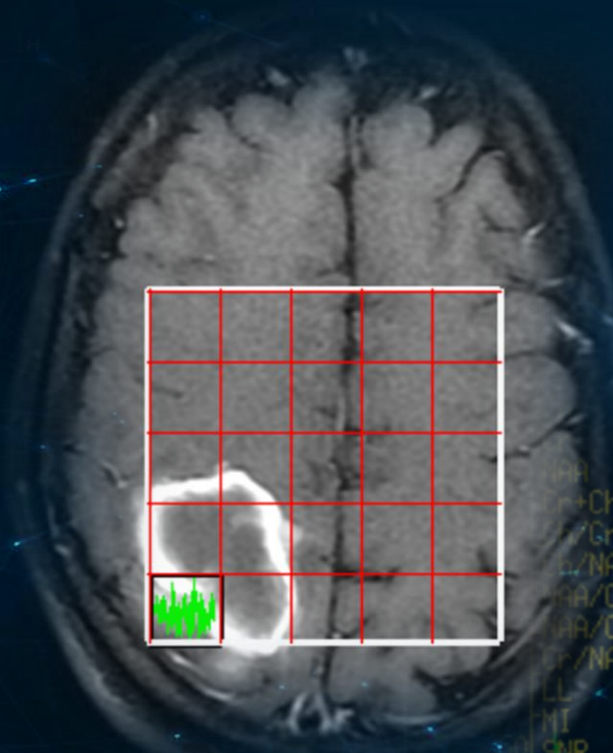


TRABAJO DE GRADO:

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ERM-¹H DE CEREBRO *IN VIVO* MULTIVOXEL, EN LA DETERMINACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO DE TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS, CON EQUIPOS DE RM DE 1,5T.

Estudio para evaluación de la ERM-¹H como prueba diagnóstica.



4675
: 1430
: 1848
: 5760
: N/A
: N/A
: 0.396
: N/A
: N/A
: 2280
: 726
: N/A
: 1430
: 1430



**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ERM-¹H DE CERBRO *IN VIVO*
MULTIVOXEL, EN LA DETERMINACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO DE
TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS, CON EQUIPOS DE RM DE 1,5T.**

**Carlos Felipe Hurtado Arias, MD
Yesid Cardozo Vélez, MD**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS
PEREIRA
2019**

**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ERM-¹H DE CEREBRO *IN VIVO*
MULTIVOXEL, EN LA DETERMINACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO DE
TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS, CON EQUIPOS DE RM DE 1,5T.**

Presentado por:
Carlos Felipe Hurtado Arias, MD
Yesid Cardozo Vélez, MD

Trabajo de grado para optar al título de:
Especialistas en radiología e imágenes diagnósticas

Asesores Temáticos:
Jorge Iván Ospina Alzate, MD
Guillermo Eduardo Valdivieso Cárdenas, MD
Médicos especialistas en radiología e imágenes diagnósticas

Asesor Metodológico:
Dr. José William Martínez, MD
Doctor en epidemiología.

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS
PEREIRA
2019

Nota de aceptación

Firma del director del programa

Firma del jurado

Firma del jurado

Pereira, junio 25 de 2019

DEDICATORIA

A Dios.

Por darnos la vida, brindarnos los medios para llegar a esta etapa de la formación profesional y guiarnos siempre por el camino del amor, la caridad, la sabiduría y el perdón.

A nuestras esposas.

Por su inefable e incondicional ayuda; más evidente en los momentos difíciles. Simplemente no hay palabras para describir tal sentimiento.

A nuestros hijos.

Porque su felicidad es nuestra felicidad, y porque su futuro depende de nuestro esfuerzo personal, y en menor medida, del profesional y económico.

A nuestros padres, hermanos y familiares.

El esfuerzo y las metas que se alcanzan, son reflejo de la educación, disciplina, dedicación y el amor brindado por ellos.

AGRADECIMIENTOS

A la I.P.S CEDICAF y, muy especialmente a los doctores Jorge Iván Ospina, Blas Cárdenas y Victoria Hurtado por apoyar los procesos de formación e investigación de los residentes del programa de radiología e imágenes diagnósticas.

A la Universidad Tecnológica de Pereira por brindarnos las herramientas académicas necesarias para el desarrollo de este trabajo.

Al doctor Oscar Vallejo Giraldo, médico radiólogo y director del programa de radiología e imágenes diagnósticas de la Universidad Tecnológica de Pereira, por facilitarnos todos los medios necesarios para promover los procesos investigativos al interior del programa.

A los doctores Guillermo Eduardo Valdivieso Cárdenas y José William Martínez por el acompañamiento permanente en el desarrollo de ésta investigación.

A la señora Andrea Perdomo Ospina y al señor Osvaldo Orozco Bartolo, profesionales administrativos, por su valiosa colaboración en la recolección, digitación, revisión y corrección de datos.

Simplemente, gracias a Dios por poner en nuestros caminos personas tan valiosas.

CONTENIDO

pág.

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE GRÁFICOS.....	7
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
GLOSARIO.....	10
RESUMEN.....	14
SUMMARY	15
INTRODUCCIÓN	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
1. MARCO REFERENCIAL.....	20
1.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	20
1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	20
1.3. INVESTIGACIONES PREVIAS	21
1.4. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	23
1.4.1. Consideraciones técnicas de la ERM- ¹ H.	23
1.4.2. Bases físicas de la ERM- ¹ H.....	25
1.4.3. Bases bioquímicas de la ERM-1H.....	26
1.4.4. Grados histológicos tumorales	28
1.5. REFERENTE POBLACIONAL.....	29
1.6. RESEÑA INSTITUCIONAL	30
1.7. DECLARACIÓN BIOÉTICA.....	30
1.8. MARCO MEDIOAMBIENTAL.....	31
2. METODOLOGÍA.....	32
2.1. HIPÓTESIS.....	32
2.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN	32
2.3. PACIENTES	32
2.4. UNIDAD DE ANÁLISIS; EL ESPECTRO	34
2.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	36
2.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	36
2.7. VARIABLES	36
2.8. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	37

2.9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
3.	RESULTADOS	39
3.1.	ESPECTROS CONTROL SIN EXPOSICIONES PREVIAS	39
3.2.	RANGOS DE NORMALIDAD	41
3.3.	REGRESIONES LINEALES.....	42
3.4.	ESPECTROS CONTROL CON EXPOSICIONES PREVIAS	44
3.5.	PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ERM- ¹ H EN LA DETERMINACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO.....	47
3.6.	PATRONES ESPECTRALES EN LOS DIFERENTES GRADOS HISTOLÓGICOS TUMORALES.....	51
3.6.1.	Bajo grado.....	51
3.6.2.	Grado III.....	51
3.6.3.	Grado IV.....	51
3.7.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	51
3.7.1.	Supervivencia según grado histológico.	52
3.7.2.	Supervivencia según porcentaje de aumento en la [Cho]n.....	52
3.7.3.	Supervivencia según parámetros observado en otras secuencias de RM diferentes a la ERM- ¹ H.	54
4.	DISCUSIÓN.....	58
4.1.	SOBRE LOS ESPECTROS CONTROL SIN EXPOSICIONES PREVIAS	58
4.1.1.	Normalización.....	58
4.1.2.	Rangos de normalidad	59
4.2.	SOBRE LAS REGRESIONES LINEALES DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS METABOLITOS EN RELACIÓN A LA EDAD.	61
4.3.	SOBRE LOS ESPECTROS CONTROL CON EXPOSICIONES PREVIAS.....	63
4.4.	SOBRE LA DETERMINACIÓN DEL GRADO TUMORAL.....	63
4.5.	SOBRE EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	66
5.	CONCLUSIONES	67
6.	RECOMENDACIONES.....	68
	BIBLIOGRAFÍA	69

LISTA DE FIGURAS

pág.

Figura 1. Obtención del espectro tipo caso y del tipo control en una paciente de 39 años de edad con diagnóstico de astrocitoma de bajo grado. Se observa una lesión sólida isointensa en T1 (A) que realza de forma tenue y heterogénea tras la administración de medio de contraste de (B), ubicada a nivel de la región anterior de la ínsula izquierda en la transición cortico-subcortical. El área de realce es la seleccionada para la ubicación del voxel (C) y obtención del espectro tipo caso (D). En el mismo corte, en el lado contralateral de la lesión y en un área libre de alteración de la intensidad de señal en todas las secuencias, se ubica el voxel (E) para obtener el espectro control (F).....34

LISTA DE GRÁFICOS

pág.

Gráfico 1. Distribución del total de espectros control según su distribución anatómica.	39
Gráfico 2. Distribución de los espectros control según antecedentes de exposiciones previas.	40
Gráfico 3. Diagrama de dispersión que relaciona la concentración normalizada promedio de los metabolitos Cho, Cr, NAA, LL y ml, con la edad. Datos obtenidos de voxels de la región cortico-subcortical de pacientes sin antecedentes de exposiciones previas.	43
Gráfico 4. Diagrama de dispersión que relaciona el valor de las razones Cho/Cr, Cho/NAA, Cr/NAA, LL/Cr, ml/Cr y ml/NAA, con la edad. Datos obtenidos de voxels de la región cortico-subcortical de pacientes sin antecedentes de exposiciones previas.	44
Gráfico 5. Diagrama de dispersión que [NAA]n, con la edad. Datos obtenidos de voxels de la región cortico-subcortical de pacientes con y sin antecedentes de exposición previa a QTx/RTx.	45
Gráfico 6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en los pacientes con lesiones tumorales primarias del SNC definidos como casos (n=27).	52
Gráfico 7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el grado histológico de la lesión (n=60).	53
Gráfico 8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el incremento porcentual de la [Cho]n en relación al valor de la [Cho]n media de los espectros control.	53
Gráfico 9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el número de lesiones tumorales (única – múltiples).	54
Gráfico 10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según compromiso tumoral de las estructuras de la línea media.	55
Gráfico 11. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia o no de herniación cerebral.	56
Gráfico 12. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el realce de la lesión tras la administración del medio de contraste.	56
Gráfico 13. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el estado de la difusión.	57

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Comparación entre la ERM- ¹ H de voxel único y la de voxel múltiple.....	24
Tabla 2. Sospecha de lesión tumoral >10 ml en la secuencia T1 con gadolinio:..	25
Tabla 3. Sospecha de lesión tumoral <10 ml en la secuencia T1 con gadolinio....	25
Tabla 4. Rangos de normalidad de las concentraciones de los metabolitos y de las razones evaluadas en espectros control de la región cortico-subcortical en pacientes sin exposiciones previas.....	41
Tabla 5. Regresiones lineales entre la edad y las concentraciones normalizadas de los metabolitos y sus razones, en los espectros control en la región cortico-subcortical de pacientes sin exposiciones previas.....	43
Tabla 6. Regresiones lineales para las concentraciones de los metabolitos y las razones evaluadas, en relación a la edad, de los espectros control en la región cortico-subcortical en pacientes con exposición previa a QTx/RTx.	45
Tabla 7. Comparación entre los rangos de normalidad de la [Cr]n y de la razón Cr/NAA en los subgrupos control, con y sin exposición previa a QTx/RTx.....	46
Tabla 8. Comparación entre los rangos de normalidad de [Cho]n y de la razón Cho/NAA en los subgrupos control, con y sin exposición previa a CPA.	46
Tabla 9. Comparación entre los rangos de normalidad de [Cr]n y de la razón Cr/NAA según género en el subgrupo control con exposición previa a CPA.....	47
Tabla 10. Comparación de la concentración normalizada promedio de los metabolitos y del valor de las razones en los espectros control y en los tumores según grado histológico.....	48
Tabla 11. Comparación de la [ml]n en los pacientes sin y con antecedente de exposición previa a radioterapia del SNC, según grado histológico.	48
Tabla 12. Puntos de corte en la concentración normalizada de los metabolitos evaluados para la determinación del grado histológico tumoral.	49
Tabla 13. Puntos de corte en el valor de las razones evaluadas para la determinación del grado histológico tumoral.....	50
Tabla 14. Comparación entre los valores normales reportados en nuestro estudio en pacientes del grupo control sin exposiciones previas, con los pacientes control reportados por otros autores.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

Para los propósitos de este trabajo de grado, se aplican las siguientes abreviaturas.

- **Coef. β** : coeficiente beta.
- **Cho**: colina.
- **[]**: concentración.
- **[M]a**: concentración normalizada y ajustada a la edad.
- **[M]x**: concentración normalizada promedio.
- **[]n**: concentración normalizada.
- **CPA**: consumo prolongado de anticonvulsivantes.
- **Cr**: creatina.
- **DE**: desviación estándar. En las tablas se puede abreviar como \pm .
- **EDM**: enfermedad desmielinizante.
- **ERM-¹H**: espectroscopia por resonancia magnética de protón.
- **et al**: y colaboradores.
- **IC**: intervalo de confianza.
- **FLAIR**: siglas que provienen de la expresión *fluid attenuation inversion recovery*.
- **LL**: lípidos y lactato.
- **MD**: médico.
- **mM**: milimol.
- **ml**: mioinositol.
- **mseg.**: milisegundo.
- **NAA**: N-acetil aspartato.
- **p**: valor de *p*.
- **ppm**: partes por millón.
- **QTx**: *quimioterapia*.
- **QTx/RTx**: quimioterapia y radioterapia.
- **R**: coeficiente de correlación de Pearson.
- **R²**: coeficiente de determinación.
- **RDPSM**: retraso en el desarrollo psicomotor.
- **RM**: resonancia magnética.
- **ROI**: siglas que provienen de la expresión *region of interest*.
- **RTx**: *radioterapia*.
- **SNC**: sistema nervioso central.
- **T**: tesla.
- **TE**: tiempo de eco.
- **VOI**: Siglas que provienen de la expresión *volume of interest*

GLOSARIO

EDEMA CEREBRAL: El edema o la hinchazón del encéfalo es una alteración asociada habitual de muchos tumores y de otras anomalías estructurales del encéfalo. Cuando tiene la intensidad suficiente, el edema puede ser responsable de los signos focales y generalizados de disfunción encefálica. El edema no constituye una única respuesta patológica frente a una serie de agresiones, sino que adopta al menos tres formas diferentes: edema vasogénico (secundario a tumor, inflamación, hemorragia, infarto extenso o contusión), edema citotóxico (secundario a hipoxia, infarto precoz o intoxicación por agua) y edema intersticial (secundario a la obstrucción aguda del flujo o a la absorción del líquido cefalorraquídeo (1).

EFECTO DE MASA: la bóveda craneana y su contenido se rigen a partir de la ley de Monro, la cual describe el continente (cráneo) como una estructura rígida que no cede con el incremento en la presión intracraneal, y el contenido, que consta del parénquima cerebral, el cerebelo, el líquido cefalorraquídeo y los vasos sanguíneos. En cuanto una de las estructuras del contenido incrementa en su volumen, los demás elementos disminuyen y/o protruyen. El efecto de masa describe la zona del SNC que, por alguna patología, incrementa su volumen, desplazando las estructuras adyacentes; y es en este momento donde se debe evocar la definición de las herniaciones cerebrales (1).

ESPECTRO: el espectro generado por RM se compone de picos de resonancias que representan la intensidad de señal en términos de frecuencia (comúnmente como partes por millón y no en Hz). El espectro puede ser obtenido de una región específica del cerebro (espectroscopia univoxel) o de múltiples regiones cerebrales (técnica multivoxel) (2).

GADOLÍNIO: es un elemento no orgánico, metálico, potencialmente tóxico ubicado en el centro de la tabla periódica, el cual en el transcurso de 3 décadas se ha convertido en pieza fundamental para el diagnóstico médico. Se prefiere el gadolinio frente a otras sustancias, ya que ningún otro elemento tiene siete electrones no apareados. Incrementa la intensidad de señal en T1 y en T2, pero se prefiere evaluar el realce en las imágenes con información T1, ya que la intensificación de la señal es mucho mayor (3).

HERNIAS CEREBRALES: desplazamiento y/o protrusión de diferentes áreas del SNC a través de orificios naturales. Existen muchos tipos, dependiendo de la etiología y donde se ubique la zona del efecto de masa. Por ejemplo, cuando parte de un hemisferio cerebral cruza la línea media por debajo de la hoz de cerebro, se denomina herniación subfalcina. También existe la herniación del uncus del hipocampo (también denominada como herniación uncal), transtentorial descendente, y de las amígdalas cerebolasas a través del agujero magno (1).

HIDRÓGENO: elemento químico de número atómico 1, símbolo H y masa atómica 1,007. Se usa en resonancia magnética porque su señal magnética es fácilmente detectada debido a que su núcleo tiene un momento magnético más largo que los demás, por lo tanto, es más fácil recibir la información proveniente de éste. El hidrógeno es naturalmente abundante, en contraste con otros elementos como por ejemplo el carbono 13, cuya concentración es de alrededor de 1,1% (el carbono 12 representa el 98% del carbono en el cuerpo, pero carece de momento magnético). Es parte fundamental del agua, ergo, hay gran cantidad en todos los tejidos. El hidrógeno es el único elemento que no tienen neutrones en su núcleo (3).

HIPERINTENSIDAD: término que se usa para referirse a imágenes de RM, con señal elevada, respecto a una estructura de referencia, que, en el caso del cerebro, corresponde a la corteza cerebral (1).

HIPOINTENSIDAD: término que se usa para referirse a imágenes de RM, con señal baja, respecto a una estructura de referencia, que, en el caso del cerebro, corresponde a la corteza cerebral (1).

METABOLITO: un metabolito es una sustancia producida durante el metabolismo. La ERM-¹H de cerebro puede detectar metabolitos que presenten concentraciones en el rango de milimoles (mM) por gramo. Estos incluyen el metabolito neuronal *N-acetil aspartato*, el metabolito glial *mioinositol*, los compuestos que contienen *colina* tales como glicerofosocolina y fosfocolina, neurotransmisores como el *glutamato* y el *ácido gamma amino butírico*, y otros metabolitos importantes tales como la *creatina*, *fosfocreatina*, *glutamina* y *lactato* (2). Otros metabolitos pueden detectarse en situaciones específicas, tal es el caso del *acetato* y el *succinato* en el caso de los abscesos y los *lípidos* en diferentes procesos patológicos (2). Estudios recientes han demostrado como la espectroscopia puede demostrar la presencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) en un subtipo de gliomas con base en los niveles del 2-hidroxiglutarato (4).

MOMENTO MAGNÉTICO: vector que define la dirección y fuerza del imán. Uno de los motivos por los que se usa el hidrógeno como elemento clave para adquirir imágenes de RM, es porque su momento magnético es mayor que el de cualquier otro elemento que se pudiera utilizar (3)..

PULSO DE RADIOFRECUENCIA: pulso corto de ondas electromagnéticas, cuyo único objetivo es el de modificar la disposición de los protones; puntualmente, el objetivo de este es angular los protones. Tras la finalización del pulso de radiofrecuencia, la población de protones regresa al estado anterior, o estado de relajación (3).

PRECESIÓN: fenómeno en el cual los protones giran sobre su propio eje, alrededor del campo magnético del imán, con un movimiento similar al de una peonza (3).

REALCE: incremento en la intensidad de señal de una estructura, posterior a la administración de medio de contraste exógeno, en comparación con imágenes de la misma secuencia, pero en fase simple. En RM, no existen unidades cuantitativas como en la escanografía, que permitan hacer mediciones más precisas sobre el realce (1).

RELAJACIÓN: proceso por medio del cual los protones vuelven a su estado inicial y que ocurre tras finalizar la excitación con el pulso de radiofrecuencia. Los cambios físicos inducidos por el pulso de radiofrecuencia vuelven a su estado inicial. Durante este proceso, se devuelve la energía absorbida al entorno molecular, recuperándose progresivamente el dominio de los protones en estado paralelo, por lo tanto, recuperándose el vector de magnetización longitudinal y se pierde la magnetización transversal (3).

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM): modalidad diagnóstica imagenológica, que adquiere la información a partir de la resonancia de los protones en el cuerpo humano, previa estimulación. El fenómeno de la RM fue descubierto en 1946 por 2 grupos de investigadores en forma simultánea, pero independientemente; a saber, Purcell *et al*/en la universidad de Harvard y Bloch *et al*/en la universidad de Stanford. La RM se basa en la interacción de los momentos magnéticos de varios núcleos y un campo magnético (3).

