

Papel de la hemoglobina y sus derivados en la hemorragia intracraneal. Entendiendo sus fundamentos en la neuroimagen.

Jonatan Josue Rojas Rodríguez¹, Julia Jiménez Perdomo¹, Alba María Medina Andrés¹, Sebastian Duque Yemail², Beatriz Quintana Viñau², Carlos Wiehoff Melián¹, Albert Mir Espuñes¹, Carmen Rosa Hernández Socorro³.

¹Residente de radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Canarias Dr. Negrín.

²Facultativo especialista de área radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Canarias Dr. Negrín.

³Jefe de servicio radiodiagnóstico. Hospital Universitario de Canarias Dr. Negrín.

Objetivo docente:

Comprender cómo la hemoglobina y sus derivados modifican el contraste en neuroimagen, permitiendo identificar la cronología de las hemorragias intracraneales mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM).

Revisión del tema.

La evaluación de las hemorragias cerebrales mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) es fundamental en neurología y neurocirugía. Estas técnicas permiten localizar el sangrado y analizar su evolución temporal y fisiopatológica. Para interpretarlas correctamente es necesario comprender la estructura y propiedades bioquímicas y magnéticas de la hemoglobina, así como los principios físicos del contraste en imagen médica.

Estructura y Función de la Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína globular tetramérica presente en los eritrocitos cuya función principal es transportar oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y dióxido de carbono en sentido inverso. Está formada por cuatro cadenas polipeptídicas dos alfa y dos beta, cada una con un grupo hemo que contiene hierro ferroso (Fe^{2+}) capaz de unirse reversiblemente al oxígeno. Presenta cooperatividad alostérica, por la cual su afinidad por el oxígeno aumenta con cada molécula de O_2 unida. Este comportamiento depende de la transición entre el estado tenso (T), de baja afinidad, y el estado relajado (R), de alta afinidad. Ligandos como 2,3-BPG, H^+ y CO_2 modulan este equilibrio. [1][2].

