



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS
ANDES
POSTGRADO DE RADIOLOGIA Y DIAGNOSTICO POR
IMÁGENES

**CORRELACION DE LOS HALLAZGOS DE
ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA
VERSUS HISTOPATOLOGÍA EN TUMORES
CEREBRALES**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Dr. Rafael Antonio Rojas Gari
Tutor: Dra. Maria Del Carmen Gutiérrez

Mérida, Venezuela, julio 2016

C.C Reconocimiento

**CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGO POR
ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA
VERSUS HISTOPATOLOGÍA EN TUMORES
CEREBRALES**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MEDICO,
RAFAEL ANTONIO ROJAS GARI CI: 19.025.388 ANTE EL CONSEJO DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES,
COMO CREDENCIAL DE MERITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO
DE ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA Y DIAGNOSTICO POR
IMÁGENES.

AUTOR:

DR. RAFAEL ANTONIO ROJAS GARI

C.I: 19.025.388

Residente de III año de Postgrado de Radiología y Diagnóstico por Imágenes. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida - Venezuela

TUTOR:

DRA. MARÍA DEL CARMEN GUTIÉRREZ

Profesor asistente de la Facultad de Medicina. Médico Radiólogo del IAHULA.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso y a la Virgen, por la salud que me brindo durante todo este tiempo de postgrado.

A mi padre y madre, por ser un pilar fundamental, lleno de amor, confianza, dedicación para verme hoy formado como especialista.

A mis hermanos Yusmary, Tony, Jesus Antonio, Aristides, Julio, por todo su apoyo.

A mis sobrinos, que tanto cariño me han brindado.

A mi madrina Arlenys y mi cuñada Neivis, que siempre ha estado allí, para brindarme todo su apoyo.

A mi gran Amiga Karla Mora por su apoyo incondicional.

A Ti quien fue esa persona que me hizo tomar esa decisión por la cual estoy aquí.

A la Ilustre ULA y IAHULA, por acogernos y prepararnos, con la esperanza de ser reflejo en donde estemos de la calidad de docencia que aquí se imparte.

Al Postgrado de Radiología por abrirnos las puertas en esta hermosa carrera y guiar nuestros pasos en nuestra preparación.

Al Dr Gustavo Rojas, por ser mas que un docente, un gran aliado en nuestro proceso de aprendizaje.

A la Dra Maria del Carmen Gutierrez, Dra Fabiola, Dra Reyna, Dra Jenny, Dra Alba, por compartir sus experiencias con nosotros.

A mis compañeros de postgrado Vestal, Gustavo, Mauricio, Mariely, Monica, Aliro, Alfonso, por tantos buenos momentos vividos.

A Ciolita, esa madre putativa que Dios nos puso en el camino, en este transitar, gracias por recibirnos en tu corazón.

A Yuli, Carmen, Yudith, Yaya, Nancy, Lorena, por su gran amistad.

A Lio, por ser de gran ayuda.

A todas esas personas que hicieron esto un gran logro en mi vida, a los pacientes que ayudaron a formarme, a todo el personal que dio su granito de arena, en pro de nuestro aprendizaje

MIL GRACIAS.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
CAPITULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1. 1 Definición y contextualización del problema	1
1.2 Justificación del problema.....	2
1.3 Objetivo General	2
1.4 Objetivos específicos	2
CAPITULO II MARCO TEORICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Bases conceptuales.....	6
2.2.1 Bases físicas	6
2.2.2 Algunos aspectos adicionales a tener en cuenta.....	10
2.2.3 Homogeneización del área a estudiar.....	12
2.2.4 Supresión de la señal del agua	13
2.2.5 Obtención del espectro del vóxel seleccionado. Constitución del espectro	13
2.2.6 Influencia del tiempo de eco sobre el espectro	15
2.2.7 Secuencias de vóxel único frente a secuencias multivóxel.	17
2.2.8 Metabolitos presentes en los espectros de tumores.....	17
2.2.9 Limitaciones en la correlación entre ERM y anatomía patológica.	20
2.2.10 Diferenciación parénquima cerebral normal / tumor	22
2.2.11 Tumores gliales. Diferenciación del grado tumoral.....	24
CAPITULO III MARCO METODOLOGICO	27
CAPITULO IV RESULTADOS	29
CAPITULO V DISCUSIÓN	46
CAPITULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	48
6.1 Conclusiones	48
6.2 Recomendaciones	48
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	52
Anexo 1. Consentimiento Informado.....	53
Anexo 2. Ficha de recolección de datos.....	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de frecuencia de sexo de los pacientes estudiados en cifras absolutas y relativas. Correlación de los hallazgos de espectroscopia por resonancia magnética versus histopatología en tumores cerebrales. 29	
Tabla 2. Distribución de frecuencia por grupo etareo de los pacientes estudiados en cifras absolutas y relativas.....	30
Tabla 3. Distribución de frecuencia de raza de los pacientes estudiados en cifras relativas y absolutas.	30
Tabla 4. Distribución de frecuencia de antecedentes, síntomas y signos en el estudio con valores relativos y absolutos.	31
Tabla 5. Distribución de frecuencia de NAA en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas.....	32
Tabla 6. Distribución de frecuencia de CREATINA en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas	32
Tabla 7. Distribución de frecuencia de COLINA en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas.....	32
Tabla 8. Distribución de frecuencia de LÍPIDO, LACTATO Y MIOINOSITOL en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas.....	33
Tabla 9. Tabla de contingencia del CHO/NAA y el grado de ERM	34
Tabla 10. Tabla de contingencia del CHO/CREA y el grado de ERM.....	35
Tabla 11. Tabla de contingencia del CHO/CREA y el grado de ERM.....	36
Tabla 12. Tabla de contingencia del Lípido y el grado de ERM.....	37
Tabla 13. Tabla de contingencia del Lactato y el grado de ERM	38
Tabla 14. Tabla de contingencia del Mioinositol y el grado de ERM.....	39
Tabla 15. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM	40
Tabla 16. Distribución de frecuencia del grado histológico de los pacientes estudiados en cifras relativas y absolutas.....	41
Tabla 17. Distribución de frecuencia del tipo histológico de los pacientes estudiados en cifras relativas y absolutas.....	41
Tabla 18. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM agrupado	42
Tabla 19. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM agrupado para presencia del tipo de bajo grado.....	43
Tabla 20. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM para presencia del Grado III.....	44
Tabla 21. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM para la presencia de grado IV	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen de un protón en que se ilustra el movimiento de precesión.....	7
Figura 2. Estructura molecular del lactato	8
Figura 3. Estructura molecular de la colina.....	9
Figura 4. Espectro donde se demuestran las diferentes posiciones de H^{+1}	9
Figura 5. Imagen de IRM en que se muestra el posicionamiento del vóxel.....	12
Figura 6. Espectro obtenido en parénquima normal.....	14
Figura 7. FID del espectro mostrado en la figura 6b. La gráfica muestra la intensidad de la señal obtenida en relación al tiempo.....	14
Figura 8. Proceso de formación del espectro.....	16
Figura 9. Valoración promediada del contenido total del vóxel.....	21
Figura 10. Espectro de astrocitoma anaplásico.....	21
Figura 11. Espectro de astrocitoma anaplásico.....	22
Figura 12. Imágenes de aspecto tumoral	23
Figura 13. Falso positivo de la ERM para tumor de bajo grado en un caso de Esclerosis Múltiple.....	24

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
LOS ANDES
POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO POR
IMÁGENES

CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGO POR ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA VERSUS HISTOPATOLOGÍA EN TUMORES CEREBRALES

RESUMEN

La optimización de los equipos de imágenes diagnósticas ha permitido abrir el campo en los criterios diagnósticos no invasivos ante las patologías, en este caso tumorales. No escapa de esta realidad la Resonancia Magnética la cual mediante la Espectroscopia permite establecer una adecuada caracterización de los tejidos que conlleva a aplicar los tratamientos idóneos. **Objetivo:** Establecer la relación entre la clasificación del grado de malignidad de los tumores cerebrales según la ERM y la histopatología. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional transversal (prueba versus prueba) con 10 pacientes con tumores cerebrales donde se compararon los hallazgos de la ERM e histopatología, para clasificarlos según su grado de malignidad. **Resultado:** La sensibilidad y especificidad por grupo histológico en nuestro estudio reporta que para los tumores de bajo grado (OMS I-II) reporta 100 y 71 % respectivamente, sin llegar a determinar cual pertenece al grado I y grado II, sin embargo en los tumores de alto grado logra caracterizar estas diferencias en grado III y grado IV con una sensibilidad y especificidad para el grado III de 50 y 100 % respectivamente y para el grado IV ambas con 100%. **Conclusión:** La utilización de la espectroscopia por resonancia magnética para caracterizar el grado tumoral tiene una sensibilidad y especificidad bastante elevada, siendo comparable con el grado histológico, en radiólogos con una curva de aprendizaje alta.

Palabras claves: espectroscopia, tumores cerebrales, histología.



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
LOS ANDES
POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO POR
IMÁGENES

MAPPING THE FINDING BY MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY HISTOPATHOLOGY VERSUS BRAIN TUMORS

SUMMARY

Optimization of diagnostic imaging equipment has opened the field in non-invasive diagnostic criteria before pathologies, in this case tumor. Can not escape this reality Magnetic Resonance Spectroscopy by which allows for an adequate characterization of the tissues that carries a idoneos apply Treatments **Objective:** To establish the relationship between the classification of the degree of malignancy of tumors according to the MRS cerebrale and histopathology. **Methodology:** A cross-sectional study (versus test test) with 10 patients with brain tumors where the findings of the MRS and histopathology were compared, to classify them according to their degree of malignancy was performed. **Result:** The sensitivity and specificity for histological group in our study reports that for low-grade tumors (WHO I-II) reported 100 and 71% respectively, without actually determining which belongs to I and grade II degree, however in high-grade tumors achieves characterize these differences in grade III and grade IV with a sensitivity and specificity for grade III 50 and 100% respectively and for grade IV both with 100% **Conclusion:** the use of magnetic resonance spectroscopy to characterize tumor grade has a fairly high sensitivity and specificity, being comparable with the histological grade, in radiologists with a high learning curve.

Keywords: spectroscopy, brain tumors, histology.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. 1 Definición y contextualización del problema

Desafortunadamente, no hay una estadística local confiable acerca de la frecuencia e incidencia de los tumores cerebrales en Venezuela, por lo cual se utilizan de referencia las estadísticas de otros países. La incidencia estimada en Estados Unidos para todos los tumores primarios, incluyendo las neoplasias benignas y malignas, es de 11.8 por 100.000 personas-año, correspondiendo a los tumores malignos 6.5 por 100.000 personas-año. La incidencia de tumores malignos parece incrementarse con la edad, aproximadamente 1.2% por año, siendo más significativo en personas mayores de 70 años de edad. Los tumores más frecuentes son los gliomas, que comprenden tumores como los astrocitomas benignos y malignos.

La resonancia magnética ofrece la oportunidad de hacer el diagnóstico certero de estos tumores, por su alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, que puede incrementarse con un examen funcional como la espectroscopía. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es un estudio funcional que se realiza con los equipos de alto campo (+1 Tesla), que permiten estudiar de forma directa algunos procesos metabólicos "in vivo" que ocurren en un área de interés determinada por un voxel (estructura cúbica que evalúa la composición o corrimiento químico en un área escogida). Esto hace que la ERM sea una herramienta de trabajo que ofrece un inmenso campo a explorar en la caracterización de los tejidos. Conocer la tipificación del tumor por medios no invasivos, permite imponer al paciente el tratamiento más adecuado. Ello conlleva ventajas y desventajas. La principal ventaja es que disponer de información adicional puede ayudar, en determinadas circunstancias, a acortar el diagnóstico, máxime teniendo en cuenta que aborda el problema desde un punto de vista totalmente diferente (metabólico frente a morfológico). La principal desventaja es el costo que implica el estudio que puede ser una limitante a la hora de aplicar el método.

El Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes tiene como objeto ser un centro médico de atención vanguardista e innovador, caracterizado por la investigación que día a día se lleva a cabo en sus diferentes servicios, formando recursos humanos en salud con la finalidad de brindar a la población atendida las conductas medicas más actualizadas y que se encuentran en boga a nivel mundial aportando de esta manera un mejor diagnóstico y tratamiento ante cada patología atendida en este instituto.

Los tumores cerebrales ameritan una clasificación de su grado de malignidad para brindarle un tratamiento adecuado todos los pacientes que cursan con dichas patologías. En la actualidad diversos estudios han documentado el diagnóstico no invasivo del grado de malignidad de los tumores cerebrales a través de ERM con alta correlación histológica.

1.2 Justificación del problema

El diagnóstico y la clasificación de los tumores cerebrales requieren biopsia. Conocer la tipificación del tumor por medios no invasivos, permite imponer al paciente el tratamiento más adecuado, es por ello que se consideró importante realizar un estudio de investigación observacional transversal prueba versus prueba, mediante el cual se observarán los diferentes metabolitos de los tumores cerebrales y clasificarlos según su grado de malignidad, para posteriormente compararlo con la histología.

1.3 Objetivo General

Establecer la relación entre la clasificación del grado de malignidad de los tumores cerebrales según la ERM y la histopatología.