SECUENCIAS: series de pulso de radiofrecuencia y gradientes que se aplican bajo el control de un ordenador, a un tejido, para la formación de imágenes. Básicamente determinan la inclinación del vector de magnetización (grados de inclinación), el tiempo que tiene que transcurrir entre cada pulso de excitación, y el tiempo de adquisición de la señal de eco. Existe una gran cantidad de secuencias, las cuales se denominan con siglas y acrónimos, dependiendo de las casas comerciales (una misma secuencia puede recibir diferentes denominaciones). Esto último ocurre principalmente en las secuencias de eco gradiente. Las secuencias se pueden clasificar en cuanto a su secuencia de origen; aquellas que derivan de T2 (Espín Eco y similares) y las que derivan de T2* (secuencias de eco de gradiente y similares). En las primeras se produce por pulsos de radiofrecuencia y la segunda mediante la aplicación de gradientes. Además, en la primera hay homogenización del campo magnético y en la segunda, no (3).

SECUENCIAS DE DIFUSIÓN: técnica que hace referencia a las secuencias de RM que evalúan *in vivo* el movimiento de las moléculas de agua en determinado sector. Esto es, si el agua puede o no difundir libremente en una zona. El agua sigue un comportamiento de partículas Browniano, y cuando las membranas celulares están dañadas, la difusión esta facilitada (como en los casos de la fase tardía de un infarto cerebral, donde la célula ya está destruida, pero que inicialmente, a causa del edema celular, al bloquear la bomba sodio-potasio-ATP, hay restricción). En los casos donde la densidad celular esta elevada (como en los casos de neoplasias, especialmente linfoides) hay restricción de la difusión. En cuanto a los tumores, un

mismo tumor puede tener un patrón de difusión heterogéneo, donde la zona necrótica (por carecer de membranas celulares funcionales) demuestra una difusión facilitada, mientras que, en su periferia, en la zona de replicación celular e invasión, hay restricción de la difusión. Para evaluar la difusión, se puede hacer de forma cualitativa (alta sensibilidad y concordancia intra e interobservador) evaluando en simultánea las secuencias DWI y el mapa de ADC. También es posible hacerlo con mayor precisión, de forma cuantitativa, ya que las imágenes de difusión se adquieren adicionando dos valores estandarizados de B, con los cuales se comparan las zonas de interés, y a mayor valor, mayor será la restricción a la difusión. La cuantificación de la difusión, a través del coeficiente B, solo es posible realizarla directamente en la consola de mando del resonador, y en ningún caso (en nuestro medio) se puede realizar en la fase post procesamiento (3).

SECUENCIA FLAIR: secuencia de tipo inversión recuperación, donde se aplica un tiempo de inversión (TI) largo, anulando la señal de los tejidos con un T1 largo, como por ejemplo el líquido cefalorraquídeo. Esta secuencia se denomina FLAIR por sus siglas en inglés *fluid attenuated inversion recovery*. Los principales inconvenientes de esta secuencia son los largos tiempos de adquisición y la alta sensibilidad a los artefactos por movimientos voluntarios e involuntarios, generando una pésima relación señal/ruido (S/R) (3).

TESLA: es la unidad de campo magnético del imán. La señal de la RM es mejor cuanto mayor es el campo magnético, el cual, a su vez, se produce por el movimiento constante y dinámico de las cargas eléctricas. El campo magnético de la tierra se cuantifica en 0,5 Gauss (0,3 en el Ecuador y 0,7 en los polos); 1 Tesla equivale a 10.000 Gauss (3).

TIEMPO DE ECO: controla el desfase del vector transversal, y, por lo tanto, la cantidad de vector de magnetización transversal (3).

VARIACIÓN QUÍMICA: en inglés es equivalente a *chemical shift*. Éste término hace referencia al efecto de escudo o pantalla que ejercen los electrones de otros átomos los cuales rodean al protón y que hacen parte de la molécula en la que se encuentra. Gracias a éste fenómeno, la ERM-¹H puede distinguir diferentes moléculas (5).

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la precisión de la ERM-¹H de cerebro *in vivo* con técnica multivoxel en la determinación del grado histológico de tumores cerebrales primarios, mediante el análisis cuantitativo de las variaciones en las concentraciones normalizadas de los metabolitos colina (Cho), N-acetil aspartato (NAA), creatina (Cr), lípidos-lactato (LL) y mioinositol (ml); como de las razones entre éstos. **Metodología.** Se incluyeron 60 ERM-¹H de cerebro con técnica multivoxel, correspondientes a 60 pacientes. De éstos se obtuvieron 177 espectros, de los cuales 27 se clasificaron como casos y 150 como controles. Los casos presentaron diversos grados histológicos: 13 de bajo grado (I-II), 5 grado III y 9 grado IV. Los controles fueron obtenidos de voxels ubicados en regiones cerebrales aparentemente sanas, contralaterales a la lesión de interés diagnóstico y libres de alteraciones en la intensidad de señal en todas las secuencias de RM. **Análisis estadístico.** En el grupo control sin exposiciones previas se calculó, para la concentración normalizada de cada metabolito y de cada razón, el valor de la *media* con sus respectivos intervalos de confianza. Se realizaron regresiones lineales entre los metabolitos y la edad del paciente. Se hicieron análisis de subgrupos según exposiciones previas; a saber, antecedentes de exposición a quimioterapia/radioterapia, consumo prolongado de anticonvulsivantes, enfermedad desmielinizante y retraso en el desarrollo psicomotor. Se realizaron análisis ROC para determinar puntos de corte en cada metabolito y cada razón, para la determinación del grado histológico. Finalmente se efectuaron análisis de supervivencia con base en el estimador no paramétrico de *Kaplan-Meier*. **Resultados.** Se determinaron rangos de normalidad para la concentración de cada metabolito y cada razón, a nivel de la región cortico-subcortical en los pacientes control sin exposiciones previas. Se observó una relación lineal entre la concentración de los metabolitos y la edad; excepto en la creatina. Se establecieron puntos de corte, en cada metabolito y cada razón, para la determinación del grado histológico del tumor, indicándose en cada uno de éstos la sensibilidad, especificidad y el porcentaje de pacientes correctamente clasificados. Las variaciones en la [Cho]_n, [NAA]_n y de la razón *Cho/NAA* tuvieron el mayor porcentaje de casos correctamente clasificados. Se encontró que la presencia de lesiones tumorales múltiples, el compromiso tumoral de las estructuras de la línea media, la presencia de herniación cerebral, el realce de la lesión tras la administración de medio de contraste y la restricción a la difusión libre del agua al interior de la lesión, son factores que aumentan la mortalidad de forma significativa.

Palabras clave (DeCS)

Resonancia magnética.

Espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-¹H).

Neoplasia cerebral.

Grado histológico tumoral.

SUMMARY

Objective. To assess the accuracy of brain *in-vivo* H¹-MRS with multivoxel technique in the determination of the histological grade of primary brain tumors, by quantitative analysis of the variations in the normalized concentrations of the metabolites choline (Cho), N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr), lipid-lactate (LL) and myoinositol (ml); as of the ratios among these. **Methodology.** 60 brain H¹-MRS with the multivoxel technique were included, corresponding to 60 patients. Of these, 177 spectra were obtained, of which 27 were classified as cases and 150 as controls. The cases presented several histological degrees: 13 of low grade (I-II), 5 grade III, and 9 grade IV. The controls were obtained from voxels located in apparently healthy brain regions, contralateral to the lesion of diagnostic interest and free of alterations in signal intensity in all MR sequences. **Statistical analysis.** In the control group without previous exposures, the value of the mean with their respective confidence intervals was calculated for the normalized concentration of each metabolite and each ratio. Linear regressions were performed between the metabolites and the age of the patient. Subgroup analyses were done according to previous exposures; namely, history of exposure to chemotherapy/radiotherapy, prolonged use of anticonvulsants, demyelinating disease, and delay in psychomotor development. ROC analyses were performed to determine cut-off points in each metabolite and each reason, for the determination of the histological grade. Finally, survival analyses were performed based on the Kaplan-Meier nonparametric estimator. **Results.** Normality ranges were determined for the concentration of each metabolite and each ratio, at the level of the cortico-subcortical region in the control patients without previous exposures. A linear relationship was observed between the concentration of metabolites and age; except in creatine. Cut-off points were established, in each metabolite and each ratio, for the determination of the histological grade of the tumor, indicating in each of them the sensitivity, specificity and the percentage of correctly classified patients. The variations in the [Cho]_n, [NAA]_n and the Cho/NAA ratio had the highest rate of correctly classified cases. The presence of multiple tumor lesions, the tumoral compromise of the midline structures, the presence of cerebral herniation, the enhancement of the tumor after the administration of contrast medium and the restriction to the free diffusion of water, are factors that increase mortality significantly.

Keywords (MeSH)

Magnetic resonance imaging.

Proton magnetic resonance spectroscopy (H¹-MRS).

Brain Neoplasms.

Tumor grade.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación evaluó el grado de precisión diagnóstica de la espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-¹H) de cerebro *in vivo* en la determinación del grado histológico de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), mediante el análisis cuantitativo de las variaciones en las concentraciones de los metabolitos colina (Ch), N-acetil aspartato, (NAA), creatina (Cr), lípidos-lactato (LL) y mioinositol (ml).

La ERM-¹H es una técnica no invasiva que permite evaluar el contenido bioquímico de los tejidos *in vivo* proporcionando información metabólica complementaria a las alteraciones anatómicas observadas en las secuencias convencionales de resonancia magnética (6).

Los pacientes incluidos en esta investigación fueron atendidos en la I.P.S. CEDICAF de la ciudad de Pereira (Risaralda-Colombia), en el período comprendido entre enero de 2015 y junio de 2018. Ingresaron al estudio pacientes con lesiones tumorales primarias del SNC cuya histología fue diversa, con y sin tratamiento previo, cuyo diagnóstico definitivo se confirmó mediante estudio histopatológico o por el conjunto de criterio clínico, seguimiento y hallazgos imagenológico, en aquellos pacientes en los que se decidió no realizar biopsia y/o cirugía. Todas las ERM-¹H se obtuvieron con resonadores con campo magnético 1.5 Tesla.

Se evaluó la sensibilidad, la especificidad y el porcentaje de pacientes correctamente clasificados de la ERM-¹H para la determinación del grado histológico tumoral según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (7). También se establecieron puntos de corte en los valores de cada metabolito para cada grado histológico por medio de curvas ROC. A su vez, se realizaron análisis de supervivencia según las variaciones en la concentración del metabolito colina, como también según otros parámetros evaluados en las secuencias convencionales de RM.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El grado histológico de los tumores primarios del SNC no puede ser determinado con certeza solamente por las características radiológicas observadas en los estudios imagenológicos convencionales. Esto se debe, en gran parte, a que las neoplasias con diferentes grados de agresividad, comparten características imagenológicas similares, haciendo que el análisis cualitativo de éstas no sea suficiente para hacer un diagnóstico (8).

Por otra parte, para efectos terapéuticos y pronósticos de los tumores cerebrales, es necesario conocer su grado histológico según clasificación de la OMS (7, 8). De ahí la necesidad de realizar procedimientos diagnósticos invasivos para esclarecer la etiología de estas lesiones, los cuales tienen implícita una considerable morbimortalidad (9-11). Además, el tiempo de espera que transcurre entre la solicitud de un estudio invasivo (p.ej. biopsia estereotáxica) y el reporte histopatológico e inmunohistoquímico del mismo, hace que, en el mejor de los casos, se incurra en un retraso en la toma de decisiones terapéuticas (12).

Dado su perfil seguridad y naturaleza no invasiva, la ERM-¹H ha despertado gran interés como método complementario para el estudio de los tumores intracraneales, toda vez que esta técnica aporta información *in vivo* sobre la composición bioquímica de las mismas, permitiendo realizar una valoración cuantitativa adicional que complementa el análisis cualitativo de las secuencias convencionales de la RM. Por medio de la ERM-¹H, el radiólogo puede determinar el tipo de metabolismo de los tumores cerebrales (aerobio/anaerobio midiendo las concentraciones lactato), su grado de replicación celular (teniendo como referente los niveles de colina), la homeostasis energética de la lesión (valorando la concentración de la creatina), la integridad de la estructura glioneuronal (estimando la concentración de N-acetil aspartato y de mioinositol) y el grado de necrosis dentro de la lesión (por medio de los niveles de lípidos), entre otros (9, 13, 14).

Por otro lado, la IPS CEDICAF, que hace parte del grupo empresarial Radiólogos Asociados S.A.S., oferta el servicio de RM con la secuencia de ERM-¹H con equipos de 1,5T a la población del eje cafetero de los regímenes subsidiado y contributivo, como también a pacientes vinculados, particulares y con planes complementarios de salud. De ahí la importancia de realizar un estudio en nuestra región que responda a la pregunta ¿qué grado de precisión diagnóstica tiene la ERM-¹H *in vivo* con técnica multivoxel en la determinación del grado histológico de los tumores cerebrales primarios con equipos de RM de 1,5T?

JUSTIFICACIÓN

La ERM-¹H es una técnica que ya cuenta con varias décadas en el mercado de las imágenes diagnósticas y que se ha utilizado ampliamente a nivel mundial en la evaluación de los tumores cerebrales, ya que ayuda a orientar el diagnóstico histológico, determinar el grado de agresividad de la lesión, evaluar la extensión de la lesión y a diferenciar la recurrencia tumoral de los cambios por radionecrosis, lo cual es indistinguible por medio de las secuencias convencionales de RM (6).

Uno de los objetivos de este estudio es difundir esta técnica entre el equipo médico regional y demostrar su utilidad en pacientes locales, con el fin de sensibilizar a la comunidad médica de la región sobre las ventajas y beneficios de esta técnica, lo que podría ayudar a disminuir la morbimortalidad asociada a los procedimientos diagnósticos invasivos. Por otra parte, no existen estudios en la región, que evalúen la utilidad de esta modalidad diagnóstica en la evaluación de los tumores cerebrales. Esta falta de datos locales y desconocimiento de la modalidad diagnóstica, son tal vez, unos de los principales factores que obstaculiza la aceptación de esta herramienta entre los médicos prescriptores.

La ERM-¹H es una herramienta útil toda vez que permite evaluar la composición tisular de un área de interés *in vivo* de una forma no invasiva y segura para el paciente (6, 15). Por otro lado, para definir el abordaje terapéutico y el pronóstico en los pacientes con tumores cerebrales, es necesario conocer el grado histológico de la lesión. Es por esto que la ERM-¹H es de considerable utilidad, ya que permite estimar el grado de agresividad de la neoplasia, con una alta precisión, pudiendo orientar las estrategias terapéuticas inmediatas antes de llevar a cabo estudios diagnósticos invasivos como la biopsia estereotáxica o la cirugía cerebral (6). A su vez, la ERM-¹H desempeña un papel fundamental en el seguimiento de los pacientes con tumores cerebrales, pues ayuda a diferenciar los hallazgos relacionados con la progresión tumoral de los producidos por los cambios quirúrgicos y por la radioterapia conocidos como radio-necrosis (16).

Los radiólogos estamos llamados a integrar los datos cuantitativos aportados por la secuencia de ERM-¹H de una forma objetiva en el análisis de los tumores del SNC, tomando como referente rangos de normalidad ajustados a la edad, logrando de esta manera que el análisis del espectro sea más que un conjunto de “impresiones subjetivas”.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el grado de precisión diagnóstica de la espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-¹H) de cerebro multivoxel *in vivo* con equipos de RM de 1,5T, en la determinación del grado histológico de los tumores cerebrales primarios del sistema nervioso central por medio del análisis cuantitativo de las variaciones en las concentraciones de los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml; y de los valores de las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr*, *ml/Cr* y *ml/NAA*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificar los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml, como también las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr*, *ml/Cr* y *ml/NAA*, por medio de ERM-¹H de 1,5T en áreas libres de alteración de la intensidad de señal de la región cortico-subcortical del cerebro de pacientes de diferentes grupos etarios y calcular los rangos de normalidad para cada uno de ellos, con sus respectivos intervalos de confianza.
- Realizar regresiones lineales, entre las concentraciones de los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml y los valores de las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr*, *ml/Cr* y *ml/NAA*, con respecto a la edad del paciente.
- Cuantificar los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml, como también las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr*, *ml/Cr* y *ml/NAA*, en las áreas de interés diagnóstico de diferentes tumores primarios del sistema nervioso central.
- Establecer puntos de corte para las concentraciones de los metabolitos y las razones cuantificadas, para la determinación del grado tumoral de las neoplasias evaluadas, teniendo como referente el grado histológico de la lesión, establecido ya sea por análisis histopatológico, o por medio del criterio clínico e imagenológico en los pacientes no sometidos a procedimientos diagnósticos invasivos.
- Realizar curvas de supervivencia con base en la variación porcentual de la colina normalizada, en el realce de la lesión tras la administración de medio de contraste y el estado de la difusión, en pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central.

1. MARCO REFERENCIAL

1.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Determinar el grado histológico de un tumor cerebral es un reto diagnóstico tanto para los clínicos como para los radiólogos, desafío que en la mayor parte de los casos termina en la solicitud de una biopsia de la lesión para determinar con certeza el grado de agresividad de la neoplasia y así poder definir las conductas terapéuticas a seguir (8). Sin embargo, las biopsias de las lesiones intracraneales no están exentas de complicaciones ya que éstas presentan una morbimortalidad asociada considerable y en algunos casos, falsos positivos o negativos debido a la escasa cantidad de muestra y a la heterogeneidad del tumor (9-11). Además, el tiempo de espera que transcurre entre la solicitud de un estudio invasivo (p.ej. biopsia estereotáxica) y el reporte histopatológico e inmunohistoquímico del mismo, hace que, generalmente, se incurra en un retraso en la toma de decisiones terapéuticas (12). Es en este contexto, donde la información aportada por métodos diagnósticos no invasivos adquiere relevancia. Dada su seguridad y naturaleza no invasiva, la ERM-¹H ha despertado gran interés como método complementario para el estudio de tumores cerebrales, ya que esta técnica aporta información *in vivo* sobre la composición bioquímica de las mismas, permitiendo realizar una valoración cuantitativa adicional que complementa el análisis cualitativo de las secuencias convencionales de la RM (8). Nuestro objetivo se centró en determinar el grado de precisión diagnóstica de la ERM-¹H, realizada con equipos de RM de 1,5T, en la determinación del grado histológico de tumores cerebrales primarios por medio del análisis cuantitativo de las variaciones en las concentraciones normalizadas de los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml; y de los valores de las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr* y *ml/Cr*.

1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El descubrimiento del fenómeno físico de la RM se produjo en 1946, simultánea, pero independientemente, por dos grupos de investigación: Bloch et al en la Universidad de Stanford y Purcell et al en la universidad de Harvard. Este descubrimiento les valió el premio Nobel conjunto a Bloch y Purcell en 1952 (3). El Dr. Richard Robert Erns ((Winterthur, Suiza, 14 de agosto de 1933), mediante el uso de la espectroscopia, observó como las frecuencias de resonancia, características de estos núcleos, varían de acuerdo con el entorno químico del átomo, pudiendo identificar la presencia de estos núcleos y la naturaleza de sus interacciones químicas en el núcleo de una molécula. En la década de 1960 consiguió aumentar en más de diez órdenes de magnitud la sensibilidad de esta técnica reemplazando la variación suave de la frecuencia con intensas pulsaciones radiométricas. La aplicación de la técnica matemática de la serie de Fourier a la compleja señal

obtenida de los núcleos permitió la reconstrucción del espectro de la resonancia magnética nuclear, ampliando así el rango de núcleos susceptibles de ser estudiados con esta técnica. En 1991 fue galardonado con el Premio Nobel de Química por el desarrollo de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de alta resolución, un método necesario para el análisis de las estructuras moleculares (3).

Los estudios preliminares con ERM-¹H demostraron diferencias en los niveles de algunos metabolitos en patologías como la enfermedad cerebrovascular y la esclerosis múltiple comparados con cerebros sanos (2). Estos hallazgos motivaron la realización de múltiples estudios que buscaban evaluar la utilidad de la ERM-¹H en el diagnóstico de diversos trastornos del SNC en los primeros días de la llamada “década del cerebro” (1990-1999). Sin embargo, estos estudios no tenían protocolos consistentes y carecían de muestras poblacionales representativas, lo que condujo a que 20 años después, la ERM-¹H siguiera siendo considerada una “técnica de investigación” por algunos profesionales e instituciones de salud (2). Por otra parte, el carácter no invasivo de la ERM-¹H y la posibilidad de realizar diagnósticos tempranos y más confiables, han mantenido el interés por esta técnica tanto en los pacientes como en los clínicos (2). Es por esto que el número de instituciones de salud que han incorporado la ERM-¹H, como parte del protocolo diagnóstico del estudio de los trastornos del SNC en pacientes seleccionados, ha incrementado (2). En la actualidad, se puede realizar la ERM-¹H con una duración aceptable en la mayoría de máquinas de resonancia magnética de 1,5T. Esto da al radiólogo la oportunidad de realizar las secuencias convencionales y ERM-¹H en una única sesión, evaluando en el mismo procedimiento la información que suministran ambas modalidades diagnósticas (8). La ERM-¹H se ha convertido en un complemento de las secuencias convencionales de la RM y aporta información clínicamente relevante sobre la composición bioquímica de las lesiones del SNC, permitiendo alcanzar una mayor precisión diagnóstica (2).

