenes

4.2.1. Utilidades de la IRM

La IRM es de gran relevancia en el diagnóstico, clasificación y seguimiento de enfermedades, considerándose el estándar para la evaluación de los tumores cerebrales (Attia et al., 2020).

Actualmente la IRM se está empleando en el estudio de la COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) producido por el SARS-CoV-2. Surgida en diciembre de 2019, es una enfermedad altamente infecciosa y con una elevada tasa de mortalidad en los pacientes críticos. Los síntomas que manifiestan los afectados incluyen fiebre, síntomas respiratorios, neumonía, disminución del recuento de glóbulos rojos o linfocitos. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) es el método de diagnóstico estándar para esta enfermedad, aunque la sensibilidad que presenta es relativamente pobre. Es por ello por lo que las técnicas de imagen están cobrando gran importancia como método complementario, no sólo en el diagnóstico y tratamiento de la COVID-19 sino en la monitorización de la enfermedad y de la eficacia terapéutica (Dong et al., 2020).

En China, debido al excelente rendimiento para la visualización de estructuras, se está investigando el empleo de la IRM para conocer la vulnerabilidad de varios órganos a la COVID-19 para una mejor comprensión de la patogenia y mecanismos de infección de la enfermedad. Aunque no es la técnica de imagen más empleada en esta situación, debido al largo tiempo de escaneado y el alto coste comparado con otros métodos como la CT (*Computed tomography*) o LUS (*Lung ultrasound*), puede ayudar en la evaluación de pacientes embarazadas o niños al no ser una técnica invasiva (Dong et al., 2020).

Investigadores japoneses (Moriguchi et al., 2020), también han utilizado la IRM para el estudio del primer caso de meningitis asociado a esta enfermedad, COVID-19 (Fig. 6).

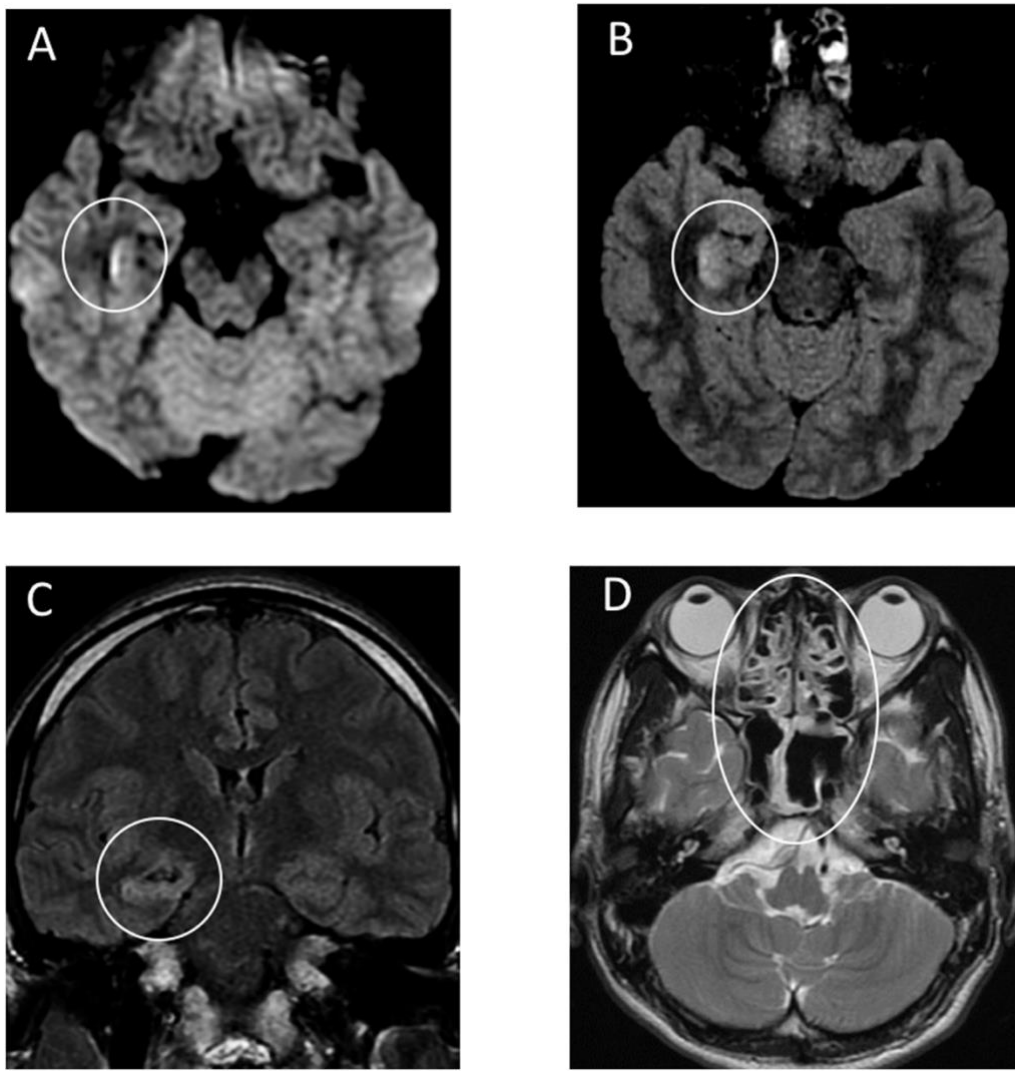


Figura 6

IRM del cerebro del primer paciente con SARS-CoV-2

A: Hiperintensidad a lo largo de la pared del asta inferior del ventrículo lateral derecho. **B,C:** Cambios de señal hiperintensa en el lóbulo temporal mesial derecho y el hipocampo con leve atrofia del hipocampo. Estos hallazgos indicaron ventriculitis lateral derecha y encefalitis principalmente en el lóbulo mesial derecho y el hipocampo. **D:** Sinusitis paranasal (Moriguchi et al., 2020)

La IRM no sólo se ha utilizado con aplicaciones clínicas por sus imágenes de alta resolución del tejido profundo en contraste con los tejidos blandos, sino que también cobra importancia en el ámbito preclínico. Esto se debe a su ayuda en el conocimiento de la monitorización de los suministros celulares y la expresión génica, tanto exógena

como endógena, por las vías de transducción de señales específicas en las que hay interacción proteína-proteína mediante la imagen de gen reportero (Shaikh et al., 2020).