1.4 Objetivos específicos

1. Determinar los metabolitos de NAA, Cho, Crea, mL, Lip y la relación entre ellos, mediante ERM
2. Caracterizar el patrón espectral de ERM de los diferentes grupos de tumores cerebrales.
3. Aplicar la clasificación histopatológica de los tumores cerebrales
4. Evaluar la utilidad de la ERM para diagnosticar tumores cerebrales de aspecto radiológico típico y atípico.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

P. J. Rao, R. Jyoti², P. J. Mews, P. Desmond & V. G. Khurana. Espectroscopía por Resonancia Magnética preoperatoria mejora diagnóstico de la enfermedad en una serie de dilemas neuroquirúrgicos. *British Journal of Neurosurgery*, October 2013; 27(5): 646–653. Objeto. El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad de la ERM preoperatoria, en pacientes neuroquirúrgicos con diagnóstico de lesiones intracraneales desafiantes. Métodos. Se incluyen en este estudio 23 pacientes consecutivos que acudieron al servicio de neurocirugía con diagnóstico de lesiones intracraneales y que fueron investigados por RM convencional y ERM, seguida de cirugía con diagnóstico histopatológico posterior. Experimentados neuroradiólogos, cegado a la histopatología final, evaluaron los estudios de imagen retrospectivamente. Los diagnósticos provisionales basados en hallazgos clínicos e imagenológicos fueron comparados con los diagnósticos definitivos histopatológicos. Resultados. Comparado con los datos clínicos y de RM convencionales preoperatorios, y la ERM mejoraron la precisión de la RM de 60.9% a 83%. Encontramos que la ERM distinguió fiablemente entre absceso y tumor de alto grado, y entre el glioma de alto grado y bajo grado, pero no era capaz de distinguir de forma fiable entre glioma recurrente y la necrosis por radiación. En 12/23 casos (52%) los hallazgos de la ERM cambiaron la conducta clínica. Se presentan dos casos representativos. Conclusiones. Nuestro estudio apoya un papel beneficioso de la ERM en ciertos dilemas diagnósticos intracraneales que presentan los neurocirujanos. La información obtenida de preoperatorio de la ERM puede ser un útil para el manejo de pacientes con patologías intracraneales, particularmente tumor de alto grado en comparación con abscesos y de alto grado contra el glioma de bajo grado. Más estudios prospectivos más grandes son necesarios para definir la utilidad de la ERM.

O. Bradac, J. Vrana, F. Jiru, F. Kramar, D. Netuka, P. Hrabal, D. Horinek, P. Lacy, V. Benes. El reconocimiento de los focos anaplásico dentro de gliomas de bajo grado utilizando Espectroscopía por Resonancia magnética. *British Journal of Neurosurgery*, October 2014; 28(5): 631–636. El reconocimiento de los focos anaplásicos dentro de los gliomas de bajo grado es de extrema importancia en pacientes menores. Se presenta el algoritmo de la ERM guiada por biopsia cerebral y su

correlación con la histología del tumor. Métodos. Veintisiete pacientes portadores de sospecha de glioma de grado II / III fueron evaluados mediante imágenes 2D de RM 3T. Se calcularon los cocientes Colina/Creatina, Creatina/N-acetil aspartato y Colina/N-acetil aspartato y se exportaron los mapas metabólicos en formato DICOM. De acuerdo con estos mapas, se tomó biopsia estéreo-taxica en el punto de máxima relación de colina / creatina antes de la resección del tumor. Se realizaron comparaciones entre la histología de las muestras de biopsia y la resección de tumores. Resultados. Once tumores fueron diagnosticados como de alto grado y dieciséis como lesiones de bajo grado. La correlación entre los principales cocientes espectroscópicos (Cho / Cr y Cho / NAA) fue fuertemente positiva en los puntos de máxima Cho / Cr. La precisión diagnóstica de biopsia guiada por ERM fue del 84%. El valor absoluto de Cho / NAA fue mayor en los tumores de alto grado en comparación con la de lesiones de bajo grado. Un valor del cociente Cho/NAA de 0,9 usando ERM produjo una sensibilidad y especificidad de 78% en la diferenciación entre las lesiones de bajo grado y de alto grado. Combinando ERM con la RM estructural, la sensibilidad aumentó a 86% y la especificidad a 80%. Conclusiones. Se demostró correlación entre los parámetros histológico de las muestras de biopsia guiadas por la relación Cho / Cr y los de examen total del tumor. La precisión diagnóstica de la biopsia guiada por ERM fue del 84%. La sensibilidad y especificidad la ERM combinada con la RM estructural alcanza 86% y 80%.

Surur, J. Cabral, A. Marangoni, S. Marchegiani, C. Palacios, E. Herrera, J. Suárez. Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones cerebrales. RAR - Volumen 74 - Número 3 – 2010. Introducción: La ERM es una técnica no invasiva que permite un análisis del metabolismo de las lesiones o del tejido normal, aumentando la especificidad del método. De esta manera, a la información morfológica aportada por las imágenes de resonancia magnética (RM) se le suma la información bioquímica que brinda la ERM. Si bien el “gold standard” para establecer el diagnóstico definitivo de una lesión cerebral sigue siendo la biopsia, la ERM es un método no invasivo y libre de complicaciones que posibilita determinar el tipo de lesión y evitar biopsias innecesarias en procesos no tumorales. El objetivo del presente trabajo es comprobar si la ERM monovóxel de protón de hidrógeno (H+) de tiempo de eco (TE) largo es capaz de discriminar la naturaleza tumoral o no de las lesiones cerebrales y clasificarlas en grados de malignidad. Material y método: Se trata de un estudio

prospectivo en el que se incluyó a pacientes de ambos sexos y de distintas edades a los que se les realizó un estudio estándar de RM completado con ERM monovóxel. Resultados: Se analizaron 47 lesiones y se caracterizaron adecuadamente 43 (92,9%), con una sensibilidad (S) del 96,8% (IC 89-100), una especificidad (E) del 89,6% (IC 76-100), un valor predictivo positivo (VPP) del 91,1% (IC 80-100) y un valor predictivo negativo (VPN) del 96,3% (IC 87-100). Muchas son las variables que influyen en la adquisición de un espectro factible de ser analizado, pudiendo surgir de éstas diferencias inter-observador. Sin embargo, se obtuvieron resultados similares a los de otras publicaciones. Conclusión: La ERM sumada a la RM demostró ser un método confiable para determinar la naturaleza tumoral o no de una lesión cerebral, con valores estadísticos aceptables.

W. Wang, Y. Hu, P. Lu, Y. Li, Y. Chen, M. Tian, L. Yu. La evaluación del rendimiento diagnóstico de la Espectroscopía por Resonancia magnética en los tumores cerebrales: Revisión sistemática y meta-análisis. Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150081, China 2014. El objetivo de este estudio fue determinar la idoneidad de la ERM para el cribado de tumores cerebrales, basados en una revisión sistemática y meta-análisis de los datos publicados. Métodos: En las bases de datos PubMed y PHMC se realizaron búsquedas sistemáticas de estudios relevantes hasta diciembre de 2013. La sensibilidad y especificidad de ERM en los estudios individuales se calcularon y la precisión de diagnóstico agrupados, con un 95% los intervalos de confianza (IC), se evaluaron bajo un modelo de efectos fijos. Resultados: Se incluyeron veinticuatro estudios, con un total de 1013 participantes. La sensibilidad y especificidad conjuntas de la ERM fueron 80,05% (IC del 95% = 75,97% -83,59%) y 78,46% (IC del 95%: 73,40% -82,78%), respectivamente.. Conclusión: A pesar de las cualidades de los estudios incluidos en el meta-análisis fueron moderados, la evidencia actual sugiere que la ERM puede ser un valioso complemento de las formaciones de imágenes de resonancia magnética para el diagnóstico de tumores cerebrales, sin embargo requiere la selección de técnica adecuada y el valor de TE.

C. Majos, J. Alonso, C. Aguilera, M. Serrallonga, J. Perez-Martin, J. J. Acebes, C. Arus, J. Gili. espectroscopía de resonancia magnética de protón de los tumores cerebrales humanos: evaluación de las diferencias entre tipos de tumor y su aplicabilidad en la categorización de tumores cerebrales. Eur Radiol (2003) 13:582-591.

Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de la ERM en la clasificación de los tumores cerebrales. La ERM con tiempo de 136 ms de eco se llevó a cabo en 108 pacientes con neoplasias cerebrales que incluían 29 meningiomas (MEN), 15 astrocitomas de bajo grado (LGA), 12 astrocitomas anaplásicos (AA), 25 glioblastomas (GBM) y 27 metástasis (MET). Veinticinco tumores adicionales fueron prospectivamente incluidos. No se encontraron diferencias entre GBM y MET. Un pico de lípidos amplio a 1,30 ppm se encontró que era característica del GBM y MET, un pico de alanina es característico de los meningiomas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los LGA y AA en los picos de los compuestos que contienen colina y resonancias totales de creatina. Se encontró cierta utilidad adicional en la detección de glicina y myo-inositol a 3.55 ppm para la diferenciación entre GBM y MET (9 de 11, 82% de aciertos clasificación en la prueba). La ERM proporciona información útil para categorizar los tumores cerebrales que puede ser implementada en la práctica clínica con resultados satisfactorios.

2.2 Bases conceptuales

La ERM es una técnica no invasiva basada en el fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN), que valora las características bioquímicas de los tejidos. De esta manera, proporciona información metabólica, complementaria a la información anatómica obtenida con los estudios convencionales, y ofrece al radiólogo la posibilidad de trabajar con un tipo de información de la que no disponía anteriormente.^{1,2,5}

2.2.1 Bases físicas

Con el descubrimiento del fenómeno de la RM se inició la utilización de la ERM en el campo de la química. En la actualidad, la ERM se utiliza de forma rutinaria para el análisis estructural de los compuestos químicos. Con los avances tecnológicos, la ERM se extendió al campo de la bioquímica como técnica de análisis estructural de macromoléculas y de las interacciones entre moléculas. Hoy en día, estos estudios se pueden realizar en órganos o tejidos de animales y personas “in vivo”, con la posibilidad de estudiar de forma directa algunos procesos metabólicos sin interferir en ellos.^{8,11}

Tanto la obtención de imágenes por RM (IRM) como la ERM se basan en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un campo magnético (fenómeno de resonancia). El exceso energético que se deriva de este fenómeno es liberado por los

núcleos mediante un proceso de relajación nuclear. La frecuencia a la que se produce este proceso, frecuencia de precesión (f_p) (figura 1), es directamente proporcional al valor del campo magnético efectivo (B) que percibe el núcleo, según viene definido por la ley de Larmor:

$$a) f_p = \gamma \cdot B / 2 \pi,^{14}$$

dónde γ es la constante giromagnética del núcleo considerado y B es el campo magnético efectivo.

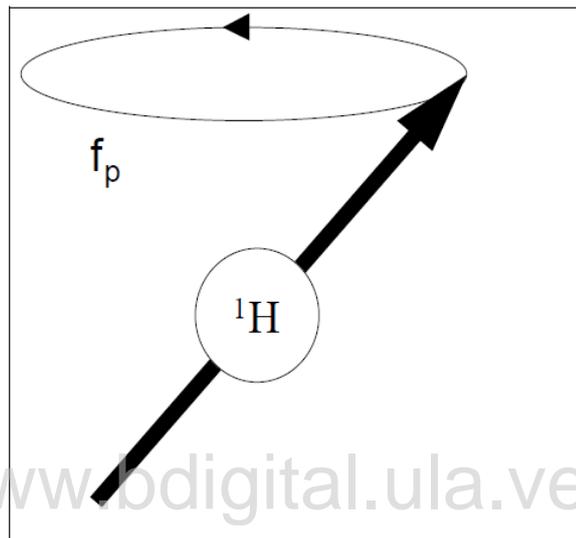


Figura 1. Imagen de un protón en que se ilustra el movimiento de precesión

El campo magnético efectivo (B) viene determinado por un campo magnético externo (B_{ext}), constituido a su vez por el campo magnético producido por el imán y los gradientes, y un campo magnético “interno”, denominado campo magnético local (B_{local}), que está inducido por cargas en movimiento que forman parte de las diferentes moléculas.^{12,14.}

$$b) B = B_{ext} + B_{local}$$

El B_{local} siempre se opone al campo magnético externo, por lo que ejerce un efecto de pantalla. Su efecto es que el núcleo perciba un campo magnético inferior al campo magnético externo. El B_{local} es proporcional al campo magnético externo a través de una constante que recibe el nombre de constante de apantallamiento (σ).

$$c) B_{local} = - \sigma \cdot B_{ext}$$

En consecuencia:

$$(d) B = B_{ext} (1 - \sigma)$$

Aplicando la fórmula (d) en (a) obtenemos:

$$(e) fp = \gamma \cdot B_{ext} (1 - \sigma) / 2 \pi$$

Dado que γ es la constante giromagnética, constante para cada núcleo considerado, y el campo magnético externo (B_{ext}) será constante para cada experimento, tenemos que la fp dependerá, en último término, de la constante de apantallamiento (σ). Esta constante no dependerá únicamente del núcleo considerado, sino que será característica para la estructura electrónica de su entorno y en consecuencia será característica de la molécula en que esté presente. No será igual la σ del núcleo ^1H presente en el grupo metil del lactato (figura 2) o de la colina (figura 3). En el caso de la colina, el grupo metil se encuentra adyacente a un átomo de Nitrogeno, que es más electronegativo que el átomo que se encuentra adyacente al grupo metil del lactato. El átomo de N, debido a su electronegatividad ejercerá cierta atracción sobre los electrones del grupo metil adyacente. Éste se encontrará más desposeído de su nube electrónica y, por lo tanto, menos apantallado. En consecuencia, la frecuencia de resonancia del grupo metil de la colina estará desplazada a valores más altos que el grupo metil del lactato (figura 4).^{14,18.}