1.3. INVESTIGACIONES PREVIAS

La ERM-¹H se define como una técnica no invasiva que permite evaluar el contenido bioquímico de los tejidos *in vivo* y que proporciona información metabólica adicional a las alteraciones anatómicas que se pueden encontrar en las secuencias convencionales de resonancia magnética (2, 8). El “comportamiento bioquímico” de las lesiones cerebrales determinado por ERM-¹H complementa los hallazgos anatómicos obtenidos con las demás secuencias de neuroimagen, ofreciendo al radiólogo la posibilidad de acortar el listado de diagnósticos diferenciales a la hora de afrontar el estudio imagenológico de las alteraciones del SNC (8). El diagnóstico a través de ERM-¹H puede realizarse, analizando el valor numérico de la concentración de los metabolitos o por el reconocimiento de patrones espectrales

de forma similar a como se hace en un electrocardiograma.

Diversas publicaciones científicas han demostrado que la ERM-¹H ha dejado de ser un método en investigación para convertirse en una modalidad de neuroimagen clínica, útil y aplicable (2). La utilidad clínica de la ERM-¹H ha sido demostrada en el estudio de neoplasias cerebrales, patologías neonatales y pediátricas (hipoxia-isquemia, desórdenes metabólicos congénitos y lesiones cerebrales traumáticas), enfermedades desmielinizantes y procesos infecciosos del SNC (2). Además, la lista de patologías donde la ERM-¹H ha contribuido en la orientación del manejo de los pacientes se ha extendido a trastornos como la epilepsia, las enfermedades neurodegenerativas y la enfermedad cerebrovascular (2).

Para el caso particular del estudio de las lesiones ocupantes de espacio (LOE) intracraneales, las secuencias convencionales de RM por sí mismas pueden proporcionar un diagnóstico inicial con una exactitud que oscila entre un 30% y un 90%, dependiendo del tipo de lesión (17). Es por esta razón que el estudio histopatológico sigue siendo considerado el “patrón de referencia” diagnóstico de las LOE del SNC. No obstante, la mortalidad descrita en la realización de biopsias intracraneales alcanza el 1,7% (10). En un estudio de 550 pacientes a los que se les practicó biopsia estereotáxica intracraneal se encontró que un 8% presentaban procesos inflamatorios o abscesos, un 2,2% presentaban otro tipo de lesiones no tumorales, un 3,4% fueron biopsias no diagnósticas y un 8% presentaron complicaciones (11). La ERM-¹H aumenta la precisión diagnóstica de la resonancia magnética, puede evitar biopsias innecesarias en procesos no tumorales e incluso ayuda a definir conductas terapéuticas en tumores poco accesibles que serían tributarios de quimioterapia/quimioterapia más que de resección quirúrgica (8).

Con el ánimo de estandarizar los protocolos de ERM-¹H, se conformó el *MR Spectroscopy Consensus Group* en el período comprendido entre octubre de 2011 a abril de 2012. Dicho grupo fue conformado por científicos en el campo de las imágenes diagnósticas, neuroradiólogos, neurólogos, oncólogos y neurocientíficos clínicos, tanto de centros universitarios como de compañías productoras de ERM-¹H. El objetivo de dicho comité fue emitir recomendaciones sobre el modo de adquisición, los métodos de análisis y la forma de reportar los resultados de la ERM-¹H (2). Dichas observaciones se tomaron como referente principal en el diseño metodológico de la presente investigación.

En la última década, el interés de los investigadores por las neuroimágenes avanzadas, como lo es ERM-¹H, se ha incrementado, y es que, por sus características intrínsecas, es posible evaluar la dinámica bioquímica de un segmento cerebral, permitiendo documentar modificaciones biológicas (18).

1.4. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.4.1. Consideraciones técnicas de la ERM-¹H.

La calidad de los espectros obtenidos con ERM-¹H depende de diferentes factores, entre ellos: la secuencia de pulso, los parámetros de adquisición, el poder del campo magnético y la presencia o no de artificios (2). Tanto la secuencia de pulso como los parámetros de adquisición, son escogidos teniendo en cuenta el tipo de lesión que se esté estudiando (2). Cuando la lesión cerebral tiene contornos bien definidos, el método de elección es la ERM-¹H de voxel único, ya que provee una amplia cuantificación de metabolitos en el volumen de interés, mientras que en las lesiones heterogéneas y de límites mal definidos la elección es la técnica multivoxel (2). En muchos casos la ERM-¹H de voxel único y la multivoxel son métodos complementarios que se usan en combinación (2). La *tabla 1* muestra las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas con las recomendaciones para escoger entre una y otra.

En relación al poder del campo magnético, la ERM-¹H puede ser obtenida con buena calidad tanto en equipos de 1.5T como en 3.0T. De hecho, un espectro obtenido a 1.5T con estricta adherencia a los protocolos de calidad provee información más confiable que el obtenido a 3.0T con bajos estándares de calidad. Sin embargo, aún se encuentra en investigación los potenciales beneficios de una mayor resolución espacial y de la medición de metabolitos con baja concentración con equipos de 3.0T y 7.0T (2). Por otra parte, la mayoría de las compañías productoras de ERM-¹H proveen los protocolos de análisis básicos: PRESS y STEAM.

Tabla 1. Comparación entre la ERM-¹H de voxel único y la de voxel múltiple

Técnica	¿Cuándo escogerla?	Ventajas	Desventajas
Voxel único	Lesión focal única. Para diferenciar entre tumor o absceso. Como complemento de la técnica multivoxel en áreas de interés cercanas al cráneo o en zonas donde no se logre obtener un ajuste aceptable.	Los parámetros se ajustan al volumen de interés obteniéndose datos de alta calidad. Adquisición rápida (2-5 min) para voxels grandes (6-8 ml). Los límites del voxel generalmente están mejor definidos en la técnica multivoxel.	El voxel es grande y de contornos fijos. La región de interés debe ser escogida con precisión y en el momento de la adquisición. No aporta información sobre la heterogeneidad espacial de la lesión. Si se escogen múltiples regiones de interés el estudio se prolonga considerablemente.
Multivoxel	Lesiones heterogéneas, difusas, múltiples y de contornos mal definidos. Comparación de diferentes regiones cerebrales de forma rápida.	Aporta información sobre la heterogeneidad del tejido. Mayor cobertura anatómica. Permite voxels de menor volumen (de 1 ml o menos).	Mayor susceptibilidad a artificios. La adquisición toma más tiempo (entre 6-30 min). Requiere mayor experiencia por parte del operador.

1.4.1.1. Protocolos de obtención de la ERM-¹H según la alteración cerebral sospechada.

El método para la realización de la ERM-¹H depende del tipo de patología que se sospeche tenga el paciente (tumoral, infecciosa, metabólica, desmielinizante, demencias, epilepsia, isquémicas, entre otros) al igual que los metabolitos de interés. Los protocolos que a continuación se exponen son los recomendados por la *MR Spectroscopy Consensus Group*, los cuales son los más vigentes, los más aceptados por la comunidad médica en general y los recomendados por la Radiological Society of North America (2).

Las consideraciones técnicas de la ERM-¹H a seleccionar según el tipo de lesión que se esté analizando son:

- Voxel único o multivoxel.
- Tiempo de eco: corto o largo.
- Protocolo de análisis.
- Ubicación del VOI o ROI.

- Metabolitos de interés.

En las *tablas 2 y 3* se indican las recomendaciones del *MR Spectroscopy Consensus Group* para la ubicación del VOI/ROI según el tamaño de la lesión y el comportamiento de la lesión tras la administración de gadolinio.

Tabla 2. Sospecha de lesión tumoral >10 ml en la secuencia T1 con gadolinio:

Voxel	TE	Protocolo	Localización del VOI/ROI	Metabolitos de interés
Único	Corto	STEAM	Ubicar el VOI/ROI en la región del tumor que capte el contraste (si existe), evitando el centro necrótico.	NAA, Cho, Cr, lactato, mI y lípidos.
	Largo	PRESS	En las lesiones tumorales que no realzan, ubicar el VOI/ROI en la zona de anomalía en la secuencia FLAIR.	NAA, Cho, Cr, y lactato.

Tabla 3. Sospecha de lesión tumoral <10 ml en la secuencia T1 con gadolinio.

Voxel	TE	Protocolo	Localización del VOI/ROI	Metabolitos de interés
Único	Corto	STEAM	Ubicar el VOI/ROI en la región del tumor que capte el contraste (si existe), evitando el centro necrótico.	NAA, Cho, Cr, lactato y lípidos.
	Largo	PRESS	En las lesiones tumorales que no realzan, ubicar el VOI/ROI en la zona de anomalía en la secuencia FLAIR.	

1.4.2. Bases físicas de la ERM-¹H

1.4.2.1. La resonancia magnética (RM)

El fenómeno de la RM se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un campo magnético. Este exceso energético es liberado por los núcleos mediante un proceso de relajación nuclear. La frecuencia de resonancia de este proceso se denomina *frecuencia de precesión* (f_p), y es directamente proporcional al valor del campo magnético efectivo (B) que percibe el núcleo, tal como lo define

la ley de Larmor: $f_p = \gamma \times B / 2\pi$ (8). Por lejos, el núcleo más utilizado en el estudio del cerebro ha sido el protón, y por ende se habla de espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-¹H) (8).

1.4.2.2. Frecuencia de precesión (f_p)

La frecuencia de precesión (f_p), es la propiedad de los núcleos atómicos de resonar a ciertas frecuencias al liberar el exceso de energía después de haber sido estimulados por un campo magnético, la cual no depende únicamente del núcleo considerado, sino de la estructura molecular de su entorno metabólico (8). Así, la f_p será característica de cada compuesto, y la ERM-¹H proporcionará la posibilidad de detectar los compuestos que hay en una determinada muestra a partir de la valoración del espectro (8). El núcleo más utilizado en el estudio del cerebro ha sido el protón, de ahí que se defina como espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-¹H) (8). En una gráfica de dominio de frecuencias, la posición del pico nos identificará el tipo de compuesto, y el área bajo la curva será proporcional a su concentración (8). Cabe decir que la f_p de los protones no se representa como unidad de frecuencia (en Hz), sino en partes por millón (ppm). Este valor se obtiene de calcular el desplazamiento químico (δ) del radical en cuestión respecto de un compuesto de referencia según la fórmula: $\delta = (f_pA - f_pR) / f_pR$ (8). Donde f_pA es la f_p del metabolito en estudio (A) y f_pR es la f_p del metabolito de referencia (R). En el caso de la ERM-¹H este metabolito de referencia es el 3-trimetilsilil [2,2,3,3-²H] propionato sódico (TSP) (8). Una vez obtenido y procesado, se puede extrapolar cada resonancia en el espectro (según su localización) con un metabolito en el tejido, y la cantidad de este compuesto se puede valorar en relación con el área de la resonancia (8).

1.4.3. Bases bioquímicas de la ERM-¹H

Cada uno de los metabolitos representados en el espectro tiene un significado fisiopatológico. A continuación, se describen los metabolitos que fueron evaluados en esta investigación.

1.4.3.1. N-Acetil Aspartato (NAA) y otros compuestos N-Acetilados (NACC).

Es un derivado de amino ácido que resuena a la frecuencia de 2,0 ppm y es sintetizado, casi exclusivamente, en las neuronas y transportado a través de los axones. Ésta características lo hace un marcador casi 100% específico de que, en el voxel analizado, las neuronas, las dendritas y los axones, son viables. Se ha descrito disminución de NAA en enfermedades que presentan pérdida de neuronas o axones, tales como demencia, placas antiguas de esclerosis múltiple, isquemia, esclerosis mesial, tumores, entre otros (8, 19, 20).

1.4.3.2. Creatina y fosfocreatina.

La primera resonancia de creatina se ubica en 3,0 ppm. En la forma de fosfocreatina, es el marcador energético central tanto para neuronas como para los astrocitos. Se caracteriza por mantener unos valores relativamente constantes en el parénquima cerebral, propiedad que los convierte en el metabolito ideal para establecer referencias. Las razones *metabolito/Cr* son ampliamente utilizadas ya que son visualmente reconocibles y reproducibles. Incluso se puede establecer el llamado ángulo de Hunter (AH), el cual nace de la unión de los picos entre la creatina y un metabolito, junto con la horizontal, el cual es una herramienta confiable en la interpretación radiológica de la mayor parte de los espectros patológicos. Sin embargo, la estabilidad de la creatina en el sistema nervioso central tiene sus excepciones, ya que puede disminuir 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 (8, 19, 20).

1.4.3.3. Derivados de la colina.

Colina (en algunas series denominado como *trimetilamina*) es un término que abarca diferentes compuestos solubles presente tanto en la mielina como en la membrana celular (colina libre, fosforilcolina, glicefosforilcolina y fosfatidilcolina) y que resuenan a 3,2 ppm. Teniendo en cuenta que, a nivel del sistema nervioso central, la mayor parte de estos compuestos se encuentran en una forma no soluble (no detectable por ERM-¹H, la alta concentración de ellos vistos por ERM-¹H (formas solubles) indican alteración en el recambio de la membrana celular. Esta condición se observa en patologías tumorales, leucodistrofias, esclerosis múltiples, entre otros. Se han correlacionado los valores de colina *in vivo* con el potencial de proliferación tumoral, determinado por el análisis inmunohistoquímico de biopsias utilizando Ki-67 para gliomas y meningiomas (8, 20-22).

1.4.3.4. Lactato.

Se observa como un pico doble que se resuena a la frecuencia de 1.33 ppm. El parénquima cerebral sano no presenta una concentración suficiente de este metabolito para ser detectado por ERM-¹H. El líquido cefalorraquídeo contiene lactato en una concentración aproximada de 1 mM, por lo tanto, si el voxel incluye parte de un ventrículo o de una cisterna, puede aparecer un pico de lactato en el espectro, lo que puede ser una fuente de error, especialmente en pacientes con hidrocefalia. Ya que el lactato es un metabolito producto de la glicolisis anaerobia, éste se puede encontrar en patologías cerebrales como: accidente cerebro vascular

isquémico, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, recuperación de paro cardio-respiratorio, hipoxia neonatal, etc. En el contexto de los tumores cerebrales, los picos de lactato son indicativos de lesiones altamente celulares y metabólicas activas que han crecido por encima de lo que su aporte vascular les permite. También se encuentra en lesiones quísticas o necróticas. Está aumentado en lesiones de alto grado, pero su correlación con el grado tumoral o con el metabolismo tumoral valorado por tomografía de emisión de positrones (PET) no es buena, ya que su concentración también depende de la capacidad de depuración del mismo (8, 20, 23, 24).

1.4.3.5. Mioinositol.

Es un poliol (alcohol polihídrico con varios grupos hidroxilo que en su mayor parte provienen de una reducción de un azúcar), que resuena a 3.6 ppm y que forma parte de un tipo de lípido (fosfatidilinositol) y de un grupo de segundos mensajeros; los inositol polifosfatos. Se cree que es un marcador glial porque está presente sobre todo en las células gliales y ausente en las neuronas. Al ml se le ha atribuido un papel en la regulación osmótica del cerebro. Además, el ml puede representar un compuesto de almacenamiento de los fosfoinositoles de membrana implicados en la transmisión sináptica, o bien un precursor del ácido glucurónico, que interviene en la desintoxicación celular. Se encuentra aumentado en astrocitomas de bajo grado y disminuido o ausente en tumores no gliales (8, 19, 20).

1.4.3.6. Lípidos.

Se observan como dos picos, relativamente anchas, que se deben a los grupos metil y metileno de las cadenas de ácidos grasos y que resuenan a 0,9 ppm (lípido 0,9) y 1,3 ppm (lípido 1,3). Los picos de lípidos se encuentran en escasa cantidad en el parénquima cerebral sano, a menos que el voxel incluya grasa subcutánea del cuero cabelludo. En el contexto de los tumores cerebrales, la presencia de lípidos indica necrosis y se propone como un criterio de malignidad, sobre todo si aparecen espectros registrados con un TE largo. En estos casos, un tercer pico de lípidos puede resonar a 2 ppm y puede alterar el valor de NAA (8, 20).

1.4.4. Grados histológicos tumorales

En la clasificación más reciente sobre los tumores del SNC, planteada por la Organización mundial de la salud en el año 2016, cobra absoluta relevancia la diferenciación histológica. El grado tumoral o grado de diferenciación (algunos autores lo designan como grado de *desdiferenciación*) hace referencia al aspecto histológico del tumor, el cual varía dependiendo del órgano afectado, pero que en

general toma en consideración, las estirpes celulares, la morfología celular (incluyendo sus organelas), el estroma y los elementos vasculares (7).

El grado del tumor es un indicativo de la velocidad de replicación. Si las células del tumor y su organización se asemejan al tejido nativo sano del órgano afectado, se denomina “bien diferenciado”. En este grupo de tumores se ubican aquellas neoplasias malignas con patrón de crecimiento lento, respetando por mayor tiempo las barreras anatómicas locales nativas como por ejemplo las membranas basales de un epitelio y las serosas. En el espectro de semejanzas y diferencias de los patrones histológicos del tumor, existen también grados intermedios y altos, denominándose como “escasamente diferenciados” o “indiferenciados” respectivamente; y es a partir de estos conceptos, que se conduce a la conclusión que, a menor diferenciación, mayor crecimiento, invasión, diseminación local y sistémica (7).

Debe tenerse precaución en no confundir los conceptos de grado tumoral con el de estadio tumoral, los cuales se miden y son, diferentes; el primero responde a la semejanza de la estructura tumoral con el tejido sano a través de microscopía y el segundo, con el tamaño, la diseminación, la invasión de estructuras locales o a distancia y el compromiso ganglionar, lo cual que puede documentarse a través de estudios de imágenes diagnósticas (7).

Con el fin de incrementar la precisión y disminuir las variabilidades intra e interobservador, los grados de diferenciación tumoral se clasifican cuantitativamente en cuatro categorías, donde las dos primeras son para los tumores de bajo grado y las dos últimas para los de alto grado. A partir de la revisión planteada en el 2016 a esta clasificación tumoral, se incluyeron parámetros moleculares, indispensables para realizar una aproximación diagnóstica más precisa (puntualmente las mutaciones en el gen IDH) (7).

1.5. REFERENTE POBLACIONAL

El presente estudio se llevó a cabo en la ciudad de Pereira, ubicada en el departamento de Risaralda, Colombia. La descripción demográfica del área de estudio, según el censo del DANE 2005 (25) es:

- El número de personas que habitan la ciudad de Pereira (año 2005) es de 428.397; con una proyección de la población para el 2010 de 457.103 habitantes.
- Del total de la población de Pereira, el 47,8% son hombres y el 52,2% mujeres.

El 6% de la población residente en Pereira se auto reconoce como negro, mulato, afrocolombiano o afrodescendiente. El 94% corresponde a población mestiza.

1.6. RESEÑA INSTITUCIONAL

A inicios del año 1980, por iniciativa de dos destacados profesionales de la medicina, y ante la creciente necesidad de atender los requerimientos en materia de imágenes diagnósticas, se crea en la ciudad de Pereira, el centro radiológico ecográfico y escenográfico, hoy Radiólogos Asociados S.A.S, empresa que con su dedicación y profesionalismo fue consolidándose en el departamento como la primera empresa de imágenes diagnósticas. Ante el paulatino crecimiento en la demanda de servicios en la materia y la incursión en el país de nuevas tecnologías en imágenes diagnósticas, se crea en el año 1994 por iniciativa de los mismos profesionales de salud, Dr. Blas Cárdenas y Dr. Jorge Iván Ospina, una nueva empresa especializada en resonancia magnética, que recibe el nombre de Centro de Alta Tecnología Diagnóstica del eje Cafetero – CEDICAF S.A. En el año 2014, se da origen a una empresa que traspasa los límites de la zona centro occidente del país, creándose en la ciudad de Villavicencio, la empresa DIAXME, que integra la prestación de servicios especializados en tomografía, resonancia magnética, rayos X y ecografía, permitiendo así consolidar la integralidad en la prestación de servicios de imágenes diagnósticas. En la actualidad se tiene presencia en las ciudades de Pereira, Armenia, Tuluá, Cartago, Ibagué y Villavicencio constituyéndose como líderes en la prestación de servicios de imágenes diagnosticas a través de las empresas Radiólogos Asociados, CEDICAF, y DIAXME, incursionando en desarrollos tecnológicos, como lo es la prestación del servicio de medicina nuclear en la ciudad de Ibagué.