Figura 1

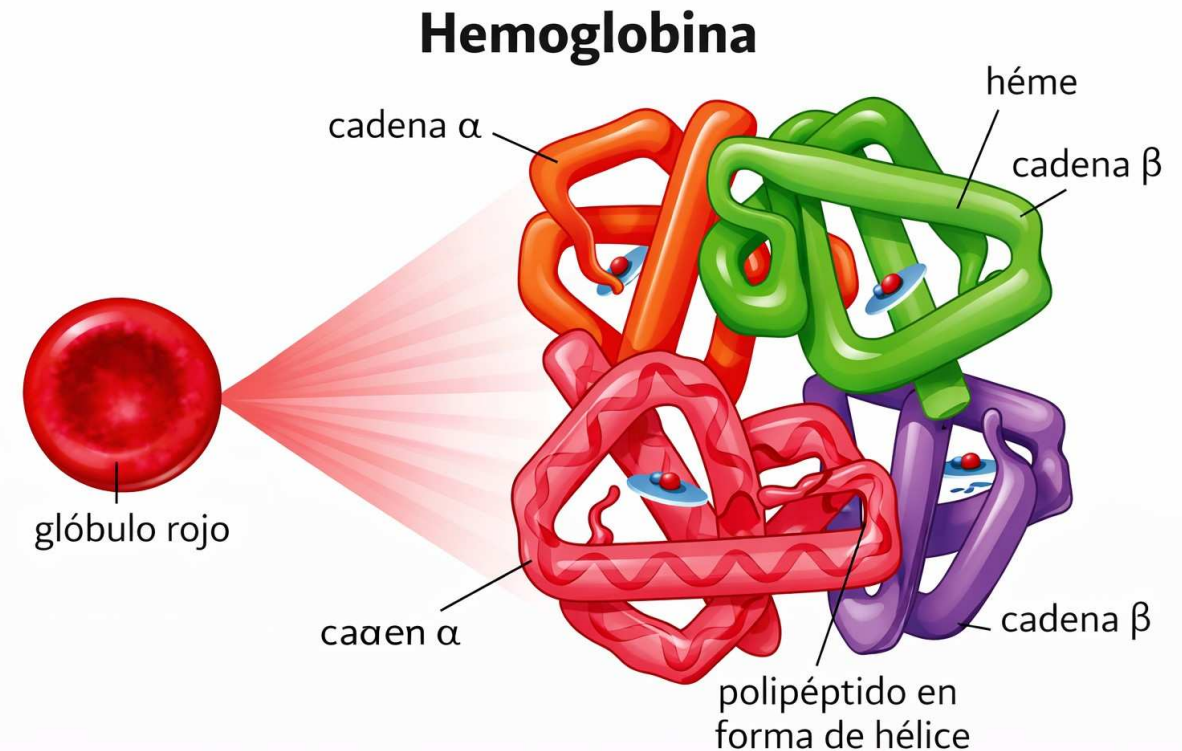


Figura 1. Estructura de la hemoglobina.

Estados químicos y magnetismo de la hemoglobina

El estado químico del hierro del grupo hemo determina las propiedades magnéticas de la hemoglobina y su efecto en la RM. La oxihemoglobina es diamagnética y apenas modifica los tiempos de relajación. En cambio, la desoxihemoglobina y la metahemoglobina son paramagnéticas y generan inhomogeneidades en el campo magnético. En etapas posteriores, los productos de degradación del hierro, como hemosiderina y ferritina, presentan propiedades superparamagnéticas que acortan T2 y T2*, produciendo hipointensidad en secuencias sensibles a la susceptibilidad magnética. [3][4].Figura 2.

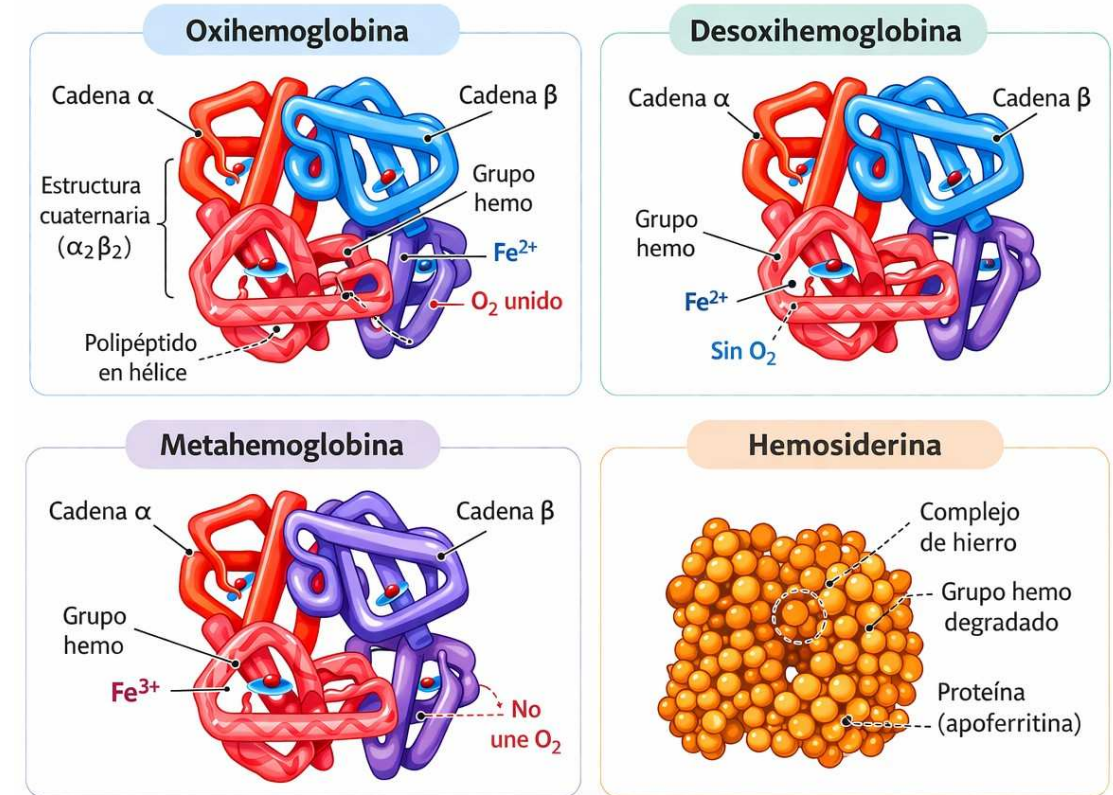


Figura 2. Comparación estructural y funcional entre diferentes formas de hemoglobina y derivados.