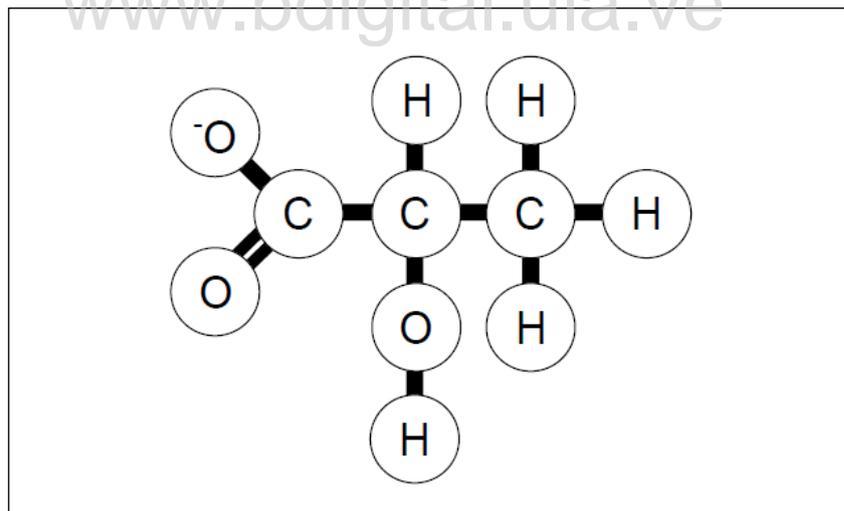


Figura 2. Estructura molecular del lactato

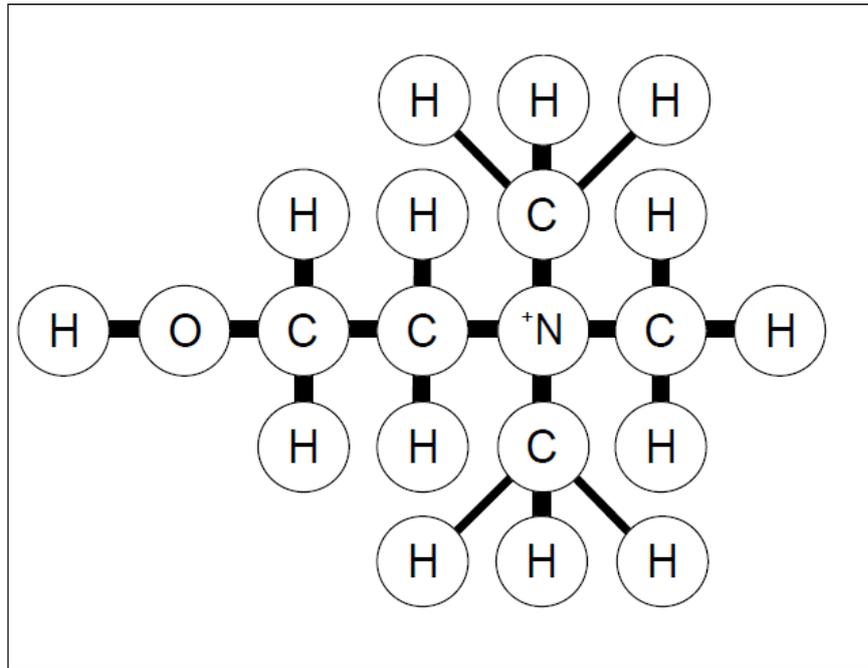


Figura 3. Estructura molecular de la colina.

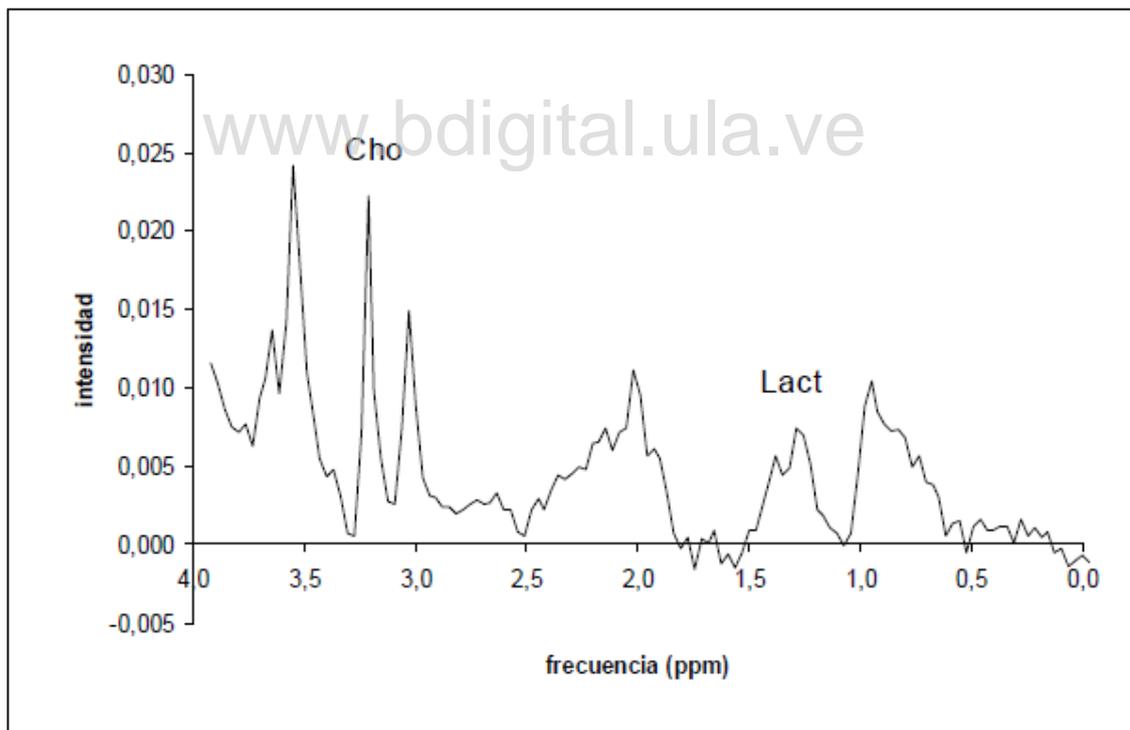


Figura 4. Espectro donde se demuestran las diferentes posiciones de H1 incluido en el grupo metil del lactato, respecto a otro incluido en la molécula colina.

En una representación del espectro en el dominio de la frecuencia, los valores del eje x vendrán en unidades de Herz. Una forma más frecuente de representarlo es en unidades de desplazamiento químico (δ). El desplazamiento químico del radical “A” respecto a un radical de referencia “R” viene definido por la ecuación:

$$(f) \delta = (fp_A - fp_R) / fp_R$$

El valor de esta variable es muy pequeño, y por ello se expresa multiplicado por 10^6 , en unidades de partes por millón (ppm). Esta variable no tiene dimensión. La principal ventaja respecto a la valoración en Hz es que el desplazamiento químico no depende del campo magnético, únicamente depende de la constante de apantallamiento. Así pues, el desplazamiento químico identifica el compuesto en el que se encuentra el núcleo, de manera que la escala de desplazamiento químico permite la identificación de los diferentes compuestos presentes en la muestra analizada.^{5,21.}

En la práctica, para cada núcleo existen una serie de compuestos de referencia a partir de los cuales se tabula la posición de los demás. En la ERM una de las referencias más utilizadas históricamente en el terreno de la bioquímica es el 3-trimetilsilil [2,2,3,3-²H] propionato sódico (TSP). Este compuesto no se encuentra en los organismos vivos, pero se ha respetado como referencia para los estudios ERM realizados “in vivo”. A la posición de resonancia de este compuesto se le asigna el valor de 0 ppm y su f_p se utiliza como f_{pR} . La tabla 1 muestra los valores de desplazamiento químico respecto al TSP (considerado como compuesto de referencia) para los compuestos más frecuentemente encontrados en estudios cerebrales.^{17,19.}

Resumiendo, cada átomo devuelve la energía con que ha sido excitado a una frecuencia determinada (frecuencia de precesión o f_p) que no depende únicamente del átomo estudiado, sino también del compuesto en que se encuentra. En base a este fenómeno, la ERM identifica los diferentes compuestos químicos según la frecuencia a que precesan.¹³

2.2.2 Algunos aspectos adicionales a tener en cuenta

Para realizar un estudio de ERM “in vivo” tendremos que identificar en un primer momento el área que queremos estudiar y posicionar en ella el vóxel que nos indica el volumen específico que vamos a estudiar. Para ello realizaremos secuencias de IRM que nos proporcionarán imágenes de referencia (figura 5)^{16,20.}

Metabolitos detectables en el cerebro normal y en los tumores cerebrales, junto con su posición en el espectro.

Metabolito	Abreviatura	Localización (ppm)	Multiplicidad
Lactato	Lact	1,35	Doblete
Alanina	Ala	1,47	Doblete
Acetato	Ac	1,92	Singlete
N-acetil aspartato	NAA	2,02	Singlete
Glutamato	Glx	2,10	Multiplete
Glutamina	Glx	2,14	Multiplete
Glutamato	Glx	2,35	Triplete
Succinato	Succ	2,42	Singlete
Glutamina	Glx	2,46	Triplete
N-acetil aspartato	NAA	2,50	Doblete de dobletes
Creatina	Cr	3,03	Singlete
Colina	Cho	3,20	Singlete
Scyllo-inositol	si	3,35	Singlete
Taurina	Tau	3,43	Triplete
Colina	Cho	3,52	Triplete
Myo-inositol	mi	3,55	Doblete de dobletes
Glicina	Gly	3,56	Singlete
Glutamato	Glx	3,77	Triplete
Glutamina	Glx	3,78	Triplete
Alanina	Ala	3,79	Cuadriplete
Creatina	Cr	3,93	Singlete

2.2.3 Homogeneización del área a estudiar

Constituye un paso de especial importancia en la preparación previa a la obtención del espectro. Consiste en modificar los gradientes de manera que el campo magnético externo al que están sometidos los diferentes compuestos sea lo más similar posible.

En la fórmula “ $fp = \gamma \cdot B_{ext} \cdot (1 - \sigma) / 2 \pi$ ”, si conseguimos que todas las moléculas estén sometidas a un B_{ext} idéntico, o muy similar, las diferencias de precesión entre ellas serán debidas únicamente al apantallamiento, o lo que es lo mismo, a su entorno eléctrico. Si el campo magnético no es homogéneo, el B_{ext} en una localización “A” será diferente del B_{ext} en una localización “B”, y parte de las diferencias en las frecuencias de precesión entre protones de moléculas localizadas en los puntos “A” y “B” serán debidas a la diferencia del B_{ext} y no únicamente a diferencias del apantallamiento. Esto dificultaría o, en casos extremos, impediría la identificación del compuesto dado que puede llegar a producir un solapamiento de las resonancias del espectro.^{3,4}

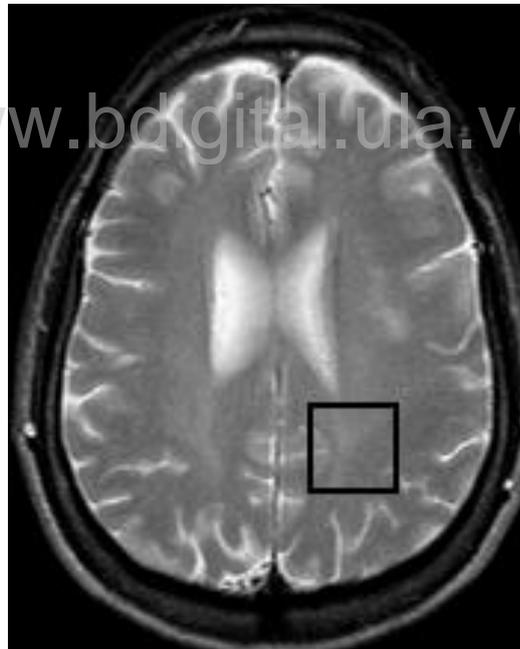


Figura 5. . Imagen de IRM en que se muestra el posicionamiento del vóxel. En este caso se encuentra localizado en sustancia blanca normal parietal izquierda.