El empleo de la IRM como técnica para el estudio de medicamentos es algo que tiene un interés creciente, con 34.450 publicaciones que relacionan la IRM con el estudio de fármacos entre los años 2000 y 2019 (Fig. 7).

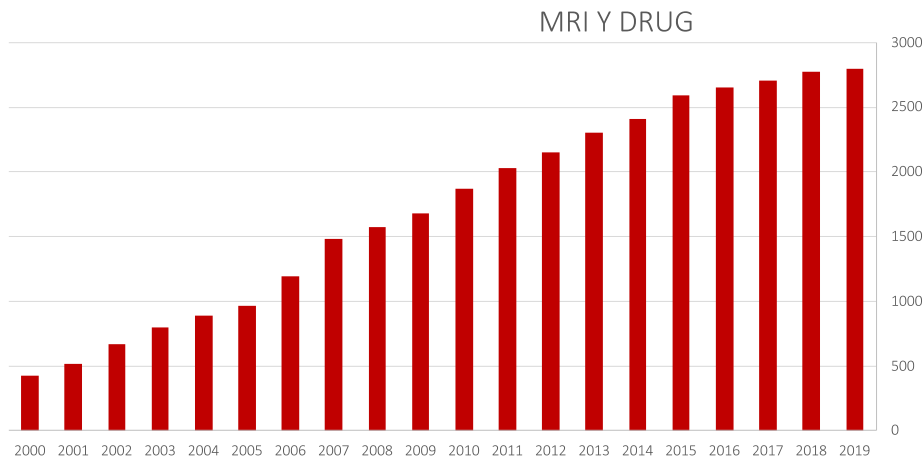


Figura 7

Número de artículos publicados en la base de datos SCOPUS que relacionan la IRM con el estudio de medicamentos entre los años 2000 y 2019.
(elaboración propia)

4.2.2. Ventajas de la IRM

La IRM es en la actualidad el método de diagnóstico por imagen más empleado debido a la buena resolución que ofrece, aportando información tanto cualitativa como cuantitativa de la estructura y función de los tejidos biológicos (Ahualli, 2010). Entre las ventajas que presenta su utilización podemos destacar las siguientes (Pebet, 2004):

- No utiliza radiación ionizante, por lo que se reduce el riesgo de inducir mutaciones celulares o cáncer.
- Imágenes muy detalladas en las tres dimensiones sin necesidad de cambiar de posición al paciente.
- Indolora.
- Permite comunicación en todo momento.

4.2.3. Limitaciones de la IRM

La utilidad de esta herramienta también puede verse afectada por distintos factores (Pebet, 2004):

- Baja relación señal/ruido que puede mejorarse al aumentar la intensidad del campo magnético aplicado.
- Las imágenes del abdomen pueden verse alteradas por el peristaltismo o respiración, error que puede disminuir si se mantiene la respiración.
- El movimiento browniano de las moléculas de agua no es completamente aleatorio ya que se encuentra limitado por los distintos compartimentos y membranas biológicas.
- Proceso de larga duración que va desde treinta minutos a una hora.
- Elevado precio del equipo.
- Problemas, incluso incompatibilidad, con maquinarias de soporte vital tales como marcapasos o apoyo ventilatorio mecánico, ya que pueden interferir en la calidad de la imagen.
- Sensación claustrofóbica.

4.3. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMF)

Mientras que la IRM nos proporcionaba información de una imagen estática, la resonancia magnética de imagen funcional o Resonancia Magnética Funcional (RMF), nos permite observar estructuras biológicas en funcionamiento por los cambios de oxigenación de la sangre en las distintas regiones. La imagen obtenida se divide en voxels, píxeles tridimensionales que contienen millones de neuronas de las que se puede estudiar los cambios en su actividad.

Esta técnica se basa en que las neuronas al activarse necesitan más cantidad de oxígeno para funcionar. Al aumentar la actividad neuronal por la generación de potenciales de acción, actividad sináptica, liberación de neurotransmisores o la actividad astrocítica, se incrementa el flujo sanguíneo regional y la oxigenación de la sangre para suplir las demandas energéticas. La tasa metabólica del tejido nervioso comprometido se eleva, pero no tanto como el flujo sanguíneo que llega en el momento

de la activación neuronal, lo que implica un aumento relativo de la disponibilidad de oxígeno con una respectiva disminución de la desoxihemoglobina circulante, reflejado en un incremento de la señal **BOLD** (*Blood Oxygen Level Dependent*) en la zona implicada con respecto al estado basal (Labbé Atenas et al., 2018) (Fig. 8).

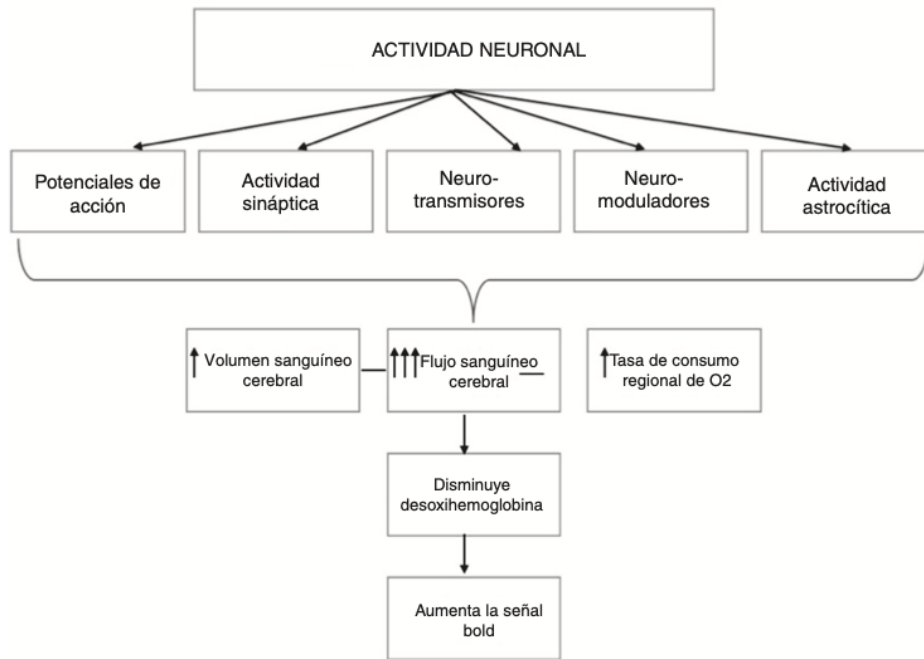


Figura 8
Eventos neuronales relacionados con la señal BOLD
(Labbé Atenas et al., 2018)

Es una medida indirecta del funcionamiento neuronal a través de una respuesta hemodinámica, ya que lo que se mide es el cambio en las propiedades magnéticas de la hemoglobina. La desoxihemoglobina es una molécula paramagnética que se ve atraída por el campo magnético, mientras que al oxigenarse pasa a ser diamagnética, ligeramente repelida por el campo al que se somete. Los cambios de la oxigenación de la hemoglobina son los responsables de los cambios en la señal que detecta la RMF.