1.7. DECLARACIÓN BIOÉTICA

Se declara que la presente investigación se rigió por los lineamientos de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud (26). Según este marco normativo, esta investigación se realizó en seres humanos y pertenece a la categoría de investigación sin riesgos: “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. Los autores nos comprometemos a no revelar la identidad de las personas incluidas en el estudio; sus datos fueron manejados con criterios estrictamente científicos. A su vez, el presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por parte del comité de bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira. Junto con el aval bioético se solicitó, a dicho comité, exoneración del

diligenciamiento del consentimiento informado, toda vez que el presente proyecto es catalogado como investigación sin riesgos. También se obtuvo el aval del comité de bioética de la Institución Prestadora de Servicios de Salud CEDICAF en la que se realizó el estudio.

1.8. MARCO MEDIOAMBIENTAL

El presente estudio procuró, en todo momento, utilizar la mínima cantidad de papel posible. Para tal fin se utilizarán con preferencia medios digitales para el desarrollo de cada una de las fases del estudio. A su vez se declara que, al tratarse de un estudio retrospectivo, éste se basó en el análisis de registros clínicos y archivos digitales en formato DICOM y que, en ninguna de sus fases, se utilizaron elementos químicos, físicos, biológicos o radioactivos, que pudieran contaminar el medio ambiente a causa del mismo.

2. METODOLOGÍA

2.1. HIPÓTESIS

La cuantificación de las variaciones en las concentraciones normalizadas de los metabolitos cerebrales y de sus razones principales, medidos por ERM-¹H multivoxel *in vivo* con equipos de 1,5T, es un método con alto grado de precisión para la determinación del grado histológico de los tumores primarios del sistema nervioso central.

2.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación pretende establecer una relación entre unos datos cuantitativos independientes: medición *in vivo* de la concentración normalizada de algunos de los metabolitos que componen el parénquima cerebral, por medio de ERM-¹H en equipos de 1,5T, y un diagnóstico definitivo; el grado histológico del tumor. Por lo tanto, éste es un estudio de tipo transversal que evalúa la precisión de una prueba.

2.3. PACIENTES

Se evaluaron, de forma retrospectiva, 60 ERM-¹H de cerebro correspondientes a 60 pacientes (24 mujeres y 36 hombres, con un rango de edad entre 3-83 años y un promedio de 35 años) realizadas en el período comprendido entre enero de 2015 y junio de 2018. De los 60 pacientes que ingresaron al estudio, 27 pacientes (45%) cumplieron criterios para ser *casos* y 33 pacientes (55%) para ser *controles*. De los 27 pacientes del grupo *casos* se incluyeron en el análisis 27 espectros, uno por cada paciente, obtenidos de voxels ubicados en el área de interés diagnóstico del tumor, es decir, en el área de realce tumoral o en el área hiperintensa de la lesión en la secuencia FLAIR para aquellos casos en los que la lesión no presentó realce, según protocolo propuesto por la *MR Spectroscopy Consensus Group* (2). De los 33 pacientes que conformaron el grupo *control* se incluyeron 150 espectros para el análisis, los cuales fueron obtenidos de voxels ubicados en áreas libres de alteración en la intensidad de señal en todas las secuencias de RM y contralaterales a la lesión tumoral. Un paciente sólo podía aportar un espectro del tipo caso, sin embargo, un mismo paciente podía aportar uno o múltiples espectros de tipo control.

Los 27 espectros del grupo de casos se sub-clasificaron con base en el grado histológico, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (4), quedando distribuidos de la siguiente manera: 13 espectros de tumores de bajo grado (I/II), 5 espectros de tumores grado III y 9 espectros de tumores grado IV.

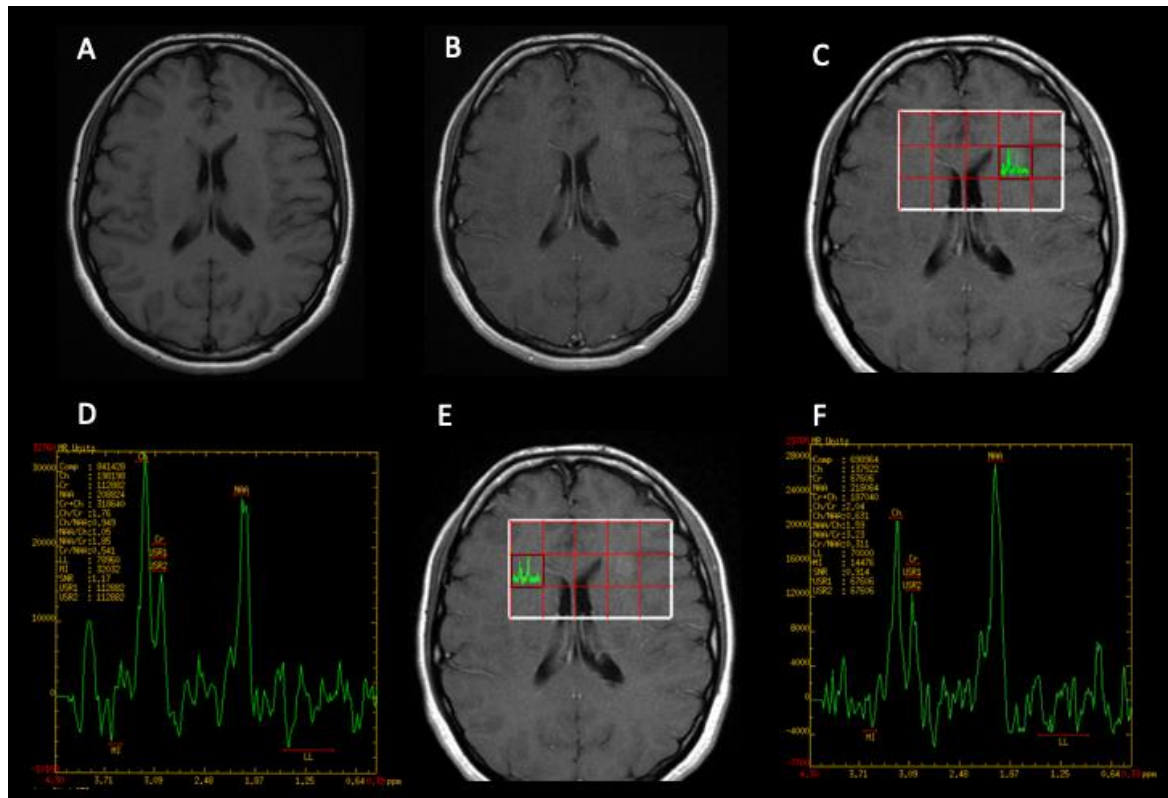
Todos los pacientes con tumores grado III y IV tuvieron confirmación histológica, sin embargo, sólo 8 pacientes (61%) del grupo de bajo grado (I/II) tenían diagnóstico histopatológico. En los demás casos se estimó su grado histológico con base en las características imagenológicas, el criterio de los médicos tratantes y la evolución clínica del paciente durante el tiempo de seguimiento. Todos los tumores analizados fueron primarios del SNC, de los cuales 23 casos eran de estirpe glial. En ninguno de los tumores que tuvieron análisis histopatológico se realizó estudio genético o molecular, por lo cual no se pudo determinar mutaciones importantes para la clasificación de los mismos, tales como la mutación *IDH* o la *codelección 1p/19q*, por lo cual todos los tumores gliales del presente estudio entraron en la categoría de *no especificados de otra manera* (NOS = *not otherwise specified*) (7).

Los 150 espectros *control* se clasificaron según la región anatómica en la que se ubicó el voxel. El 73% de los espectros ($n=109$) del grupo *control* provenían de la región cortico-subcortical. Las demás áreas anatómicas no tenían una cantidad suficientes de espectros que permitieran realizar un análisis estadísticamente significativo, por lo cual, los datos analizados de los espectros *control*, provienen exclusivamente de la región cortico-subcortical. En la *figura 1* se muestra un ejemplo de la ubicación del voxel en el área de interés diagnóstico en una lesión que presenta realce tras la administración del medio de contraste y la ubicación de un voxel *control* en un área libre de alteración de la intensidad de señal, aparentemente sana y en el lado contralateral de la lesión en el mismo paciente.

A su vez, los 109 espectros *control* de la región cortico-subcortical se subclasificaron con base en las exposiciones registradas en los antecedentes patológicos y farmacológicos de los pacientes de los cuales provenían; a saber, antecedente de tratamiento con quimioterapia sistémica y/o radioterapia a nivel del SNC (QTx/RTx; $n=46$), antecedente de consumo prolongado de anticonvulsivantes previos al debut de los síntomas relacionados con el tumor del SNC objeto del estudio (CPA; $n=23$), antecedente de enfermedad desmielinizante (EDM; $n=2$), o de retraso en el desarrollo psicomotor (RDPSM; $n=1$). Se encontraron espectros de pacientes que habían recibido combinaciones de estas exposiciones; a saber, pacientes con antecedentes de RDPSM y de CPA ($n=7$), pacientes con antecedentes de tratamiento con QTx/RTx y de CPA ($n=2$). Todos estos espectros se denominaron en conjunto **espectroscopias con exposiciones previas**. Un total de 28 espectros del grupo *control* pertenecían a pacientes que no registraban en sus antecedentes ninguna de estas exposiciones y se denominaron **espectroscopias sin exposiciones previas**.

Esta investigación fue aprobada por el comité de bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira por medio del acta CBE-SYR-162016 y por el comité de ética de la I.P.S CEDICAF de la ciudad de Pereira, Colombia.

Figura 1. Obtención del espectro tipo *caso* y del tipo *control* en una paciente de 39 años de edad con diagnóstico de astrocitoma de bajo grado. Se observa una lesión sólida isointensa en T1 (A) que realza de forma tenue y heterogénea tras la administración de medio de contraste de (B), ubicada a nivel de la región anterior de la ínsula izquierda en la transición cortico-subcortical. El área de realce es la seleccionada para la ubicación del voxel (C) y obtención del espectro tipo caso (D). En el mismo corte, en el lado contralateral de la lesión y en un área libre de alteración de la intensidad de señal en todas las secuencias, se ubica el voxel (E) para obtener el espectro *control* (F).



2.4. UNIDAD DE ANÁLISIS; EL ESPECTRO

Todas las ERM-¹H fueron del tipo multivoxel, realizadas con un equipo de campo magnético de 1,5T (*General Electric Brivo MR355*) y procesadas con el protocolo de análisis *PROBE – 2D CSI*. El tiempo de eco (TE) utilizado fue diverso en todos los estudios, con un rango entre 7-139 *mseg* y una media de 89 *mseg*. Los TE menores a 35 *mseg*, se denominaron TE cortos ($n=68$), los mayores de 100 *mseg* se denominaron TE largos ($n=109$). Todos los voxels tuvieron un volumen de 225 mm³. Para la escogencia de los espectros del grupo casos, se tuvo en cuenta que los voxels incluyeran solamente tejido tumoral, con el ánimo de procurar el mínimo

de contaminación con tejido periférico no tumoral. Para el caso de los espectros del grupo control se escogieron espectros de voxels ubicados en áreas libres de alteración de la intensidad de señal en todas las secuencias y del lado contralateral de la lesión tumoral.

Las resonancias de interés cuantificadas en cada voxel (metabolitos), tanto del grupo de *casos*, como en los *controles*, incluyeron el *N-acetil-aspartato* y otros compuestos *N-acetilados* (NAA) a 2,02 ppm, *creatina* y *fosfocreatina* (Cr) a 3,03 ppm, *colina* y otros compuestos que contienen *trimetil-amina* (Cho) a 3,20 ppm, la agrupación de *lípidos* y *lactato* (LL) en el rango de 0,9-1,35 ppm y el *mioinositol* que resuena a 3.55 ppm. Cada una de estas resonancias fueron consideradas de forma independiente en el análisis estadístico. Las concentraciones absolutas de cada metabolito fueron normalizadas utilizando la razón entre la resonancia en cuestión y las tres principales resonancias de la espectroscopia, según el método modificado por Majós *et al* (27) y propuesto inicialmente por Tate *et al* (28), logrando de esta manera compensar las diferencias de intensidad entre los diferentes espectros, las cuales no necesariamente reflejaban diferencias absolutas en la concentración de los metabolitos en cuestión. Por medio de la siguiente ecuación, se normalizaron las áreas de resonancias de interés, donde $[M]_n$ representa la concentración normalizada del metabolito de interés y $[M]$ su concentración absoluta:

$$[M]_n = \left\{ \frac{100 \times [M]}{\sqrt{(Cho)^2 + (Cr)^2 + (NAA)^2}} \right\}$$

Para la normalización de las áreas de resonancia de los lípidos y del lactato (LL), se incluyó el cuadrado del valor absoluto de LL en el denominador, quedando la ecuación así:

$$[M]_n = \left\{ \frac{100 \times [M]}{\sqrt{(Cho)^2 + (Cr)^2 + (NAA)^2 + (LL)^2}} \right\}$$

Se evaluaron las diferencias en las concentraciones normalizadas de dichos metabolitos entre los diferentes sub-grupos del grupo *control*, con el fin de determinar el efecto de las *exposiciones previas* en la concentración de los mismos. También se realizaron comparaciones cuantitativas entre los datos de los espectros *control* y los obtenidos de los espectros denominados como *casos*, con el ánimo de determinar la precisión de cada metabolito en la determinación del grado histológico de los tumores cerebrales primarios.

2.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para los pacientes del grupo casos se tuvo en cuenta el siguiente criterio:

- Paciente con diagnóstico de tumor primario del sistema nervioso central a quien se le realizó ERM-¹H de cerebro y en quien se logró determinar el grado histológico de la lesión, ya sea, por medio de análisis histopatológico, o por criterio clínico e imagenológico (en los pacientes a los que no se les realizaron procedimientos diagnósticos invasivos).

Para los pacientes del grupo control el criterio de selección fue:

- Paciente a quien se le realizó ERM-¹H de cerebro y en quien se encontraron espectros provenientes de voxels ubicados en áreas aparentemente sanas, libres de alteraciones de la intensidad de señal en todas las secuencias y contralaterales a la lesión focal objeto del estudio.

2.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos del presente estudio los pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, tenían:

- Curvas espectrales con distorsiones importante por artefacto de movimiento, que impedían realizar un análisis preciso de la concentración de los metabolitos objeto del estudio.
- Del grupo casos se excluyeron los pacientes cuyos diagnósticos etiológicos correspondían a astrocitomas pilocíticos, de los cuales se ha reportado un comportamiento paradójico en la ERM-¹H (6).

2.7. VARIABLES

Las variables que fueron objeto de medición en esta investigación, se clasificaron en las siguientes categorías:

Datos de filiación del paciente:

- Tipo y número de documento de identificación
- Nombres y apellidos
- Género y edad
- Fecha de contacto/defunción
- Días vivo

Antecedentes del paciente:

- Radioterapia del SNC o quimioterapia sistémica.

- Consumo prolongado de anticonvulsivantes.
- Retraso en el desarrollo psicomotor
- Enfermedad desmielinizante
- Neurocirugía

Datos del tumor:

- Número de lesiones, ubicación de la lesión y volumen de la lesión.
- Efecto de masa y/o herniación cerebral.
- Intensidad de señal de la lesión en T1, T2, FLAIR
- Estado de la difusión (intensidad en DWI y ADC)
- Contenidos especiales (focos hipo-intensos de SWI/T2 eco gradiente)
- Realce de la lesión tras la administración de medio de contraste.

Datos de la espectroscopia:

- Fecha de realización
- Lugar de ubicación del ROI, tiempo de eco y volumen del voxel
- Área bajo la curva de las resonancias de:
 - Creatina a 3,03 ppm (Cr).
 - Colina a 3,20 ppm (Cho).
 - N-acetil aspartato a 2,02 ppm (NAA).
 - Mioinositol a 3,55 ppm (ml).
 - Lípidos-Lactato en rango entre 0,9-1,35 ppm (LL).
- Razones:
 - Colina/creatina (Cho/Cr).
 - Colina/N-acetil aspartato (Cho/NAA).
 - Creatina/ N-acetil aspartato (Cr/NAA).
 - Lípidos-lactato/creatina (LL/Cr).
 - Mioinositol/creatina (ml/Cr).
 - Mioinositol/N-acetil aspartato (ml/NAA).
- Datos en relación al diagnóstico definitivo:
 - Biopsia
 - Diagnóstico histológico
 - Grado tumoral

2.8. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos del estudio se obtuvieron previa autorización por escrito por parte de los comités de bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira y de la I.P.S. CEDICAF de la ciudad de Pereira. Una vez obtenidas las mencionadas autorizaciones, se solicitó al departamento de sistemas de la I.P.S filtrar las RM de cerebro con secuencia de espectroscopia realizadas entre enero de 2015 y junio de 2018. Posteriormente, se evaluó cada caso en relación al cumplimiento o no de los criterios de selección. Una vez filtrado el listado de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se procedió a recolectar la información de los voxels de interés. De cada espectro se tomó el valor del área de bajo la curva (concentración) de las

resonancias de creatina, colina, N-acetil aspartato, mioinositol y de lactato-lípidos; como también los valores de las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr*, *ml/Cr* y *ml/NAA*. La captura de los datos se realizó a través de un instrumento previamente creado en la herramienta ofimática para el diseño de hojas de cálculo Excel de la suite Office 2017. En dicho instrumento se almacenaron todos los datos obtenidos para cada una de las variables. Posteriormente, se exportó la información al software Stata/IC 14.0, para el respectivo análisis estadístico.

2.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

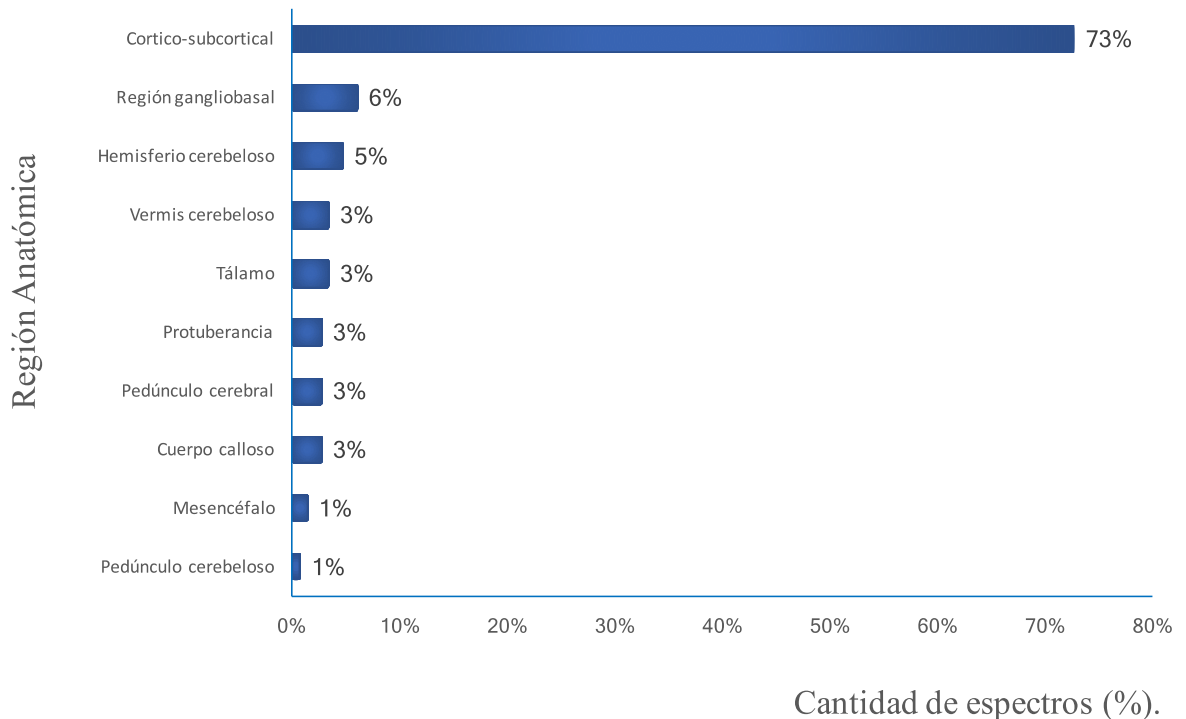
Éste es un estudio que evaluó la ERM-¹H como prueba diagnóstica, cuya unidad de análisis fue el espectro. En el análisis, se determinó el tipo de distribución estadística de la concentración normalizada de cada metabolito y de cada razón por medio de la prueba *Shapiro-Francia*. En los datos que presentaron distribución normal, se calculó el valor de la *media*, el *error estándar de la media* y el *intervalo de confianza* (IC95%). En aquellos datos que no cumplían criterios de normalidad, se estimó el *percentil 50* (P50) y su respectivo *intervalo de confianza*. Para cada uno de los metabolitos y de las razones se realizaron regresiones lineales con respecto a la edad, obteniendo el valor del *coeficiente beta* (*Coef. β*) en cada caso. Las diferencias significativas entre los diferentes subgrupos fueron evaluadas por medio del test no paramétrico de *Kruskal-Wallis*. Las diferencias con un valor de $p < 0,05$ fueron consideradas como estadísticamente significativas. Se construyeron tablas y curvas *ROC* (Característica Operativa del Receptor), tanto para las concentraciones de los metabolitos normalizados, como para las razones, estableciéndose puntos de corte, sensibilidad, especificidad y porcentaje de correctamente clasificados, tomando como variable de referencia el grado histológico. Finalmente se llevaron a cabo evaluaciones de supervivencia con base en el estimador no paramétrico de *Kaplan-Meier*. Todos los análisis fueron realizados por medio del programa Stata/IC 14.0 para Mac revisión 02 abril 2015.