2.2.4 Supresión de la señal del agua

Es otro de los pasos de preparación. Es necesario debido a que el agua es el compuesto más abundante en el parénquima cerebral con mucha diferencia. Su concentración es aproximadamente entre 104 y 105 veces la del resto de compuestos, de manera que los enmascararía. Existen diferentes métodos para suprimir la señal del agua. En los estudios de esta tesis se ha utilizado un método que consiste en enviar un pulso de radiofrecuencia a la frecuencia de resonancia específica del agua, que satura y reduce al máximo su señal. La figura 6 muestra dos registros obtenidos con los mismos parámetros en un voluntario sano sin (a) y con (b) supresión de agua.^{9,10.}

2.2.5 Obtención del espectro del vóxel seleccionado. Constitución del espectro

Para obtener la señal del vóxel el equipo de RM envía una serie de pulsos que excitan selectivamente los ^1H del área de interés seleccionada, y recibe la señal enviada por los mismos al relajarse, por medio de una antena receptora. Este proceso se repite un número de veces determinado y el resultado final será el promedio de la señal obtenida con todos los pulsos. Con ello, se obtiene una gráfica que nos muestra la evolución de la señal (corriente eléctrica) respecto al tiempo (figura 7), denominada FID (“free induction decay”).^{9,15.}

La información que nos ofrece la FID está constituida por la suma de las sinusoides de relajación de los múltiples protones incluidos en el voxel (figura 8). Mediante el procesado y análisis de la FID se pretende evaluar el número de sinusoides que la componen y la amplitud de cada uno.¹³

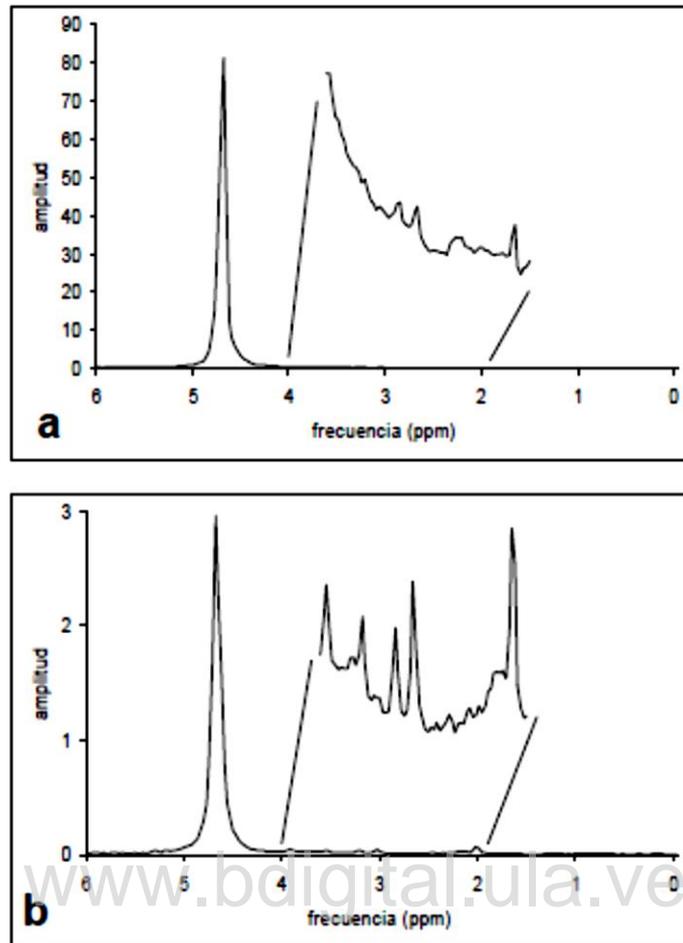


Figura 6. Espectro obtenido en parénquima normal sin (a) y con (b) supresión de agua. Ampliada se muestra el área comprendida entre 4 y 2 ppm. Nótese una mejor resolución de los picos en el espectro con supresión de agua, así como mejor relación señal/ruido y menor repercusión de la cola del pico de agua sobre el área de interés.

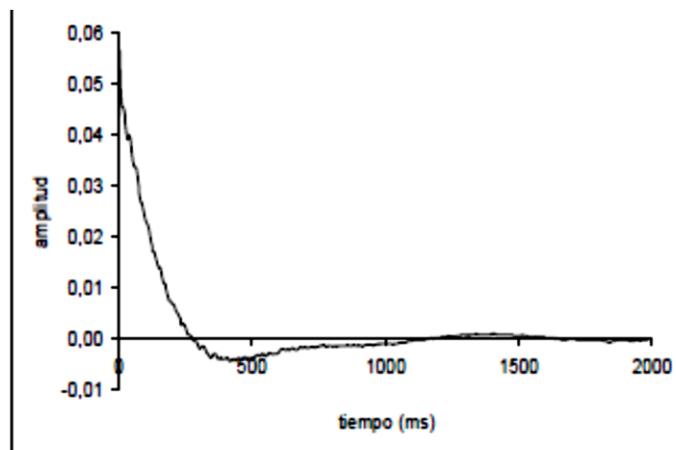


Figura 7. FID del espectro mostrado en la figura 6b. La gráfica muestra la intensidad de la señal obtenida en relación al tiempo.

La amplitud de la sinusoide está relacionada con la concentración de núcleos y la frecuencia de cada una de ellas viene determinada por el campo magnético efectivo que recibe cada uno de los componentes.¹⁶

2.2.6 Influencia del tiempo de eco sobre el espectro

Para optimizar la adquisición del espectro se pueden variar diferentes parámetros. La modificación de estos parámetros influirá no sólo en la apariencia del espectro, sino también en la información que puede ser extraída. Uno de los más relevantes es el tiempo de eco (TE). En la actualidad, el TE usado “in vivo” por la mayoría de grupos varía entre 18 ms y 288 ms. A este respecto, se habla de estudios con TE corto o largo, utilizando la mayoría de estudios con TE corto un TE entre 18 y 45 ms, y los estudios con TE largo entre 120 y 288 ms. Se han aducido diferentes argumentos a favor y en contra de cada opción. Un TE largo permite observar un número reducido de metabolitos con menor distorsión de la línea de base. El resultado es un espectro más sencillo de procesar, analizar e interpretar. Con TE de alrededor de 136 ms los dobletes de alanina y lactato se encuentran invertidos, siendo más sencillo diferenciarlos de lípidos y otras macromoléculas. Por otro lado, en TE corto son visibles un mayor número de resonancias debido a que la señal de compuestos con fuerte modulación puede perderse a TE largo. De esta manera, es necesario un TE corto para mejor valoración de algunos compuestos como por ejemplo lípidos, *myo*-inositol, glutamina o glutamato. La influencia del TE en la clasificación de tumores cerebrales “in vivo” no ha sido estudiada en profundidad, y no existe una decisión unánime sobre el TE a ser utilizado con este fin.

Se ha utilizado secuencias con TE largo (136 ms) porque:

- Producen mejor diferenciación entre lactato, alanina y lípidos
- La cuantificación es más sencilla y por lo tanto se ha considerado que los resultados deberían ser más reproducibles
- El hecho de ser más sencillo de analizar, cuantificar e interpretar puede condicionar una aplicación más satisfactoria en la práctica clínica.²¹

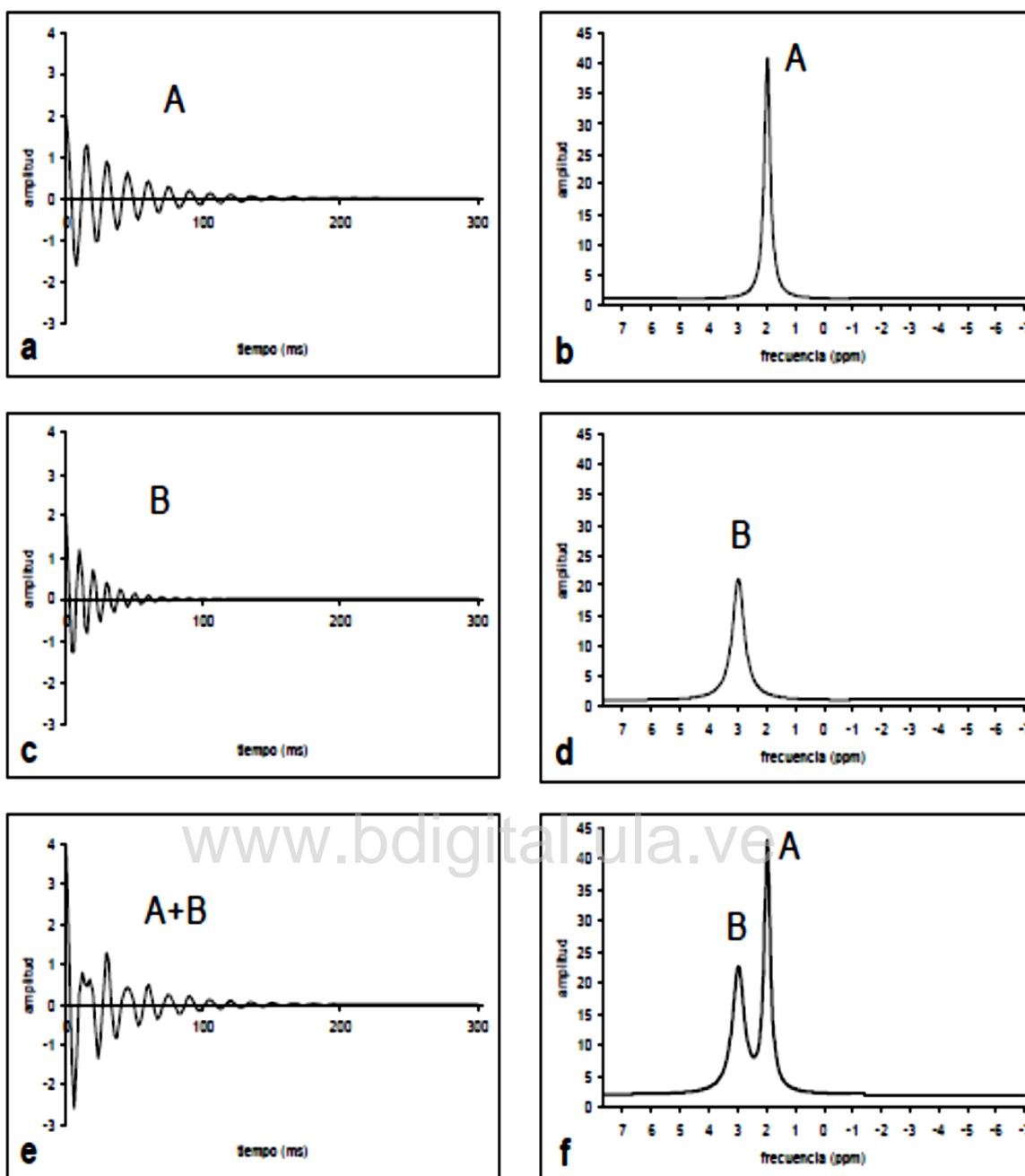


Figura 8. Proceso de formación del espectro. Espectros obtenidos mediante un programa específico que permite simular espectros (programa jMRUI). La figura 8e muestra una FID que sería la resultante de la suma de las FIDs mostradas en 8a y 8c. Al realizar la transformada de Fourier (TF) de esta FID obtenemos la figura 8f, que nos da una representación del espectro según la cantidad de señal a cada frecuencia y su intensidad relativa. La figura 8f sería también el resultado de la suma de las figuras 8b (TF de 8a) y 8d (TF de 8c). Ésta nos permite identificar mejor la presencia de dos compuestos (A y B) y sus intensidades que la figura 8e.

2.2.7 Secuencias de vóxel único frente a secuencias multivóxel.

Dentro de las técnicas de ERM se puede elegir entre secuencias de vóxel único y secuencias multivóxel. Las secuencias multivóxel presentan la ventaja de poder estudiar en una misma sesión las características metabólicas de múltiples vóxels. En una primera valoración, esto las haría de elección en cualquier situación. No obstante, presentan una serie de inconvenientes a tener en cuenta para estudiar tumores cerebrales. En primer lugar, cuanto mayor es el área a estudiar, mayores son las dificultades técnicas para obtener un registro de calidad. A efectos prácticos, la calidad del registro será menor, tanto en relación señal/ruido, como en homogeneidad del campo y definición de los picos. En segundo lugar, el tiempo de adquisición es mayor en las secuencias multivóxel. En tercer lugar, el método de localización que utilizan estas secuencias es menos preciso que en secuencias de vóxel único, con pérdida de señal por el método utilizado, y contaminación desde vóxels vecinos.