La adquisición de imágenes en RMF mediante BOLD se consigue a intervalos fijos de tiempo de repetición de 2 a 5 segundos. Las imágenes obtenidas son tridimensionales, pero las secuencias funcionales constan de una serie de imágenes bidimensionales en cortes de 2 a 5 milímetros. Cada rebanada se divide en una matriz de píxeles cuyo tamaño determinará la resolución de la imagen, cuanto menor sea el tamaño del vóxel mayor será la resolución espacial. No obstante, la reducción de

tamaño conlleva más tiempo, lo que puede introducir errores. Por tanto, el tamaño de vóxel seleccionado dependerá de la resolución espacial que quiera obtenerse, del tiempo disponible para la realización del estudio y la relación señal-ruido óptima (Fig. 9) (Armony et al., 2012)

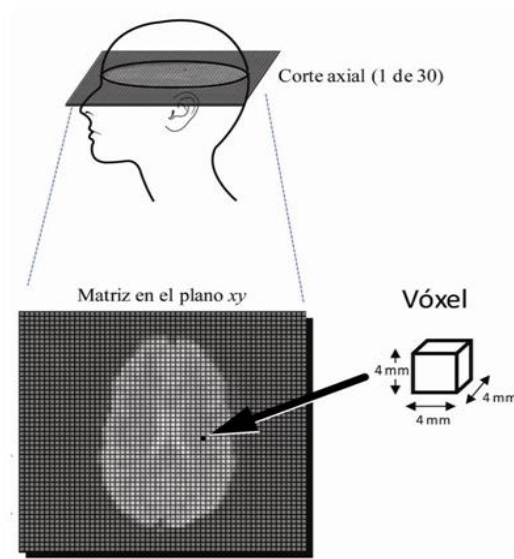


Figura 9
Adquisición de imágenes funcionales
(Armony et al., 2012)

Con esta técnica podemos ver qué regiones del cerebro cambian su actividad neuronal ante un estímulo. Las imágenes mostradas no son las proporcionadas por el escáner, sino son el resultado de un procesamiento posterior tras un análisis estadístico.

Pese a que los cambios observables sean de entorno a un 2-5%, han resultado ser estadísticamente significativos, permitiendo emplear esta metodología para el estudio de enfermedades neuropsiquiátricas (Labbé Atenas et al., 2018).

La RMF es capaz de reflejar en una imagen los cambios en el cerebro generados en los procesos mentales. Al ser un método no invasivo, con una buena resolución temporal y espacial en comparación con otras herramientas de neuroimagen, ha tenido buena acogida en el campo de la neurociencia.

La realización de un estudio por RMF, por lo general, se lleva a cabo de la siguiente manera (Sell, 2007):

- 1) Se plantea una hipótesis y un diseño experimental que relacione la activación neuronal de una región concreta con una determinada función, intentando

eliminar las variables que puedan intervenir en los resultados o aumentar el ruido.

- 2) Se produce un aumento de la actividad neuronal que libera sustancias vasoactivas; principalmente óxido nítrico, produciéndose una vasodilatación local que incrementa el flujo sanguíneo.
- 3) Al aumentar el aporte de oxígeno en comparación con la demanda de este, se da una disminución relativa de la hemoglobina desoxigenada, aumentándose la señal de RM.
- 4) La señal BOLD se asocia a eventos únicos, teniendo la mayor amplitud de señal a los 4-6 segundos desde el evento.
- 5) Procesamiento de la información, incluyendo el posicionamiento de los voxels y correcciones de movimientos de la cabeza.
- 6) Análisis estadístico por t-test.
- 7) Presentación de los resultados de las zonas de activación sobre imágenes.

Los análisis de conectividad funcional empleando la RMF pueden llevarse a cabo mediante: a) la realización de una tarea (RMF-tarea) o b) en estado de reposo (RMF-reposo), y han demostrado su fiabilidad y reproducibilidad por medio de diferentes enfoques, tanto matemáticos como físicos o estadísticos (Proal et al., 2011).

Aunque la más empleada es mediante la realización de una tarea, el estudio en estado de reposo ha mostrado patrones de actividad cortical sincronizados que permiten describir la actividad intrínseca cerebral, brindando importantes aplicaciones clínicas, tanto por los resultados fiables y reproducibles como por la facilidad de implantación.

Para los procesos cognitivos es de gran importancia la integración de la información por las diferentes regiones cerebrales mediante la comunicación funcional. La técnica de RMF en reposo permite delimitar estas redes o circuitos completos, facilitando conocer la organización del cerebro y con ello los posibles correlatos neuronales asociados a distintas patologías. Este método surge de la actividad de base registrada en la RMF-tarea considerada en un principio como ruido.

Los estudios de RMF-reposo son complementarios a los de RMF-tarea pero por sí solo ya tienen una serie de ventajas (Proal et al., 2011):

- 1) No requieren ningún tipo de estimulación. Permite que la técnica se amplíe a poblaciones donde la realización de una tarea supone mayor complicación como en niños, pacientes con deterioro cognitivo; afasias; problemas auditivos.
- 2) Pueden delinear circuitos cerebrales completos *in vivo*.
- 3) No sólo analizan las diferencias grupales, sino que también puede trazar diferencias a nivel individual.
- 4) Es una técnica consistente en estudios longitudinales a corto y largo plazo, reproducible entre sujetos y por diferentes laboratorios.
- 5) Pueden servir como biomarcadores en los cambios funcionales en las distintas etapas del desarrollo de un sujeto.
- 6) Permiten identificar las diferencias presentes en los circuitos funcionales de sujetos con desórdenes neuropsiquiátricos frente a grupos control.