Estado de la Hemoglobina	Estado del Hierro	Unión con O ₂	Magnetismo	Relevancia en RM
Oxihemoglobina	Fe ²⁺	Unido	Diamagnético	Señal neutra en T1 y T2
Desoxihemoglobina	Fe ²⁺	No unido	Paramagnético	Acorta T2, hipointensidad
Metahemoglobina intracelular	Fe ³⁺	No funcional	Paramagnético	Acorta T1, hiperintensidad
Metahemoglobina extracelular	Fe ³⁺	No funcional	Paramagnético	Señal alta en T1 y T2
Hemosiderina/Ferritina	Fe ³⁺ almacenado	No funcional	Superparamagnético	Acorta T2*, hipointensidad

Tabla 1. estados químicos principales de la hemoglobina y sus propiedades magnéticas asociadas

Mecanismos Físicos de Contraste en Imagen por RM

Para interpretar adecuadamente las imágenes de hemorragias cerebrales, es crucial comprender los mecanismos físicos que afectan la señal en la RM. Tres procesos destacan por su relevancia clínica (Figura 3):

1. La interacción dipolo-dipolo.
2. La susceptibilidad magnética.
3. La compartimentalización intracelular.

1. Interacción Dipolo-Dipolo

Este fenómeno ocurre entre el momento magnético de electrones desapareados en moléculas paramagnéticas y los protones del agua. Cuando el protón del agua se aproxima al hierro del grupo hemo, se produce una interacción que acorta el tiempo T1, resultando en un aumento de señal en secuencias ponderadas en T1. La metahemoglobina extracelular, al permitir el libre acceso del agua, genera un efecto particularmente intenso sobre T1 [5].

2. Susceptibilidad magnética

La susceptibilidad magnética describe la capacidad de un material para magnetizarse en presencia de un campo magnético externo. En resonancia magnética, las diferencias de susceptibilidad entre tejidos generan inhomogeneidades en el campo magnético local, lo que produce desfase entre los espines y disminución de la señal en secuencias T2 y T2*. Este fenómeno es especialmente evidente en presencia de sustancias paramagnéticas como la desoxihemoglobina, la hemosiderina y la ferritina, y se acentúa en equipos de RM de alto campo magnético.

La imagen ponderada por susceptibilidad (SWI) es una técnica avanzada que combina información de magnitud y fase obtenida mediante secuencias eco de gradiente tridimensionales de alta resolución. Este procesamiento permite resaltar diferencias sutiles de susceptibilidad magnética entre tejidos, facilitando la detección de sangre desoxigenada, depósitos de hierro y calcio. Gracias a su alta sensibilidad y relación señal-ruido, especialmente en campos $\geq 3T$, la SWI permite visualizar microhemorragias, pequeñas estructuras venosas y depósitos sutiles de hierro con gran precisión diagnóstica. [2][3][5][6][7]

3. Compartimentalización.

La hemoglobina paramagnética confinada dentro de eritrocitos intactos tiene un efecto limitado sobre el T1 porque el agua extracelular no puede acercarse al centro paramagnético. Sin embargo, sigue generando un acortamiento de T2 por difusión restringida del agua a través de membranas celulares. Al producirse la lisis eritrocitaria, la hemoglobina se libera al medio extracelular, permitiendo una interacción directa con el agua y potenciando los efectos sobre T1 y T2 [5].