Por último, el procesamiento de los registros es más largo y está menos automatizado. En la práctica, cuando la región a estudiar está claramente definida será de elección la realización de secuencias de vóxel único por su mayor calidad y rapidez en cuanto a obtención y procesado. Cuando se desea valorar diferentes regiones a la vez o el área a estudiar no está claramente definida (seguimiento de tumores cerebrales post-tratamiento, guía para biopsia estereotáctica por ERM) serán de elección las secuencias multivóxel al obtener una mejor valoración espacial.^{9,10,11.}

2.2.8 Metabolitos presentes en los espectros de tumores

Una vez obtenido y procesado el espectro, se puede relacionar cada resonancia en el espectro con un metabolito en el tejido, y la cantidad de este compuesto se puede valorar según el área de la resonancia. A continuación, se describe la información que aportan diferentes metabolitos que se pueden observar en un espectro de protón de tumores y que han sido utilizados en el análisis de los espectros:

- 0,9 y 1,3 ppm- Lípidos (Lip)- Originan resonancias relativamente anchas que son debidas a los grupos metil y metileno, respectivamente, de la cadena de ácidos grasos. Pueden originar otras señales menores entre 2- 2,5 y 5-6 ppm. Se han relacionado con la presencia de necrosis (2) y se proponen como criterio de malignidad, sobre todo si aparecen en espectros registrados con un TE largo.^{1,2,3.}

- 1,35 ppm- Lactato (Lact)- Proporciona información sobre el grado de metabolismo aerobio-anaerobio de la región. En condiciones normales no se detecta en el parénquima cerebral. Su presencia indica que la respiración oxidativa normal en el metabolismo celular se encuentra alterada y que los carbohidratos están siendo catabolizados por la vía anaerobia. Esta situación se da en lesiones altamente celulares y metabólicas que han crecido por encima de lo que su aporte vascular les permite. También se encuentra en lesiones quísticas o necróticas debido a la dificultad de lavado del lactato. Aumenta en lesiones de alto grado, pero su correlación con el grado tumoral o con el metabolismo tumoral valorado por PET no es buena.^{1,2,21.}
- 1,47 ppm- Alanina (Ala)- Es un aminoácido no esencial que ha sido detectado en meningiomas.^{1.}
- 2,02 ppm- N-Acetil Aspartato (NAA) y otros compuestos N-acetilados (NACC)- Es la resonancia más intensa que se observa en la ERM del parénquima cerebral sano. Diversos estudios sugieren que estos compuestos están presentes de manera específica en la neurona del cerebro de personas adultas, y que sería un marcador específico neuronal. Una disminución de NAA se ha observado en enfermedades que presentan pérdida de neuronas o axones (demencia, placas antiguas de Esclerosis múltiples, isquemia, Esclerosis Mesial, tumores especialmente cuando son de origen extraaxial). Una segunda resonancia de los NACC, menos prominente, se puede encontrar en 2,50 ppm. Respecto a esta especificidad de NAA y NACC como marcador neuronal, hay que tener en cuenta la presencia de cierto componente de Glx en esta región del espectro, con lo cual, en determinadas situaciones no hay que confundir la presencia de resonancia en 2,02 ppm con presencia de NAA, lo que nos podría llevar a descartar erróneamente algún diagnóstico o a atribuir la presencia de esta resonancia a contaminación externa.^{1.}
- 2,1-2,4 ppm- Glutamina y glutamato (Glx)- Originan también una serie de señales en la región 3,6 - 3,8. Se valoran mejor con TE corto. Son difíciles de separar a un campo magnético de 1,5 T. Parecen existir dos “pools” de glutamina y glutamato, relacionados con el componente neuronal y el glial. El

compuesto que presenta mayor correlación con los procesos patológicos es la glutamina. Diversos estudios sugieren considerar la glutamina como marcador glial. No obstante, Glx aumentado es un prominente hallazgo de los meningiomas.^{5,6.}

- 3,03 ppm- Creatina y fosfocreatina (Cr)- Presentan una segunda resonancia en 3,90 ppm. Están relacionadas con la capacidad energética del cerebro, y se han considerado marcadores de los sistemas dependientes de energía en las células del sistema nervioso central (SNC). Es la resonancia con menor variabilidad del cerebro y se ha utilizado a modo de referencia interna, normalizando los valores de NAA y Cho como cocientes de estas resonancias respecto a la Cr (NAA/Cr, Cho/Cr). No obstante, disminuye en tumores cerebrales, ya sea por existencia de un bajo nivel energético o, en el caso de tumores secundarios, por originarse de células que no contienen este compuesto.^{1,5.}
- 3,20 ppm- Derivados de la colina (Cho)- Esta resonancia presenta contribuciones de diferentes metabolitos como son colina libre, fosforilcolina, glicerofosforilcolina y fosfatidilcolina. Refleja el metabolismo de recambio celular y está aumentada en procesos que producen hiper celularidad. Aunque se ha relacionado con la mielina (se considera que el origen de estos metabolitos sería a partir de productos de destrucción de la mielina), su concentración en sustancia blanca es solo ligeramente más alta que en la sustancia gris. Se ha observado que varía tanto en procesos locales como sistémicos, con lo que también existiría cierta contribución extracerebral, probablemente hepática, en la concentración y composición del pico de colina. Se ha correlacionado los niveles de Cho in vivo con el potencial de proliferación tumoral, determinado por el análisis inmunohistoquímico de biopsias utilizando Ki-67 para gliomas. Esto daría soporte a la idea de que la Cho se correlaciona directamente con malignidad. No obstante, debe notarse que los meningiomas pueden mostrar niveles de Cho superiores a los gliomas de mayor grado.^{1,7.}
- 3,55 ppm- Myo-inositol (mI)- Es un azúcar que forma parte de un tipo de lípidos, fosfatidilinositol y de un grupo de mensajeros, los inositol polifosfatos. Se le otorga un papel como osmolito y se ha sugerido como marcador de

astrocitos. Se encuentra aumentado en astrocitomas de bajo grado y disminuido o ausente en tumores no gliales. Un aumento en la señal de mI se ha descrito como característico de hemangiopericitomas frente a meningiomas, los cuales presentan mI bajo o ausente.^{1,3.}

- 3,56 ppm- Glicina (Gly)- Su señal se superpone a la del mI. Se ha descrito aumentada en los GBM^{8.}

2.2.9 Limitaciones en la correlación entre ERM y anatomía patológica.

Dado que la anatomía patológica (AP) es la referencia para el diagnóstico de los tumores cerebrales, los resultados de la ERM se tendrán en cuenta según su correlación con la AP. Cualquier dificultad en establecer esta correlación correctamente, sea derivada de la AP o de la ERM, redundará negativamente en los resultados atribuidos a la ERM. Estas limitaciones explicarán también parte de las discrepancias entre estudios, según la técnica utilizada para la ERM (posicionamiento del vóxel, imágenes de referencia pre o postcontraste, técnica de vóxel único o multivóxel) y para la AP (biopsia estereotáctica, resección parcial, resección total).

Existen varias limitaciones a considerar:

1. Los tumores pueden ser muy heterogéneos y su espectro puede contener información de múltiples compartimentos de tejido: células tumorales viables, áreas de necrosis, áreas quísticas, tejido normal (infiltrado). Cada compartimento aporta un tipo determinado de información que condiciona la clasificación, por lo que debe tenerse muy en cuenta en base a qué componente se ha elaborado cada clasificador antes de aplicarlo.
2. Células de diferente grado tumoral pueden coincidir en un mismo tumor. El espectro de un vóxel de determinado volumen (1 cm³ – 8 cm³) nos proporcionará el espectro promedio de ese volumen, mientras que el diagnóstico AP considerará el mayor grado detectado en la muestra, aunque represente únicamente una pequeña proporción del vóxel (figura 9).
3. El diagnóstico histopatológico de una pequeña muestra del tumor obtenida por estereotaxia puede no ser representativa de la totalidad del tumor (figura 10). No se trata de una limitación de la ERM sino de la técnica quirúrgica y/o la AP pero condicionará un diagnóstico por ERM diferente del Anatomopatológico, que será considerado incorrecto.

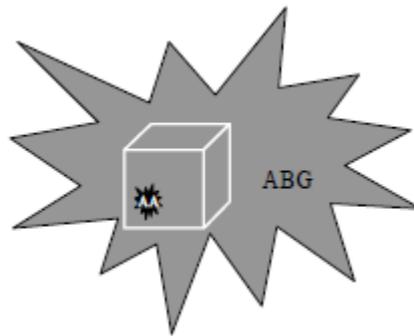


Figura 9. El espectro proporciona una valoración promediada del contenido total del vóxel. En el caso ilustrado el espectro será propio de astrocitoma de bajo grado (ABG), infravalorando el grado del tumor (limitación 2). AA, astrocitoma anaplásico.

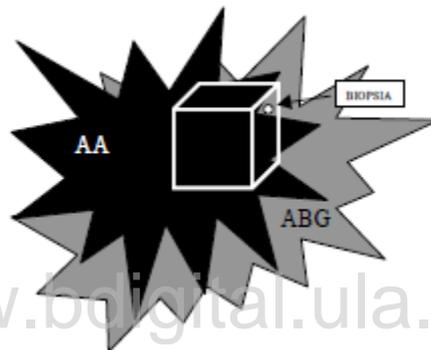


Figura 10. La muestra obtenida por estereotaxia puede no dar una valoración exacta del grado tumoral. En el caso ilustrado el espectro será de astrocitoma anaplásico (AA), mientras el diagnóstico de la biopsia será de astrocitoma de bajo grado (ABG) (limitación 3) El diagnóstico por ERM será considerado incorrecto al no coincidir con la anatomía patológica.

4. Lo mismo sucede con la muestra obtenida del vóxel seleccionado para la realización de ERM. El espectro obtenido puede no correlacionarse con el diagnóstico AP por no haber estudiado el área de mayor grado. Se trata de una limitación propia de las técnicas de vóxel único que queda minimizada en las técnicas multivóxel, en que la totalidad del tumor queda incluida en el estudio (figura 11).
5. Una última limitación viene derivada también de la AP. Algunos estudios han demostrado discrepancias en el diagnóstico emitido por diferentes

anatomopatólogos sobre una misma muestra. Estas discrepancias revertirán en los resultados obtenidos para la ERM

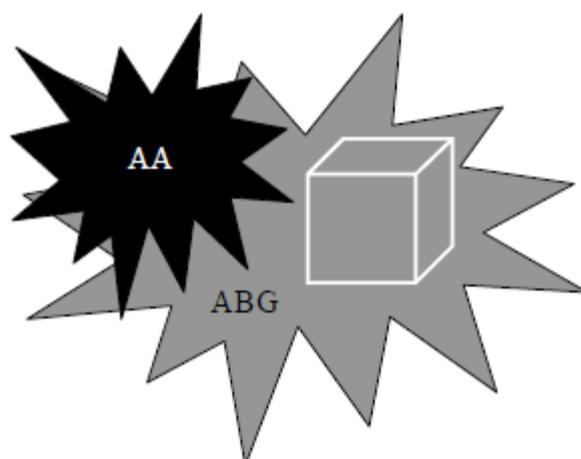


Figura 11. La muestra incluida en el voxel para espectroscopia puede no ser demostrativa del mayor grado tumoral (limitación 4). AA, astrocitoma anaplásico; ABG, astrocitoma de bajo grado.

A pesar de estas limitaciones, hay patrones de espectroscopía que se han demostrado característicos de determinados tipos tumorales, y diferentes técnicas estadísticas se han mostrado capaces de relacionar determinados patrones de ERM con determinados grupos tumorales.^{4,7,20.}

2.2.10 Diferenciación parénquima cerebral normal / tumor

La ERM se ha demostrado útil para distinguir entre parénquima cerebral normal y tumores cerebrales. Las principales características descritas en los tumores cerebrales son: descenso de NACC, descenso de Cr, aumento de Cho, aumento de Gly/mI, presencia de Lact, aumento de Glx y presencia de resonancia de lípidos en diferentes proporciones. El descenso de NACC expresaría la reducción o ausencia de neuronas y axones en la mayoría de tumores, más marcada en tumores extra-axiales. La disminución de Cr es un hallazgo inconstante en tumores, que se ha asociado a un *status* de baja energía, o al origen celular de tumores metastásicos en células que no contienen Cr. La elevación de Cho es un hallazgo muy prevalente en tumores. Se ha justificado por la proliferación de las membranas celulares.

El lactato aparecería a partir de su acumulación en áreas quísticas y necróticas, o a partir de sobreproducción en tumores con una alta ratio de glicolisis y activación de la vía anaerobia. De su origen se justifica que su distribución en el tumor sea heterogénea.