4.3.1. Aplicaciones en el ámbito prequirúrgico

La aplicación más extendida de la RMF es el estudio cognitivo, por su capacidad de cuantificar de forma objetiva sentimientos reportados por los pacientes, así como estudiar la comunicación entre las distintas regiones cerebrales, ya sea mediante la realización de una tarea o en estado de reposo. Además de estas aplicaciones, también puede ser empleada para observar los cambios cerebrales reflejados en una enfermedad.

En la práctica, la RMF también es utilizada en el ámbito prequirúrgico a fin de obtener una representación cortical de funciones neurológicas determinadas y la distancia entre las mismas para trazar una trayectoria quirúrgica que evite lesiones (Labbé Atenas et al., 2018).

Un ejemplo que podemos ver de la RMF en dicho campo es en la **cirugía de la epilepsia** del lóbulo temporal. En este tipo de cirugía resulta indispensable el estudio y mapeo de las funciones corticales. Gracias a la RMF pueden localizarse las áreas encargadas del lenguaje, la memoria o el movimiento, dándole información al neurocirujano sobre las posibles secuelas de la intervención (García y Fernández, 2020).

Uno de los inconvenientes que encontramos en la RMF-tarea es la falta de participación del paciente, que puede alargar el proceso. Este problema puede solucionarse al aplicar la técnica en estado de reposo, teniendo como objetivo localizar el foco causante del proceso epiléptico mediante los cambios de conectividad funcional en reposo, permitiendo escaneos relativamente más cortos (Audrain et al., 2018).

Se discute el empleo de la RMF-reposo como herramienta para predecir el resultado a largo plazo de una operación de **lobectomía** temporal. En estudios posteriores a la cirugía se han hallado diferencias en las conexiones entre los pacientes con crisis persistentes y los que no, encontrándose una elevada conectividad del tálamo respecto a los que no presentaban crisis. Estudios que han tratado de predecir los cambios relacionados con el empeoramiento de funciones cognitivas tras esta intervención neuroquirúrgica mostraron que en los pacientes que previamente presentaban mayor conectividad entre el hipocampo y el giro cingulado del hemisferio afectado manifestaron un empeoramiento de la memoria episódica tras la operación. De forma opuesta, aquellos que prequirúrgicamente mostraban una mayor conectividad entre el hipocampo contralateral y el foco epileptógeno demostraron ausencia o menor deterioro de la memoria episódica (García y Fernández, 2020).

En estudios realizados en el departamento de Neurología de la Universidad Thomas Jefferson en EE.UU., Doucet y su equipo mediante RMF en estado de reposo consiguieron predecir de forma significativa el deterioro o conservación de las **capacidades neurocognitivas** a excepción de la memoria no verbal (Doucet et al., 2015).

Otras investigaciones como la de Jeremy Y. Jones validan la RMF como método para el estudio prequirúrgico de la **corteza elocuente** en personas con tumores, epilepsia u otras afectaciones neurológicas (Jones et al., 2020). Asimismo, en la Universidad de Nuevo Mexico (EE.UU.) comprobaron la viabilidad de la RMF-reposo en tiempo real para el mapeo de redes neuronales en pacientes con tumores cerebrales; estudios que demostraron la eficacia de esta técnica para el mapeo prequirúrgico de la corteza elocuente con un control de calidad a tiempo real, con una concordancia clínica aceptable (Vakamudi et al., 2020).

Con ello podemos decir que la RMF en estado de reposo constituye una buena herramienta por su inocuidad, bajo tiempo y facilidad de obtención de datos para la planificación de la neurocirugía. Diversas fuentes destacan la utilidad de esta técnica

para pacientes no respondedores a tratamiento médico, como importante predictor de secuelas neurológicas y efectividad quirúrgica (García y Fernández, 2020).

Las limitaciones que encontramos en el empleo de esta técnica son la necesidad de personal especializado y programas de posprocesado adecuados (García y Fernández, 2020), para tener en cuenta la alta sensibilidad de la RMF a los movimientos de la cabeza y el ruido fisiológico (Vakamudi et al., 2020).

4.3.2. Aplicaciones en los estudios de trastornos mentales

La **esquizofrenia** es una enfermedad multifacética y compleja que supone una discapacidad considerable a nivel mundial por el impacto directo en la vida familiar y social de los afectados. Esta enfermedad presenta alteraciones cognitivas relacionados con los cambios en la actividad cerebral y los circuitos de los dominios cognitivos (Díaz-Soto et al., 2020).

Recientemente se han realizado estudios preliminares que investigan el empleo de RMF-reposo como herramienta para su diferenciación. El equipo de investigación del Dr. Goswami, comparando pacientes esquizofrénicos con familiares no afectados, ha encontrado diferencias significativas entre ambos grupos, como una integridad cerebral disminuida en determinadas regiones cerebrales en los pacientes afectados (Goswami et al., 2020).

Dada la gravedad de este trastorno mental y que su principal comorbilidad son los trastornos por **abuso de sustancias** que se han asociado a mayores brotes psicóticos, aumento de síntomas positivos de la enfermedad y a una menor adherencia de los tratamientos, hay estudios que han empleado la RMF para observar cómo afecta el consumo de dichas sustancias, principalmente el cannabis a la conectividad neuronal y de qué forma se relaciona con la evolución de la enfermedad. Estos estudios mediante RMF han descrito en los pacientes consumidores una mayor conectividad dentro de la corteza orbitofrontal tanto en estado de reposo como en los estudios basados en tareas, y un aumento en la señal BOLD en regiones específicas de interés como en el lóbulo parietal bilateral y el cerebelo (Díaz-Soto et al., 2020).

Por otro lado, otros autores como O'Neill y colaboradores estudian, mediante RMF, el posible **efecto antipsicótico** que puede haber asociado al empleo de cannabidiol

extraído del cannabis en personas con psicosis, oponiéndose a los efectos psicomiméticos agudos del Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) (O'Neill et al., 2020).

Asimismo, con la RMF se encontraron sospechas de que la corteza cingulada anterior (CCA) podría ser la principal diana del cannabidiol, a través del cual afecta a la conectividad del cerebro en el procesamiento emocional, siendo esta una zona de relevo de procesos de control cognitivo que integra información cognitiva y emocional (Díaz-Soto et al., 2020).

