



**LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE
CÉLULAS GRANDES B DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL CON AFECTACIÓN
CEREBRAL EN PACIENTES
INMUNOCOMPETENTES E
INMUNODEPRIMIDOS.
CARACTERÍSTICAS EN NEUROIMAGEN.
ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.**

**TESIS DOCTORAL
CAROLINA SOBRIDO SAMPEDRO
Santiago de Compostela, 2012**

GALARIA EMPRESA PÚBLICA DE SERVICIOS SANITARIOS
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO
Unidad de Diagnóstico por Imagen

Dña. Mercedes Arias González, doctora en Medicina y directora técnica de la Unidad de Diagnóstico por Imagen de Galaria Empresa Pública de Servicios Sanitarios del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, como Codirectora de esta Tesis.

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación, titulado: **“Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B del sistema nervioso central con afectación cerebral en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Características en neuroimagen. Estudio de supervivencia”**, ha sido realizado bajo mi dirección en la Unidad de Diagnóstico por Imagen de Galaria Empresa Pública de Servicios Sanitarios del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, por **Dña. Carolina Sobrido Sampedro** y constituye su Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente escrito en Vigo a nueve de mayo de dos mil doce.

Dra. Mercedes Arias González



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría, Radiología, Medicina Física y
Salud Pública

Don José Manuel Pumar Cebreiro, Profesor Titular de Radiología y Medicina Física del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Medicina Física y Salud Pública de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, como Codirector de esta Tesis.

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación, titulado: **“Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B del sistema nervioso central con afectación cerebral en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Características en neuroimagen. Estudio de supervivencia”**, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Psiquiatría, Radiología, Medicina Física y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela, por **Dña. Carolina Sobrido Sampedro** y constituye su Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente escrito en Santiago de Compostela a nueve de mayo de dos mil doce.

Prof. Dr. José Manuel Pumar Cebreiro

AGRADECIMIENTOS

“Cualquiera que hayan sido nuestros logros, alguien nos ayudó a alcanzarlos” (Althea Gibson)

Por fin ha llegado este momento ...

Me gustaría comenzar agradeciendo a la Universidad de Santiago de Compostela, a su Facultad de Medicina y al Hospital Clínico Universitario de Santiago, así como a la Universidad de Vigo y al Hospital Xeral de Vigo las oportunidades que me han brindado para poder llegar hasta aquí.

Gracias a la Dra. Mercedes Arias González y al Prof. Dr. José Manuel Pumar Cebreiro por la confianza que han depositado en mí, su apoyo y su importante labor en la dirección de la presente Tesis.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a todos mis compañeros y amigos, miembros del Servicio de Radiodiagnóstico, tanto del CHUVI como del CHUS así como de la Unidad del Diagnóstico por Imagen (Galaria) ya que este estudio es, en buena parte, reflejo de su constante dedicación al trabajo asistencial durante los últimos años.

Gracias a la Unidad de Apoyo a la Investigación - Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, en especial a Manuela Fontanillo, por su indispensable e intensa colaboración desde el primer momento.

Quiero expresar también mi agradecimiento al Dr. Alfonso Iglesias Castañón por proponerme el tema del cual ha partido todo este trabajo, su colaboración en el inicio del mismo y el ánimo manifestado para emprender esta dura etapa.

Gracias a los Departamentos de Anatomía Patológica y Hematología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y de

Santiago de Compostela por su colaboración en el aporte de los datos necesarios, base de esta investigación.

Muy especialmente, además mi emocionado recuerdo al Dr. García-Tejedor , con quien he tenido la suerte de comenzar y finalizar mi formación en Radiodiagnóstico, quien supo transmitirme su ilusión por este mundo gracias a sus enseñanzas y constante ejemplo.

Pero el mérito de haber llegado hasta aquí no es sólo mío, ni mucho menos... Gracias a mis padres, sin cuya ayuda sería imposible la realización de esta Tesis, gracias por su amor ilimitado, gracias por tan intenso y constante esfuerzo que ha permitido que haya llegado hasta aquí, gracias por haber hecho de mí la persona que soy.

Gracias a mi hermana, quien me ha acompañado siempre, por su ejemplo de generosidad y paciencia.

Gracias a mis suegros por su cariño y constante apoyo a pesar de la distancia. Gracias a mis cuñados por su ánimo y refuerzo. Gracias a todos mis familiares y amigos que me han acompañado en esta dura etapa.

Y, por último, el agradecimiento más especial: a mi marido y a mi hijo. Gracias Johnny, gracias por tu amor, por tu generosidad, por tu compañía y paciencia, gracias por animarme a emprender esta aventura y ser mi soporte desde el principio y en cada paso; gracias por estar siempre ahí y entender mis ausencias porque, sin duda, es gracias a ti por lo que hoy puedo estar escribiendo estas palabras; en definitiva, gracias por ser quien eres. Gracias bebé, gracias por tu llegada, por esa sonrisa de cada día, por iniciar y caminar esta etapa juntos, gracias por hacerme tan feliz.

A todos: muchas gracias.

“El éxito se alcanza sólo cuando se tiene con quien compartirlo”.

A mi marido
A mi hijo
A mis padres

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN	7
I.1. DEFINICIÓN	9
I.2. ETIOPATOGENIA	10
I.3. EPIDEMIOLOGÍA	12
I.3.1 INCIDENCIA.....	12
I.3.2 NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA.....	13
I.3.3 EDAD Y SEXO.....	14
I.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA	14
I.5 LOCALIZACIÓN	15
I.6 ANATOMIA PATOLOGICA	15
I.6.1 CLASIFICACIÓN.....	15
I.6.2 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS.....	19
I.6.3 HALLAZGOS MICROSCÓPICOS.....	19
I.7 DIAGNÓSTICO. PAPEL DE LA NERUROIMAGEN	20
I.7.1 DIAGNÓSTICO.....	20
I.7.2 PAPEL DE LA NEUROIMAGEN.....	22
I.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	26
I.9 TRATAMIENTO	28
I.10 PRONÓSTICO	33
I.11 COMPLEJOS HOSPITALARIOS	35
I.11.1 CHUVI.....	35

I.11.2 CHUS.....	35
II- OBJETIVOS.....	37
III- MATERIAL Y MÉTODO.....	41
III 1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	43
III 2. SUJETOS DE ESTUDIO.....	43
III 2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	43
III 2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	44
III 2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	44
III 3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	44
III 3.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	44
III.3.1.1 EDAD.....	44
III.3.1.2 SEXO.....	44
III.3.1.3 NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA.....	45
III.3.1.4. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO.....	45
III.3.1.5 TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO.....	45
III.3.1.6 HOSPITAL DE PROCEDENCIA.....	45
III 3.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	46
III 3.3 LOCALIZACIÓN.....	46
III 3.4 NÚMERO DE LESIONES.....	46

III 3.5	RECIDIVA.....	47
III 3.6	CARACTERÍSTICAS EN RM.....	47
III 3.6.1	PATRÓN GENERAL.....	47
III 3.6.2	TAMAÑO.....	48
III 3.6.3	CONTORNO.....	48
III 3.6.4	INTENSIDAD DE SEÑAL.....	48
III 3.6.5	REALCE TRAS CONTRASTE.....	49
III 3.6.6	COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN, PERFUSIÓN Y ESPECTROSCOPIA	50
III 3.6.7	EDEMA.....	52
III 3.6.8	EFFECTO MASA.....	52
III 3.6.9	AFECTACIÓN DURAL.....	53
III 3.6.10	AFECTACIÓN ÓSEA.....	54
III 3.7	CARACTERÍSTICAS EN TC.....	54
III 3.7.1	PATRÓN GENERAL.....	54
III 3.7.2	REALCE TRAS CONTRASTE.....	54
III 3.8	FECHA DE NACIMIENTO, DE DIAGNÓSTICO Y DEFUNCIÓN.....	56
III 4.	EQUIPOS Y TÉCNICAS UTILIZADAS.....	56
III 4.1.	RESONANCIA MAGNÉTICA.....	56
III 4.2.	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.....	57
III 5.	ANÁLISIS Y MANEJO DE DATOS.....	58
III 6-	ASPECTOS ÉTICO Y LEGALES.....	59

IV-RESULTADOS.....61

IV 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....63

IV 1.1. GLOBAL.....	63
IV.1.2 SEGÚN INMUNIDAD.....	74
IV.1.3 SEGÚN HOSPITAL.....	86
IV.1.4 SEGÚN FALLECIMIENTO.....	98
IV 2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	105
IV 2.1. SEGÚN INMUNIDAD.....	105
IV.2.2. SEGÚN HOSPITAL.....	113
IV.2.3 SEGÚN HOSPITAL E INMUNIDAD.....	122
IV.2.4 SEGÚN FALLECIMIENTO.....	129
IV 2.5 COMPARACIONES ENTRE OTRAS VARIABLES..	136
IV 3. ESTADÍSTICA EN GRUPO VIH POSITIVO.....	156
IV 4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.....	165
IV 4.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA.	165
IV.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA. VARIABLES DE INTERACCIÓN. VARIABLES DE CONFUSIÓN.....	191
V- DISCUSIÓN.....	199
VI- CONCLUSIONES.....	219
VII- BIBLIOGRAFIA.....	225

VIII-ABREVIATURAS.....247

IX-ANEXOS.....251

I. INTRODUCCIÓN

I.1 DEFINICIÓN

En 1929 Bailey publicó dos casos de tumores cerebrales a los que él denominó “sarcomas periteliales de origen leptomeníngeo” (1). Actualmente se cree que esos han sido los primeros casos publicados de linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) (2).

El LPSNC es un linfoma no Hodgkin, agresivo, que se origina más frecuentemente en el cerebro, y aunque puede afectar las leptomeninges (12%), ojos y médula espinal (1%) (3) no presenta evidencia de infiltración linfomatosa en otra localización en el momento del diagnóstico (4,5). El LPSNC rara vez se disemina fuera del sistema nervioso central (SNC) (6).

Representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias primarias intracraneales (6); constituyendo también aproximadamente el 1% de los linfomas en pacientes inmunocompetentes (7), y el 17-42% de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8).

Nos referimos al linfoma cerebral secundario cuando hablamos de la extensión de un linfoma sistémico al sistema nervioso central. El linfoma de Burkitt, el linfoma linfoblástico del manto, el linfoma del anillo de Waldeyer, el de mama, testículos o médula ósea tienen una afinidad especial por el SNC (9).