Los lípidos se han asociado a áreas de necrosis. Un aspecto de mayor dificultad es la distinción entre tumor y proceso patológico no tumoral (procesos inflamatorio-infecciosos, infarto subagudo, Esclerosis Múltiple). La figura 12 muestra dos lesiones de aspecto tumoral en que la ERM aportó información útil para su diferenciación. De todos modos, el papel de estos metabolitos en el diagnóstico de una lesión como tumoral debe ser valorado con cautela. A pesar de que los cambios espectroscópicos asociados a gliosis son una moderada elevación de Gly/mI y Cho, con moderada reducción de NACC; una gliosis reactiva severa puede llevar a cambios que pueden ser confundidos con un tumor de bajo grado. Más allá de la semana de evolución, algunas lesiones isquémicas se pueden confundir con tumores por ERM. Un tercer motivo de falso positivo pueden ser algunas formas pseudotumorales de EM.¹⁸

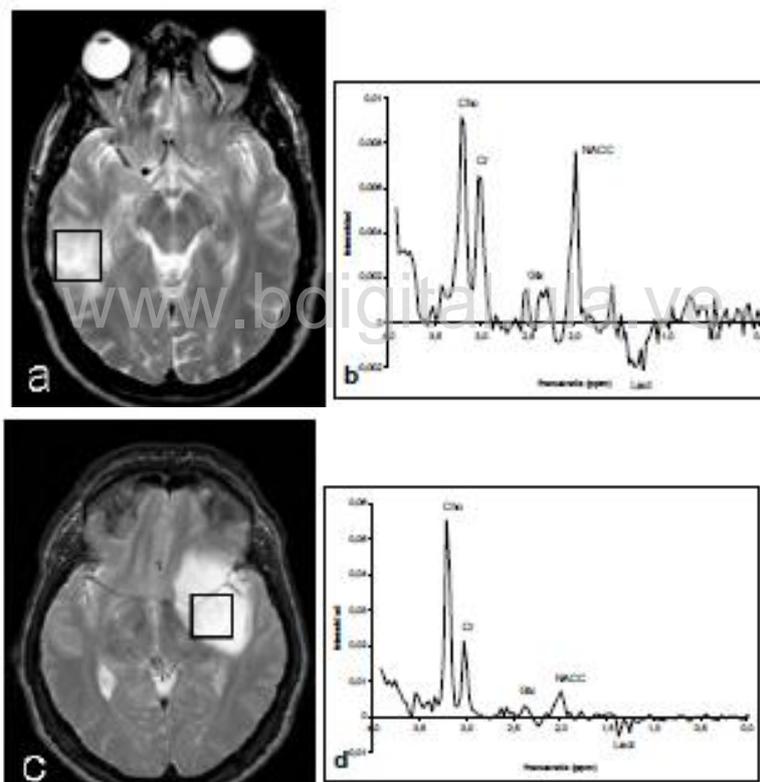


Figura 12. La figura muestra dos imágenes de aspecto tumoral (a y c) y los espectros respectivos obtenidos a TE de 136 ms (b y d). En el primer espectro (b) se aprecia discreta reducción de la resonancia de NACC con mínimo aumento del cociente Cho/Cr. Este patrón no permite sugerir un origen tumoral. En el segundo caso el espectro (d) es más claramente tumoral, con marcada reducción de NACC y marcado aumento del cociente Cho/Cr. En el primer caso la anatomía patológica no detectó tumor, y la evolución de las imágenes confirmó una lesión pseudotumoral. En el segundo caso el estudio histológico confirmó la presencia de un astrocitoma de bajo grado

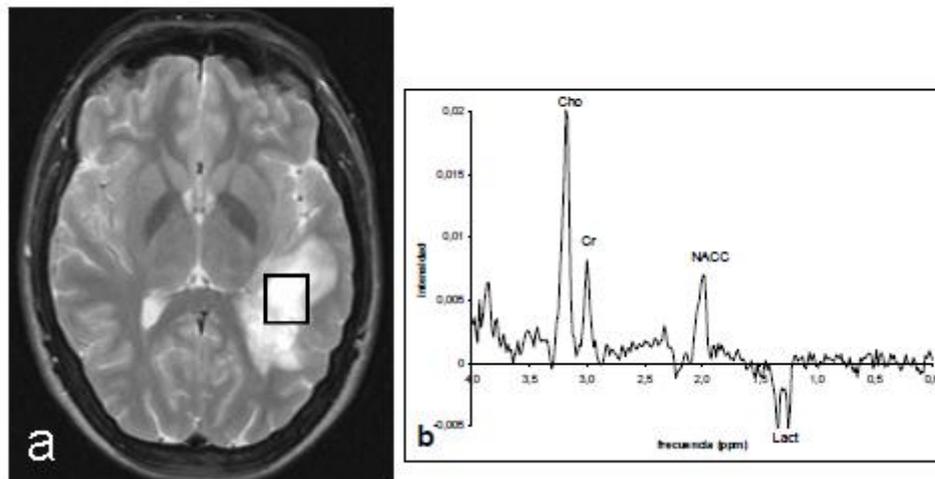


Figura 13. Falso positivo de la ERM para tumor de bajo grado en un caso de Esclerosis Múltiple. La figura (a) muestra una lesión focal temporal izquierda de aspecto tumoral en la secuencia potenciada en T2. El espectro obtenido con TE de 136 ms muestra un significativo aumento del cociente Cho/Cr y Cho/NACC (superior a 2) que sugiere una tumoración de bajo grado e inversión del lactato. El diagnóstico definitivo fue Esclerosis Múltiple

2.2.11 Tumores gliales. Diferenciación del grado tumoral

Los hallazgos descritos como típicos de los astrocitomas incluyen una reducción del nivel de NACC, moderada reducción de niveles de Cr y elevación de Cho. Múltiples estudios han analizado la capacidad de la ERM para distinguir entre diferentes grados tumorales en astrocitomas y han propuesto diferentes marcadores:

1. **Incremento de los compuestos derivados de la colina con el grado tumoral.** En múltiples trabajos se ha afirmado correlación directa entre el área de Cho y el grado tumoral en tumores astrocíticos. No obstante, este incremento lineal con el grado histológico no se ha constatado en todos los estudios. Es un hecho prevalente que los niveles de Cho en AA son mayores que en LGA, pero diversos estudios han encontrado niveles de Cho menores en glioblastoma que en AA. Puede ser debido a predominio en el vóxel de áreas necróticas sobre áreas celulares proliferativas. Esto explicaría también la variabilidad presente entre estudios, dependiendo de la estrategia utilizada para posicionar el vóxel sobre el tumor, y cierta discordancia entre estudios practicados “in vitro” e “in vivo”, dado que los primeros sólo consideran áreas de tumor viable no necrótico.^{13,15.}

2. ***Papel del lactato en la gradación de tumores.*** También se ha señalado la presencia de lactato como indicador de alto grado tumoral. La justificación del aumento de lactato con el grado tumoral sería que el aumento de la actividad metabólica desplazaría el metabolismo celular hacia la vía anaerobia, provocando depósito de lactato. Otros estudios han demostrado gran variabilidad en la cantidad de lactato, que se justifica porque la presencia de este metabolito no depende únicamente de su producción por parte de las células, sino de la capacidad de lavado del mismo. De este modo se acumularía en áreas quísticas o con mala llegada del árbol vascular.^{16,17.}

3. ***Papel de los lípidos en la gradación de tumores.*** Los lípidos se han relacionado con áreas de necrosis, y por tanto se encontrarían en tumores de alto grado tumoral. Serían pues indicadores de alto grado tumoral y se encontrarían presentes en GBM. Se han descrito en diferentes proporciones en AA dependiendo de los estudios. Con respecto a los GBM, algunos grupos han distinguido entre GBM con lípidos y GBM sin lípidos de cara a su clasificación, y han intentado correlacionar estos dos patrones con el grado de actividad tumoral.^{16,17,22.}

4. ***Papel del Myo-Inositol y la glicina en la gradación de tumores.*** Estos compuestos resuenan aproximadamente en la misma posición del espectro (3,55 – 3,56 ppm), de manera que no es posible diferenciarlos únicamente por su posición. Se ha descrito un descenso inversamente proporcional del Myo-inositol con el grado tumoral. Por otro lado, estudios “in vitro” han detectado un aumento de la cantidad de glicina en los GBM. Con respecto a estos marcadores, cabe destacar que existe una significativa superposición entre grados tumorales, probablemente debido a las limitaciones descritas anteriormente.^{18,19.}

5. ***N-Acetil Aspartato y otros compuestos N-acetilados en Meningiomas.*** Dado que los meningiomas se originan fuera del parénquima neuronal, en teoría no deberían contener NAA. Sin embargo, en la práctica clínica es frecuente observar resonancia en 2,02 ppm en el espectro, que en teoría debería corresponder a NAA. Diferentes argumentos se han aportado para explicar este hecho. En primer lugar se atribuyó a contaminación de tejido no meningiomatoso, por mal posicionamiento del vóxel o mala delimitación del mismo. Esta explicación en muchos casos no es factible. En la actualidad esta resonancia se atribuye a otros tipos de compuestos N-acetilados,

diferentes de NAA. De todos modos, es prevalente una marcada reducción del pico centrado en 2,02 ppm (NACC) en meningiomas.^{17.19.}

6. *Compuestos derivados de la colina y creatina-fosfocreatina en meningiomas.* En meningiomas, la señal de Cho está marcadamente aumentada. Existe también una marcada reducción en la señal de Cr, hecho que se ha confirmado en estudios realizados “in vitro”.^{4.}

7. *Lactato y alanina en meningiomas.* El Lact y la Ala también pueden estar elevadas en algunos meningiomas. De momento no hay explicación para este aumento de Ala, pero parece ser un hallazgo prevalente y característico.^{6.}

8. *Glutamina y glutamato en meningiomas.* Se ha detectado también un aumento de Glx en extractos de meningioma. Este dato se ha mostrado de utilidad para diferenciar “in vitro” entre meningioma y astrocitoma. Un hallazgo referido recientemente como característico de meningiomas ha sido una elevación de glutatión en resonancias alrededor de 2,36; 2,9; 3,4 y 3,78 ppm. A pesar de que estos hallazgos parecen ser muy prevalentes y reproducibles, su aplicación en el diagnóstico de meningiomas, sin embargo, no ha sido analizada en profundidad en un estudio clínico.^{11.}

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional transversal (prueba versus prueba) donde se compararon los hallazgos de la ERM e histopatología de los tumores cerebrales, para clasificarlos según su grado de malignidad.

Población de estudio

Fueron incluidos en la investigación a todos los pacientes con tumores cerebrales, a quien se le realizó un estudio por imagen de ERM y clasificación histopatológica en el espécimen obtenido por biopsia por craneotomía en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes en el periodo enero 2015 a junio 2016.

Materiales

- Equipo de resonancia magnética GE de 1.5 Tesla
- Pantallas diagnósticas de alta resolución
- Laptop Emachines D 732-6460
- Impresora Sony.
- Historia clínica
- Ficha de recolección de datos

Procedimiento

A los pacientes con tumores cerebrales seleccionados, se les realizará ERM en un equipo GE de 1.5 T, de campo cerrado. Un técnico radiólogo experimentado realizará la adquisición y, posteriormente, será analizada por un médico radiólogo, el cual no tendrá acceso a los datos clínicos del paciente. El resultado del análisis de la ERM se comparará con el reporte histopatológico de la lesión.

Variables Principales

- Resultados normales y anormales de la ERM
- Resultados benignos y malignos de la histopatología

Variables Demográficas

- Edad
- Sexo
- Raza
- Nivel socio-económico

Otras variables de estudio

- Antecedentes personales
- Antecedentes familiares.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con tumores cerebrales, con estudio de imagen de ERM y confirmación histopatológica
- Aceptación y firma del consentimiento informado

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado
- Pacientes con tumores cerebrales con estudio de imagen y ERM, sin confirmación histopatológica.
- Pacientes con tumores cerebrales con histopatología, sin estudio de imagen y ERM

Análisis Estadístico

Los resultados se presentarán a continuación en tablas y gráficos, las variables cualitativas se presentarán en número y porcentaje. Para establecer la asociación entre variables cualitativas se aplicó el análisis de tablas de contingencias empleando el chi cuadrado. Los datos obtenidos fueron procesados de forma computarizada mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 22, considerándose significativo estadísticamente para una $p < 0,05$.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Se estudiaron un total de diez (N:10) pacientes con tumores cerebrales quienes fueron sometidos a estudio de espectroscopia por resonancia magnética y confirmación diagnóstica a través de biopsia en el periodo de enero 2015 a junio 2016. En el estudio para el género, el 60% (6 casos) son masculino y 40% (4 casos) femenino. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de frecuencia de sexo de los pacientes estudiados en cifras absolutas y relativas. Correlación de los hallazgos de espectroscopia por resonancia magnética versus histopatología en tumores cerebrales.

Género	N	%
Masculino	6	60,00
Femenino	4	40,00
Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

En la tabla 1, se reporta la distribución de frecuencia de los pacientes evaluados en relación al género encontrándose que el 60 % de total de la muestra correspondieron al sexo masculino, mientras que el 40 % pertenecían al género femenino.

Tabla 2. Distribución de frecuencia por grupo etareo de los pacientes estudiados en cifras absolutas y relativas.

Grupo etareo	N	%
Menos de 25 años	3	30,00
Entre 25 y 50 años	2	20,00
Más de 50 años	5	50,00
Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

En la tabla 2 se muestra la distribución de frecuencia por grupo etareo de los pacientes estudiados en cifras absolutas y relativas, donde los adultos mayores de 50 años es más frecuente encontrar esta patología con 50% (N: 5) de frecuencia, mientras que menores a 25 años, la frecuencia disminuye a 30 % (N:3) y aún más en las edades comprendidas entre 25 a 50 años con 20 % (N:2)

www.bdigital.ula.ve

Tabla 3. Distribución de frecuencia de raza de los pacientes estudiados en cifras relativas y absolutas.

Raza	N	%
Blanca	2	20,00
Negra	2	20,00
Mestiza	6	60,00
Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

En la tabla 3 se muestran la distribución de la frecuencia por raza de los pacientes estudiados, dando como resultado que el 60 % (N:6) pertenecían a la raza hispana, seguido por la raza blanca y negra, con 20 % (N:2) de frecuencia para cada una.

Tabla 4. Distribución de frecuencia de antecedentes, síntomas y signos en el estudio con valores relativos y absolutos.

Antecedentes		N	%
HTA	Si	4	40
	No	6	60
	Total	10	100
DM	Si	2	20
	No	8	80
	Total	10	100
Cefalea	Si	9	90
	No	1	10
	Total	10	100
Convulsión	Si	3	30
	No	7	70
	Total	10	100
ECV	Si	1	10
	No	9	90
	Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

Al interrogar al paciente en base a antecedentes, síntomas y signos clínicos, En los antecedentes, el 40% (N:4) señala la HTA, 20% (N:2) con DM, 90% (N:9) con cefalea, 30% (N:3) con convulsiones y 10% (N:1) de ECV (tabla 6).