Con estos estudios podemos decir que la RMF combinada con otras investigaciones neurofisiológicas, como la electroencefalografía cuantitativa, podría ayudar a definir los mecanismos cerebrales de la esquizofrenia, además de ayudar a definir las variaciones en los procesos funcionales asociados a la cognición que presentan los pacientes esquizofrénicos consumidores de sustancias psicoactivas (Díaz-Soto et al., 2020).

4.3.3. RMF farmacológica (PhRMF)

La RMF es una herramienta excelente para estudiar el efecto de las modulaciones farmacológicas sobre la función cerebral de una manera no invasiva. Esto es especialmente importante en la psicofarmacología en psiquiatría, en ciertas enfermedades neurológicas y en fármacos asociados al alivio del dolor.

Así, en estudios que han monitorizado la activación cerebral asociada al dolor mediante RMF, se ha demostrado que concentraciones crecientes del opioide **alfentanilo** (Fig. 10) producen una disminución de la misma, que al cesar la infusión del fármaco vuelve a reestablecerse (Lanfermann et al., 2015).

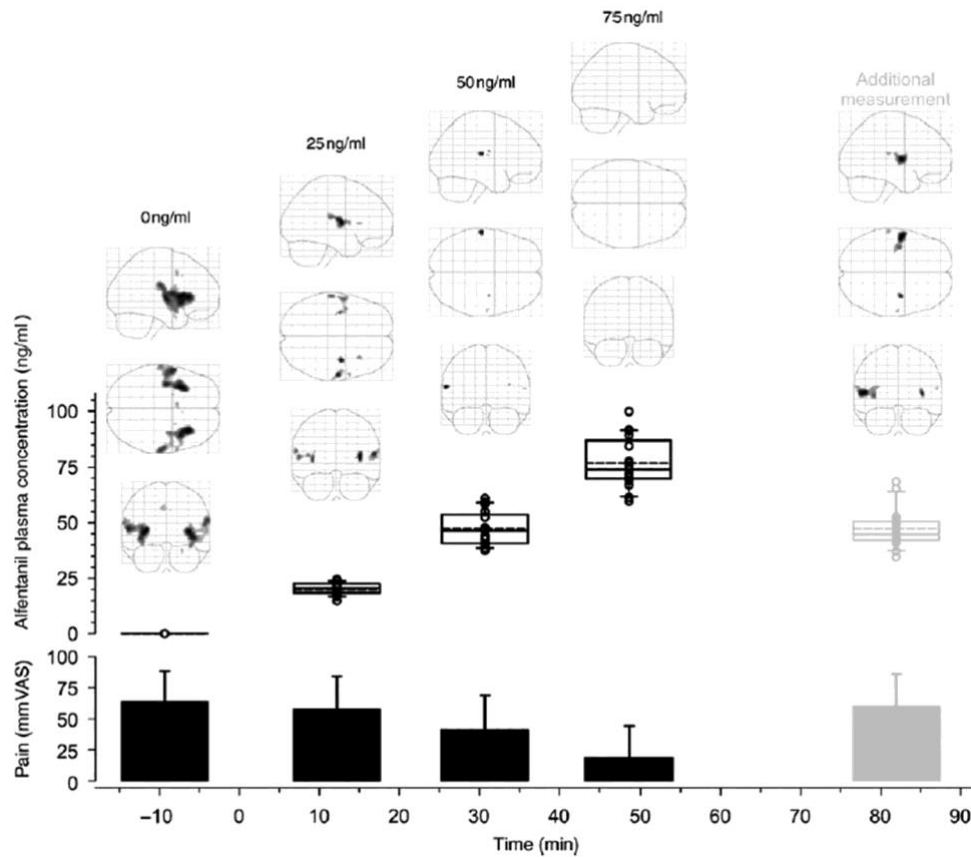


Figura 10
 Monitorización del efecto farmacológico de alfentanilo a distintas concentraciones relacionado con la activación cerebral asociada al dolor (Lanfermann et al., 2015)

En otro estudio similar utilizando la RMF, se comprobó que el también opioide **remifentanilo** presenta un efecto selectivo y específico en el proceso nociceptivo (Fig. 11), mostrando que esta técnica permite obtener nuevos parámetros farmacodinámicos en áreas relevantes del cerebro basados en la “función” del fármaco más que en la cinética de unión (Schweinhardt et al., 2006).

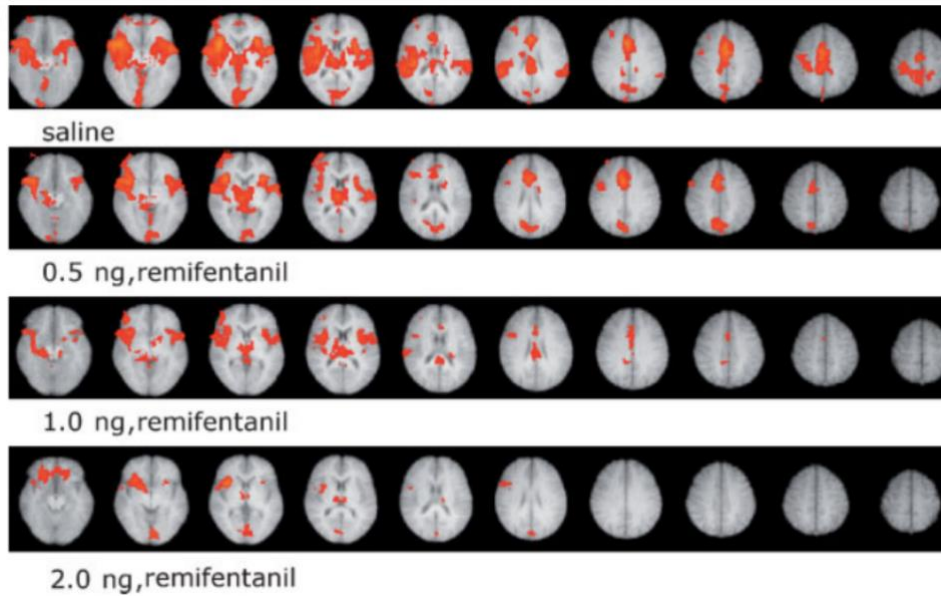


Figura 11

Actividad cerebral relacionada con el dolor térmico en un grupo de individuos tratados con dosis creciente de remifentanilo (salino, 0.5, 1 y 2 ng/mL). La activación en respuesta al estímulo doloroso decrece con el incremento de la dosis del agonista del receptor opioideo μ , remifentanilo. (Schweinhardt et al., 2006)