3. RESULTADOS

3.1. ESPECTROS CONTROL SIN EXPOSICIONES PREVIAS

Los 150 espectros de control se clasificaron según la región anatómica en la que se ubicó el voxel. Como se observa en el *gráfico 1*, el 73% de los espectros ($n=109$) del grupo *control* fueron obtenidos de la región cortico-subcortical. Las demás áreas anatómicas no contaron con una cantidad suficientes de espectros que permitieran hacer un análisis estadísticamente significativo, por lo cual, los datos que a continuación se exponen, provienen de los espectros *control* de la región cortico-subcortical.

Gráfico 1. Distribución del total de espectros control según su distribución anatómica.

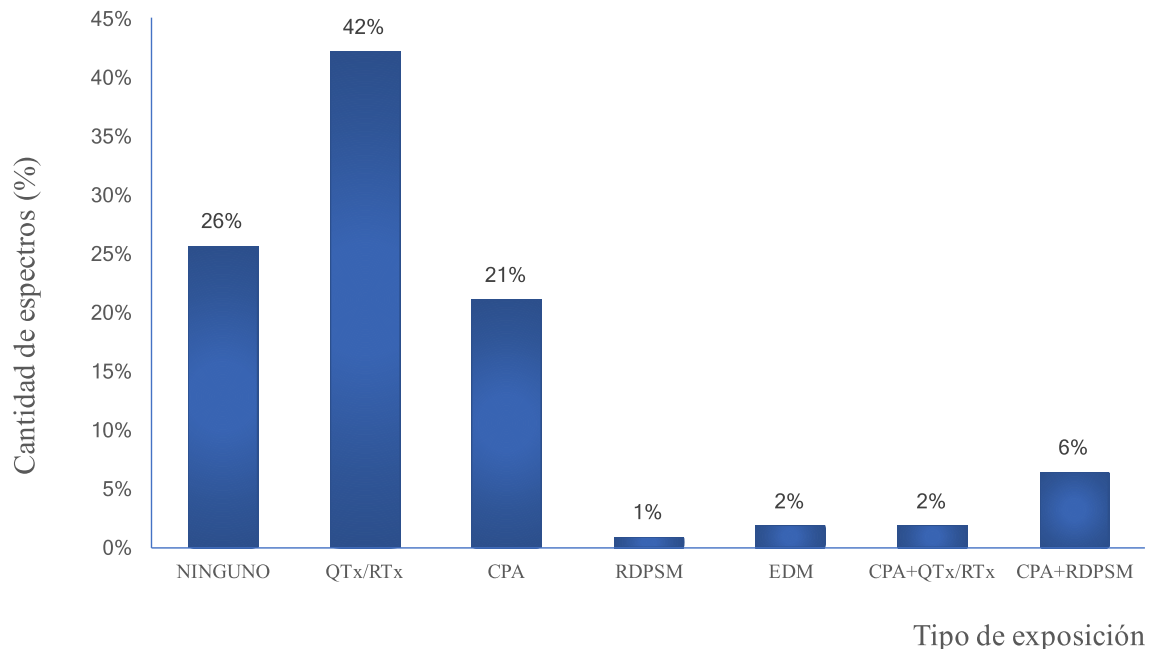


De los 109 espectros de la región cortico-subcortical del grupo control 48 pertenecían a mujeres (44%) y 61 a hombres (56%). A su vez, éstos 109 espectros control se clasificaron con base en las exposiciones registradas en los antecedentes patológicos y farmacológicos de los pacientes de los cuales fueron obtenidos, a saber, antecedente de haber recibido tratamiento con quimioterapia sistémica (QTx) y/o radioterapia a nivel del sistema nervioso central (RTx), antecedente de consumo prolongado de anticonvulsivantes (CPA) antes del debut de los síntomas del tumor

del sistema nervioso central objeto del estudio, antecedente de enfermedad desmielinizante (EDM), o de retraso del desarrollo psicomotor (RDPSM). Todos estos antecedentes se denominaron en la presente investigación como **exposiciones previas**.

Con base en las mencionadas *exposiciones previas*, se encontró que de los 109 espectros control de la región cortico-subcortical analizados, 46 de ellos pertenecían a pacientes que habían sido expuestos a QTx/RTx (42%), 23 provenían de pacientes con antecedente de CPA (21%), 2 de pacientes con antecedente de EDM (2%), 1 espectro de paciente con antecedente de RDPSM (1%) y 28 espectros pertenecían a pacientes sin ninguna de estas exposiciones (26%). También se encontraron espectros de pacientes que habían recibido combinaciones de estas exposiciones, a saber, 7 espectros de pacientes con antecedente de RDPSM y de CPA (6%), y 2 espectros pertenecía a pacientes con antecedente de QTx/RTx y de CCA (2%). Los 28 espectros que pertenecían a pacientes que no registraban en sus antecedentes ninguna de estas exposiciones se denominaron **espectroscopias sin exposiciones previas**. Esta clasificación de los espectros control de la región cortico-subcortical se representa en el *gráfico 2*.

Gráfico 2. Distribución de los espectros control según antecedentes de exposiciones previas.



3.2. RANGOS DE NORMALIDAD

Al subgrupo de espectros control de la región cortico-subcortical sin exposiciones previas ($n=28$) se les realizó la prueba estadística *Shapiro-Francia*, con el ánimo de conocer el tipo de distribución de los valores de los metabolitos y de las razones objeto del estudio. Se encontró que las concentraciones normalizadas de Cho, Cr, NAA y ml presentaban una distribución normal, mientras que LL no cumplía criterios de normalidad. Por otra parte, las razones *NAA/Cr* y *ml/Cr* tuvieron una distribución normal, mientras que las demás no. A las variables que presentaron distribución normal, se les calculó el valor de la *media*, el *error estándar de la media* y el intervalo de confianza (IC95%). A las razones que no presentaron distribución normal, se les calculó la *mediana* (P50), la *desviación estándar* y su respectivo *intervalo de confianza* (IC95%). De esta manera, se calcularon rangos de normalidad para la concentración normalizada de los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml, y para las razones *Cho/Cr*, *Cho/NAA*, *Cr/NAA*, *LL/Cr*, *ml/Cr* y *ml/NAA*, tal como se describe en la *tabla 4*.

Tabla 4. Rangos de normalidad de las concentraciones de los metabolitos y de las razones evaluadas en espectros control de la región cortico-subcortical en pacientes sin exposiciones previas.

Metabolito	Media	+/-	IC 95%	
[Cho]	42,84	1,66	39,44	46,23
[Cr]	42,31	1,22	39,81	44,82
[NAA]	78,93	1,04	76,79	81,08
[LL]	28,78	3,16	22,23	34,86
[mI]	10,88	0,80	9,22	12,53
Razón	Media	+/-	IC 95%	
<i>Cho/Cr</i>	1,01	0,05	0,87	1,06
<i>Cho/NAA</i>	0,53	0,04	0,45	0,61
<i>Cr/NAA</i>	0,54	0,02	0,50	0,58
<i>LL/Cr</i>	0,75	0,09	0,53	0,88
<i>ml/Cr</i>	0,23	0,02	0,20	0,28
<i>ml/NAA</i>	0,14	0,01	0,11	0,16

+/- = *desviación estándar*.

Por medio del test de *Kruskal-Wallis* se compararon los valores de las concentraciones normalizadas de los metabolitos, y de las razones evaluadas, según género (masculino-femenino) y el tiempo de eco (corto-largo). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

3.3. REGRESIONES LINEALES

A su vez, se realizaron regresiones lineales entre las concentraciones normalizadas de los metabolitos y las razones evaluadas, con respecto a la edad de los pacientes. Se observó que, para el caso de los metabolitos, todos ellos, excepto *creatina*, varían de forma significativa a través del tiempo ($p < 0,05$). Se encontró que la [Cho]_n, [LL]_n y [ml]_n aumentan de forma lineal con la edad, mientras que [NAA]_n disminuye. El grado de variación en la concentración de cada metabolito, por cada año de vida, está indicado por el valor del coeficiente beta (*Coef. β*). La [Cr]_n no presentó variación estadísticamente significativa en relación a la edad ($p = 0,39$). Para el caso de las razones evaluadas, todas ellas presentaron un aumento significativo y de forma lineal con el aumento de la edad. Teniendo en cuenta el comportamiento lineal de la concentración de los metabolitos y del valor de las razones evaluadas con respecto a la edad, se calculó el valor del *coeficiente de determinación* (R^2) y el *coeficiente de correlación de Pearson* (R) para cada caso. El R^2 permitió estimar qué porcentaje de los cambios observados estaban “determinados” por la edad y no por otros factores. El R permitió estimar el grado de confianza que nos daba éste modelo para calcular otros valores no conocidos, es decir, el grado de confianza de esta correlación para calcular el valor de la concentración de los metabolitos y el valor de las razones en sujetos de otras edades. El metabolito que presentó un R^2 más cercano a 1 fue la [NAA]_n, con un valor de $R^2 = 0,66$ y con un $R = 0,81$. La razón con el R^2 más cercano a 1 fue *ml/NAA*, con un valor de $R^2 = 0,65$ y un $R = 0,81$. Los valores del *Coef. β*, R^2 y R para los metabolitos y razones evaluadas se presentan en la *tabla 5*. En las *gráficas 3 y 4* se representan las regresiones lineales, en forma de diagramas de dispersión, con sus respectivos valores de R^2 .

Las variaciones en la concentración de los metabolitos a través del tiempo, mejor explicada por el modelo de regresión lineal con respecto a la edad, fueron la [NAA]_n, [ml]_n y la [Cho]_n, con coeficientes de correlación de Pearson (R) del 81%, 77% y 70% respectivamente. El valor negativo del *Coef. β* en el caso de la [NAA]_n indica que su valor disminuye a medida que avanza la edad del paciente. Para el caso de las razones evaluadas, *ml/NAA*, *Cho/NAA* y *ml/Cr* fueron las mejor explicadas por el modelo de regresión lineal, ya que tuvieron *coeficientes de correlación de Pearson* del 81%, 75% y 71% respectivamente.

Tabla 5. Regresiones lineales entre la edad y las concentraciones normalizadas de los metabolitos y sus razones, en los espectros control en la región cortico-subcortical de pacientes sin exposiciones previas.

Metabolito	Coef. β	p	R^2	R
[Cho]	0,2600	0,01	0,49	0,70
[Cr]	0,0487	0,39	0,08	0,28
[NAA]	-0,1839	0,01	0,66	0,81
[LL]	0,2651	0,01	0,32	0,57
[mI]	0,1407	0,01	0,59	0,77
Razón	Coef. β	p	R^2	R
Cho/Cr	0,0059	0,02	0,17	0,41
Cho/NAA	0,0047	0,00	0,57	0,75
Cr/NAA	0,0019	0,03	0,27	0,52
LL/Cr	0,0073	0,01	0,30	0,55
mI/Cr	0,0033	0,01	0,51	0,71
mI/NAA	0,0022	0,01	0,65	0,81

Coef. β =coeficiente beta, p =valor de p para la regresión lineal, R^2 =coeficiente de determinación, R =coeficiente de correlación de Pearson.

Gráfico 3. Diagrama de dispersión que relaciona la concentración normalizada promedio de los metabolitos Cho, Cr, NAA, LL y mI, con la edad. Datos obtenidos de voxels de la región cortico-subcortical de pacientes sin antecedentes de exposiciones previas.

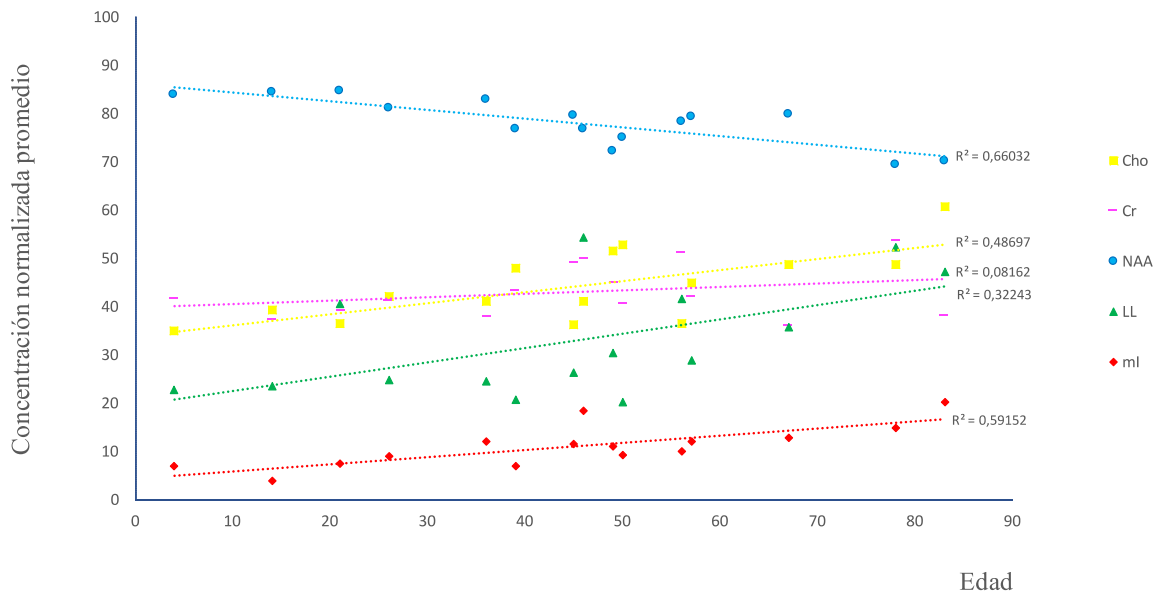
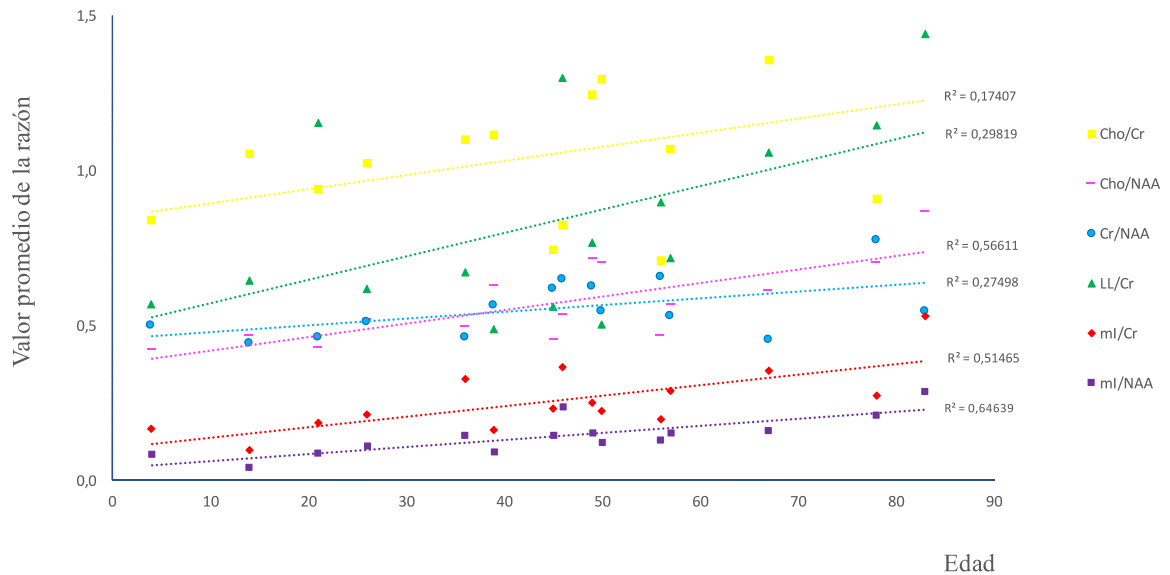


Gráfico 4. Diagrama de dispersión que relaciona el valor de las razones Cho/Cr, Cho/NAA, Cr/NAA, LL/Cr, ml/Cr y ml/NAA, con la edad. Datos obtenidos de voxels de la región cortico-subcortical de pacientes sin antecedentes de exposiciones previas.



3.4. ESPECTROS CONTROL CON EXPOSICIONES PREVIAS

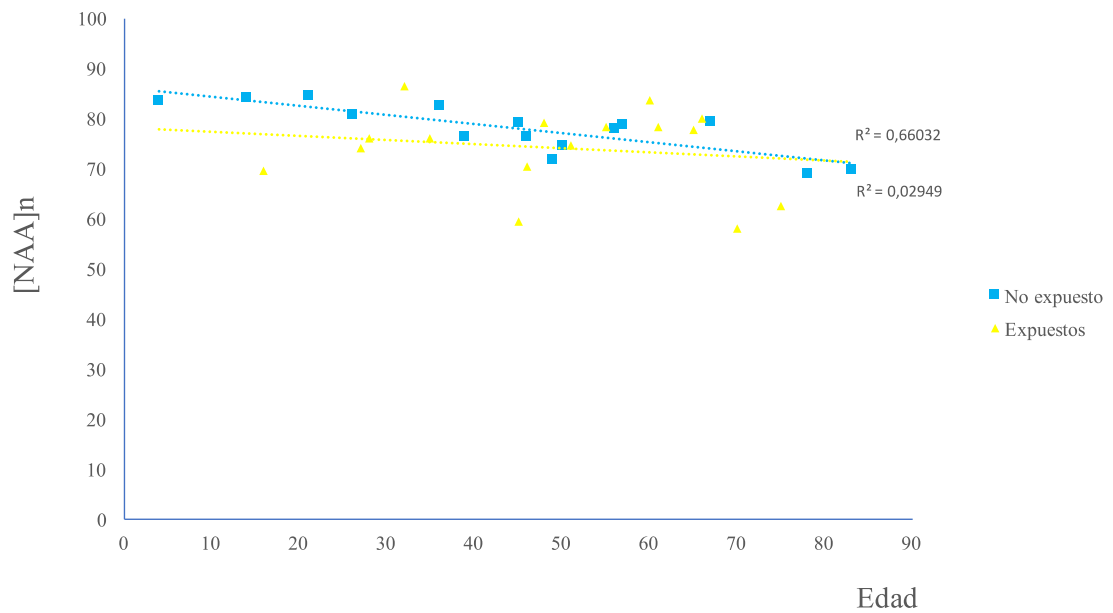
Uno de los resultados más destacados en el análisis de los espectros del grupo *control* con antecedentes de exposición a QTx/RTx o a CPA, fue que, al realizar las respectivas regresiones lineales en ambos subgrupos, encontramos que el valor del *coeficiente beta* no era significativo, ni en las concentraciones de los metabolitos, como tampoco en el valor de las razones. Es decir, en los subgrupos expuestos a QTx/RTx y a CPA, no se dan los cambios en las concentraciones de los metabolitos cuantificados respecto a la edad, tal como se observó en el grupo *control* sin antecedente de exposiciones previas. En la *tabla 6* se presentan los valores de las regresiones lineales en los subgrupos expuestos a QTx/RTx y a CPA. En el *gráfico 5* se representa, a manera de ejemplo, el diagrama de dispersión de las concentraciones promedio de [NAA]n del subgrupo *control* sin exposiciones previas y del subgrupo *control* con antecedente de exposición previa a QTx/RTx.