I.2 ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del LPSNC es desconocida. No está claro el lugar de origen de las células linfomatosas ni los mecanismos biológicos implicados en la transformación neoplásica.

La mayoría de los LPSNC están compuestos por una gran cantidad de células linfomatosas con fenotipo B, no pudiendo diferenciarse histológicamente de los linfomas no Hodgkin del sistema extraganglionar (3); este dato, apoyado por el considerable peor pronóstico de los LPSNC de células B comparado con el extracerebral justifican los continuos esfuerzos científicos en la búsqueda de la etiopatogenia de este raro tumor (10).

Existen múltiples hipótesis, mientras estudios recientes sugieren que las células B y T penetran en el SNC mediante condiciones fisiológicas estableciendo la hipótesis de que el origen de las células B deriva de tejido linfoide sistémico normal que normalmente entra y sale del SNC (11); otros postulan que el LPSNC representa la enfermedad metastásica de un linfoma sistémico oculto erradicado por un sistema inmune intacto que escapa de la particular inmunidad del SNC (12). Algunas de las últimas investigaciones experimentales sugieren que las células linfomatosas tienen un origen extracraneal y luego emigran hacia el SNC debido al tropismo selectivo por el mismo (13).

Se ignora por qué el LPSNC se desarrolla primariamente en un órgano que carece de sistema linfático; aunque sí se cree que tanto las infecciones virales como bacterianas son importantes factores etiológicos (14); ya que sí se sabe que la inmunidad deprimida es un factor predisponente donde el Virus Epstein-Barr juega un papel muy importante al encontrarse presente en las células tumorales en más del

95% de los casos en individuos inmunodeprimidos (frente a menos del 20% en pacientes inmunocompetentes) (9).

Se ha estudiado la posible implicación de otros virus como los herpes tipo 6 o el tipo 8, y más recientemente el SV40 (Simian Virus) sin que se hayan obtenido resultados satisfactorios (15).

El patrón de expansión tanto en los linfomas primarios como metastásicos sugieren que la transformación maligna ha ocurrido fuera del SNC (a pesar de ser llamados linfomas “primarios”) (16).

Así mismo, la importante inmunopositividad de la molécula de adhesión CD44 en el parénquima y los vasos del SNC, especialmente en la sustancia blanca (predilección del LPSNC), sugiere que esta molécula y sus ligandos participan activamente en la infiltración del parénquima del SNC por linfocitos malignos (16).

Múltiples análisis pangenómicos revelan la implicación del cromosoma 6q en la etiopatogenia, incluso algunos autores definen la región que contiene el gen supresor tumoral (relacionado con el linfoma) en 6q22-23 (17); comprobando mediante hibridación una importante pérdida (60-75%) del brazo q del cromosoma 6 en pacientes con LPSNC (18,19).

Inclusive tras una exhaustiva investigación se ha conseguido obtener la expresión genética del LPSNC en diferentes contextos biológicos (20):

- Tropismo por el SNC: SPP1, DDR1 entre otros
- Migración de células B: CXCL13, SPP1
- Activación del subtipo de células B: MUM1

- Implicación en la linfoproliferación: SPP1, TCL1A y CHI3L1
- Comportamiento agresivo: SPP1,CHI3L1,MUM1
- Fenotipo del cáncer metastásico agresivo: SPP1, CHI3L1

En definitiva, pese a que la etiopatogenia final del LPSNC continúa siendo desconocida, las últimas investigaciones sugieren la implicación de más de un mecanismo patogénético (21).

I.3 EPIDEMIOLOGÍA

I.3.1. INCIDENCIA

La incidencia del LPSNC aumentó significativamente en las décadas anteriores (1970-1995) y, tras una disminución en 1995-1999, en la actualidad parece haberse estabilizado (21) o aumentar muy discretamente (22).

Este aumento de incidencia pudo deberse, en gran parte, a la epidemia de VIH (21), habiendo disminuido posteriormente gracias a los avances en la terapia antirretroviral.

Sin embargo, el grupo de riesgo en la actualidad parecen corresponder a aquellos individuos inmunocompetentes mayores de 60 años, en los que se ha triplicado la incidencia (9). El incremento es aún más significativo si nos referimos a aquellos pacientes que superan los 75 años en los que la incidencia continúa aumentando exponencialmente (22).

Los linfomas son una complicación oportunista frecuente en el estado de inmunosupresión (23). Entre los individuos VIH positivos el LPSNC tiene una incidencia del 3-4% convirtiéndose en la neoplasia del SNC más frecuente en este grupo de pacientes, por lo que se incluye entre las patologías marcadoras del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (9).

I.3.2. NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA

Como ya hemos mencionado, los LPSNC pueden afectar tanto a pacientes inmunocompetentes (IC) como inmunodeprimidos (ID), pero determinadas condiciones asociadas a inmunosupresión, ya sea congénita (con un riesgo de padecer LPSNC del 4% (24)) o adquirida, conllevan un mayor riesgo de padecer un LPSNC (21).

Citamos, por ejemplo, las conectivopatías autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide...) o los síndromes de inmunodeficiencia congénitos (síndrome de Wiskott-Aldrich); los pacientes trasplantados (el LPSNC aparece una media de 4,4 años tras el trasplante (25)) en quienes el riesgo de padecer LPSNC es 100 veces mayor que la población inmunocompetente debido al desarrollo de potentes agentes inmunosupresores para la prevención del rechazo en estos pacientes: 1-2% para el trasplante renal, 2-7% para el trasplante cardíaco, de pulmón o hígado (24); la afectación por el virus Epstein-Barr (9) y, como no, el SIDA (donde la aparición de un LPSNC se da en los estadios de más severa inmunodepresión: $CD4 < 50/mm^3$) (26).

I.3.3. EDAD Y SEXO

El LPSNC puede desarrollarse en cualquier momento de la vida.

El pico de prevalencia hace una década se situaba entre los 40-50 años (2), actualmente está en torno a los 60-70 años (27), siendo la media de edad inferior en los pacientes inmunodeprimidos: ID adquirida: 37-39 años e ID congénita: 10 años (28).

Se evidencia una preferencia del LPSNC por el sexo masculino (29-31).

I.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica es muy variable.

Suelen debutar con sintomatología neurológica más que con fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos comúnmente asociados a otros tipos de linfoma no Hodgkin (5).

Puede presentarse tanto como un déficit neurológico focal como con alteraciones cognitivas, alteraciones neuropsiquiátricas, cefalea o síntomas/signos que sugieren un aumento de la presión intracraneal (28).

Debemos tener en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden incluso desarrollarse antes de que sean visibles las alteraciones en Resonancia Magnética (RM) (32), de hecho, en alguna serie, hasta un 10% de pacientes con LPSNC tenían una RM normal y el diagnóstico se realizó mediante autopsia (33).

I.5 LOCALIZACIÓN

Las lesiones se localizan mayoritariamente en los hemisferios cerebrales (38%), después en tálamo/ganglios basales (16%), cuerpo calloso (14%), región periventricular (12%) y cerebelo (9%) (34).

La infiltración del cuerpo calloso sin evidencia de necrosis es el hallazgo más específico del LPSNC, pero sólo se visualiza en una minoría de pacientes (35).

I.6 ANATOMÍA PATOLÓGICA

I.6.1 CLASIFICACIÓN

No existe una clasificación específica de los LPSNC (36).

En 1994 con el intento de unificar criterios entre Europeos y Americanos, el International Lymphoma Study Group (ILSG) propone la Clasificación REAL (Revisión Europea Americana de Linfomas) que será la base fundamental de la posterior clasificación de los linfomas en general propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) - Clasificación OMS-WHO a partir del año 1996 y publicada finalmente en el año 2001; posteriormente modificada en el año 2008 y que citamos a continuación (37,38):

***NEOPLASIAS DE CELULAS B MADURAS**

- 1.- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico bien diferenciado
- 2.- Leucemia prolinfocítica
- 3.- Linfoma esplénico marginal (linfocitos vellosos)
- 4.- Leucemia de células peludas
- 5.- Linfoma/leucemia esplénico inclasificable (provisional)
- 6.- Linfoma esplénico de linfocitos pequeños de la pulpa roja (provisional)
- 7.- Leucemia variante de células peludas (provisional)
- 8.- Linfoma linfoplasmacítico
- 9.- Macroglobulinemia de Waldenström
- 10.- Enfermedad de las cadenas pesadas (alfa, gamma, mu)
- 11.- Mieloma
- 12.- Plasmocitoma óseo solitario
- 13.- Plasmocitoma extraóseo
- 14.- Linfoma de zona marginal extranodal (Malt)
- 15.-Linfoma de zona marginal nodal
- 16.- Linfoma de zona marginal nodal pediátrico (provisional)
- 17.- Linfoma folicular
- 18.- Linfoma folicular pediátrico (provisional)
- 19.- Linfoma cutáneo primario centrofolicular
- 20.- Linfoma de células del manto
- 21.- Linfoma de células B grandes difuso, no especificado
- 22.- Linfoma de células B rico en células T/histiocitos
- 23.- **Linfoma de células grandes primario de SNC**
- 24.- Linfoma de células grandes cutáneo primario de extremidades
- 25.- Linfoma de células grandes EBV+ del anciano (provisional)
- 26.- Linfoma difuso de células grandes asociado con inflamación crónica
- 27.- Granulomatosis linfomatoide
- 28.- Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico)
- 29.- Linfoma de células grande intravascular

- 30.- Linfoma de células grandes B ALK+
- 31.- Linfoma plasmablastico
- 32.- Linfoma de células grandes B en enfermedad de Castleman multicéntrico (HHV8)
- 33.- Linfoma primario de cavidades
- 34.- Linfoma de Burkitt
- 35.- Linfoma B, inclasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt
- 36.- Linfoma B, inclasificable, con caracteres intermedios entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.