Esta técnica también ha sido empleada para estudiar los efectos a nivel del SNC de fármacos ampliamente utilizados, como el **paracetamol** por la posibilidad que ofrece de analizar el efecto del tratamiento en vivo. Aunque el uso del paracetamol está muy extendido como antipirético y analgésico, entender su mecanismo de acción a nivel cerebral sigue siendo algo difícil de alcanzar. La RMF permite conocer mejor los efectos centrales en un cerebro vivo por su capacidad de medir las alteraciones y respuestas de los circuitos neurológicos asociados a la actividad farmacológica. Para estos estudios se ha empleado la técnica en estado de reposo antes y después de la administración de paracetamol, con la hipótesis de observar una respuesta significativa sobre la comunicación entre los núcleos y el córtex del cíngulo anterior (CCA), relacionado con el procesamiento del dolor.

Los resultados obtenidos mostraron alteraciones significativas entre el CCA y regiones anatómicas específicas. Estos resultados no sólo demuestran que el paracetamol influye en las conexiones cerebrales y en la transducción y propagación de señales, sino que validan la penetración del fármaco en el SNC, proporcionando

orientaciones sobre la dosificación de fármacos y la evaluación del efecto farmacológico basado en la actividad y conectividad neuronal (De Coster et al., 2020).

Todos estos estudios validan la RMF como una herramienta con relevancia en el desarrollo de técnicas analgésicas y medicamentos para el dolor agudo y crónico.

Recientemente Oliver Grimm y su equipo, en el departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de Frankfurt, han empleado la RMF-reposo en busca de una mejor comprensión del **sistema dopaminérgico** y sus modificaciones farmacológicas, lo que tiene gran relevancia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas (Grimm et al., 2020). A su vez, también en Alemania en la Universidad de Muenster, Ima Trempler empleando la RMF-tarea relaciona el déficit de aprendizaje en pacientes con Parkinson en tratamiento dopaminérgico con un descontrol en las estructuras cerebrales que implican la acción de la dopamina (Trempler et al., 2020).

4.3.4. Utilidad en el desarrollo de fármacos

El diseño y desarrollo de fármacos es un proceso lento cuyo gasto medio global es cercano a los mil millones de euros, cifra que se duplica al sumar el coste de los proyectos que no llegan a tener éxito (García, 2019). Las moléculas utilizadas en los ensayos clínicos son el resultado de un arduo trabajo de investigación de distintas disciplinas científicas, a fin de obtener un compuesto con actividad beneficiosa y cuyos efectos secundarios sean mínimos.

Aproximadamente, una de cada nueve mil moléculas que presenten actividad tendrá uso clínico. El diseño de fármacos asistido por computadora es una valiosa herramienta que ha permitido conocer más sobre la relación estructura-actividad de los compuestos para la identificación, selección y potenciación de líderes farmacológicos, como las técnicas SAR (*Structure-activity Relationship*) y QSAR (*Quantitative Structure-activity Relationship*). El empleo de estas técnicas computarizadas ha ayudado al desarrollo de fármacos que se encuentran en actual uso clínico y al planteamiento de hipótesis en el diseño de nuevos medicamentos. Sin embargo, existen todavía ciertas necesidades que cubrir como son: mejorar el cribado virtual, incrementar la calidad de

los recursos electrónicos, avanzar en la quimiogenómica computacional, insistir en la búsqueda de fármacos dirigidos a múltiples dianas, así como predecir la toxicidad y efectos secundarios (Saldívar-González et al., 2017).

El esquema clásico de desarrollo de un medicamento consta de tres etapas principales divididas en distintas subetapas (Fig. 12).

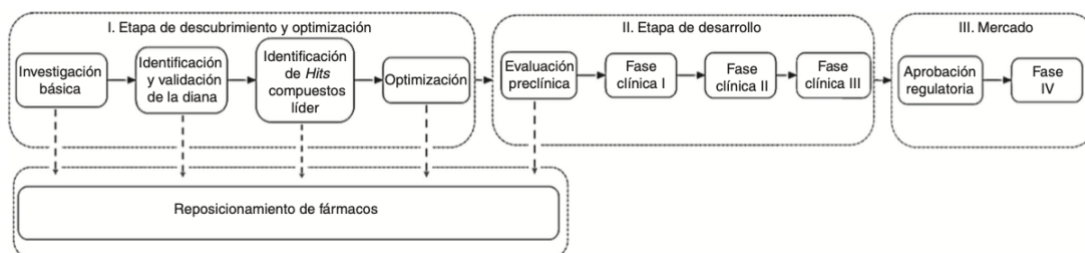


Figura 12

Esquema clásico de las etapas implicadas en el desarrollo de medicamentos (Saldívar-González et al., 2017)

- Descubrimiento y optimización
 - Investigación básica sobre la enfermedad que desea tratarse.
 - Identificación y estudio de la diana sobre la que se actuará.
 - Obtención de hits que puedan desarrollarse para conseguir líderes.
 - Optimización del líder.
- Desarrollo
 - Evaluación preclínica del compuesto. Resultados experimentales de eficacia, seguridad, farmacodinamia y farmacocinética en un modelo animal para su empleo posterior en humanos. Incluye pruebas de estabilidad de la molécula tanto *in vivo* como *in vitro*.
 - Fase clínica I: evaluación dosis máxima tolerada, seguridad y toxicidad del fármaco. Estudios de farmacocinética y farmacodinamia en voluntarios sanos que no consumen otros medicamentos.
 - Fase clínica IIa y IIb: Eficacia del tratamiento. Los participantes son pacientes. Se evalúa el uso terapéutico considerando las dosis, frecuencia y vía de administración.

- Fase clínica III: Son estudios de gran dimensión, multicéntricos y multinacionales, enfocados principalmente a la eficacia y seguridad.
- Mercado
 - Aprobación por la agencia correspondiente.
 - Fase IV: Farmacovigilancia.