Tabla 6. Regresiones lineales para las concentraciones de los metabolitos y las razones evaluadas, en relación a la edad, de los espectros control en la región cortico-subcortical en pacientes con exposición previa a QTx/RTx.

Metabolito	Expuestos a QTx/RTx		Expuestos a CPA	
	<i>Coef. β</i>	<i>p</i>	<i>Coef. β</i>	<i>p</i>
[Cho]	0,0234	0,805	-0,043	0,647
[Cr]	-0,0209	0,753	-0,044	0,566
[NAA]	-0,0161	0,809	0,066	0,387
[LL]	0,0865	0,386	0,106	0,496
[mI]	-0,0506	0,503	0,019	0,637
Razón	<i>Coef. β</i>	<i>p</i>	<i>Coef. β</i>	<i>p</i>
<i>Cho/Cr</i>	0,0016	0,542	0,001	0,97
<i>Cho/NAA</i>	0,0006	0,698	-0,001	0,461
<i>Cr/NAA</i>	0,0001	0,941	-0,001	0,424
<i>LL/Cr</i>	0,0028	0,259	0,003	0,265
<i>mI/Cr</i>	-0,0007	0,550	0,001	0,439
<i>mI/NAA</i>	-0,0006	0,635	0,001	0,691

Coef. β =coeficiente beta, *p*=valor de *p* para la regresión lineal.

Gráfico 5. Diagrama de dispersión que [NAA]n, con la edad. Datos obtenidos de voxels de la región cortico-subcortical de pacientes con y sin antecedentes de exposición previa a QTx/RTx.



También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la [Cr]n y en el valor de la razón *Cr/NAA*, entre los espectros de pacientes con antecedente de exposición a *quimioterapia/radioterapia* (QTx/RTx) y los que no tenían antecedentes de *exposiciones previas*. En nuestra investigación no se analizó la dosis o el tiempo de radiación, como tampoco el tipo de QTx/RTx recibida por el paciente. Los valores promedio de la [Cr]n y de la razón *Cr/NAA*, del subgrupo control expuesto a QTx/RTx, se presentan en la *tabla 8*.

Tabla 7. Comparación entre los rangos de normalidad de la [Cr]n y de la razón *Cr/NAA* en los subgrupos control, con y sin exposición previa a QTx/RTx.

Variable	Sin exposición				Expuestos				p
	Media	+/-	IC 95%		Media	+/-	IC 95%		
<i>Cr/NAA</i>	0,54	0,02	0,50	0,58	0,58	0,03	0,56	0,64	0,02
[Cr]	42,31	1,22	39,81	44,82	43,69	1,15	41,40	45,98	0,02

+/- = desviación estándar.

En la comparación entre los subgrupos control *sin exposiciones previas* con el expuesto a consumo prolongado de anticonvulsivantes (CPA) se encontraron diferencias significativas en la [Cho]n y en el valor de la razón *Cho/NAA*. Por otra parte, en este mismo subgrupo, también se observaron diferencias significativas en la concentración de la [Cr]n y en la razón *Cr/NAA*, entre hombres y mujeres. Estas diferencias se presentan en las *tablas 9 y 10*.

Tabla 8. Comparación entre los rangos de normalidad de [Cho]n y de la razón *Cho/NAA* en los subgrupos control, con y sin exposición previa a CPA.

Variable	Sin exposición				Expuestos				p
	Media	+/-	IC 95%		Media	+/-	IC 95%		
<i>Cho/NAA</i>	0,53	0,04	0,45	0,61	0,59	0,03	0,53	0,64	0,02
[Cho]	42,84	1,66	39,44	46,23	47,38	1,51	44,25	50,51	0,03

+/- = desviación estándar.

Tabla 9. Comparación entre los rangos de normalidad de [Cr]n y de la razón Cr/NAA según género en el subgrupo control con exposición previa a CPA.

Variable	Femenino			Masculino			p
	Media	+/-	IC 95%	Media	+/-	IC 95%	
Cr/NAA	0,63	0,04	0,55 0,71	0,53	0,03	0,48 0,59	0,04
[Cr]	45,21	2,40	39,80 49,40	39,27	2,32	37,80 47,07	0,05

+/- = desviación estándar.

3.5. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ERM-¹H EN LA DETERMINACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO

Con base en el grado histológico, los 27 casos se clasificaron así: 13 (48%) como de bajo grado (I-II), 5 (19%) como grado III y 9 (33%) como IV. En la *tabla 11* se detallan las concentraciones promedio de los metabolitos normalizados y de las razones evaluadas para cada grado histológico, con sus respectivas desviaciones estándar y en comparación con los datos obtenidos de los espectros control sin exposiciones previas.

En relación a la concentración de los metabolitos, se observó un incremento directamente proporcional al grado tumoral en las concentraciones normalizadas de Cho, LL y ml. Por el contrario, las concentraciones normalizadas de Cr y NAA disminuyeron de forma inversamente proporcional al grado histológico. Para el caso de las razones, todas ellas incrementaron su valor de forma directamente proporcional a medida que aumentó el grado de agresividad del tumor.

Teniendo en cuenta que, entre los pacientes del subgrupo casos (n=27), 17 de ellos recibieron previamente tratamiento con radioterapia (62%), se decidió realizar un análisis independiente de la concentración del mioinositol en este subgrupo de pacientes, ya que está descrito que este tipo de terapia induce una reacción glial que, en la ERM-¹H, se puede observar como un aumento de la [ml]n. En la *tabla 12* se presentan la [ml]n en los espectros de pacientes con y sin antecedente de exposición previa a radioterapia del SNC, según el grado histológico.

Tabla 10. Comparación de la concentración normalizada promedio de los metabolitos y del valor de las razones en los espectros control y en los tumores según grado histológico.

Metabolito	Control	Grados I-II	Grado III	Grado IV
[Cho]	43 ± 1,7	67 ± 2,5	80 ± 3,8	88 ± 1,9
[Cr]	42 ± 1,2	43 ± 2,2	31 ± 4,4	28 ± 2,3
[NAA]	79 ± 1,1	57 ± 3,6	47 ± 5,8	37 ± 3,3
[LL]	29 ± 3,2	40 ± 3,9	47 ± 5,6	57 ± 5,7
[mI]	11 ± 0,8	18 ± 2,7	24 ± 6,1	23 ± 4,2
Razón	Control	Grados I-II	Grado III	Grado IV
<i>Cho/Cr</i>	1,01 ± 0,05	1,6 ± 0,1	2,9 ± 0,5	3,4 ± 0,4
<i>Cho/NAA</i>	0,53 ± 0,04	1,3 ± 0,1	1,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3
<i>Cr/NAA</i>	0,54 ± 0,02	0,82 ± 0,1	0,72 ± 0,1	0,8 ± 0,1
<i>LL/Cr</i>	0,75 ± 0,09	1,1 ± 0,1	2,1 ± 0,5	2,9 ± 0,6
<i>mI/Cr</i>	0,23 ± 0,02	0,4 ± 0,6	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2
<i>mI/NAA</i>	0,14 ± 0,01	0,33 ± 0,1	0,61 ± 0,2	0,69 ± 0,1

Los datos corresponden al valor de la media ± desviación estándar.

Tabla 11. Comparación de la [mI]n en los pacientes sin y con antecedente de exposición previa a radioterapia del SNC, según grado histológico.

Grado	Sin exposición a RTx		Expuestos a RTx	
	Pacientes	[mI]n	Pacientes	[mI]n
Controles	85	11,5	46	12,4
Bajo grado (I - II)	7	17,6	6	18,6
Grado III	2	41,8	4	15,7
Grado IV	1	15,8	7	25,1

Adicionalmente, se identificaron los puntos de corte, tanto para la concentración de los metabolitos como para las razones evaluadas, en cada grado histológico por medio de análisis ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor), ubicando el punto de corte con mayor especificidad (*E*) y mayor porcentaje de pacientes correctamente clasificadas (%CC); buscando mantener una sensibilidad (*S*) aceptable. Teniendo en cuenta la importancia de la precisión diagnóstica en la determinación del grado histológico, se priorizó el %CC y la *E* sobre la *S*, en la selección del punto de corte de cada variable. En la *tabla 13* y *14* se presentan los puntos de corte escogidos para la concentración normalizada de cada metabolito y el valor de cada razón evaluada respectivamente.

Teniendo en cuenta el comportamiento inversamente proporcional de la [Cr]n y de la [NAA]n en relación al grado histológico, se utilizaron los valores inversos de dichos metabolitos para facilitar la construcción de las curvas *ROC*, a saber [1/Cr]n y [1/NAA]n respectivamente. Como se observa en la *tabla 12*, las variaciones en la [Cho]n, es la variable con mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico del grado histológico, con un porcentaje promedio de casos correctamente clasificados que alcanza un 94%. En segundo lugar, se encuentra la [1/NAA]n con un %CC del 93%. El metabolito de menor rendimiento diagnóstico fue la [LL]n, con un %CC del 78%. Para el caso de los valores de las razones evaluadas, la de mayor precisión diagnóstica fue la razón *Cho/NAA* con un %CC del 93%, seguido por *Cho/Cr* con un 90%. La de menor rendimiento diagnóstico fue la razón *Cr/NAA*, con un %CC del 77%.

Tabla 12. Puntos de corte en la concentración normalizada de los metabolitos evaluados para la determinación del grado histológico tumoral.

Metabolito	Grado	Área ROC	Punto de corte (\geq)	<i>S</i>	<i>E</i>	%CC
[Cho]	I-II	0,87	67	61	91	89
	III	0,95	74	83	92	92
	IV	0,99	78	100	98	98
	Bajo	0,87	67	61	91	89
	Alto	0,99	77	86	99	98
[1/NAA]	I-II	0,84	17	61	91	89
	III	0,93	20	67	94	93
	IV	0,98	23	75	97	96
	Bajo	0,84	17	61	91	89
	Alto	0,98	19	86	97	96
[1/Cr]	I-II	0,52	26	38	70	68
	III	0,80	30	50	92	90
	IV	0,95	34	62	97	95
	Bajo	0,52	26	38	71	68
	Alto	0,90	30	71	94	92
[LL]	I-II	0,65	37	46	68	66
	III	0,79	52	50	92	90
	IV	0,92	56	50	97	94
	Bajo	0,65	37	46	68	66
	Alto	0,88	51	57	94	90
[mI]	I-II	0,66	17	46	85	82
	III	0,76	22	50	92	90
	IV	0,82	24	50	94	92
	Bajo	0,66	17	46	84	82
	Alto	0,81	22	57	94	91

S=sensibilidad, *E*=especificidad, %CC=porcentaje de pacientes correctamente clasificados.

Tabla 13. Puntos de corte en el valor de las razones evaluadas para la determinación del grado histológico tumoral.

Razón	Grado	Área ROC	Punto de corte (\geq)	S	E	%CC
Cho/Cr	(I-II)	0,80	1,7	46	86	83
	III	0,95	1,9	83	92	91
	IV	0,99	2,2	100	97	97
	Bajo	0,80	1,7	46	86	83
	Alto	0,99	1,9	93	96	96
Cho/NAA	(I-II)	0,87	1,2	61	91	89
	III	0,95	1,5	67	94	93
	IV	0,99	1,9	87	98	97
	Bajo	0,87	1,2	61	91	89
	Alto	0,99	1,5	86	98	97
Cr/NAA	(I-II)	0,72	0,6	61	70	70
	III	0,63	0,7	50	76	75
	IV	0,81	0,8	37	89	86
	Bajo	0,72	0,7	61	77	76
	Alto	0,74	0,8	42	92	89
LL/Cr	(I-II)	0,65	1,0	46	74	72
	III	0,86	1,5	50	91	90
	IV	0,98	1,6	100	97	97
	Bajo	0,65	1,0	46	75	72
	Alto	0,95	1,5	79	98	96
mI/Cr	(I-II)	0,66	0,4	46	86	83
	III	0,78	0,6	50	92	90
	IV	0,87	0,8	62	96	94
	Bajo	0,67	0,4	46	86	83
	Alto	0,85	0,6	71	96	94
mI/NAA	(I-II)	0,75	0,2	69	76	76
	III	0,82	0,3	83	89	89
	IV	0,89	0,5	75	97	96
	Bajo	0,75	0,2	69	80	79
	Alto	0,88	0,4	79	94	93

S=sensibilidad, E=especificidad, %CC=porcentaje de pacientes correctamente clasificados.

3.6. PATRONES ESPECTRALES EN LOS DIFERENTES GRADOS HISTOLÓGICOS TUMORALES.

3.6.1. Bajo grado.

En los tumores de bajo grado (I y II), se observó un incremento moderado en la [Cho]n, [LL]n y [ml]n en relación a los valores hallados en los espectros control. Por el contrario, la [NAA]n disminuyó levemente en este grupo, mientras que la [Cr]n no presentó cambios significativos.

3.6.2. Grado III.

En este grado histológico se observa un aumento más pronunciado de la [Ch]n, [LL]n y [ml]n. El [NAA]n disminuye de forma importante y, a diferencia de lo que sucede en el bajo grado, la [Cr]n empieza a disminuir considerablemente.

3.6.3. Grado IV.

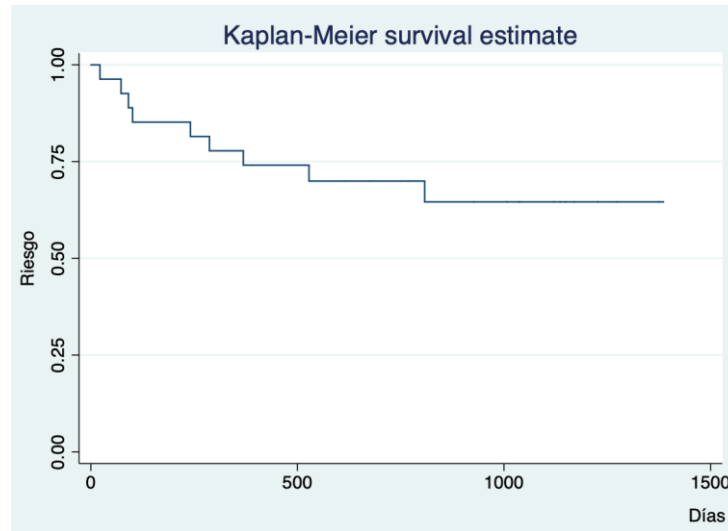
En el grado IV, la [Cho]n duplica su concentración en relación a los espectros control. La [LL]n y del [ml]n también se encuentran elevados en proporciones similares. La [NAA]n disminuye aproximadamente un 50% de su valor normal y la falla energética al interior del tumor se hace evidente con un descenso marcado en la [Cr]n. Un aspecto importante a resaltar, es que entre el grado III y el grado IV, la diferencia entre la [Cho]n es menor que la observada en la [LL]n.

3.7. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se realizaron evaluaciones de supervivencia con base en el estimador no paramétrico de *Kaplan-Meier*. En el análisis de supervivencia en el grupo de casos ($n=27$), el *tiempo de observación de análisis de riesgo* fue de 20.081 días. Como se observa en el *gráfico 6*, durante el tiempo de seguimiento se presentaron 9 eventos de muerte (33%), con una *mediana de supervivencia* de 808 días (26,6 meses).

Para los demás análisis de supervivencia, se incluyeron, adicionalmente en el seguimiento, los 33 pacientes clasificados como *controles*, para una total de 60 pacientes. En esta población el *tiempo de observación de análisis de riesgo* fue de 122.421 días. En ninguno de los controles se registraron eventos de muerte durante el tiempo de seguimiento.

Gráfico 6. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* en los pacientes con lesiones tumorales primarias del SNC definidos como casos (n=27).



3.7.1. Supervivencia según grado histológico.

En los pacientes con tumores grado I y II, no se registraron eventos de muerte durante el tiempo de observación (*gráfico 7*). En el grado III se presentaron 2 eventos de muerte en 5 pacientes (40%), con una *mediana de supervivencia* de 391 días (12,8 meses). En grado IV había 9 pacientes de los cuales murieron 7 (78%) con una *mediana de supervivencia* de 101 días (3,3 meses). Para efecto del análisis de supervivencia, los controles se catalogaron arbitrariamente como “grado 0”.

3.7.2. Supervivencia según porcentaje de aumento en la [Cho]n.

Como se observa en el *gráfico 8*, se encontró que el porcentaje de aumento en la [Cho]n, con base en el valor *promedio* normal del grupo control sin *exposiciones previas*, es un factor que disminuye de forma significativa la supervivencia ($p < 0,05$). Dicho aumento en la [Cho]n se clasificó en las siguientes categorías: <25%, entre el 25% y el 50%, entre el 50% y el 75% y >75%. En el grupo con elevación de la [Cho]n menor al 25% no se presentaron eventos de muerte. En el grupo con elevación de la [Cho]n entre el 25% y el 50% ($n=18$), se presentaron 5 eventos de muerte (28%), con una *mediana de supervivencia* de 988 días (32,5 meses). En el grupo con elevación de la [Cho]n entre 50% y el 75% ($n=7$), se presentaron 3 eventos de muerte (43%) con una *mediana de supervivencia* de 750 días (24,7 meses). Sólo se presentó un caso de elevación de la [Cho]n por encima del 75% el cual falleció a los 73 días.

Gráfico 7. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según el grado histológico de la lesión (n=60).

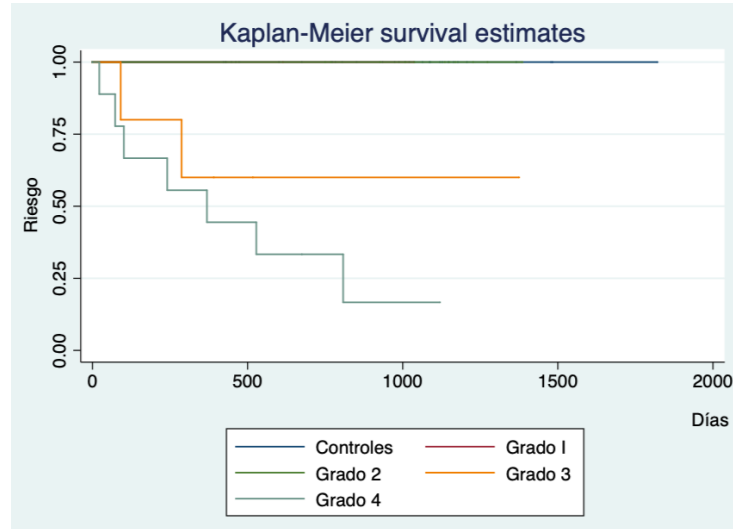
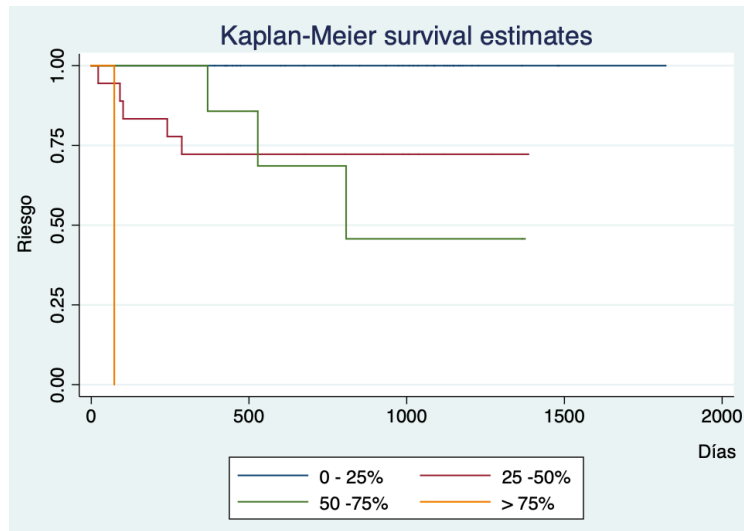


Gráfico 8. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según el incremento porcentual de la [Cho]n en relación al valor de la [Cho]n media de los espectros control.