***NEOPLASIAS DE CELULAS T y NK MADURAS**

- 1.- Leucemia prolinfocítica T
- 2.- Leucemia T de linfocitos grandes granulares
- 3.- Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK (provisional)
- 4.- Leucemia de células NK agresiva
- 5.- Enfermedad linfoproliferativa de células T sistémica EBV+ de la infancia
- 6.- Linfoma vacciniiforme-like
- 7.- Leucemia/linfoma T adulto
- 8.- Linfoma extranodal NK/T (nasal)
- 9.- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- 10.- Linfoma de células T hepatoesplénico
- 11.- Linfoma de células T paniculitis subcutánea
- 12.- Micosis fungoide
- 13.- Síndrome de Sezary
- 14.- Enfermedad linfoproliferativa de célula T primaria cutánea CD30+
- 15.- Papulosis linfomatoide
- 16.- Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario
- 17.- Linfoma de células T cutáneo primario gamma-delta
- 18.- Linfoma cutáneo primario CD8+ agresivo citotóxico epidermotrópico (provisional)
- 19.- Linfoma primario cutáneo CD4+ de células T pequeñas/medianas (provisional)
- 20.- Linfoma T periférico, no especificado

- 21.- Linfoma de células T angioinmunoblástico
- 22.- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+
- 23.- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK+ (provisional).

***LINFOMA DE HODGKIN**

- 1.- Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
- 2.- Linfoma de Hodgkin clásico
- 3.- Esclerosis nodular
- 4.- Celularidad mixta
- 5.- Rico en linfocitos
- 6.- Depleción linfoide

***ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST TRANSPLANTE (PTLD)**

- 1.- Lesiones tempranas
- 2.- Hiperplasia plasmacítica
- 3.- PTLD infecciosa mononucleosis-like
- 4.- PTLD polimórfico
- 5.- PTLD monomórfico (correspondiente a los tipos de células B y T/NK)
- 6.- PTLD tipo linfoma de Hodgkin clásico.

La mayoría de los LPSNC están compuestos por una gran cantidad de células linfomatosas con fenotipo B (98%) de grado intermedio o alto de malignidad (raras veces de bajo grado (39)), no pudiendo diferenciarse histológicamente de los linfomas no Hodgkin del sistema extraganglionar (3), dato curioso ya que las células B están ausentes en el cerebro normal (5,40). Raras veces los LPSNC se corresponden con células T (41).

Se han elaborado dos algoritmos pronósticos, usando un panel de marcadores inmunohistoquímicos [CD10, Bcl6 (presente en el 80% de algunas series (42)), MUM1/IRF-4 y Bcl2] que categoriza al LPSNC

difuso de células B en dos subgrupos: del centro germinal y del no-centro germinal (43).

El linfoma compuesto por células B de la zona marginal es raro, pero tiene generalmente un pronóstico favorable, por lo que se debe tener en cuenta para diferenciarlo de aquellos linfomas agresivos que frecuentemente afectan al SNC (44).

I.6.2 HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

La presentación más habitual es una masa única, aunque también puede aparecer como masas múltiples en ambos hemisferios cerebrales, presentando unos contornos bien definidos a menor grado de infiltración.

En pacientes con VIH es frecuente la aparición de necrosis central y hemorragia en las masas linfomatosas (28).

I.6.3 HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

Como hemos visto en la clasificación de la OMS se reconocen tres categorías principales de neoplasias linfoides no Hodgkin basándose en la morfología y el linaje celular: neoplasias de células B, neoplasias de células T y células asesinas naturales o *natural killer* (NK).

Dentro de estos subtipos de LPSNC, el de células B supone aproximadamente el 95% de todos los linfomas, representando, dentro de este grupo, el de células grandes aproximadamente un 50%, siguiéndole en frecuencia el linfoma folicular con un 25% (28).

El linfoma plasmablastico es un subtipo raro de linfoma difuso de células grandes B que habitualmente se presenta como una tumoración oral en pacientes VIH positivos, aunque se ha descrito también afectación del SNC (45).

Las células infiltran los vasos que las rodean y los espacios perivasculares. Presentan un relación citoplasma-núcleo alta y el índice de proliferación MIB-1 usualmente es alto (28).

I.7 DIAGNÓSTICO. PAPEL DE LA NEUROIMAGEN.

I.7.1 DIAGNÓSTICO

Es importante diferenciar el LPSNC (estadio I EA según la clasificación de Cotswold) de la afectación del SNC secundaria a un linfoma sistémico (estadio IV), para ello se requiere de una batería de pruebas diagnósticas (46). A continuación se muestra un esquema de la guía de evaluación diagnóstica establecida por “The International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group” para aquellos pacientes en los que se sospeche LPSNC (47):

- CLÍNICO:
 - Examen médico y neurológico completo
 - Examen ocular (tras dilatación pupilar)
 - Revisión de factores pronósticos
 - Evaluación intensiva de la función cognitiva (Mini-Mental State Examination)
- PATOLÓGICO:
 - Inmunofenotipo
 - Revisión centralizada de los hallazgos patológicos

- LABORATORIO:
 - Serología VIH
 - Nivel de LDH en suero
 - Citología del LCR, citometría, PCR de inmunoglobulinas de cadenas pesadas
 - Aclaramiento de creatinina en aquellos pacientes que recibirán altas dosis de Metotrexate (MTX) (recogida de orina 24 horas)
- IMAGEN:
 - RM craneal con contraste (si contraindicación se realizará Tomografía Computarizada (TC) con contraste).
 - TC de tórax, abdomen y pelvis
 - Biopsia-aspiración de médula ósea
 - Ecografía testicular en varones mayores

La afectación aislada de la médula espinal es rara (menos del 1% de los casos) por lo que sólo realizaríamos una prueba de imagen si existe la sospecha clínica de afectación de la misma o para descartar afectación leptomeníngea si no se ha podido realizar una punción lumbar (21).

También se ha postulado la realización de un 18F-Fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET de cuerpo entero como método de estadificación del LPSNC (48).

El gold estándar para el diagnóstico del LPSNC es la biopsia cerebral guiada por estereotaxia (40,49). Su morbilidad es muy baja y permite identificar rápidamente las células tumorales intraoperatoriamente, aunque hay que tener en cuenta que podríamos obtener resultados falsos negativos ya que las muestras obtenidas son pequeñas, lo que podría suponer un efecto falso negativo en el diagnóstico (49).

Una dificultad añadida en la evaluación de las biopsias cerebrales de este tipo de tumor ocurre cuando el paciente ha recibido corticoides previos a la biopsia (50), ya que inducen la apoptosis de los linfocitos neoplásicos, dejando en su lugar gliosis con numerosos linfocitos

reactivos y/o macrófagos (aunque con el paso del tiempo el linfoma se hace resistente al tratamiento (51)).

Existe controversia en cuanto a los pacientes VIH positivos. Mientras algunos autores consideran que es altamente recomendable, hay otros que consideran unas tasas elevadas de morbilidad asociada a la biopsia en este grupo de pacientes (52), teoría que podría estar apoyada por el hecho de que un tratamiento empírico –sin realizar biopsia- ha demostrado una supervivencia similar (53).

I.7.2 PAPEL DE LA NEUROIMAGEN

El diagnóstico del LPSNC se ha ido beneficiando principalmente del descubrimiento de marcadores moleculares y de los avances en las técnicas de imagen (54).

El papel de la radiología es actualmente muy importante tanto en el diagnóstico, como para valorar la respuesta al tratamiento y la existencia de recidiva (55,56); de hecho, se ha evaluado la opción de reducir la necesidad de realizar la biopsia cerebral mediante la combinación de diferentes herramientas diagnósticas (57).

Sin duda la prueba de imagen idónea es la resonancia magnética (RM) por su gran precisión en la visualización de estructuras anatómicas. Si no es posible o está contraindicada se debe realizar una tomografía computarizada (TC) con contraste (19).

La RM ofrece la posibilidad de obtener una imagen multiplanar, lo que permite una mejor delimitación de la extensión de la lesión y su impacto sobre estructuras adyacentes (debiendo reseñar que tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico del linfoma ocular (58)).

Además la RM permite diferenciar entre sustancia blanca y gris y una óptima visualización de las estructuras vasculares. Sin embargo debemos estar al tanto de que la infiltración tumoral microscópica puede verse tanto como un aumento de intensidad de señal en T2 como ser completamente normal (59).

El LPSNC se presenta en RM con una señal similar a la sustancia gris siendo iso/hipointenso con la corteza tanto en T1 como en T2. Esta señal puede modificarse si existe necrosis o hemorragia.

Es habitualmente hiperintenso en secuencias FLAIR y suele presentar un realce homogéneo intenso (5,28) describiéndose también ausencia de realce en lesiones de pacientes con enfermedad recidivante (60). El realce a lo largo de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, aunque no es constante, se considera un signo altamente específico (61).

También debemos tener en cuenta hallazgos menos frecuentes que pueden hacernos retrasar el diagnóstico, como por ejemplo: hiperintensidad en T2, realce moderado o ausente, realce heterogéneo, ausencia de localización periventricular (62) o un curso clínico más variable e indolente que el clásico LPSNC (39).

Algunos autores han denominado “lesiones centinela” a aquellas lesiones en sustancia blanca, diagnosticadas de “lesiones desmielinizantes” mediante confirmación histológica y que posteriormente desarrollan un LPSNC (63,64).

La sensibilidad de la RM para el diagnóstico de LPSNC se ha visto incrementada con la incorporación en los últimos años de ciertas técnicas novedosas como la difusión, la perfusión y la espectroscopia con RM.

Las imágenes de resonancia magnética por difusión (IPD) evalúan el movimiento microscópico de las moléculas de agua. En el

cerebro, el contraste de las imágenes de difusión depende principalmente de las moléculas de agua localizadas en el espacio extracelular. Para cuantificar el grado de movimiento del agua, es necesario procesar las imágenes de difusión y obtener mapas del denominado coeficiente de difusión aparente (CDA). El grado de restricción a la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas. En IPD el LPSNC presenta una difusión restringida con un mapa CDA disminuido (debido a su elevada celularidad) (65-68).

La RM por perfusión (RMP), también conocida como resonancia magnética hemodinámica, mide el flujo, el volumen y el tiempo en que la sangre irriga el parénquima cerebral total o regional. Se basa en los cambios inducidos por la susceptibilidad magnética intravascular analizando cuantitativamente el volumen sanguíneo cerebral que refleja la microvascularización y la angiogénesis. Los resultados pueden verse afectados si existe una rotura de la barrera hematoencefálica (69). Se ha descrito que el LPSNC presenta un valor de perfusión reducido comparado con neoplasias de algo grado como gliomas de alto grado o metástasis (70); sin embargo es más elevado que el evidenciado en procesos infecciosos como la toxoplasmosis (65).

La espectroscopia con RM (ERM) es un método no invasivo que ofrece información metabólica sobre el cerebro. Es capaz de realizar una caracterización tisular a un nivel bioquímico. Puede detectar anomalías no visibles en secuencias convencionales porque, a menudo, las anomalías metabólicas preceden a los cambios estructurales.