Estas fases no son consideradas como necesarias en la autorización de un fármaco, sino que son la secuencia normal en el desarrollo de este; tampoco implica que de una etapa deba pasarse a la siguiente. Las cuatro fases clínicas (Tabla 1) deben responder si el fármaco sirve para una indicación terapéutica en particular y la frecuencia y gravedad de los efectos adversos que presenta, es decir, la eficacia y la seguridad de este (Zurita-Cruz et al., 2019).

Tabla 1
Cuadro comparativo de las características de los ensayos clínicos en las distintas fases de desarrollo de fármacos (Zurita-Cruz et al., 2019)

Características de los ensayos	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Diseño de estudio	Descriptivo (un grupo)	Comparativo, de preferencia ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Descriptivo, comparativo
Población	Sujetos sanos	Pacientes con criterios selección estrictos*	Pacientes con criterios menos estrictos	Todo tipo de pacientes
Grupo de comparación	No hay	Placebo	Placebo o fármaco similar	Puede no haber, o contra fármaco similar
Objetivo principal	Seguridad	Seguridad y eficacia	Eficacia, efectividad, seguridad	Seguridad
VARIABLES DE EFICACIA	No hay	Síntomas y subrogados	Datos relevantes desde el punto de vista clínico	Datos relevantes desde el punto de vista clínico
VARIABLES DE SEGURIDAD	Eventos adversos comunes	Eventos adversos comunes	Eventos adversos menos comunes	Todos los eventos adversos
Duración	Corta (semanas)	Corta (semana, meses)	Larga (meses, años)	Corta o larga
Número participantes	80-120	Centenas	Centenas, miles	Miles

*Particularmente con múltiples criterios de exclusión.

Estudios farmacológicos empleando técnicas de neuroimagen funcional para el análisis de desórdenes en SNC pueden proporcionar información clave sobre las líneas de investigación de desarrollo de fármacos en este ámbito. Este método facilita la toma

de decisiones en el diseño de compuestos en etapas tempranas en voluntarios sanos, ayudando a clasificar las patentes en respondedoras y no respondedoras (Nathan et al., 2014).

La obtención de imágenes del SNC en funcionamiento a nivel fisiológico y molecular pueden proporcionar información más directa sobre el mecanismo de acción de los fármacos, facilitando medidas predictivas sobre su actividad y supliendo la creciente demanda de la industria de saber lo antes posible y con precisión si un fármaco será efectivo y seguro (Lanfermann et al., 2015).

Esto es particularmente útil en el planteamiento de ensayos clínicos, ya que reducir el tiempo de escalado puede ayudar a abaratar los costes.

4.3.4.1. Planteamiento de hipótesis

En las enfermedades virales, caracterizadas por su alta tasa de mutación como en el caso de la COVID-19, donde los tratamientos y vacunas tienen una efectividad escasa o no están disponibles, se describe el aumento de la inmunidad en la población como una interesante posibilidad de prevención. Sin embargo, debido a la pandemia actual, los individuos sanos están más sometidos a estrés y ansiedad, haciéndolos más susceptibles a la infección.

Investigadores que han empleado la RMF para estudiar el efecto de la terapia de sonido con mantra como método para mejorar la inmunidad y la salud, reduciendo el estrés y la ansiedad, han encontrado que la repetición de un mantra silencioso se asocia con una mayor conectividad entre la corteza cingulada posterior y la ínsula derecha, probablemente reflejando cambios en la conciencia enteroceptiva que reduce el estrés y la ansiedad, obteniendo por consiguiente un aumento de la inmunidad.

Se ha encontrado que el efecto del mantra es suficiente para reducir la señal de BOLD en la RMF, describiendo una reducción de la activación cortical unidireccional y generalizada, manteniéndose incluso después de la concatenación comparada con la línea base en reposo. Estos estudios se han complementado con análisis de expresión positiva de genes esteroideogénicos (CYP19A1, STAR y HSD17 β 1) y marcadores proliferativos (PCNA) en duraciones cortas.

La investigación en este campo aún se encuentra en estado emergente, siendo una interpretación provisional que puede servir como hipótesis en futuras investigaciones, pero teniendo como base el empleo de la RMF asociada a otras técnicas complementarias (Dagli, 2020).

5. CONCLUSIONES

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha ido evolucionando a lo largo de las décadas, permitiendo la obtención de imágenes bi y tridimensionales con la inclusión de gradientes rotatorios. Convirtiendo a la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) en el método de diagnóstico por imagen más utilizado, por proporcionar representaciones anatómicas estructurales detalladas de forma indolora y sin inducir mutaciones celulares en los pacientes. Sin embargo, la larga duración del proceso hace que en ocasiones sea preferible el empleo de otros métodos con menor resolución, pero con resultados más inmediatos. A pesar de ello, sigue teniendo preferencia en ciertos pacientes más sensibles a técnicas ionizantes como embarazadas y niños.

El desarrollo de la imagen por Resonancia Magnética Funcional (RMF) proporciona avances en la actualidad en decisiones prequirúrgicas, el estudio de enfermedades mentales y estudios farmacológicos:

1. Permite prever las secuelas de una intervención quirúrgica, como es en el caso de la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal.
2. Ayuda a definir los mecanismos cerebrales en trastornos mentales y sus variaciones funcionales de las personas afectadas consumidoras de sustancias psicoactivas.
3. Facilita el estudio de las modulaciones farmacológicas en el SNC de forma no invasiva.
4. Posibilita ahorrar en el diseño de ensayos clínicos en el desarrollo de nuevos fármacos al reducir el tiempo de escalada.