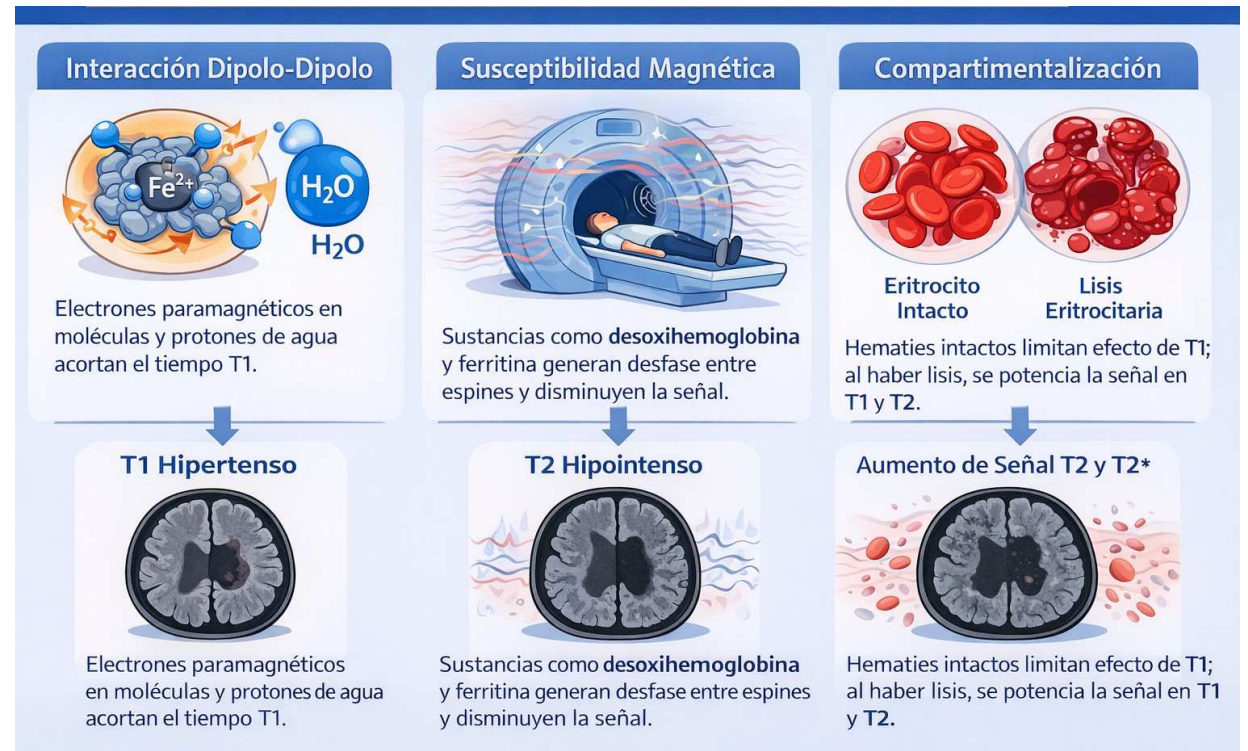


Figura 3. Mecanismos físicos de contraste en imagen en RM

Influencia del Hematocrito en la Imagen Médica

El hematocrito influye de forma significativa en la apariencia de la sangre en RM y TC. En resonancia magnética, un hematocrito elevado aumenta la concentración de hemoglobina intracelular y el número de centros paramagnéticos, lo que produce acortamiento del tiempo T2 y una señal más hipointensa, especialmente en fases agudas. Además, durante la formación del hematoma, la retracción del coágulo concentra los eritrocitos y potencia este efecto.

En tomografía computarizada, el hematocrito determina la densidad radiológica de la sangre: valores altos generan hiperdensidad. Con la degradación de la sangre o su mezcla con LCR, la densidad disminuye. La presencia de niveles líquido-sangre refleja sedimentación de eritrocitos y permite estimar la evolución del hematoma. [4][5][8]

Cronología de la Hemorragia en RM y T_c

Estas fases pueden superponerse en la práctica clínica, especialmente en hematomas con re-sangrado o degradación heterogénea. Las señales descritas corresponden a campos magnéticos de 1.5T o mayores y pueden variar según la secuencia utilizada [4], [5] (Imagen 1,2,3):

1. Fase Hiperaguda (0–6 horas)
2. Fase Aguda (1–3 días)
3. Fase Subaguda Temprana (3–7 días)
4. Fase Subaguda Tardía (>7 días)
5. Fase Crónica (>14 días)

1. Fase Hiperaguda (0–6 horas)

En esta fase, la sangre extravasada contiene oxihemoglobina intracelular. En RM, la señal es iso o ligeramente hipointensa en T1 y relativamente hiperintensa en T2 debido al alto contenido de agua. La RM puede no detectar de forma eficiente estas lesiones en campos bajos. La TC, en cambio, revela una hiperdensidad bien definida que corresponde al hematoma inicial, facilitando su detección precoz [4], [5].