Respeto a las características del LPNSC en espectroscopia se ha descrito que presenta una disminución de los niveles de N-acetilaspártato y una elevación de los niveles de colina, presentando también en la mayoría picos de lípidos y lactato (65,71). Esta técnica es más precisa que la RM convencional para definir los márgenes tumorales y

cuantificar el grado de infiltración tumoral estando indicada para seleccionar el lugar donde se debe realizar la biopsia y/o la zona a irradiar (69), así como para una rápida detección de las recidivas, determinación de la respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad (72).

En TC los LPSNC normalmente se presentan como lesiones hiperdensas (9) con un realce intenso y homogéneo (igual que en la RM), exceptuando en aquellos pacientes VIH positivos en los que es frecuente el realce en anillo (21).

También es importante considerar la utilidad de la TC-perfusión que nos permite distinguir entre linfoma y otras neoplasias (gliomas de alto grado) basada en métodos cuantitativos. Para algunos autores tiene más ventajas que la RM-perfusión ya que es menos susceptible a la aparición de artefactos (73).

El uso de la tomografía con emisión de positrones (PET) o PET-TC demuestra hipermetabolismo con una alta captación de ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG), sirviendo para el diagnóstico y para un control temprano del tratamiento tras la quimioterapia (74); sin embargo no es útil para detectar la afectación ocular (75) ni para diferenciar al LPSNC de otros tumores en aquellos pacientes que presentan características atípicas en RM (76).

La aplicación de la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (SPECT) cerebral con Talio-201 es fundamentalmente de utilidad para ayudar a diferenciar la etiología benigna o maligna de aquellas lesiones que presentan realce en anillo (77).

I.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se establece con un amplio abanico de patologías:

-Toxoplasmosis adquirida: Diagnóstico diferencial más importante en la población VIH positiva, ya que el LPSNC se diagnostica en la mayoría de los pacientes porque falla la terapia anti-toxoplasma (52).

Las lesiones por toxoplasmosis suelen afectar a los ganglios basales y a la unión córtico-medular, pueden sangrar tras el tratamiento y tras la administración de contraste presentan un realce en anillo, nodular, siendo el signo de la “diana” altamente sugestivo. Una de las claves es la detección de diseminación subependimaria que nos sugeriría la presencia de linfoma (28) .

Puede llegar a ser indistinguible en la RM estándar e incluso se puede presentar con el clásico patrón en mariposa del LPSNC (78) por lo que se recomienda realizar imágenes de difusión en las que muestra hiperseñal pero con valores de ADC más altos que el LPSNC e imágenes de perfusión donde muestra un valor más bajo que el LPSNC.

Otras técnicas de imagen como el SPECT y la PET también pueden ser de ayuda.

-Glioblastoma multiforme: Con frecuencia muestra áreas de sangrado, lo que es muy poco habitual en el LPSNC. En un 95% de los casos presenta necrosis con realce anular frente al realce homogéneo del linfoma (28).

Ambos pueden presentar un patrón en mariposa cuando envuelven el cuerpo calloso, pudiendo llegar a ser indistinguibles. Se recomendaría, en estos casos, la realización de imágenes de difusión con cálculo del ADC (significativamente más bajo en el linfoma) (79) e imágenes de perfusión con RM (80) para aproximarnos al diagnóstico ya que ambas entidades son manejadas de forma extremadamente diferente.

-Absceso: Presenta un anillo hipointenso en T2, con un patrón típicamente restrictivo en difusión. El realce es periférico con necrosis central. Es recomendable realizar ERM en la que se visualiza elevación de aminoácidos en la cavidad quística (niveles bajos en la toxoplasmosis) (28).

-Leucoencefalopatía multifocal progresiva: Se visualiza como una hiperintensidad de la sustancia blanca en secuencias T2; implicando a las fibras en “U” subcorticales y al cuerpo calloso (28). Aunque en esta circunstancia debemos estar alerta ya que hay algún caso descrito de leucoencefalopatía provocada por el LPSNC (probablemente debido a oclusión neoplásica de los vasos y daño inflamatorio del tejido cerebral) (81) y leucoencefalopatía que precede al LPSNC (53,54). Cuando observamos grandes lesiones que realzan en pacientes mayores que presentan una enfermedad en brotes y desórdenes visuales córtico-resistentes deberíamos pensar en un LPSNC (63). En este contexto se recomienda la realización de un TC sin contraste además de la RM (con y sin gadolinio), ya que ambas técnicas juntas han demostrado una mayor precisión diagnóstica que con la RM sólo (82).

-Metástasis: Con frecuencia son múltiples y presentan un importante edema vasogénico asociado (83).

-Neurosarcoidosis: La mayoría de los pacientes presentan una enfermedad sistémica. Además la afectación dural/leptomeningea es mucho más frecuente que la enfermedad parenquimatosa (al contrario que en el linfoma) (28) .

-Afectación secundaria de un linfoma sistémico: La principal diferencia es que éste presenta habitualmente un patrón intravascular a diferencia del LPSNC. Además es común la afectación meníngea y dural pudiendo presentar una única o múltiples lesiones profundas, periventriculares (28).

Hay que tener en cuenta que el LPSNC puede aparecer con diferentes formas y patrones. De hecho hay algún caso descrito como hemorragia cortical laminar (84), mieloma múltiple (85) o como lesiones simétricas que realzan en el tronco cerebral (86), ventriculitis sin células malignas en LCR (87) y varios casos concurrentes o de presentación e imagen similar a la esclerosis múltiple en los cuales, en determinadas circunstancias, se recomienda la realización de biopsia cerebral (88).

I.9 TRATAMIENTO

En la última década se han realizado numerosas investigaciones (12,21,49,51,89-103) valorando múltiples combinaciones de tratamiento, ya que el LPSNC se puede curar con los métodos de los que disponemos actualmente (7).

Se ha descrito que la resección quirúrgica no aporta beneficios terapéuticos porque las lesiones son muy infiltrativas (104) y a menudo multifocales, por lo que debe reservarse sólo para aquellos escasos pacientes que presentan un deterioro neurológico secundario a una

herniación cerebral (105). Incluso la resección parcial parece ser un factor de pronóstico negativo (106) probablemente porque induce importantes secuelas y déficits neurológicos irreversibles dada la habitual localización en estructuras profundas (27) y ocasiona un retraso del tratamiento (49).

El tratamiento único con radioterapia holocraneal no consigue un control a largo plazo del tumor y se asocia a un alto riesgo de neurotoxicidad en pacientes mayores de 60 años, con un importante deterioro cognitivo y motor, y disfunción autonómica, provocando un gran impacto negativo en la calidad de vida (105).

El tratamiento de elección mayormente utilizado es la combinación de metotrexate (MTX) y radioterapia holocraneal ya que mejora tanto la respuesta del tumor como la tasa de supervivencia (96). Sin embargo, también esta combinación lleva asociada un alto riesgo de neurotoxicidad, por lo que cada día más se valora la administración única de MTX con mejor relación entre efectividad contra el tumor y calidad de vida, sobre todo en los pacientes mayores, ya que la controversia aumenta cuando nos referimos a los pacientes más jóvenes en los que aparentemente esta pauta de tratamiento está asociada a mayor número de recaídas (12).

La neurotoxicidad suele presentarse a los 3 meses tras el tratamiento y está caracterizada por déficit de atención, alteración de la memoria, ataxia, incontinencia urinaria y demencia. El riesgo de aparición aumenta exponencialmente con la edad (92).

Los cambios observados en imagen después del tratamiento, en aquellos pacientes que han tenido respuesta completa, no están asociados a una disminución del deterioro cognitivo (107), salvo la extensión de la

enfermedad en la sustancia blanca que está relacionada con alteraciones de la atención/ejecución, memoria y lenguaje (108).

Las investigaciones más recientes nos llevan a valorar la opción de una terapia formada por una quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (12).

La **figura 1** recoge el esquema de tratamiento para pacientes inmunocompetentes propuesto por el Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea (7), actualmente vigente en la mayoría de los centros del país:

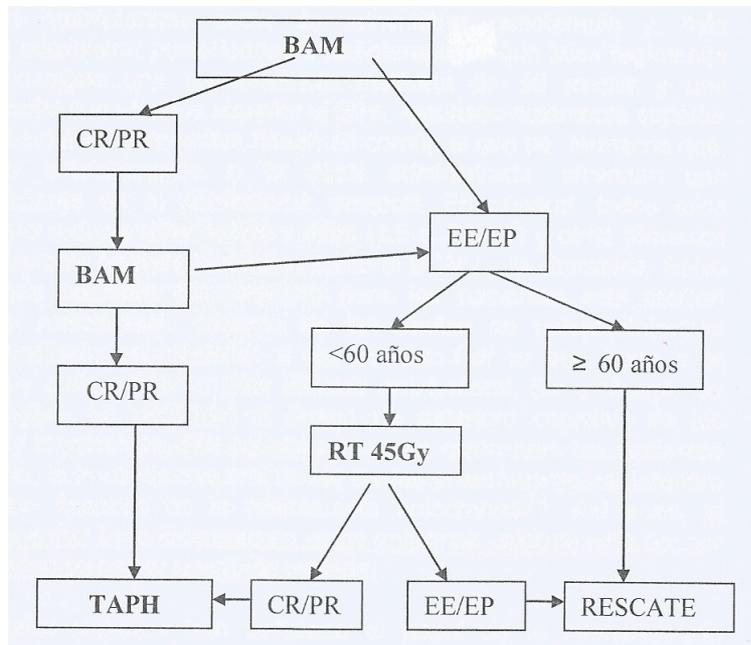


Figura 1: BAM: tratamiento quimioterápico con tres fármacos fundamentales, BCNU, metotrexato a dosis intermedias y citarabina; RT 45Gy: Radioterapia 45Gy; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Considerando RC (Respuesta Completa) como la desaparición de las lesiones captantes de gadolinio; RP (Respuesta Parcial) cuando ha habido una reducción $\geq 50\%$; EP (Enfermedad Progresiva) con la aparición de nuevas lesiones representando un aumento $>25\%$ y EE (Enfermedad Estable) en todas las demás situaciones.

Se ha publicado un estudio que afirma que el pronóstico de supervivencia libre de enfermedad y curación es mejor en aquellos pacientes que han recibido el tratamiento del LPSNC antes del trasplante que aquellos pacientes que tienen una enfermedad activa en el momento del trasplante (109).