Tabla 5. Distribución de frecuencia de NAA en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas

NAA Cualitativo	N	%
PERMANECE IGUAL	1	10,00
DISMINUYE	9	90,00
Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

Tabla 6. Distribución de frecuencia de CREATINA en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas

CREATINA Cualitativa	N	%
PERMANECE IGUAL	2	20,00
DISMINUYE	8	80,00
Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

Tabla 7. Distribución de frecuencia de COLINA en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas

COLINA Cualitativo	N	%
DISMINUYE	1	10,00
AUMENTO NO SIGNIFICATIVO	4	40,00
AUMENTO SIGNIFICATIVO	5	50,00
Total	10	100,00

Fuente: Formato de recolección de datos.

Tabla 8. Distribución de frecuencia de LIPIDO, LACTATO Y MIOINOSITOL en paciente del estudio. Cifras absolutas y relativas

Hallazgo		N	%
Lipido	Presente	4	40
	Ausente	6	60
	Total	10	100
Lactato	Presente	3	30
	Ausente	7	70
	Total	10	100
Mioinositol	Presente	3	30
	Ausente	7	70
	Total	10	100

Fuente: Formato de recolección de datos.

Durante la evaluación de la espectroscopia por resonancia magnética, los metabolitos caracterizados fueron, NAA, Cho, Cre, mI, Lip, Lact, en la diferentes lesiones tumorales, el NAA se encontraba disminuido en el 90% (N:9) de los casos, tanto en tumores cerebrales de bajo grado como de alto grado, solo en 10% (N:1) permanece igual, en tumor de bajo grado (tabla 5). Mientras que la Cre, metabolito más estable a nivel cerebral, disminuyo en el 80% (N:8) de los casos, manteniéndose estable en 20% (N:2) de los casos tanto en tumores de bajo grado como los de alto grado (tabla 6). Mientras, que la Cho, tuvo un aumento significativo en el 50 % (N:5) de los casos correspondiente a tumores cerebrales de alto grado (OMS Grado III-IV), en el 40% (N:4) tuvo un aumento no significativo, correspondientes tumores cerebrales de bajo grado (OMS I-II), y hubo un caso donde esta disminuye 10 % (N:1) el cual correspondía a Glioblastoma multiforme (tabla 7). Los lípidos estaban presentes, 40% (N:4) tres pertenecía a espectros de glioblastoma multiforme y uno a astrocitoma pilocítico, Lactato 30% (N: 3) los cuales eran Glioblastoma multiforme y 30% (N:3) con mioinositol en tumores de bajo grado (OMS grado I-II). (tabla 8)

Tabla 9. Tabla de contingencia del CHO/NAA y el grado de ERM

CHO/NAA	Grado por ERM							Chi - Cuadrado - p*
	BAJO GRADO (I- II)		ALTO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)		Total	
	N	%	N	%	N	%		
Normal	1	25,00%	0	0,00%	3	75,00%	4	100 7,222- ,027*(a)
Alterado	2	33,30%	4	66,70%	0	0,00%	6	
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10	

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$. (a) no hay suficiente variabilidad en la muestra. El valor de p puede no ser válido.

Al comparar la CHO/NAA con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,027$ (Es significativo, sin embargo no hay mucha variabilidad); en este estudio, se observa que para los valores alterados de CHO/NAA, se tiene un 66,7% (4 casos) para alto grado (III) y 33,3% (2 casos) para el bajo grado (I – II). (tabla 11)

Tabla 10. Tabla de contingencia del CHO/CREA y el grado de ERM

		Grado por ERM						Chi - Cuadrado - p*	
		BAJO GRADO (I- II)		ALTO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)			
CHO/CREA	N	%	N	%	N	%	N	%	
Normal	0	0,00%	0	0,00%	2	100,00%	2		5,833- ,054
Alterado	3	37,50%	4	50,00%	1	12,50%	8	100	
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

Al comparar la CHO/CREA con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,054$ (No es significativo); para este estudio, se observa que para los valores alterados de CHO/CREA, se tiene un 50% (4 casos) para alto grado (III); 33,5% (3 casos) para el bajo grado (I – II) y 12,5% (1 caso) para Alto grado (IV). (tabla 10)

www.bdigital.ula.ve

Tabla 11. Tabla de contingencia del CHO/CREA y el grado de ERM

NAA/CREA	Grado por ERM							Chi - Cuadrado - p*
	BAJO GRADO (I- II)		ALTO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)		Total	
	N	%	N	%	N	%		
Normal	2	66,70%	0	0,00%	1	33,30%	3	100 3,651- ,161
Alterado	1	14,30%	4	57,10%	2	28,60%	7	
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10	

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

Al comparar el NAA/CREA con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,161$ (No es significativo); para este estudio, se observa que para los valores alterados de NAA/CREA, se tiene un 57,1% (4 casos) para alto grado (III); 28,6% (2 casos) para el alto grado (IV) y 14,3% (1 caso) para bajo grado (I-II) (tabla 11).

Tabla 12. Tabla de contingencia del Lípido y el grado de ERM

	Grado por ERM							Chi - Cuadrado - p*	
	BAJO GRADO (I- II)		ALTO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)		Total		
	N	%	N	%	N	%			
Lípido	N	%	N	%	N	%	N	%	
Presente	1	25,00%	0	0,00%	3	75,00%	4	100	7,222- ,027*(a)
Ausente	2	33,30%	4	66,70%	0	0,00%	6		
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$. (a) no hay suficiente variabilidad en la muestra. El valor de p puede no ser válido.

El comparar el lípido con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,027$ (Es significativo); para este estudio, se observa que para los valores presente del lípido, se tiene un 75% (3 casos) para alto grado (IV) y 25% (1 caso) para bajo grado (I-II) (tabla 12).

Tabla 13. Tabla de contingencia del Lactato y el grado de ERM

	Grado por ERM							Chi - Cuadrado - p*
	BAJO GRADO (I- II)		ALTO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)		Total	
	N	%	N	%	N	%		
Presente	0	0,00%	0	0,00%	3	100,00%	3	100 10,000- ,007
Ausente	3	42,90%	4	57,10%	0	0,00%	7	
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10	

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$

Al comparar el Lactato con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,07$ (no es significativo); para este estudio, se observa que, para los valores presente del lactato, se tiene un 100% (3 casos) para alto grado (IV).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 14. Tabla de contingencia del Mioinositol y el grado de ERM

	Grado por ERM						Total		Chi - Cuadrado - p*
	BAJO GRADO (I- II)		ALTO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Presente	2	66,70%	1	33,30%	0	0,00%	3		100 3,254 - ,197
Ausente	1	14,30%	3	42,90%	3	42,90%	7		
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

Al comparar el Mioinositol con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,197$ (no es significativo); para este estudio, se observa que para los valores presente del Mioinositol, se tiene un 66,7% (2 casos) para bajo grado (I- II) y 33,3% (1 caso) para alto grado (III).

Tabla 15. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM

Grado Histológico	Grado por ERM						Total	Chi - Cuadrado - p*
	BAJO GRADO (I- II)		ATO GRADO (III)		ALTO GRADO (IV)			
	N	%	N	%	N	%		
GRADO I	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	100 14,167 - ,128*(a)
GRADO II	2	50,00%	2	50,00%	0	0,00%	4	
GRADO III	0	0,00%	2	100,00%	0	0,00%	2	
GRADO IV	0	0,00%	0	0,00%	3	100,00%	3	
Total	3	30,00%	4	40,00%	3	30,00%	10	

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$. (a) no hay suficiente variabilidad en la muestra. El valor de p puede no ser válido.

Al comparar el tipo histológico con los grados de ERM, la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,027$ (Es significativo, sin embargo, no hay suficiente variabilidad); para este estudio, se observa que para el Grado IV del tipo histológico presenta 1005 (1 caso) de alto grado (IV) del ERM; se repite la frecuencia de caso para la combinación Grado III con alto grado (III) y para el grado I con el bajo Grado (I-II) del ERM. Para el Grado II del tipo histológico se comparte en 50% (2 casos) para el bajo grado (I-II) y alto grado (III) del ERM.

Tabla 16. Distribución de frecuencia del grado histológico de los pacientes estudiados en cifras relativas y absolutas.

Grado Histológico	N	%
GRADO I	1	10,00
GRADO II	4	40,00
GRADO III	2	20,00
GRADO IV	3	30,00
Total	10	100

Fuente: encuesta del estudio

En el Grado histopatológico, el 40% (4 casos) son de grado II, 30% (3 casos) de grado IV, 20% (2 casos) del Grado III y 10% (1 caso) de grado I.

Tabla 17. Distribución de frecuencia del tipo histológico de los pacientes estudiados en cifras relativas y absolutas.

Tipo Histológico	N	%
GLIOBLASTOMA	3	30,00
ASTROCITOMA ANAPLASICO	2	20,00
XANTOASTROCITOMA PLEMORFICO	1	10,00
ASTROCITOMA PILOCITICO	1	10,00
ASTROCITOMA DIFUSO	2	20,00
OLIGODENDROGLIOMA	1	10,00
Total	10	100,00

Fuente: encuesta del estudio

En cuanto al tipo de histología, 30% (3 casos) son Glioblastoma, 20% (2 casos) son Astrocitoma anaplasico y para Astrocitoma Difuso; 10% (1 caso) de Xantastrocitoma Plemorfico, para Astrocitoma Pilocitico y para Oligodendroglioma.

Tabla 18. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM agrupado

Grado Histológico	Grado por ERM						Chi - Cuadrado - p*
	BAJO GRADO		ALTO GRADO		Total		
	N	%	N	%	N	%	
GRADO BAJO HISTOLOGICO	3	60,00%	2	40,00%	5	100	4,286 - ,038*
GRADO ALTO HISTOLOGICO	0	0,00%	5	100,00%	5		
Total	3	30,00%	7	70,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

En la agrupación del tipo histológico en Grado bajo (Grado I y II) y en Grado Alto (Grado III y IV) y en la agrupación del Grado de ERM en Bajo grado (I-II) y Alto Grado (III y IV); la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,038$ (Es significativo, sin embargo no hay suficiente variabilidad); para este estudio, se observa que para el Grado alto histológico presenta 100% (5 caso) asociado a el alto grado del ERM; mientras que para el grado bajo de histología se reparten en 60% (3 casos) de bajo grado y 40% (2 casos) para alto grado de ERM. Sensibilidad 100% , Especificidad 71 % , Valor predictivo positivo 60%, Valor predictivo negativo 100%, índice de Kappa = 0,600 con una $p = 0,038$ (tabla 18)

Tabla 19. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM agrupado para presencia del tipo de bajo grado

Grado Histológico	Grado por ERM						Chi - Cuadrado - p*
	PRESENTE (I-II)		AUSENTE (OTRO)		Total		
	N	%	N	%	N	%	
PRESENTE (GRADO I-II)	3	60,00%	2	40,00%	5	100	4,286 - ,038*
AUSENTE (OTRO GRADO)	0	0,00%	5	100,00%	5		
Total	3	30,00%	7	70,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

En la tabla 19 se identifica la sensibilidad de 100% y especificidad de 71%, para los tumores cerebrales de bajo grado (OMS I-II)

www.bdigital.ula.ve

Tabla 20. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM para presencia del Grado III

Grado Histológico	Grado por ERM						Chi - Cuadrado - p*
	PRESENTE		AUSENTE		Total		
	(III)	(III)	(OTRO)	(OTRO)	N	%	
N	%	N	%	N	%		
PRESENTE							
(GRADO III)	2	100,00%	0	0,00%	2	100	3,750 - ,053
AUSENTE							
(OTRO GRADO)	2	25,00%	6	75,00%	8		
Total	4	40,00%	6	60,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

En la agrupación solo considerando el tipo histológico de Grado III y en la agrupación del Grado de ERM en solo presencia de Grado III; la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,053$ (No es significativo, sin embargo, no hay suficiente variabilidad). Se tiene los siguientes cálculos para esta tabla de: Sensibilidad = 50%, Especificidad=100%, Valor Positivo = 100%, Valor Negativo = 75%.

Tabla 21. Tabla de contingencia del tipo histológico y el grado de ERM para la presencia de grado IV

Grado Histológico	Grado por ERM						Chi - Cuadrado - p*
	PRESENTE		AUSENTE		Total		
	(IV)	(IV)	(OTRO)	(OTRO)	N	%	
PRESENTE (GRADO IV)	3	100,00%	0	0,00%	3	100	10,000 - ,002*
AUSENTE (OTRO GRADO)	0	0,00%	7	100,00%	7		
Total	3	30,00%	7	70,00%	10		

Fuente: encuesta del estudio. Chi cuadrado es significativo para $p < 0,05$.

En la agrupación solo considerando el tipo histológico de Grado IV y en la agrupación del Grado de ERM en solo presencia de Grado IV; la prueba Chi-cuadrado presenta una $p = 0,002$ (Es significativo, sin embargo, no hay suficiente variabilidad). Se tiene los siguientes cálculos para esta tabla de: Sensibilidad = 100%, Especificidad=100%, Valor Positivo = 100%, Valor Negativo = 100%).