2. Fase Aguda (1–3 días)

La hemoglobina se desoxigena y se transforma en desoxihemoglobina, un compuesto fuertemente paramagnético. En RM, esta fase se caracteriza por una señal hipointensa en T2 y T2*, debido a los efectos de susceptibilidad y compartimentalización. La señal en T1 es intermedia. En TC, el hematoma se mantiene hiperdenso, aunque comienza a perder su uniformidad conforme avanza el proceso de coagulación [4] [5].

3. Fase Subaguda Temprana (3–7 días)

Durante esta etapa, la desoxihemoglobina se oxida a metahemoglobina intracelular. Esta transformación se acompaña de un acortamiento pronunciado de T1, dando lugar a una señal hiperintensa en T1. La señal en T2 puede seguir siendo baja debido a la persistencia de la compartimentalización. En TC, el hematoma empieza a igualarse con el parénquima cerebral en densidad [4] [5].

4. Fase Subaguda Tardía (>7 días)

Los eritrocitos se lisan y la metahemoglobina se libera al espacio extracelular. La interacción libre con el agua provoca una señal alta tanto en T1 como en T2, por lo que esta fase es fácilmente reconocible en RM. En TC, el hematoma se vuelve iso o hipodenso y puede confundirse con otras lesiones si no se tiene en cuenta el contexto clínico [4] [5].

5. Fase Crónica (>14 días)

En la fase crónica, predominan los productos de degradación del hierro como la hemosiderina y la ferritina. Estos compuestos se acumulan en macrófagos y generan un anillo hipointenso periférico en T2 y T2*, visible especialmente en secuencias con eco de gradiente. En TC, el área afectada puede ser iso o hipodensa, e incluso invisible si la reabsorción es completa [4] [5].

Fase	Estado de la Hb	T1 (RM)	T2 (RM)	T2* / SWI (RM)	TC
Hiperaguda (<6 h)	Oxihemoglobina intracelular	Iso/ Hipo	Hiper	Hiper/ Neutra	Hiperdensa ligera
Aguda (1–3 días)	Desoxihemoglobina	Iso/ Hipo	Hipo	Muy hipo	Hiperdensa
Subaguda temprana	Metahemoglobina intracelular	Hiper	Hipo	Hipo	Densidad intermedia
Subaguda tardía	Metahemoglobina extracelular	Hiper	Hiper	Variable	Iso/ Hipodensa
Crónica (>14 días)	Hemosiderina / Ferritina	Iso/ Hipo	Hipo	Muy hipo	Iso/ Hipodensa

Tabla 2. características de las hemorragias intracraneales según su fase evolutiva en resonancia magnética y tomografía computarizada.