En la población pediátrica se debería tratar inicialmente con quimioterapia sólo y reservar la radioterapia para aquellos pacientes refractarios o para las recidivas (90,110).

En los pacientes VIH positivos se ha comprobado que la terapia antiretroviral (Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART)) ha mejorado significativamente la supervivencia global (44).

Debemos sin embargo reseñar que el tratamiento para el LPSNC es todavía un desafío y será cambiante, ya que todavía no hay un amplio estudio bien diseñado y randomizado del tratamiento de este raro tumor (111). El metotrexate es la droga más efectiva frente al LPSNC, pero todavía no está claro qué otros tratamientos deben añadirse para mejorar la supervivencia (21).

De hecho, hay algún artículo en alguna serie pequeña que recomienda la administración de MTX en altas dosis a aquellos pacientes en los que se sospeche un LPSNC, aunque no esté confirmado o incluso para aquellas masas en el parénquima cerebral de origen desconocido (112).

Respecto al tratamiento con corticoides debemos tener cuidado ya que sus efectos interfieren con el diagnóstico histopatológico (se deben suprimir 7-10 días antes de la biopsia). También causan regresión radiológica en el 40% de los pacientes (“tumor fantasma”) aunque este hecho no debe ser considerado como diagnóstico de LPSNC ya que también lo vemos en la sarcoidosis, esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda,... (49,113) e incluso se ha descrito desaparición de las lesiones en pacientes con LPSNC que no habían recibido corticoides (114). Un estudio reciente indica que la administración previa de corticoides no parece evitar el diagnóstico histopatológico del LPSNC (115).

Los métodos más frecuentemente utilizados para la valoración de la respuesta al tratamiento son los criterios propuestos por McDonald et. al. en 1990 (116). Utiliza el cambio de tamaño del tumor en neuroimagen (medido en dos dimensiones) asociado a la valoración clínica del estado neurológico y a la utilización de corticoides. En el caso de los criterios propuestos por “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST) (117) se incluyen medidas en una sola dimensión. Existen varios estudios detractores (118,119) alegando, entre otras limitaciones, que las técnicas de imagen utilizadas no son volumétricas, por lo que ya se han hecho investigaciones recientes con métodos de MRI volumétrica con muy buenos resultados (120).

Las recurrencias suelen aparecer entre los 15 y 45 meses del fin del tratamiento (9) con una supervivencia más corta desde el diagnóstico de recidiva (121). Hace una década las recidivas aparecían a los 5 meses de finalizar el tratamiento (122) hecho que demuestra el aumento de la supervivencia desde entonces. Aparece en aproximadamente un 36% de los pacientes que presentan remisión completa después del primer

tratamiento (123) y, a pesar de las buenas cifras de alta respuesta al tratamiento de rescate el pronóstico sigue siendo malo.

I.10 PRONÓSTICO

El pronóstico de los linfomas primarios de SNC es peor que el de los linfomas sistémicos y con una supervivencia significativamente más baja que la de aquellos pacientes con un tumor cerebral similar al linfoma no Hodgkin (91), describiéndose una mayor supervivencia en niños y adolescentes (90).

La supervivencia media sin tratamiento es de 1,8-3,3 meses tras el diagnóstico (9). Aunque el pronóstico es malo, aproximadamente el 20-30% de los pacientes pueden curarse (12).

Múltiples estudios de supervivencia en numerosos pacientes sometidos a las combinaciones de tratamientos utilizadas hasta el año 1999 observaron que ningún tratamiento conseguía un aumento significativo de la supervivencia, estimándola entonces en 9 meses (desde 1989 hasta 1993 la media de supervivencia era de 6 meses) (51,124,125); estudios con fármacos actuales indican que se ha triplicado dicha cifra (30 meses) (93). Para la población VIH positiva/SIDA la supervivencia media es de 9 meses (93).

Los factores de pronóstico favorable comúnmente aceptados son: la presencia de lesión única, ausencia de diseminación meníngea o periventricular, pacientes inmunocompetentes y aquellos pacientes menores de 60 años (9).

Los factores de peor pronóstico serían la resección quirúrgica parcial, los niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa, la hiperproteínorraquia y la afectación de estructuras cerebrales profundas (126).

Sin embargo un estudio reciente identificó la edad y el Índice de Karnofsky como únicos factores pronósticos significativos (127).

Investigaciones recientes consideran la positividad de Bcl-6 como factor pronóstico independiente, asociándolo a una mayor supervivencia libre de progresión de enfermedad y supervivencia global en aquellos pacientes que no tienen afectación de estructuras profundas(128). También se ha descrito un pronóstico considerablemente peor en aquellos pacientes con un inmunofenotipo de células B no germinal (129).

Una de las últimas investigaciones realizadas en Japón indican una supervivencia significativamente menor en aquellos pacientes que presentaban el Virus Epstein-Barr (130).

La afectación ocular del LPSNC presenta una supervivencia similar a la supervivencia global del LPSNC (131).

Se han llevado a cabo varios sistemas de baremo pronóstico, así como su comparación entre ellos (132), para ayudar en el manejo terapéutico y determinar el pronóstico del paciente como el Índice pronóstico de The international Extranodal Lymphoma Study Group que incluye cinco variables independientes (edad, estado funcional, nivel de lactato deshidrogenasa (que puede doblar el valor normal (133)), proteínas en LCR y afectación de estructuras profundas) (126), la escala de Nottingham/Barcelona (que incluye la edad, estado funcional y la

extensión cerebral) (134) o la escala del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

I.11 COMPLEJOS HOSPITALARIOS

I.11.1 CHUVI

El Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) está formado por el Hospital Xeral, el Cíes, el Hospital del Meixoeiro, el Hospital Nicolás Peña, el Hospital del Rebullón y los centros de especialidades dependientes de ellos.

La población que abarca el CHUVI consta de 437.181 pacientes (72.669 de 0-14 años y 95.101 mujeres de edades comprendidas entre 15 y 45 años). Cuenta con 1250 camas instaladas y un promedio de 1229 funcionantes (135).

I.11.2 CHUS

El Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) abarca el Hospital Clínico Universitario, el Hospital Gil Casares, Hospital Psiquiátrico de Conxo, el Hospital Médico-Quirúrgico de Conxo y los centros de especialidades asociados. También están asociados la Facultad de Medicina y la Facultad de Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela.

El área sanitaria del CHUS abarca un total de 397.554 pacientes (45.449 de 0-14 años y 88.552 mujeres de edades comprendidas 15-45 años). Cuentan con 1335 camas instaladas (136).

II. OBJETIVOS

1. Estudiar las características en resonancia magnética y tomografía computarizada del linfoma primario no Hodgkin de células grandes difuso de tipo B del sistema nervioso central con afectación cerebral en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.
2. Investigar si existen diferencias en el comportamiento por resonancia magnética y tomografía computarizada del linfoma primario no Hodgkin de células grandes difuso de tipo B del sistema nervioso central con afectación cerebral entre pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes.
3. Valorar las características del linfoma primario no Hodgkin de células grandes difuso de tipo B del sistema nervioso central con afectación cerebral en pacientes VIH positivos.
4. Estudiar la existencia de criterios epidemiológicos, clínicos y de imagen con resonancia magnética y tomografía computarizada que posean utilidad como factores pronósticos del linfoma primario no Hodgkin de células grandes difuso de tipo B del sistema nervioso central con afectación cerebral
5. Determinar una ecuación que permita valorar el pronóstico vital en el momento del diagnóstico de los pacientes con linfoma primario no Hodgkin de células grandes difuso de tipo B del sistema nervioso central con afectación cerebral.

III. MATERIAL Y MÉTODO

III. 1 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo de los pacientes con LPSNC cerebral no Hodgkin de células grandes de tipo B diagnosticados por el servicio de Anatomía Patológica en los Hospitales Xeral de Vigo (CHUVI) y Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) desde enero de 1997 hasta diciembre de 2010.

La recogida de datos se realizó a partir de las historias clínicas físicas y electrónicas de los pacientes. La recogida de la fecha de defunción se realizó a través del INDEF (Índice Nacional de Defunción).

Toda la información recogida se volcó en una base de datos SPSS 17 creada específicamente para este estudio.

III. 2 SUJETOS DE ESTUDIO

III.2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por las características del diseño del estudio y de los pacientes a incluir no se ha calculado tamaño muestral. La muestra está formada por los 59 pacientes procedentes del CHUVI (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo) y del CHUS (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela).

III.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso del sistema nervioso central de células grandes B en la biopsia cerebral.

-Pacientes con estadificación extraneural que incluía la exploración física, una radiografía simple de tórax y una tomografía computarizada de abdomen, con resultado negativo, como condición necesaria para diferenciar el linfoma primario del secundario.

III.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de LPSNC extracerebral.
- Pacientes diagnosticados de linfoma de células T.
- Pacientes sin clara estadificación extraneural negativa.
- Pacientes sin estudio de RM al diagnóstico.

III. 3 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

III 3.1 EPIDEMIOLOGÍA

III 3.1.1 EDAD

Edad en el momento del diagnóstico medida en años contabilizada desde la fecha de nacimiento reflejada en la historia clínica del paciente.

III 3.1.2 SEXO

Diferenciamos los pacientes en hombres y mujeres.

III.3.1.3 NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA

Dividimos a los pacientes en dos grupos: inmunocompetentes (IC) e inmunodeprimidos (ID) considerando pacientes inmunodeprimidos aquellos pacientes con supresión o disminución de las reacciones inmunitarias, ya sea por inmunosupresión terapéutica en aquellos pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores como oncológicos, trasplantados,... o debidas a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA.

III 3.1.4 TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Tiempo, expresado en días, que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de realización de la biopsia.

III 3.1.5 TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

Tiempo transcurrido (días) desde que el paciente acude al hospital, generalmente al servicio de urgencias, hasta la fecha de realización de la biopsia.

III.3.1.6 HOSPITAL DE PROCEDENCIA

Categorizamos a los pacientes según el lugar de realización de su biopsia: en el Hospital Xeral de Vigo (CHUVI) y el Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS).

III 3.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Establecemos doce categorías, once de ellas corresponden a los síntomas más frecuentes: cefalea, hemiparesia y/o hemiplejía, inestabilidad de la marcha, desorientación, síndrome constitucional (astenia, anorexia), alteración del habla, disminución del nivel de conciencia, crisis comicial, alteración de la conducta, trastorno de la memoria y afectación de pares craneales oculares; la duodécima corresponde a otros síntomas menos frecuentes.