CAPITULO V

DISCUSIÓN

En la presente investigación se identificaron 20 pacientes con tumores cerebrales del Servicio de Neurocirugía de Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el periodo enero 2015 a junio 2016, donde 10 (N:10) pacientes cumplían los criterios de inclusión, 60% (N:6) fueron masculinos y 40 % (N:4) eran femeninos, en el 50 % de los casos la patología se presentó en el grupo etareo, mayores de 50 años con 50 % de frecuencia cifra que coincide con la mayoría de la literatura especialmente el trabajo realizado por Rao (2013). La raza en el 60% (N:6) fue la hispana, y en el 60 % (N:6) de los casos, los pacientes presentaron síntomas como la cefalea.

Los metabolitos encontrados en nuestro estudio de investigación fueron el NAA, Cho, Cre, mI, Lip, Lact, similar a los hallazgos de estudios previos. Donde el NAA y Cre, disminuía en el 90% y 80 % de los casos respectivamente, pero que no lograba clasificar por sí solo, si el tumor cerebral era de bajo grado o de alto grado, la Cho tenía un comportamiento diferente, en tumores de alto grado tiene un aumento significativo, mientras que en tumores de bajo grado no tenía un aumento significativo, hallazgos similares a los reportados por Rao (2013) y la revisión de Wang (2014).

Los lípidos y lactato eran hallazgos de tumores cerebrales de alto grado IV, en 40% de los casos, hallazgo similar al de Majos (2003).

El Mioinositol en el 30 % de los casos estuvo presente en tumores cerebrales de bajo grado, hallazgos que coinciden con Rao (2013).

Para el coeficiente entre Cho/NAA, en nuestro estudio fue significativo, encontrándose alterado en 60 % de los casos en tumores de alto grado (OMS III), y solo en 33% de los casos para bajo grados, reportes similares con el estudio realizado por Rao (2013).

Para el coeficiente Cho/Cre en nuestro estudio no fue significativo, solo estaba alterados en el 50 % de los casos, y pertenecían a tumores de alto grado (OMS III), 33.5 % para tumores de bajo grado y 12.5 % para tumores de alto grado (OMS IV) cifras que difieren con Rao (2013) y Majos (2003).

El coeficiente NAA/Cre estadísticamente no fue significativo, sin embargo se encontraba alterado en tumores de alto grado con 57% en grado III y 28.6 % en grado IV,

y para bajo grado solo en un 14.3 %. Hallazgo que difieren de Rao (2013) y Majos (2003).

La sensibilidad y especificidad por grupo histológico en nuestro estudio reporta que para los tumores de bajo grado (OMS I-II) reporta 100 y 71 % respectivamente, sin llegar a determinar cual pertenece al grado I y grado II, sin embargo, en los tumores de alto grado logra caracterizar estas diferencias en grado III y grado IV con una sensibilidad y especificidad para el grado III de 50 y 100 % respectivamente y para el grado IV ambas con 100%. Hallazgos similares a los estudios realizados por Surur (2010), Majos (2003) y los difieren de los estudios realizados por Rao (2013) y Brada (2014) esto puede ser debido a la variabilidad de la muestras, y que ellos incluyeron a las metástasis cerebrales.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

La utilización de la espectroscopia por resonancia magnética para caracterizar el grado tumoral tiene una sensibilidad y especificidad bastante elevada, siendo comparable con el grado histológico, en radiólogos con una curva de aprendizaje alta.

Los metabolitos encontrados con mayor frecuencia y los que reflejan mayor utilidad en los espectogramas son el NAA, Cre, Cho, Lip, Lact, mI, pero no pueden por si solos estimar el grado tumoral.

El NAA disminuye tanto en tumores cerebrales de alto como de bajo grado.

La Cre, disminuye en tumores cerebrales de alto y bajo grado.

La Cho, tuvo un aumento significativo en tumores de alto grado con mayor frecuencia, y en tumores de bajo grado su aumento no era significativo.

El lactato y lípidos se evidencio con mayor frecuencia en tumores de alto grado tipo Glioblastoma.

El Mioinositol se evidencia en tumores de bajo grado.

Los coeficientes entre Cho/ NAA se mostró alterado en los tumores grado III, sin embargo, en los grados IV tipo Glioblastoma no mostraba este mismo comportamiento, al igual que la Cho/Cre y NAA/ Cre. Estos coeficientes aumentaban la sensibilidad y especificidad del método diagnostico no invasivo.

Dentro de los síntomas y signos la cefalea fue el más frecuente.

6.2 Recomendaciones

Mantener como línea de investigación la técnica de espectroscopia por resonancia magnética en tumores cerebrales.

Incentivar al Servicio de Neurocirugía del IAHULA a la solicitud de la espectroscopia por resonancia magnética en aquellos pacientes con tumores cerebrales, para así extender nuestro conocimiento y experiencia con las diferentes patologías.

Realizar estudios donde se extienda el periodo, y la cantidad de pacientes, para así obtener variabilidad de la muestra y confiabilidad del resultado.

Incluir en un futuro estudio las metástasis cerebrales, las lesiones pseudotumorales, y los meningiomas.

Fomentar la educación en espectroscopia por resonancia magnética al personal técnico y médico para así obtener mejores resultados.

Hacer de conocimiento del Ente Gubernamental sobre la necesidad de la adquisición de equipos de alta tecnología para mejorar el manejo de los pacientes.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA.

1. M. Migliaro, C. Besada. Espectroscopia y difusión por resonancia magnética para la caracterización del linfoma del sistema nervioso central. *Rev Argent Radiol.* 2014;78(4):199-205.
2. E.R. González, et al. Brain tumor response to nimotuzumab treatment evaluated on magnetic resonance imaging. *Pediatrics International* (2014) 56, 43–46.
3. J. L. Griffin, R. Kauppinen. A metabolomics perspective of human brain tumours. *FEBS Journal* 274 (2007) 1132–1139.
4. P. J. Rao, R. Jyoti, P. J. Mews, P. Desmond & V. G. Khurana. Preoperative magnetic resonance spectroscopy improves diagnostic accuracy in a series of neurosurgical dilemmas. *British Journal of Neurosurgery*, October 2013; 27(5): 646–653
5. I. Chronaiou, A.L. Stensj, T. Eidhammer, M Esmaeili, T. F. Bathen, Impacts of MR spectroscopic imaging on glioma patient management. *Acta Oncologica*, 2014; 53: 580–589
6. S. J. Price, The role of advanced MR imaging in understanding brain tumour pathology. *British Journal of Neurosurgery*, December 2007; 21(6): 562 – 575.
7. R. Nafe, S. Herminghaus, U. Pilatus, E. Hattingen, G. Marquardt, Wolfgang Schlote, et al. Morphology of proliferating and non-proliferating tumor cell nuclei in glioblastomas correlates with preoperative data from proton-MR-spectroscopy. *Clinics of Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany. Neuropathology* 2004; 24, 172–182
8. N. Foroglou, A. Zamani, P. Black. Intra-operative MRI (iop-MR) for brain tumour surgery. *British Journal of Neurosurgery*, February 2009; 23(1): 14–22
9. M. Wilke, A. Eidenschink, S. Müller-Wehrich, D. P. Auer. MR diffusion imaging and spectroscopy in a child with medulloblastoma. Hospital of the Technical University Munich, Munich, Germany. *Acta Radiologica* 42
10. M. D. Jenkinson, D. G. Du Plessis, C. Walker, T. S. Smith. Advanced MRI in the management of adult gliomas. *British Journal of Neurosurgery*, December 2007; 21(6): 550 – 561.
11. C. Majós. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. *Radiología* 2005;47(1):1-12
12. A. Perez Ruiz, M. Julià-Sapé, G. Mercadal, I. Olier, C. Majós, C. Arús. The Interpret Decision-Support System versión 3.0 for evaluation of Magnetic

Resonance Spectroscopy data from human brain tumours and other abnormal brain masses. BMC Bioinformatics 2010, 11:581

13. C. Majo´s, M. Julia-Sape, J. Alonso, M. Serrallonga, C. Aguilera, J. J. Acebes, et al. Brain Tumor Classification by Proton MR Spectroscopy: Comparison of Diagnostic Accuracy at Short and Long TE. AJNR Am J Neuroradiol 25:1696–1704, November/December 2004
14. S. Ramadan, O. C. Andronesi, P. Stanwell , A. P. Lin , A. G. Sorensen , C. E. Mountford. Use of in Vivo Two-dimensional MR Spectroscopy to Compare the Biochemistry of the Human Brain to That of Glioblastoma. Radiology: Volume 259: Number 2—May 2011
15. C. Majo´s, C. Aguilera, J. Alonso, M. J. Sape, S. Castan, J.J. Sanchez et al. Proton MR Spectroscopy Improves Discrimination between Tumor and Pseudotumoral Lesion in Solid Brain Masses. AJNR 30 Mar 2009
16. O. Bradac , J. Vrana, F. Jiru, F. Kramar, D. Netuka, P. Hrabal, et al. Recognition of anaplastic foci within low-grade gliomas using MR Spectroscopy. British Journal of Neurosurgery, October 2014; 28(5): 631–636
17. Marc C. Mabray, Ramon F. Barajas Jr, Soonmee Cha. Modern Brain Tumor Imaging. Brain Tumor Res Treat 2015;3(1):8-23
- 18 I. Tsougos, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. Cancer Imaging (2012) 12, 423_436
- 19 D. Moreno, J. C. Ugarte, J. Piñera, J. J. González. Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales. InvestMedicoquir 2013 (julio-diciembre);5(2):195-202.
- 20 A. Surur, et al . Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones cerebrales. RAR - Volumen 74 - Número 3 – 2010
- 21 V. Righi. Et al High-resolution magic angle spinning magnetic resonance spectroscopy detects glycine as a biomarker in brain tumors. International Journal Of Oncology 36: 301-306, 2010
- 22 C. Pérez, A. Zavala, I. Montesinos, A. Arrieta, M. Martínez, E. Roldán. Diagnóstico diferencial con espectroscopia en glioblastoma multiforme incipiente, utilidad del análisis avanzado con resonancia magnética en el diagnóstico de lesiones cerebrales. Vol. 15, núm. 3, Julio-Septiembre 2008

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

Anexo 1. Consentimiento Informado

Universidad De Los Andes
Facultad de Medicina
Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes
Departamento de Radiología y Diagnóstico por Imágenes.

En el I.A.H.U.L.A se está realizando un estudio de investigación titulado: CORRELACION DE LOS HALLAZGO DE ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA VERSUS HISTOPATOLOGIA EN TUMORES CEREBRALES DURANTE PERIODO DE NOVIEMBRE 2015-JUNIO 2016

Yo, _____ C.I. _____
Nacionalidad _____ Estado civil _____

Siendo mayor de edad, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma y duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indico, declaro mediante la presente:

- Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, de todos los aspectos relacionados con este trabajo de investigación y tener conocimiento claro de los objetivos del mismo.
- Conocer bien el protocolo expuesto por el investigador, en el cual se establece que debo dar mi consentimiento para la participación en el estudio en el cual se realizará:
- Anamnesis, historia clínica y solicitud de el estudio por imagen de espectroscopia por resonancia magnética y el resultado de la histopatología
- Que los datos obtenidos durante el estudio guardarán carácter confidencial.
- Que cualquier pregunta en relación con este estudio será respondida oportunamente por parte del responsable de la investigación: Dr. Rafael Rojas Gari, teléfono: 0414-0711229 quien usara la información obtenida para cumplir su trabajo especial de grado.

Declaración del participante:

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas sobre el estudio y la participación en el mismo:

- 1) Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez doy mi consentimiento al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones antes descritas.
- 2) Me reservo el derecho de revocar este consentimiento y donación en cualquier momento sin que conlleve algún de consecuencia negativa en la atención a mi persona.

Nombre: _____ C.I: _____

Firma del paciente

Declaración del investigador

Luego de haber explicado detalladamente al Sr(a) _____, la naturaleza del proyecto antes mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio.

Por el equipo de investigación:

Responsable: Dr. Rafael Rojas Gari C.I: 19025388, firma: _____

Tutor: Dra Maria del Carmen Gutierrez, C.I: _____

firma _____

En Mérida, a los _____ días del mes de _____ del 20__.

Anexo 2. Ficha de recolección de datos.

CORRELACION DE LOS HALLAZGO DE ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNETICA VERSUS HISTOPATOLOGIA EN TUMORES CEREBRALES DURANTE PERIODO DE NOVIEMBRE 2015-JUNIO 2016. Autor: Dr. Rafael Rojas Gari. Tutor Dra. María del Carmen Gutiérrez. Radiología ULA

FECHA _____

Centro clínico: _____

Nombre y apellidos _____

Historia Clínica _____ Edad: _____ Sexo _____ Raza _____ Fecha de nacimiento _____ TELEFONO _____

Antecedentes:

HTA

DM

OTRAS _____

SOLO PARA SER LLENADO POR EL MEDICO RADIOLOGO

HALLAZGOS POR ERM (ppm)

LIPIDOS _____ LACTATO _____ N-ACETIL-ASPARTATO _____

COLINA _____ CREATINA _____ MIOINOSITOL _____

PARA LA RELACIÓN NAA/ CR + CHO: 0,84 _____

PARA LA RELACIÓN NAA/ CR: 1,57 _____

PARA LA RELACIÓN CHO/ CR: 0,92 _____

HALLAZGOS HISTOPATOLIGOS FECHA _____

YO _____ CI _____ Acepto ser incluido en esta investigación y autorizo al autor a hacer uso ético de la información clínica aquí reflejada.

Firma del paciente