En todos los casos es necesario programas de posprocesado y personal capacitado que permitan corregir los movimientos de cabeza y fluctuaciones fisiológicas. Su aplicación junto con otras técnicas instrumentales es de gran ayuda en el diagnóstico de enfermedades y en el planteamiento de ensayos clínicos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: general concepts. *Rev. Argentina Radiol.* 2010; 74: 226–36.
- Armony JL, Trejo-martínez D, Hernández D. Resonancia Magnética Funcional (RMF): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Rev Neuropsicol Latinoam.* 2012; 4: 36–50.
- Attia NM, Sayed SAA, Riad KF, Korany GM. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric brain tumors: how to make a more confident diagnosis. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020; 51: 1–9.
- Audrain S, Barnett AJ, McAndrews MP. Language network measures at rest indicate individual differences in naming decline after anterior temporal lobe resection. *Hum Brain Mapp.* 2018; 39: 4404-4419.
- Clarke C. Radiology Café. [en línea] Consultado en junio 2020. Disponible en: <https://www.radiologycafe.com/>
- Dagli RJ. Increasing immunity to fight against novel COVID-19: Noninvasive public health approach. *J Int Soc Prevent Communit Dent.* 2020; 10: 125-126
- De Coster O, Forget P, De Mey J, Van Schuerbeek P, Poelaert J. Identification of the cerebral effects of paracetamol in healthy subjects: an fMRI study. *Br J Pain.* 2020; 14: 23–30.
- Díaz-Soto CM, Castaño-Pérez GA, Pineda-Salazar DA. Cannabis, esquizofrenia y cognición, aportes de la conectividad cerebral. *Adicciones.* 2020; xx.
DOI: <https://doi.org/10.20882/adicciones.1307>
- Dong D, Tang Z, Wang S, Hui H, Gong L, Lu Y, et al. The role of imaging in the detection and management of COVID-19: a review. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2020; 3333.
DOI: <https://doi.org/10.1109/RBME.2020.2990959>
- Doucet GE, Rider R, Taylor N, Skidmore C, Sharan A, Sperling M, et al. Presurgery resting-state local graph-theory measures predict neurocognitive outcomes after brain surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2015; 56: 517-526.

- García A. Costo de nuevos medicamentos. Algunas explicaciones y discrepancias. *Rev Med Rosario*. 2019; 85: 6–7.
- García Casares N, Fernández Cornax A. Aplicaciones de la resonancia magnética funcional en estado de reposo en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*. 2020; 70(7): 257-263
- Gaston F. RNM Relajacion y potenciacion. [en línea] Consultado en Marzo 2020. Disponible en: <https://es.slideshare.net/Facu885/relajacion-y-potenciacion-885>
- Goswami S, Beniwal RP, Kumar M, Bhatia T, Gur RE, Gur RC, et al. A preliminary study to investigate resting state fMRI as a potential group differentiator for schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2020;52: 102095. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102095>
- Grimm O, Kopfer V, Küpper-Tetzl L, Deppert V, Kuhn M, de Greck M, et al. Amisulpride and l-DOPA modulate subcortical brain nuclei connectivity in resting-state pharmacologic magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 2020;41: 1806–1818.
- Jones JY, Selvaraj B, Ho ML. Pediatric functional neuroimaging: Practical tips and pearls. *Am J Roentgenol*. 2020; 214: 995–1007.
- Kang C. Applications of in-cell NMR in structural biology and drug discovery. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1): 139.
- Kruger JB. Transformada de Fourier en resonancias magnéticas. [en línea] Consultado en junio 2020. Disponible en: <http://lcr.uns.edu.ar/fvc/NotasDeAplicacion/FVC-KrugerJulianaBelen.pdf>
- Labbé Atenas T, Ciampi Díaz E, Cruz Quiroga JP, Uribe Arancibia S, Cárcamo Rodríguez C. Functional magnetic resonance imaging: basic principles and application in the neurosciences. *Radiologia*. 2018; 60: 368–377.
- Lafuente J, García-tuñón MA, Hernando A. La imagen por resonancia magnética: sus fundamentos. 2020; 34(1): 17–24.
- Lanfermann H, Schindler C, Jordan J, Krug N, Raab P. Pharmacological MRI (phMRI) of the Human Central Nervous System. *Clin Neuroradiol*. 2015; 25: 259–266.
- Laurella SL. Resonancia magnética nuclear: una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. 1º ed. La Plata: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata; 2017.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of

- meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55–58.
- Nathan PJ, Bakker G. Lessons learned from using fMRI in the early clinical development of a mu-opioid receptor antagonist for disorders of compulsive consumption. *Psychopharmacology.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05427-5>
- Nathan PJ, Phan KL, Harmer CJ, Mehta MA, Bullmore ET. Increasing pharmacological knowledge about human neurological and psychiatric disorders through functional neuroimaging and its application in drug discovery. *Curr Opin Pharmacol.* 2014; 14: 54–61.
- O’Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, Annibale L, Colizzi M, Brammer M, et al. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med.* 2020; 29: 1-11.
- Pardell X. Magnetic Resonance Imaging. [en línea] Consultado en Marzo 2020. Disponible en: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Nuclear/mri.html>.
- Pebet N. Resonancia nuclear magnética. *Actas Urol Esp.* 2004; 8: 343–344.
- Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX, Spanish Resting State Network. Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks. *Rev Neurol.* 2011; 52(1): 1–13.
- Rivera DM, Puentes S, Caballero L. *Universitas Médica. Univ Medica.* 2011;52:292–306.
- Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educ Quim.* 2017; 28: 51–58.
- Schweinhart P, Bountra C, Tracey I. Pharmacological FMRI in the development of new analgesic compounds. *NMR Biomed.* 2006; 19: 702–711
- Sell E. Resonancia magnetica funcional. *Medicina.* 2007; 67: 661–664.
- Shaikh FA, Kurtys E, Kubassova O, Roettger D. Reporter gene imaging and its role in imaging-based drug development. *Drug Discov Today.* 2020; 25(3): 582-592.
- Sodickson A. Introductory MRI Physics. En: Newton HB and Jolesz FA, editors. *Handbook of NeuroOncology NeuroImaging.* 2º ed. Antwerpen: Academic Press; 2008. p. 128-135.
- Trempler I, Bürkner PC, El-Sourani N, Binder E, Reker P, Fink GR, et al. Impaired context-sensitive adjustment of behaviour in Parkinson’s disease patients tested on and off

medication: An fMRI study. *Neuroimage*. 2020; 212: 116674.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116674>

Vakamudi K, Posse S, Jung R, Cushnyr B, Chohan MO. Real-time presurgical resting-state fMRI in patients with brain tumors: Quality control and comparison with task-fMRI and intraoperative mapping. *Hum Brain Mapp*. 2020; 41: 797–814.

Waksman Minsky N, Saucedo Yáñez A. Breve historia de la Resonancia Magnética Nuclear: desde el descubrimiento hasta la aplicación en imagenología. *Educ Química*. 2019; 30(2): 129-139.

Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ. From research to practice: Clinical phases for drug development. *Rev Alerg Mex*. 2019; 66: 246–53.