III 3.3 LOCALIZACIÓN

Clasificamos las lesiones según su ubicación anatómica:

-Supratentoriales o infratentoriales, entendiéndose como supratentoriales las lesiones localizadas por encima del tentorio cerebral e infratentoriales aquellas localizadas bajo el tentorio.

-Localizadas en lóbulo frontal, parietal, temporal, occipital, cerebelo o estructuras profundas entendiéndose como tales los núcleos de la base, cuerpo calloso y tronco cerebral.

Así mismo también clasificamos las lesiones según su localización derecha, izquierda y/o central.

III 3.4 NÚMERO DE LESIONES

Consideramos la lesión como unifocal cuando se visualiza una única lesión y multifocal cuando se demuestra más de una lesión.

Contabilizamos el número de lesiones según las categorías 1, 2, 3, 4 y ≥ 5 .

III 3.5 RECIDIVA

Consideramos la presencia de recidiva cuando reaparece la enfermedad después de una aparente desaparición de la misma (remisión completa).

III 3.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

Tomamos las características de la lesión única, o de la lesión principal en los casos de enfermedad multifocal, entendiendo como tal aquella que será susceptible de biopsia.

III.3.6.1 PATRÓN GENERAL

La lesión se considera homogénea cuando presenta una intensidad de señal uniforme en todas las secuencias realizadas antes de la administración de gadolinio (Gd). En el caso contrario, la lesión se clasifica como heterogénea. Dentro del grupo de lesiones heterogéneas se realiza una subclasificación en:

-Lesión necrótico/quística observando, en este caso, una lesión hipointensa en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensa en secuencias ponderadas en T2 que no realza tras la administración de contraste.

Lesión con sangrado o hemorrágica, cuando la lesión degenera formando sangre en su interior (habitualmente filtrada de los vasos sanguíneos). La intensidad de señal varía dependiendo del grado de

degradación de hemoglobina, sin embargo la clave diagnóstica está en visualizar contenido hiperintenso en la secuencia ponderada en T1.

III.3.6.2. TAMAÑO

Medimos el tamaño en centímetros de las lesiones de contornos definidos.

No contabilizaremos en el análisis de la variable tamaño a las lesiones muy infiltrativas que no presentaban una morfología definible.

III.3.6.3. CONTORNO

Consideramos contorno mal delimitado a aquella lesión que presenta unos límites imprecisos en contraposición a contorno bien delimitado que corresponde a aquella lesión con bordes nítidos.

III.3.6.4 INTENSIDAD DE SEÑAL

La señal de la lesión en las secuencias ponderadas en T1 y en T2 se comparó con la señal de la sustancia gris en cada una de esas secuencias:

- Hipointensa: Menor señal que la sustancia gris.
- Isointensa: Intensidad de señal igual que la sustancia gris. **(Fig. 2a)**
- Hiperintensa: Mayor señal que la sustancia gris. **(Fig. 2b)**

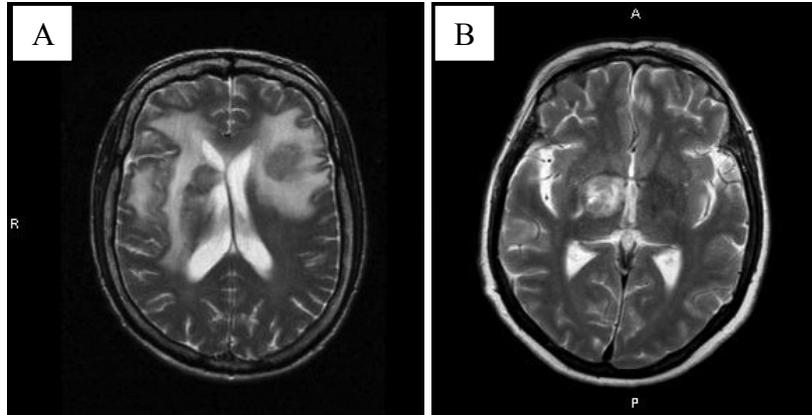


Fig 2a). T2 axial. Lesión isointensa frontal izquierda y periventricular derecha. **2b)** T2 axial. Lesión hiperintensa en núcleos de la base derechos.

III.3.6.5. REALCE TRAS CONTRASTE.

Consideramos que la lesión realza cuando aumenta su intensidad de señal tras la administración de contraste, comparado con la intensidad de señal de la lesión en la misma secuencia realizada sin administración de contraste de Gd. (**Figs. 3a-d**)

Cuantificamos el grado de realce en tres categorías: ausencia de realce, realce leve (aumento de intensidad de señal $\leq 33\%$ respecto del de la lesión en secuencia T1 sin contraste) y realce intenso (aumento de intensidad de señal $>33\%$ respecto del de la lesión en secuencia T1 sin contraste).

Calificamos las características del realce en tres categorías: homogéneo (cuando presentan un aumento de intensidad de señal uniforme), heterogéneo (aumento de intensidad no uniforme) y realce en anillo (aquellas lesiones que aumentan su intensidad periféricamente).

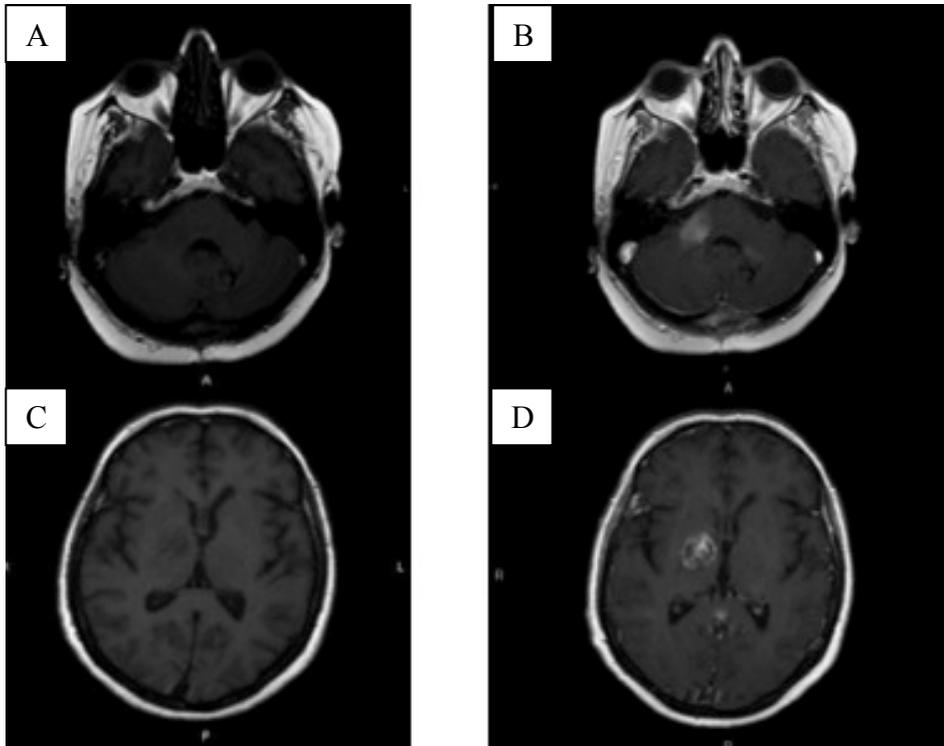


Fig 3a) T1 axial sin GD, lesión hipointensa en pedúnculo cerebral derecho. **3b)** T1 axial tras administración de GD, observamos como realza homogéneamente la lesión de la figura 4a. **3c)** T1 axial sin GD, lesión isointensa en tálamo derecho. **3d)** Observamos el realce heterogéneo de la lesión de la figura 4c tras la administración de GD.

III 3.6.6 COMPORTAMIENTO EN SECUENCIAS DE DIFUSIÓN, PERFUSIÓN Y ESPECTROSCOPIA.

DIFUSIÓN: Consideramos la presencia o no de restricción (que se refleja como aumento de la señal) en secuencias en difusión de aquellos estudios que disponen de dicha secuencia.

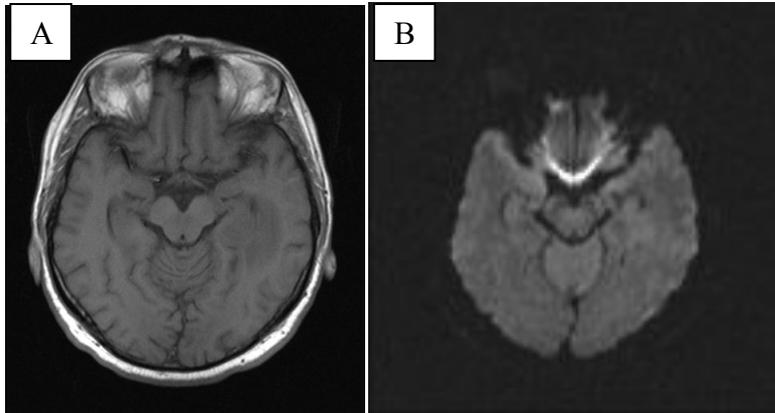


Fig. 4a) T1 axial. Lesión isointensa de contorno mal definido en el lóbulo insular izquierdo que no presenta restricción de la difusión (4b).

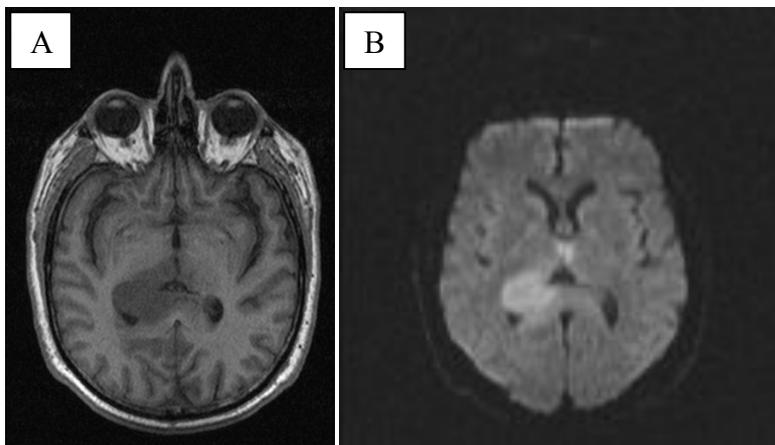


Fig. 5a) Lesión hipointensa en secuencia T1 que afecta al asta occipital y tálamos derechos alcanzando el esplenio del cuerpo calloso presentando restricción de la difusión (5b).