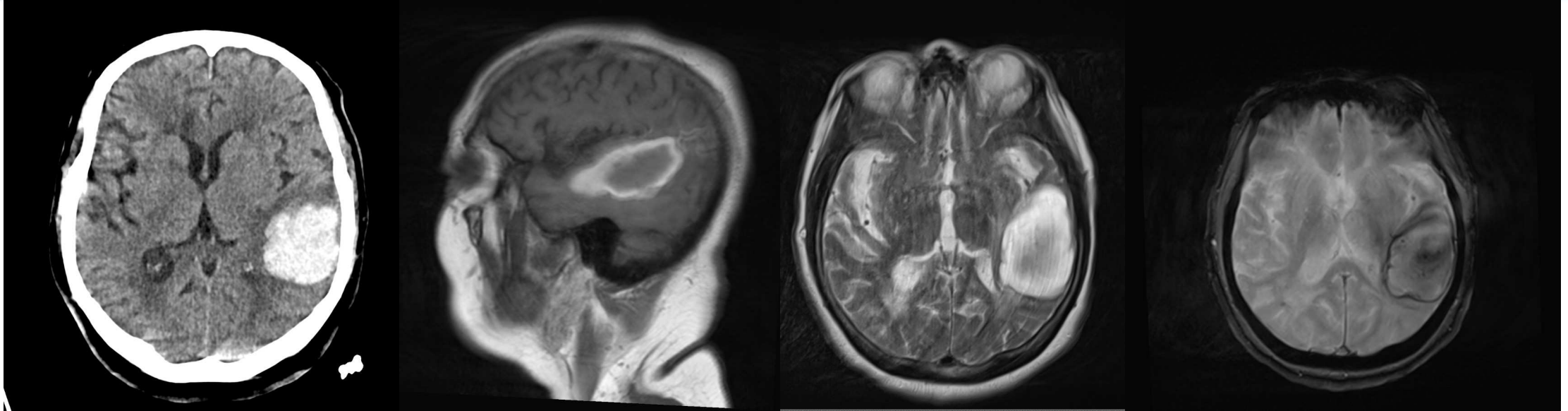


Imagen 1: Hematoma lobar agudo TC de cráneo solicitado en urgencias y hematoma evolucionado (subagudo tardío) RM realizada 24 días después (de izquierda a derecha). TC de cráneo simple. Presenta lesión intraparenquimatosa temporal izquierda de densidad aumentada homogénea, característica de sangrado agudo intraparenquimatoso, y se acompaña de leve edema perilesional hipodenso que condiciona discreto efecto de masa local, con borramiento parcial de los surcos corticales adyacentes. **Imagen sagital T1.** Se observa la lesión intraparenquimatosa temporal izquierda, la cual presenta hiperintensidad en T1 con centro hipointenso, compatible con desoxihemoglobina y metahemoglobina, lo que sugiere hematoma en fase subaguda. **Imagen axial T2.** La misma lesión aparece predominantemente hiperintensa, lo cual es consistente con metahemoglobina extracelular (hematoma subagudo tardío) con mezcla de productos hemáticos y edema vasogénico perilesional. **Secuencia eco gradiente.** Halo hipointenso bien definido correspondiente a depósito de hemosiderina. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Canarias, Dr. Negrín.

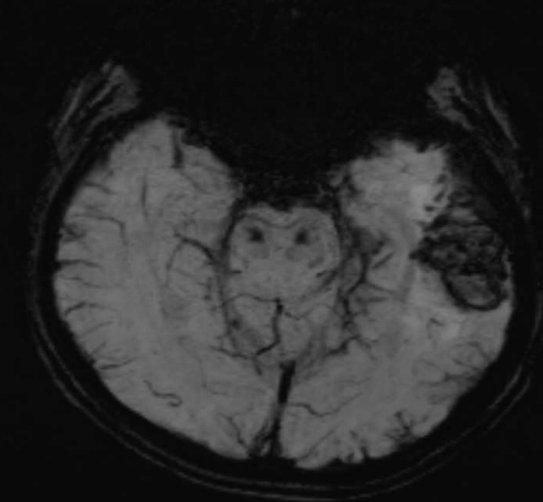
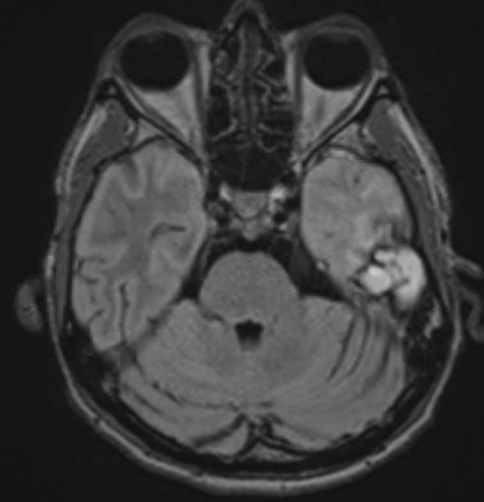
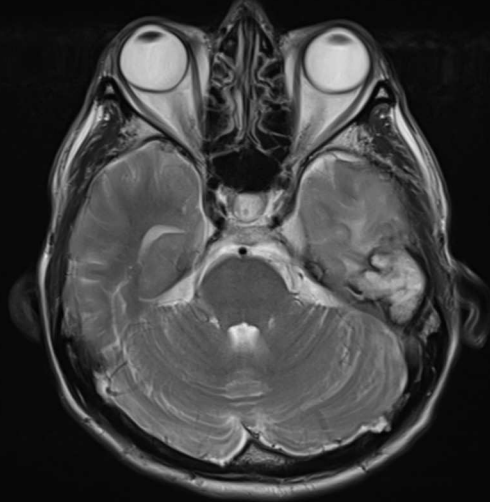
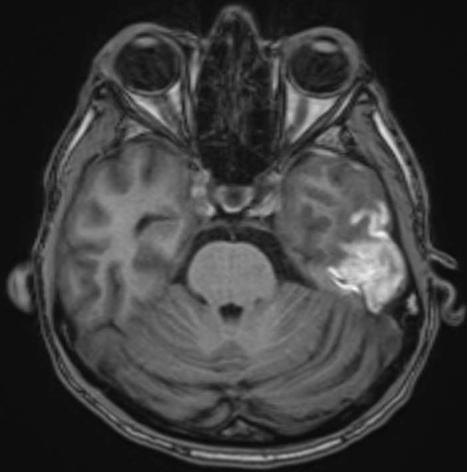