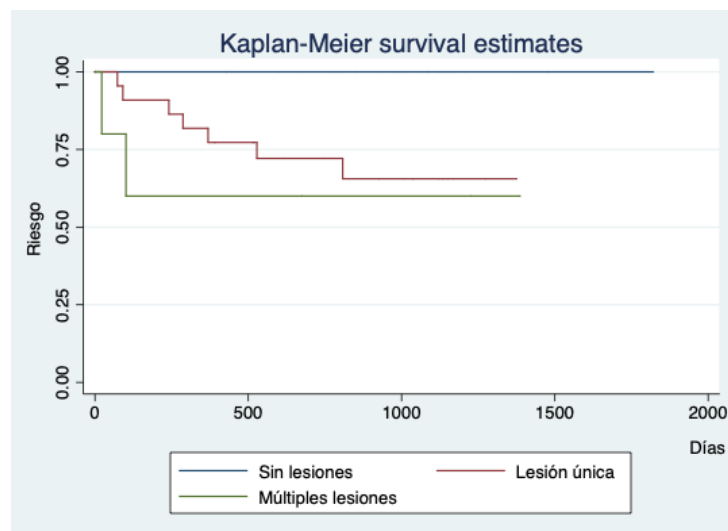


3.7.3. Supervivencia según parámetros observado en otras secuencias de RM diferentes a la ERM-1H.

Teniendo en cuenta la información obtenida de las demás secuencias de RM, se realizaron análisis de supervivencia con base en otros parámetros diferentes a los obtenidos en las secuencias de ERM-1H, encontrándose que son factores que disminuyen la supervivencia el número de lesiones tumorales, la extensión tumoral hacia las estructuras de la línea media, la presencia de herniación cerebral, el realce de la lesión tras la administración del medio de contraste y la restricción de la difusión libre del agua al interior de la lesión tumoral.

En el *gráfico 9* se observa cómo la supervivencia se ve afectada por el número de lesiones tumorales ($p < 0,05$). En los pacientes con una lesión tumoral única ($n=22$) se presentaron 7 eventos de muerte (32%), con una *mediana de supervivencia* de 808 días (24,6 meses). En los pacientes con lesiones tumorales múltiples ($n=5$), se presentaron 2 eventos de muerte (40%) con una *mediana de supervivencia* de 675 días (22,2 meses).

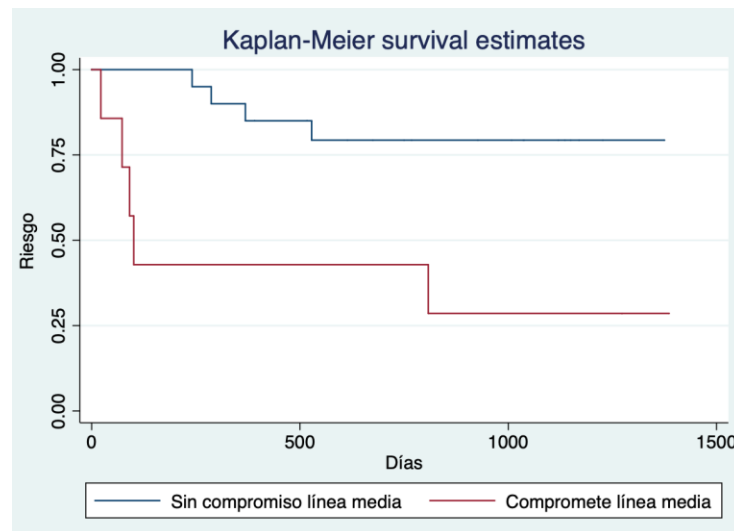
Gráfico 9. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según el número de lesiones tumorales (única – múltiples).



En el *gráfico 10* se representa el análisis de supervivencia con base si la lesión tumoral compromete o no las estructuras de la línea media, encontrándose que éste es un factor que disminuye la supervivencia de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En el grupo donde no había extensión tumoral hacia las estructuras de la

línea media ($n=20$) se presentaron 4 eventos de muerte (20%), con una *mediana de supervivencia* de 927 días (30,5 meses); mientras que en el grupo en donde la lesión había alcanzado las estructuras de la línea media ($n=7$), se presentaron 5 eventos de muerte (71%) con una *mediana de supervivencia* de 808 días (26,6 meses).

Gráfico 10. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según compromiso tumoral de las estructuras de la línea media.



De forma similar y, tal como se observa en el *gráfico 11*, se encontró que el desarrollo de algún tipo de herniación cerebral, debido al efecto de masa ejercido por el tumor, se asocia con una mayor mortalidad ($p < 0,05$). En el grupo de pacientes con lesiones tumorales sin herniación cerebral asociada ($n=19$) se presentaron 4 eventos de muerte (21%), con una *mediana de supervivencia* de 927 días (30,5 meses); mientras que en los pacientes con lesiones tumorales que causaron algún tipo de herniación cerebral ($n=8$) se presentaron 5 eventos de muerte (62%), con una *mediana de supervivencia* de 808 días (26,6 meses).

Por otra parte, como se observa en el *gráfico 12*, aquellos pacientes que presentaron realce en la lesión tumoral tras la administración de medio de contraste, presentaron una mayor mortalidad ($p < 0,05$). En el subgrupo que no presentó realce, no se presentaron eventos de muerte, mientras que en los que se observó realce ($n=13$) se presentaron 6 eventos de muerte (46%) con una *mediana de supervivencia* de 675 días (22 meses).

Gráfico 11. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según la presencia o no de herniación cerebral.

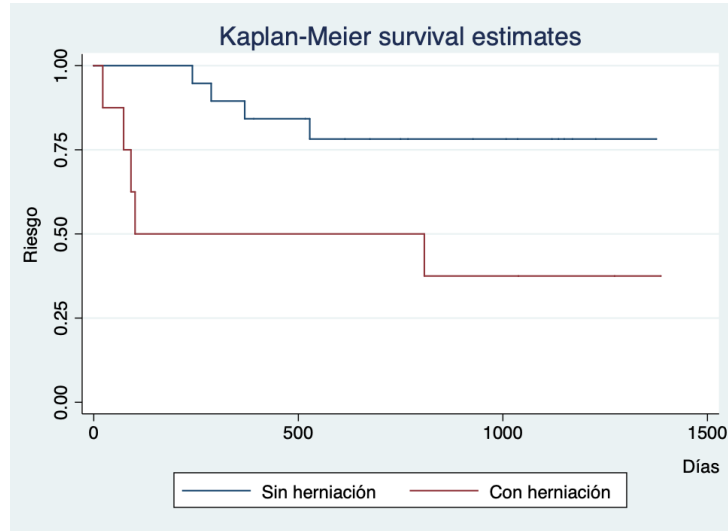
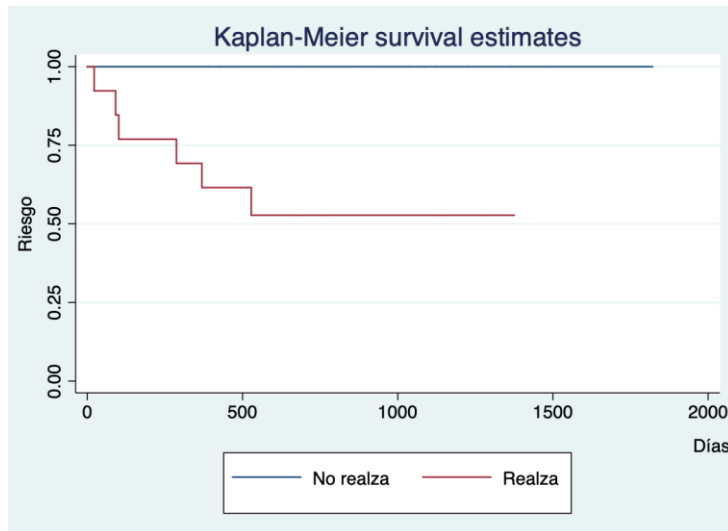
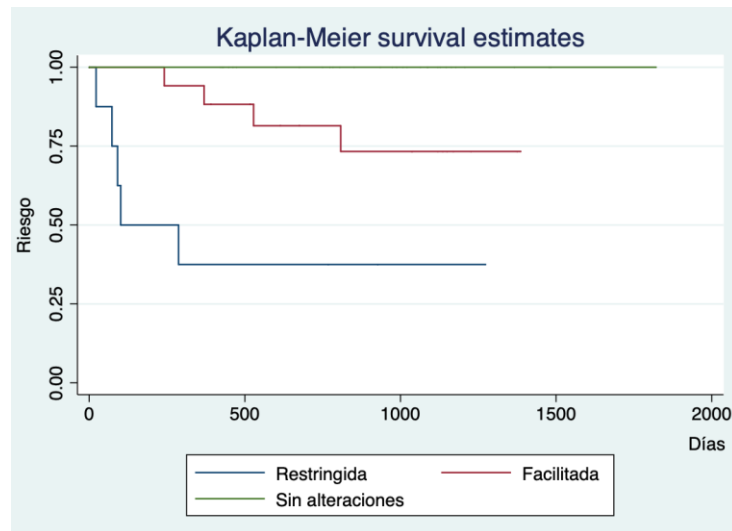


Gráfico 12. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según el realce de la lesión tras la administración del medio de contraste.



En relación al estado de la difusión de las moléculas de agua al interior de la lesión tumoral y, tal como se representa en el *gráfico 13*, los pacientes que presentaron lesiones tumorales que restringían la difusión (lesiones hiperintensas en la secuencia DWI e hipointensas en el mapa ADC) presentaron una mayor mortalidad ($p < 0,05$). En el subgrupo de pacientes que tenían lesiones tumorales que presentaron restricción de la difusión ($n=8$) ocurrieron 5 eventos de muerte (62%), con una *mediana de supervivencia* de 287 días (7,8 meses). En el grupo de pacientes con lesiones donde la difusión estaba facilitada ($n=17$), se presentaron 4 eventos de muerte (23%), con una *mediana de supervivencia* de 1.038 días (34 meses). En los pacientes donde no se registró ninguna alteración en la difusión, no se presentaron eventos de muerte.

Gráfico 13. Curva de supervivencia de *Kaplan-Meier* según el estado de la difusión.



4. DISCUSIÓN

4.1. SOBRE LOS ESPECTROS CONTROL SIN EXPOSICIONES PREVIAS

En nuestro estudio utilizamos como controles aquellos espectros obtenidos de voxels ubicados en el lado contralateral de la lesión y en zonas libres de alteración en la intensidad de señal en todas las secuencias de RM; es decir, espectros de tejido cerebral aparentemente sano. Si bien, el control ideal serían espectros provenientes de pacientes voluntarios sanos, como los incluidos en los estudios de Majós *et al* (15), Kamada *et al* (29) y Granata *et al* (30), entre otros; también están reportados en la literatura estudios donde, en pacientes con tumores cerebrales, se obtuvieron espectros de referencia de regiones cerebrales aparentemente sanas. En el estudio realizado por Elías *et al* (31), el volumen de interés incluyó tanto la lesión, como el lado contralateral aparentemente sano. También Sundgren *et al* analizaron las áreas aparentemente sanas peritumorales para evaluar los efectos de la radioterapia sobre los metabolitos cerebrales (32). En la revisión sistemática sobre ERM-¹H publicada en Radiology, Jansen *et al* afirma que, en pacientes con lesiones cerebrales focales, se pueden obtener espectros de referencia del lado contralateral de la lesión (33).

4.1.1. Normalización

En este estudio, normalizamos la concentración absoluta de todos los metabolitos cuantificados por medio del método descrito por Majós *et al*, el cual nos permitió, no sólo analizar la relación entre dos metabolitos, si no la relación de cada metabolito con las tres resonancias principales del parénquima cerebral; a saber, [NAA], [Cr] y [Cho] (27). El método de normalización permitió compensar las diferencias de intensidad entre las diferentes resonancias, las cuales no necesariamente reflejaban diferencias absolutas en la concentración de los metabolitos en cuestión. Además, la normalización de la concentración de las resonancias cuantificadas también facilita la comparación entre diferentes autores (23, 28). En relación, al tiempo de eco (TE), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de los metabolitos o de las razones evaluadas entre TE cortos y largos, probablemente por el tipo de metabolitos analizados. En otros estudios se ha demostrado que TE cortos permiten diferenciar las resonancias de *glutamina/glutamato* (Glx) del *mioinositol* (15, 34), mientras que los TE largos logran diferenciar los *lípidos* y el *lactato* de la *alanina* (27). En nuestra investigación no se evaluó la [Glx] ni la [Ala].

4.1.2. Rangos de normalidad

Los rangos de normalidad en los pacientes del grupo control *sin exposiciones previas* reportados en la *tabla 4*, tanto para la concentración de los metabolitos como para las razones entre éstos, se compararon los con valores reportados con otros autores tal como se expone a continuación.

4.1.2.1. Colina (Cho)

En nuestra investigación encontramos que la concentración normalizada de *colina* a nivel de la región cortico-subcortical de los pacientes del grupo control *sin exposiciones previas* es de $42,8 \pm 1,66$. *Majós et al* reportaron, para este mismo metabolito, un valor de $40,7 \pm 5,84$ (15). En este caso el rango de normalidad para la [Cho]_n encontrado en nuestra investigación está contenido en el rango de normalidad reportado por este autor.

4.1.2.2. Creatina (Cr)

Para el caso de la *creatina*, encontramos que su rango normal en los pacientes del grupo control *sin exposiciones previas* es de $42,3 \pm 1,22$. *Majós et al* reportaron para este metabolito un valor normal en los pacientes sanos de $36,6 \pm 1,64$ (15).

4.1.2.3. N-acetil aspartato (NAA)

En los pacientes del grupo control reportamos un rango de normalidad para el *N-acetil aspartato*, a nivel de la región cortico-subcortical de $78,9 \pm 1,04$. *Majós et al* reportaron un valor de $83,5 \pm 3,33$ (15). Para el caso de este metabolito, los intervalos de confianza del 95% de ambos trabajos su superponen.

4.1.2.4. Relación Cho/Cr.

Nosotros encontramos, para esta razón, un valor normal de $1,01 \pm 0,05$. *Kamada et al* (29) reportaron, para esta misma razón, un valor normal de $1,09 \pm 0,13$ en 28 pacientes sanos. *Castillo et al* (35) reportó, en un subgrupo de pacientes sanos con edades entre 21-55 años, un valor normal de $0,62 \pm 0,10$. *Lin et al* (20), en una revisión sistemática reporta un valor normal de $0,92 \pm 0,05$. *Sundgren et al* (32) reportaron en 11 pacientes con tumores cerebrales, pero en voxels ubicados en áreas de tejido cerebral aparentemente sano, un valor para de esta razón de $1,29 \pm 0,03$. *Granata et al* (30), en el subgrupo de 12 pacientes controles sanos, reportó un valor de $1,12 \pm 0,11$.

4.1.2.5. Relación Cho/NAA.

Encontramos para esta razón un valor normal de $0,53 \pm 0,04$. Con los valores normales para los metabolitos reportados por Majós *et al* (15) se puede calcular el valor de esta razón, obteniéndose un valor de 0,49. En el trabajo publicado por Surur *et al*, donde evaluaron 10 pacientes controles sanos, reportaron un valor de $0,58 \pm 0,11$ (36).

4.1.2.6. Relación Cr/NAA.

Para esta razón, encontramos un valor normal de $0,54 \pm 0,02$. Con los valores normales para los metabolitos reportados por Majós *et al* (15) se puede calcular el valor de ésta razón, obteniéndose un valor de 0,44.

4.1.2.7. Relación ml/Cr.

En nuestro estudio, encontramos un valor normal para esta razón de $0,23 \pm 0,02$. Castillo *et al* (35) reportó un valor normal de $0,49 \pm 0,07$.

Para las variables [LL]n, [ml]n, Cr/NAA, LL/Cr y ml/NAA no encontramos publicaciones que reportaran sus concentraciones normalizadas con el método utilizado por nosotros en la presente investigación. Por tal razón no se pudieron establecer comparaciones válidas. En la *tabla 14* se resumen las comparaciones de los valores normales con los de otros estudios donde evaluaron las mismas variables en pacientes sanos.

Tabla 14. Comparación entre los valores normales reportados en nuestro estudio en pacientes del grupo control *sin exposiciones previas*, con los pacientes control reportados por otros autores.

Estudio	Px	Metabolitos			Razones			
		[Cho]	[Cr]	[NAA]	Cho/Cr	Cho/NAA	Cr/NAA	ml/Cr
	28	$43 \pm 1,7$	$42 \pm 1,2$	$79 \pm 1,1$	$1,01 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$
Majós	6	$40,7 \pm 5,8$	$36,6 \pm 1,6$	$83,5 \pm 3,3$	1,11	0,49	0,44	nr
Kamada	28	nr	nr	nr	$1,09 \pm 0,13$	nr	nr	nr
Castillo	5	nr	nr	nr	$0,62 \pm 0,10$	nr	nr	$0,49 \pm 0,07$
Lin	nr	nr	nr	nr	$0,92 \pm 0,05$	nr	nr	nr
Sundgren	11	nr	nr	nr	$1,29 \pm 0,03$	nr	nr	nr
Granata	12	nr	nr	nr	$1,12 \pm 0,11$	nr	nr	nr
Surur	10	nr	nr	nr	$1,39 \pm 0,34$	$0,58 \pm 0,11$	nr	nr

4.2. SOBRE LAS REGRESIONES LINEALES DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS METABOLITOS EN RELACIÓN A LA EDAD.

Basados en los datos obtenidos de las regresiones lineales, se puede predecir el valor de la concentración de los metabolitos y de las razones objeto del presente estudio para una edad determinada; cálculo que tendrá una precisión equivalente al valor del coeficiente de correlación de Pearson (R). Por ejemplo, si calculamos la concentración normalizada de NAA o el valor de la razón ml/NAA , tendremos una precisión del 81% en ambos casos, ya que el valor de R es de 0,81. Sin embargo, si intentamos hacer el mismo cálculo con la razón Cho/Cr , nuestra precisión será de sólo el 41% ya que el valor de R en este caso es de 0,41. En cualquier caso, basados en nuestros hallazgos, la siguiente ecuación permite estimar la concentración de un metabolito en cuestión (con su respectivo *intervalo de confianza*) teniendo en cuenta la edad del paciente:

$$[M]a = (\text{Coeficiente } \beta \times \text{edad}) + [M]x$$

En donde $[M]a$ es la concentración normalizada del metabolito ajustada a la edad y $[M]x$ equivale a la concentración promedio del metabolito en cuestión. Dicha ecuación también aplica para el cálculo de las razones. Teniendo en cuenta que la prueba de *Kruskal-Wallis* demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres para las concentraciones de los metabolitos y las razones evaluadas, los valores obtenidos por dicha fórmula aplican para ambos sexos. A manera de ejemplo, supongamos un escenario donde un médico radiólogo necesita conocer el valor normal *ajustado a la edad* de la concentración normalidad de colina, con su respectivo *intervalo de confianza*, a nivel de la región cortico-subcortical del cerebro de una mujer de 27 años. Teniendo en cuenta los hallazgos de nuestra investigación, el valor *promedio* de la concentración de este metabolito es de 42,84, con una *desviación estándar* de 1,66 y un coeficiente β de 0,2600. Remplazando estos datos en la fórmula anteriormente expuesta, obtenemos el siguiente resultado:

$$[M]a = (\text{Coeficiente } \beta \times \text{edad}) + [M]x$$

$$[M]a = (0,2600 \times 27) + 42,84$$

$$[M]a = (7,02) + 42,84$$

$$[M]a = 49,86$$

De tal manera que el valor *promedio* de la [Cho]_a, para una persona de 27 años de edad, es de 49,86. El grado de precisión de este cálculo es del 70%, ya que, como se mostró en la *tabla 5*, el coeficiente de correlación de Pearson (*R*) para la [Cho]_n es de 0,70.

Continuando con el mismo ejemplo, para el cálculo del *intervalo de confianza*, el cual también cambia a medida que cambia la edad, se debe tener en cuenta el valor de la *desviación estándar (DE)*. Para el caso particular de la [Cho]_n el valor del DE es de 1,66. Teniendo en cuenta que el *intervalo de confianza* del 95% abarca 1,96 DE por encima de la *media* y 1,96 DE por debajo de la misma, podemos decir que el intervalo de confianza para este metabolito, ajustado para la edad, se puede calcular con las siguientes fórmulas:

$$IC5\% \text{ ajustado} = ([M]_a - (DE \times 1,96))$$

$$IC95\% \text{ ajustado} = ([M]_a + (DE \times 1,96))$$

En donde:

- *IC5% ajustado*: es el valor del límite inferior del intervalo de confianza (5%).
- *IC95% ajustado*: es el valor del límite superior del intervalo de confianza (95%).
- $[M]_a$: es el valor normal de dicha razón ajustada a la edad.
- *DE*: desviación estándar.
- *1,96*: es el cuantil 0.975 de la distribución normal.