ESPECTROSCOPIA: Aceptando el valor de la creatina como constante (marcador de metabolismo energético), estudiamos las medidas de los valores del mioinositol (marcador glial), colina (marcador de metabolismo de la membrana celular), N-acetil-aspartato (marcador de

integridad neuronal), lactato (aumenta en el metabolismo anaerobio) y lípidos libres (marcador de tumor necrótico-alto grado).

PERFUSIÓN: Consideramos el aumento, disminución o inmodificación de la perfusión en relación con la perfusión de la sustancia blanca normal.

III 3.6.7. EDEMA

Se define la existencia de edema peritumoral como la presencia de hiperseñal patológica en secuencias ponderadas en T2 alrededor del tumor (**Fig. 6**).

Establecemos cuatro categorías según su intensidad: ausencia de edema, grado leve ($\leq 25\%$ del tamaño de la lesión), grado moderado ($>25\% - 100\%$ del tamaño de la lesión) y grado importante (cuando excede al tamaño de la lesión).

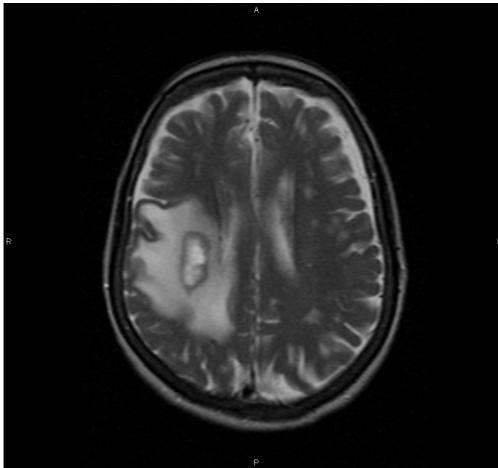


Fig. 6. T2 axial. Lesión hiperdensa parietal derecha con edema peritumoral importante.

III 3.6.8 EFECTO MASA

Consideramos que la lesión presenta efecto masa cuando desplaza estructuras anatómicas, provoca una disminución del tamaño

ventricular y/o disminuye la profundidad de los surcos aracnoideos. (Fig. 7)

Estableciendo tres categorías según su intensidad: ausencia de efecto masa, leve (no tiene repercusión significativa) y significativo (tiene repercusión significativa: desplazamiento de estructuras de la línea media, hidrocefalia secundaria o herniación cerebral).

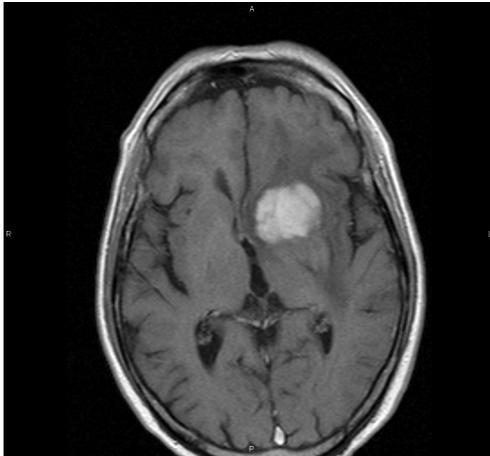


Fig. 7) T1 axial con Gd. Lesión que realza homogéneamente en núcleos de la base derechos, presenta efecto masa significativo sobre asta frontal de ventrículo lateral y produce discreto desplazamiento de estructuras de la línea media

III 3.6.9 AFECTACIÓN DURAL

Se considera afectación dural si se detecta infiltración de las meninges por el linfoma. (Fig. 8)

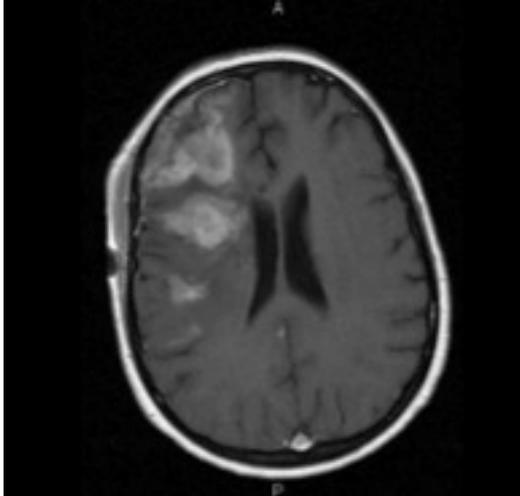


Fig. 8) T1 axial. Se visualizan múltiples lesiones frontoparietales derechas con infiltración de las meninges adyacentes.

III 3.6.10. AFECTACIÓN ÓSEA.

Se objetiva una alteración de señal en el hueso adyacente a la tumoración que indica infiltración tumoral.

III 3.7 CARACTERÍSTICAS EN TC

III 3.7.1 PATRÓN GENERAL

La densidad de la lesión se comparó con la de la sustancia gris cerebral, estableciendo tres categorías:

- Hipodensa: Menor densidad que la sustancia gris.
- Isodensa: Densidad igual a la sustancia gris.
- Hiperdensa: Mayor densidad que la sustancia gris.

III 3.7.2 REALCE

Consideramos que la lesión realza cuando aumenta su densidad tras la administración de contraste, comparado con la densidad de la

lesión en un estudio previo con similares características técnicas realizado sin administración de contraste intravenoso (**Figs. 9a-b**).

Cuantificamos el grado de realce en tres categorías: ausencia de realce, realce leve (aumento de densidad $\leq 33\%$ respecto del de la lesión sin contraste) y realce intenso (aumento de densidad de señal $>33\%$ respecto del de la lesión sin contraste).

Calificamos las características del realce en tres categorías: homogéneo (cuando presentan un aumento de densidad de señal uniforme), heterogéneo (aumento de densidad no uniforme) y realce en anillo (aumento de densidad periférico).

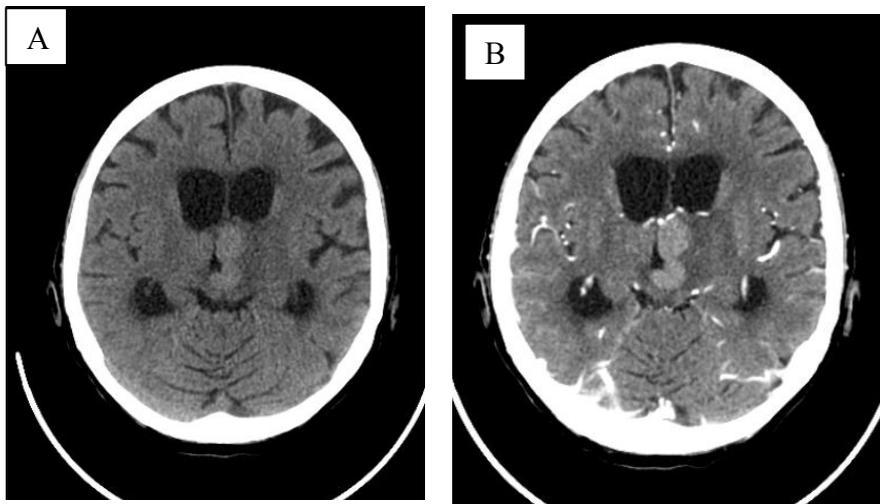


Fig. 9a) T1 axial. Lesión hiperdensa en tálamo izquierdo y cuerpos geniculados que realza uniformemente tras la administración de contraste (**9b**).

III 3.8 FECHA DE NACIMIENTO, DE DIAGNÓSTICO Y DEFUNCIÓN

Se registra la fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico y fecha de defunción, si la hubiere, a partir de los datos registrados en la historia clínica electrónica de los pacientes y en el Índice Nacional de Defunción (INDEF) tras su solicitud y aprobación de acceso (Anexo I). (www.msc.es)

III 4. EQUIPOS Y TÉCNICA UTILIZADA

III 4.1 RESONANCIA MAGNÉTICA

El estudio de RM se llevo a cabo dos equipos de alto campo (1,5T). Signa Horizont, General Electric, Milwaukee USA, con gradientes de 23mT/m en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y Magnetom-Symphony Maestro Class, en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Los pacientes se colocaron en decúbito supino con los brazos hacia abajo, en una bobina cerebral específica de cuadratura y se introdujeron en el equipo de RM con la cabeza primero.

Se obtuvieron imágenes axiales y sagitales ponderadas en T1, axiales y coronales ponderadas en T2 y axiales con técnica FLAIR antes de la administración de contraste de gadolinio (Gd) intravenoso.

En todos los pacientes se canalizó una vía venosa antecubital para la administración de contraste con aguja 18 gauge, para la inyección de 0,1 mmol/Kg de peso corporal de contraste de gadolinio extracelular 0,5mmol/l, gadodiamida (Omniscan®, GE Healthcare) en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y ácido gadotérico (Dotarem®,

Guerbert) en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago con posterior obtención de imágenes axiales, sagitales y coronales ponderadas en T1.

En los últimos años los estudios de RM se completaron con imágenes de difusión, perfusión y espectroscopia, utilizando un inyector compatible con la RM (Spectris; Medrad, Indianola, Pa), para la inyección del contraste de Gd, en el caso de las imágenes de perfusión cerebral.

Las imágenes de difusión, perfusión y espectroscopia fueron visionadas en una estación de trabajo dedicada (Advantage Windows, General Electric, Milwaukee USA en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y Singo Multimodality Workplace en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago) con “software” específico.

III 4.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Los estudios de TC se realizaron en varios equipos: Elscint Twin Flash Dual Slice Philips (1997-2002), Siemens Somatom 16 (2002-2006) y Light Speed VCT GE Healthcare (2006-2010) en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y Siemens Somatom Emision en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Los pacientes se colocaron en decúbito supino, obteniéndose imágenes axiales.

En los casos en los que se realizó un TC con contraste se canalizó una vía venosa antecubital para la administración del mismo con aguja de 18 gauge, para la inyección de 100 cc a una velocidad de 2cc/seg de ioversol (Optiray 240®) en el Complejo Hospitalario Universitario de

Vigo e iopromida (Ultravist® 300 mgrs) en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago con una inyectora Envision CT Medrad.