Imagen 2: Contusión hemorrágica subaguda tardía temporal izquierda RM (de izquierda a derecha). T1. La lesión muestra áreas hiperintensas dentro del parénquima temporal izquierdo. La hiperintensidad en T1 en el contexto de hemorragia se relaciona con la presencia de metahemoglobina extracelular, lo cual es característico de la fase subaguda tardía, **T2.** La señal es heterogénea, con áreas de hiperintensidad asociadas al edema vasogénico y componentes hemorrágicos. En esta etapa, la metahemoglobina extracelular aún puede generar señal relativamente baja o mixta en T2, mientras que el edema circundante se observa hiperintenso. **T2-FLAIR.** Se observa hiperintensidad del parénquima circundante, lo que refleja edema perilesional, hallazgo frecuente en contusiones cerebrales traumáticas en evolución subaguda. **Susceptibilidad magnética.** Halo y focos hipointensos irregulares, correspondientes a depósitos de productos de degradación de la hemoglobina, principalmente desoxihemoglobina, metahemoglobina y hemosiderina, lo que genera marcada susceptibilidad magnética. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Canarias, Dr. Negrín.

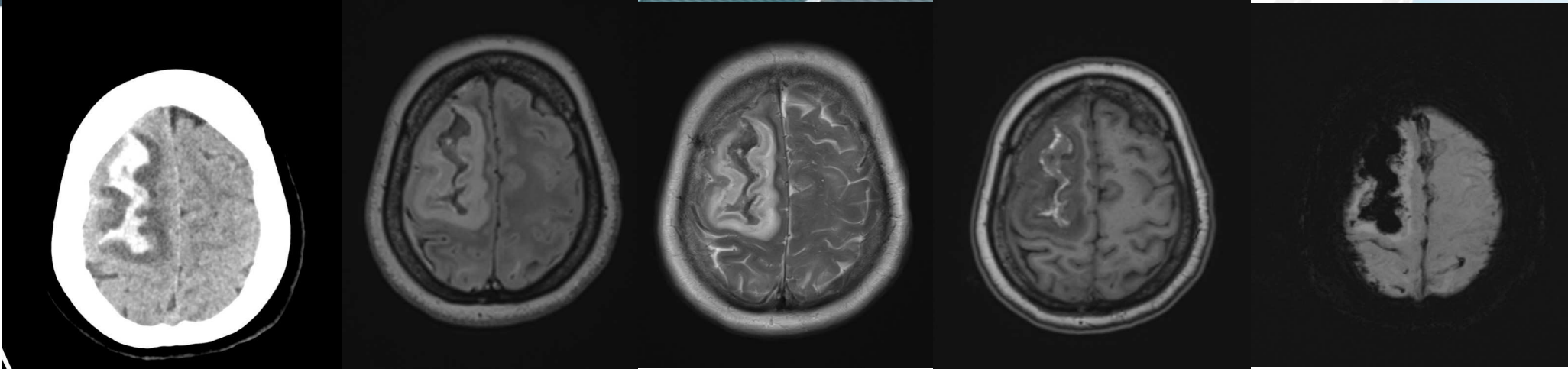


Imagen 3. Lesión hemorrágica intraparenquimatosa cortical–subcortical en el hemisferio cerebral derecho, localizada a nivel fronto parietal parasagital, secundaria a probable angiopatía amiloide inflamatoria vs vasculitis (de izquierda a derecha). TC de cráneo simple: Lesión hiperdensa irregular cortical-subcortical en el hemisferio derecho, con distribución serpiginosa que sigue parcialmente los surcos corticales. Se asocia a edema hipodenso perilesional y discreto efecto de masa local con borrado de surcos adyacentes. La hiperdensidad en TC indica la presencia de sangre reciente, compatible con hemorragia intraparenquimatosa. **RM T1 axial.** La hiperintensidad en T1 sugiere la presencia de metahemoglobina, indicativa de evolución del componente hemorrágico. La lesión presenta bordes relativamente bien definidos y se asocia a discreto edema perilesional, visible como áreas de señal ligeramente hipointensa en el parénquima circundante. **RM T2 axial.** La lesión muestra señal heterogénea, con predominio de hiperintensidad en el parénquima adyacente, correspondiente a edema vasogénico. El componente hemorrágico central presenta señal mixta (hipo-isointenso), relacionada con la coexistencia de diferentes productos de degradación de la hemoglobina. **T2-FLAIR.** La supresión de la señal del líquido resalta el compromiso del parénquima cerebral, evidenciando aún más la presencia de sangre. **Susceptibilidad magnética.