Aplicando estas fórmulas al ejemplo de la paciente de 27 años, podemos estimar que el intervalo de confianza del 95% para la [Cho]_a oscila entre 46,61 y 53,11.

El estudio de Salehi *et al*, demostró que la edad es el factor más importante disminución de la [NAA], hallando un *Coef. β* con un valor de -0,003 y un R^2 de 0,35 (37). En nuestro estudio, encontramos que para el caso de la [NAA]_n el *Coef. β* tiene un valor de -0,1813, con un R^2 de 0,66. Las diferencias entre los valores de los hallazgos pueden explicarse por las diferencias en el método de normalización utilizado, ya que, en el estudio de Salehi *et al*, el proceso de normalización se realizó sólo con base en la [Cr]. Sin embargo, lo relevante en este caso, es que en ambas investigaciones se encontraron valores negativos en el *Coef. β* para la [NAA]_n en las regresiones lineales con respecto a la edad; con un valor $p < 0,05$.

4.3. SOBRE LOS ESPECTROS CONTROL CON EXPOSICIONES PREVIAS

Es importante destacar que los pacientes con antecedentes de *exposiciones previas* (QTx/RTx y/o CPA) no presentaron cambios significativos en la concentración de los metabolitos a través del tiempo en las regresiones lineales, ya que el *Coef. β* no tuvo significancia estadística en ninguno de ellos. De ahí que la fórmula anteriormente descrita no aplique para pacientes con antecedentes de estas *exposiciones previas*. Una hipótesis que explicaría este fenómeno podría ser que estas exposiciones modifican el ambiente bioquímico cerebral de una manera similar a como lo hace el tiempo, es decir, la edad. En el estudio de Sundgren *et al* se demostró como la radioterapia modifica significativamente la concentración de los metabolitos cerebrales, lo cual se refleja en una disminución de las razones NAA/Cr y Cho/Cr (32). En el análisis de los subgrupos del grupo control, encontramos diferencias en los rangos de normalidad para la concentración normalizada de *creatina* y en la razón Cr/NAA, entre los espectros de pacientes con antecedentes de exposición a *quimioterapia/radioterapia* (QTx/RTx) y los de aquellos que no tenían antecedentes de *exposiciones previas*, observándose un aumento significativo en la [Cr]_n en los pacientes expuestos a este factor. Este hallazgo concuerda con los hallazgos reportados en el estudio de Sundgren *et al* donde se propone el aumento en la [Cr] como una hipótesis posible que explicaría la disminución en las razones NAA/Cr y Cho/Cr (32). Algunos estudios han mostrado como ciertos medicamentos también modifican las concentraciones de ciertos metabolitos, por ejemplo, la regulación de la [NAA] producida por algunos medicamentos psiquiátricos (38). Sin embargo, la explicación completa de éste fenómeno sobrepasa los alcances del presente estudio, necesiándose estudios específicos en esta área para ampliar la respuesta a este hallazgo.

4.4. SOBRE LA DETERMINACIÓN DEL GRADO TUMORAL

Diversos autores proponen que la ERM-¹H es más precisa que la biopsia en la determinación del grado tumoral, ya que en la espectroscopia se evalúa una mayor cantidad de tejido que el que es usualmente resecado en una biopsia (6). Nosotros encontramos que los tumores de alto grado (III y IV) pueden ser adecuadamente diferenciados de los de bajo grado (I y II) por medio de la ERM-¹H, a través de la medición de la concentración normalizada de los metabolitos objeto del estudio, como también por medio de las razones entre estos, utilizando los puntos de corte presentados en las *tablas 12 y 13*. Estos datos son consistentes con estudios previos en donde se demostró la alta precisión de la ERM-¹H en la diferenciación entre tumores de bajo y alto grado (15, 39). En nuestro estudio encontramos que la [Cho]_n es el indicador más preciso para definir el grado histológico de los tumores cerebrales, con un porcentaje de pacientes *correctamente clasificados (%CC)* del 98%, especificidad (*E*) del 99% y sensibilidad (*S*) del 86% en la diferenciación del alto grado tomando como punto de corte un área bajo la curva mayor o igual a 77. Este hallazgo concuerda con lo demostrado por otros autores, donde se explica la

relación existente entre la alta celularidad y el grado histológico, lo que espectralmente se refleja en el aumento de la [Cho] por el recambio de la membrana celular (6). Además, otros autores han correlacionado los valores de Cho *in vivo* con el potencial de proliferación tumoral, determinado por Ki-67 para gliomas y meningiomas (8, 20-22). Encontramos que también la [1/NAA]_n tiene una alta precisión para la diferenciación entre bajo y alto grado histológico, alcanzando un %CC del 96%, una E de 97% y una S del 86%, utilizando como punto de corte un área bajo la curva mayor o igual a 19.

Para el caso de las razones, encontramos que la de mayor precisión diagnóstica para diferenciación entre bajo y alto grado tumoral fue la razón Cho/NAA, la cual alcanza un %CC del 97%, una E del 98% y una S del 86, utilizando como punto de corte un área bajo la curva mayor o igual a 1,5. La disminución de la [NAA]_n en el contexto de los tumores cerebrales se explica por el remplazo de las neuronas por células tumorales (6). Encontramos también que la razón Cho/Cr tiene una alta precisión para la diferenciación entre bajo y alto grado histológico, alcanzando un %CC del 96%, una E de 96% y una S del 93%, utilizando como punto de corte un área bajo la curva mayor o igual a 1,9. Este punto de corte es cercano al expuesto por Brandao *et al*, quienes refieren un punto de corte para la razón Cho/Cr de 2.0 (6). Por otra parte, si bien la *creatina* es el metabolito con menor variabilidad a lo largo del ciclo de vida en los pacientes del grupo *control*, tal como se demostró en las regresiones lineales con respecto a la edad (*tabla 5*), nuestros hallazgos son consistentes con los de otras publicaciones en donde se observa una disminución progresiva de la [Cr]_n a medida que aumenta el grado histológico, fenómeno explicado por una falla energética en las neoplasias malignas agresivas (6, 8, 19, 20).

Los niveles de precisión diagnóstica de la ERM-¹H en la determinación del grado histológico de los tumores primarios del SNC, que hemos encontrado en ésta investigación, son similares a los reportados por otros autores. En la revisión sistemática realizada por Hollingworth *et al*, en donde se analizaron 26 estudios evaluando el rendimiento diagnóstico de la ERM-¹H en el diagnóstico de los tumores cerebrales, se reporta una precisión diagnóstica de ésta técnica entre el 78% y 96% para la diferenciación entre tumores de bajo y alto grado (39).

Tal como se ha demostrado en otros estudios, la concentración normalizada de las resonancias de Cho y LL aumentan de forma significativa y directamente proporcional al grado histológico (15). Comportamiento totalmente opuesto al de la [NAA]_n y de la [Cr]_n, las cuales tienen un comportamiento inversamente proporcional al grado de agresividad tumoral (27). La [LL]_n aumenta en mayor proporción entre los grados histológicos grado III y IV, en relación al aumento registrado en la [Cho]_n en los mismos grados. Éste hallazgos es consistente con

estudios previos donde se demuestra que en los tumores grado IV hay un mayor porcentaje de necrosis que se expresa en una menor celularidad con una mayor acumulación de lípidos libres y de lactato, lo cual se refleja en el espectro como un aumento desproporcionado de la [LL]n en relación a la [Cho]n (6, 15, 34). En el contexto de los tumores cerebrales, los picos de lactato son indicativos de lesiones con alta celularidad y metabólicamente activas, que han crecido por encima de lo que su aporte vascular les permite. (8, 20, 23, 24). En relación a la [ml]n, encontramos que su valor aumenta en forma lineal hasta el grado III, observándose un discreto descenso del mismo en el grado IV. En la revisión sistemática de Brandao *et al* (6) se describe el aumento del mioinositol como un marcador de bajo grado ya que, al haber un índice mitótico menor, existe una disminución en el metabolismo del fosfatidilinositol que conduce a una acumulación del mioinositol intracelular. Sin embargo, en el trabajo publicado por Majós *et al* (15), en el cual se incluyeron 108 pacientes con tumores primarios del SNC, se observó un aumento progresivo de la [ml]n a medida que aumentó el grado histológico, sin embargo, refieren que este hallazgo posiblemente se deba a una contaminación del espectro en esta resonancia por señal no suprimida del agua. En nuestro caso, una posible explicación a la elevación del [ml]n en los pacientes con tumores de alto grado, podría ser un fenómeno de reacción glial inducida por la radioterapia (*gliosis*), ya que 17 pacientes del grupo casos (63%), habían recibido previamente tratamiento con radioterapia a nivel del SNC. La hipótesis que proponemos se sustenta en los hallazgos expuesto en la *tabla 11*, donde se analizó el comportamiento de la concentración del *mioinositol* en los pacientes tratados y no tratados con radioterapia, según el grado histológico tumoral, en donde observamos una menor concentración de este metabolito en los pacientes con tumores de alto grado sin antecedentes de radioterapia, hallazgo que concuerda con lo reportado por Brandao *et al* (6).

Todos los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta que no son infrecuentes las discrepancias entre el reporte histológico y el diagnóstico por ERM-¹H, debido a la heterogeneidad del tumor y a la simultaneidad de grados histológicos en una misma lesión (40). Con base en los resultados obtenidos, construimos tablas con puntos de corte para la concentración normalizada de cada metabolito y el valor de cada razón evaluada, para la definición del grado histológico de la lesión. En las *tablas 13 y 14* se proponen dos opciones de clasificación. Una más detallada, donde se pueden categorizar en lesiones en bajo grado (I/II), grado III y grado IV. La otra más resumida, donde se agrupan los grados III-IV como alto grado. En las dos opciones se reporta la *S*, *E* y el %CC de cada punto de corte. La mayor precisión diagnóstica se alcanza en la clasificación de las lesiones de alto grado (III-IV), hallazgo consistente con otros estudios previos, debido a la mayor diferenciación entre el parénquima sano y las lesiones tumorales más agresivas (27). Una de las limitantes del presente estudio fue la no posibilidad de la discriminación de los valores de las resonancias de los *lípidos* y del *lactato*, ya que el protocolo de análisis

PROBE – 2D CSI de los equipos de RM de 1,5T utilizados, reporta el dato como un conjunto, el cual denomina como “LL”.

4.5. SOBRE EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En el análisis de supervivencia, se encontró que el aumento porcentual de la [Cho]n, con base en el valor de la *media* del grupo control, es un factor que disminuye la sobrevida (*gráfico 4*). Este hallazgo es consistente con los reportados en otras publicaciones en donde se demostró que, el aumento en la [Cho] y en el valor de la razón *Cho/NAA*, disminuyen la *mediana de supervivencia* en pacientes con tumores de alto grado (38). Encontramos también que el realce de la lesión tras la administración del medio de contraste y la presencia de restricción de la difusión libre del agua en la lesión disminuyen la sobrevida de los pacientes con *medianas de supervivencias* de 1,4 y 0,8 años respectivamente. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos donde se demuestra la relación entre estos factores y una mayor recurrencia tumoral pos-tratamiento, con un menor tiempo de sobrevida (41). Otros factores que aumentan la mortalidad, en los pacientes con tumores cerebrales primarios, son la extensión del tumor hacia las estructuras de la línea media, la presencia de herniación cerebral y la multifocalidad de la lesión, lo cual son hallazgos que, a su vez, se asociación a una mayor extensión tumoral (6).

5. CONCLUSIONES

La ERM-¹H es una técnica diagnóstica no invasiva que puede realizarse con equipos de 1,5T y que le permite al radiólogo integrar la información anatómica de las demás secuencias de RM con información bioquímica en un solo estudio, lo cual es importante en el análisis de los tumores cerebrales (15, 27). La normalización de la concentración de los metabolitos permite conocer las concentraciones relativas de éstos y no solamente las concentraciones absolutas, permitiendo obtener datos comparables con otros estudios. Conocer los rangos de normalidad de las concentraciones normalizadas de los metabolitos Cho, NAA, Cr, LL y ml y de las razones entre éstos, permite a los radiólogos tener puntos de referencia objetivos para definir las variaciones anormales en los mismos. Además, tener puntos de corte para cada uno de ellos, permite estimar el grado histológico de los tumores cerebrales de una forma más precisa y objetiva, ayudando de esta manera a los médicos tratantes en la orientación del abordaje terapéutico de los pacientes con estas patologías. Se recomienda tener en cuenta las variaciones en la concentración de los metabolitos evaluados con respecto a la edad, los cuales modifican los rangos de normalidad, considerando que estos cambios se pierden en los pacientes con *exposiciones previas* tales como QTx/RTx o CPA. La [Cho]n es el parámetro más preciso para la determinación del grado histológico, especialmente en los tumores con mayor grado (III y IV), donde alcanza un porcentaje promedio de casos correctamente clasificados (%CC) del 94%. Sin embargo, la [1/NAA]n y el valor de la razón *Cho/NAA* son parámetros con precisión diagnóstica similares, con %CC entorno al 93%. Además, el aumento porcentual en la [Cho]n, respecto a la media del grupo control, es un factor que incrementa la mortalidad. También son factores que disminuyen la supervivencia el compromiso por parte de la lesión de las estructuras de la línea media, la presencia de herniación cerebral, la multifocalidad de la neoplasia, el realce de la lesión tras la administración de medio de contraste y la restricción a la difusión libre del agua.

6. RECOMENDACIONES

Motivar a los grupos de médicos tratantes de aquellos pacientes con diagnóstico de tumores del SNC, a utilizar la ERM-¹H como método diagnóstico inicial y complementario de las secuencias convencionales de RM de forma rutinaria, ya que es un método no invasivo, con alta precisión diagnóstica para definir el grado histológico de la lesión y que podría impactar positivamente en la vida de nuestros pacientes y disminuir costos en salud.

Se invita a los médicos radiólogos a tener como referente los puntos de corte de las concentraciones normalizadas de los metabolitos y de las razones objeto del presente estudio, a la hora de definir el grado histológico de la lesión durante la interpretación y lectura de las RM de cerebro con secuencia de espectroscopia de protón, con el ánimo de hacer más objetivo el proceso de interpretación de los espectros.

Incentivar a la comunidad médica y científica que hace parte de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira y de la I.P.S CEDICAF y, muy especialmente, a los médicos radiólogos que hacen parte del talento humano de estas instituciones, a proponer, ejecutar y publicar proyectos de investigación relacionados con las secuencias avanzadas de la RM, entre ellas, la ERM-¹H, ya que existen problemáticas diversas que son susceptibles de ser resueltas por medio de esta prueba diagnóstica; a saber, el efecto de terapias farmacológicas en el ambiente bioquímico cerebral, la precisión diagnóstica de esta secuencia en otras patologías del SNC, como también en tumores de otras localizaciones, entre otras muchas posibles aplicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haaga JR. Diagnóstico por imagen del cuerpo humano. Quinta ed. Elsevier I, editor. Barcelona, España: Elsevier España; 2011. 2820 p.
2. Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*. 2014;270(3):658-79.
3. Lafuente J. Atlas de Tecnología de la Resonancia Magnética. Segunda ed: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
4. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017;37(7):2164-80.
5. Zhi-Pei Liang PCL. Principles of Magnetic Resonance Imaging . Wiley-IEEE Press; Edición: 1 ed. New York, USA: The Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc; 2000. 1999.
6. Brandao LA, Castillo M. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2016;24(4):781-809.
7. David N. Louis AP, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler PK, David W. Ellison. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Springer: *Acta Neuropathol*. 2016.
8. Majós C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. *Radiología*. 2005;47:30.
9. Wang Q, Zhang H, Zhang J, Wu C, Zhu W, Li F, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2016;26(8):2670-84.
10. Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg*. 1994;81(2):165-8.
11. Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, et al. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000;75(2-3):103-8.
12. Goo HW, Ra YS. Advanced MRI for Pediatric Brain Tumors with Emphasis on Clinical Benefits. *Korean journal of radiology*. 2017;18(1):194-207.
13. Ramli N, Khairy AM, Seow P, Tan LK, Wong JH, Ganesan D, et al. Novel application of chemical shift gradient echo in- and opposed-phase sequences in 3 T MRI for the detection of H-MRS visible lipids and grading of glioma. *European radiology*. 2016;26(7):2019-29.
14. Anselmi M, Catalucci A, Felli V, Vellucci V, Di Sibio A, Gravina GL, et al. Diagnostic accuracy of proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in brain gliomas follow-up: a single institutional experience. *The neuroradiology journal*. 2017;30(3):240-52.

15. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Perez-Martin J, Acebes JJ, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *European radiology*. 2003;13(3):582-91.
16. Anbarloui MR, Ghodsi SM, Khoshnevisan A, Khadivi M, Abdollahzadeh S, Aoude A, et al. Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumors. *Iranian journal of neurology*. 2015;14(1):29-34.
17. Behar KL, den Hollander JA, Stromski ME, Ogino T, Shulman RG, Petroff OA, et al. High-resolution 1H nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(16):4945-8.
18. Trzesniak C, Araujo D, Crippa JA. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatr*. 2008;20(2):56-71.
19. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic resonance in medicine*. 2003;49(2):223-32.
20. Lin A, Ross BD, Harris K, Wong W. Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in neurological diagnosis and neurotherapeutic decision making. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2005;2(2):197-214.
21. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(4):659-65.
22. Herminghaus S, Pilatus U, Moller-Hartmann W, Raab P, Lanfermann H, Schlote W, et al. Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. *NMR in biomedicine*. 2002;15(6):385-92.
23. Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du Mesnil R, Friedmann G. Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology*. 1992;183(3):701-9.
24. Alger JR, Frank JA, Bizzi A, Fulham MJ, DeSouza BX, Duhaney MO, et al. Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology*. 1990;177(3):633-41.
25. (DANE) DANdE. Boletín censo general 2005. Perfil Pereira - Risaralda. Bogotá D.C.: DANE; 2005. p. 6.
26. Salud Md. Resolución Número 8430 de 1993. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud; 1993. p. 19.
27. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Coll S, Acebes JJ, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology*. 2003;45(3):129-36.
28. Tate AR, Griffiths JR, Martinez-Perez I, Moreno A, Barba I, Cabanas ME, et al. Towards a method for automated classification of 1H MRS spectra from brain tumours. *NMR in biomedicine*. 1998;11(4-5):177-91.

29. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, Abe H, Kashiwaba T. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic changes of human brain edema. *Neurologia medico-chirurgica*. 1994;34(10):676-81.
30. Granata F, Pandolfo G, Vinci S, Alafaci C, Settineri N, Morabito R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) in chronic schizophrenia. A single-voxel study in three regions involved in a pathogenetic theory. *The neuroradiology journal*. 2013;26(3):277-83.
31. Elias AE, Carlos RC, Smith EA, Frechtling D, George B, Maly P, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Academic radiology*. 2011;18(9):1101-8.
32. Sundgren PC, Nagesh V, Elias A, Tsien C, Junck L, Gomez Hassan DM, et al. Metabolic alterations: a biomarker for radiation-induced normal brain injury-an MR spectroscopy study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;29(2):291-7.
33. Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. ¹H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*. 2006;240(2):318-32.
34. Ernst T, Hennig J. Coupling effects in volume selective ¹H spectroscopy of major brain metabolites. *Magnetic resonance in medicine*. 1991;21(1):82-96.
35. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(9):1645-9.
36. Alberto Surur JFC, Alberto Marangoni, Silvio Marchegiani, Claudio Palacios, Enrique Herrera, Julio Suárez. The contribution of the Magnetic Resonance Spectroscopy in the brain lesions. *Neuroradiología*. 2010;74(2):10.
37. Salehi B, Preuss N, van der Veen JW, Shen J, Neumeister A, Drevets WC, et al. Age-modulated association between prefrontal NAA and the BDNF gene. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2013;16(6):1185-93.
38. Paslakis G, Traber F, Roberz J, Block W, Jessen F. N-acetyl-aspartate (NAA) as a correlate of pharmacological treatment in psychiatric disorders: a systematic review. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014;24(10):1659-75.
39. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(7):1404-11.
40. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg*. 1996;85(6):1091-4.
41. Gupta A, Young RJ, Karimi S, Sood S, Zhang Z, Mo Q, et al. Isolated diffusion restriction precedes the development of enhancing tumor in a subset of patients with glioblastoma. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(7):1301-6.