** En la secuencia sensible a susceptibilidad se aprecia marcada hipointensidad irregular, que corresponde a productos de degradación de la hemoglobina con propiedades paramagnéticas, principalmente hemosiderina y metahemoglobina. La combinación de hallazgos sugiere que la lesión se encuentra en una fase subaguda temprana de la hemorragia. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Canarias, Dr. Negrín.

Conclusión

El conocimiento de los estados químicos de la hemoglobina y su impacto magnético es esencial para interpretar la evolución temporal de las hemorragias cerebrales. La correlación entre TC y RM ofrece una valoración integral del evento hemorrágico, mientras que la SWI representa un avance diagnóstico al detectar alteraciones sutiles relacionadas con hierro o sangre residual. Su dominio mejora la precisión diagnóstica y el manejo clínico en neurología y neurocirugía.

Referencias

- 1.Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. Subcell Biochem. 2020;94:345-382. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_14. PMID: 32189307; PMCID: PMC7370311.
 - 2.Bizzi A, Brooks RA, Brunetti A, Hill JM, Alger JR, Miletich RS, Francavilla TL, Di Chiro G. Role of iron and ferritin in MR imaging of the brain: a study in primates at different field strengths. Radiology. 1990 Oct;177(1):59-65. doi: 10.1148/radiology.177.1.2399339. PMID: 2399339
 - 3.Clark RA, Watanabe AT, Bradley WG Jr, Roberts JD. Acute hematomas: effects of deoxygenation, hematocrit, and fibrin-clot formation and retraction on T2 shortening. Radiology. 1990 Apr;175(1):201-6. doi: 10.1148/radiology.175.1.2315481. PMID: 2315481.
 - 4.Bradley WG Jr. MR appearance of hemorrhage in the brain. Radiology. 1993 Oct;189(1):15-26. doi: 10.1148/radiology.189.1.8372185. PMID: 8372185.
-

5. Renard D, Waconge A, Bouly S, Castelli C, Thouvenot E. Density heterogeneity and fluid-blood levels in patients aged over 55 with lobar hematoma. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jun-Jul;172(6-7):379-83. doi: 10.1016/j.neurol.2016.05.003. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27338204.
 6. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jan;30(1):19-30. doi: 10.3174/ajnr.A1400. Epub 2008 Nov 27. PMID: 19039041; PMCID: PMC3805391.
 7. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):232-52. doi: 10.3174/ajnr.A1461. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19131406; PMCID: PMC3805373.
 8. Haller S, Haacke EM, Thurnher MM, Barkhof F. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. *Radiology*. 2021 Apr;299(1):3-26. doi: 10.1148/radiol.2021203071. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620291.
-