III 5. ANÁLISIS Y MANEJO DE DATOS

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio teniendo en cuenta las características de las mismas. Las variables cualitativas se presentarán mediante frecuencias y porcentajes y en las cuantitativas se midieron, media, desviación típica, mediana y rango intercuartílico mínimo y máximo tras realizar un estudio de normalidad con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov (137) y Shapiro-Wilk por ser muestras pequeñas.

Para valorar la asociación de las variables cualitativas se empleó el estadístico Chi-cuadrado y el estadístico de Fisher, según proceda.

Para determinar la asociación entre variables cuantitativas y cualitativas se utilizaron los test T-Student o ANOVA según se analizase una variable de dos o más categorías si la variable cuantitativa era normal, utilizándose estadística no paramétrica (Mann-Whitney o Kruskal –Wallis) en el caso de las variables no normales.

Para el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier (138), y cuando valoramos la asociación de variables sobre la supervivencia se utilizaron los estadísticos de Breslow y Log-Rank (Mantel-Cox) (139).

Analizamos también la tasa instantánea de riesgo y la función de riesgo mediante el Método Actuarial. Construiremos un Modelo de Regresión de Cox (140,141) entre la tasa de riesgo y las variables predictoras, una vez controlado por las variables de confusión y

analizadas las de interacción, si las hubiere. El método a utilizar es el de selección de variables por pasos.

El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0.05$.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa informático SPSS-17.

III 6. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El proyecto fue presentado al Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (CEIC) para su evaluación y aprobación (Anexo II).

Dado que los datos han sido recogidos de manera retrospectiva y, como la mayoría de los pacientes ya habían fallecido, resultaría imposible obtener el consentimiento de todos los pacientes incluidos. En su defecto, los investigadores participantes nos hemos comprometido a seguir las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y adherirnos a las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos. Además, los cuestionarios en papel y los archivos informáticos empleados no contenían variables que posibiliten la identificación de personas de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre), y el reglamento que la desarrolla (RD 1720/2007 de 21 de diciembre).

IV. RESULTADOS

IV.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

IV.1.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA GLOBAL

IV.1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

La media de edad en la muestra fue de 57 años, con una desviación estándar (DS) de 17,23 años y una mediana de 59 años.

El rango de edad osciló entre 7 y 84 años. Cabe reseñar que el intervalo intercuartílico está comprendido entre 43 y 73 años.

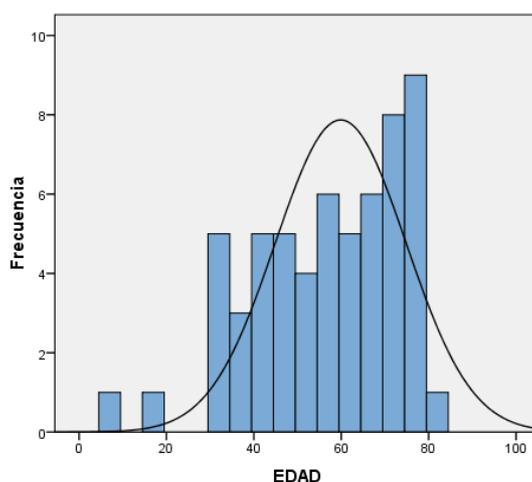


Gráfico 1) Histograma que refleja la distribución de la edad en nuestra población basal.

SEXO

Respecto al sexo, en la muestra basal, el 57,6% eran varones (n=34), y el 42,4% mujeres (n=25).

INMUNOCOMPETENCIA

Un 18,6% de nuestra población (n=11) son portadores del VIH y un 16,9% (n=10) presentan otros tipos de inmunodeficiencia: 4 pacientes por tratamiento inmunosupresor post-trasplante (renal, cardíaco, hepático y médula ósea), 2 pacientes por tratamiento inmunosupresor por diversas causas (tratamiento crónico por Virus Hepatitis B, artritis reumatoide) y 4 pacientes oncológicos por otro tumor primario (linfoma Hodgkin sistémico, linfoma de senos MALT, linfoma mediastínico Hodgkin, leucemia mieloide crónica). **(Gráf. 2)**

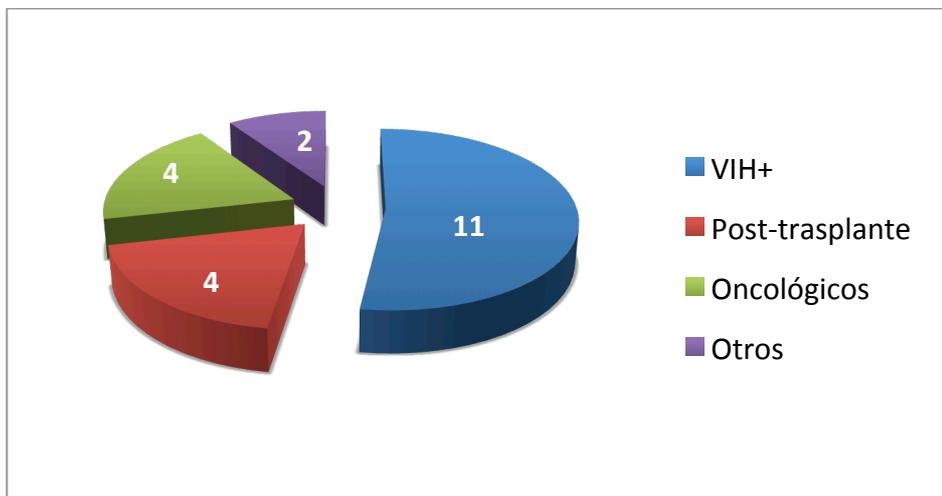


Gráfico 2) Gráfico circular que refleja la distribución de la etiología de la inmunodepresión en el grupo ID.

Establecemos así dos grupos:

*Grupo ID: 35,6% (n=21) de los pacientes de nuestra muestra **(Gráf. 2)**.

*Grupo IC: 64,4% (n=38) de los pacientes de nuestra muestra.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

La media fue de 44,14 días con una DS de 40,19 días y una mediana de 30,00 días. El rango osciló entre 6 y 196 días. El intervalo intercuartílico es de 22-56 días.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

La media fue de 28,85 días con una DS de 25,23 y una mediana de 26 días. El rango osciló entre 4 y 147 días. El intervalo intercuartílico es de 13-36 días.

HOSPITAL DE PROCEDENCIA

Un 66,1% (n=39) de los pacientes de nuestra muestra corresponden a pacientes procedentes del CHUVI mientras que el 33,9% (n=20) restante corresponden a pacientes procedentes del CHUS.

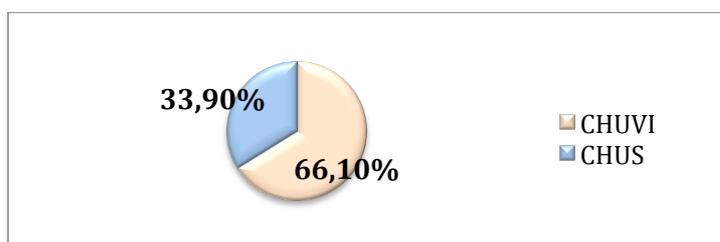


Gráfico 3) Gráfico circular que refleja la distribución de los pacientes según hospital de procedencia.

IV.1.1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La clínica de presentación más frecuente fue la cefalea en 20 pacientes (33,9%), inestabilidad de la marcha en 19 pacientes (32,2%) y hemiparesia/hemiplejía en 17 (28,8%).

Le seguiría en frecuencia la alteración del habla (13 pacientes/22%), la desorientación (11 pacientes/18,6%), las crisis comiciales (7 pacientes/11,9%), el síndrome constitucional (6 pacientes/10,2%), la disminución del nivel de conciencia (6 pacientes/10,2%), la alteración de la conducta (5 pacientes/8,5%).

Menos frecuentes fueron el trastorno de la memoria y la afectación de pares craneales oculares en 4 pacientes (6,8%), los vómitos en 3 pacientes (5,1%) y otros síntomas como la relajación de esfínteres (2 pacientes/3,4%), psicosis y alucinaciones visuales (1 paciente/1,7%).

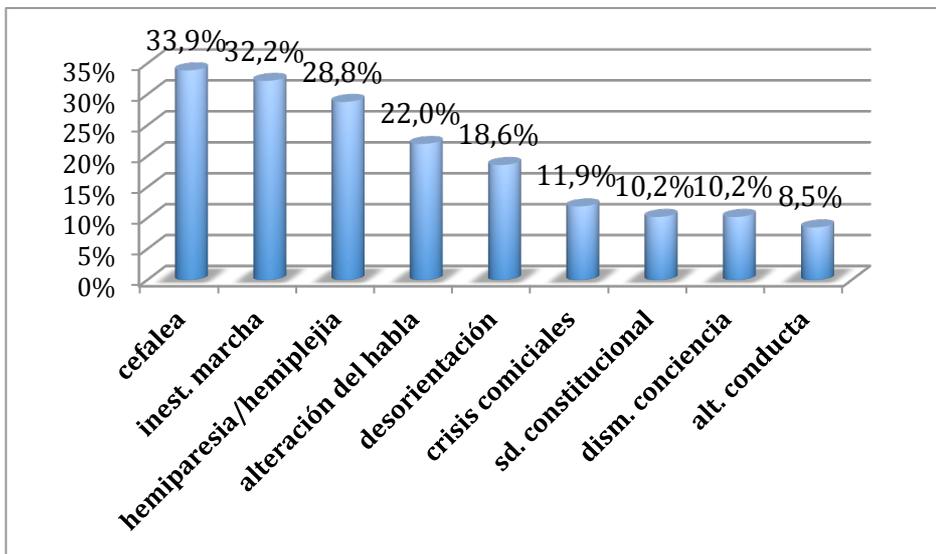


Gráfico 4) Se muestran porcentajes de los pacientes con cada clínica presentada.

IV 1.1.3. LOCALIZACIÓN

La RM mostró que el 33,9 % (n=20) de los pacientes presentaban lesiones en fosa posterior y el 91,5 % (n=54) de los pacientes presentaban lesiones localizadas supratentorialmente.

El 35,6% (n=21) de los pacientes de la muestra presentaban lesiones en el lóbulo frontal, el 15,3% (n=9) lesiones en el lóbulo temporal, el 33,9% (n=20) lesiones en el lóbulo parietal, el 10,2% (n=6) lesiones en el lóbulo occipital, el 18,6% (n=11) lesión en el cerebelo y el 61% (n=36) lesiones en estructuras profundas.

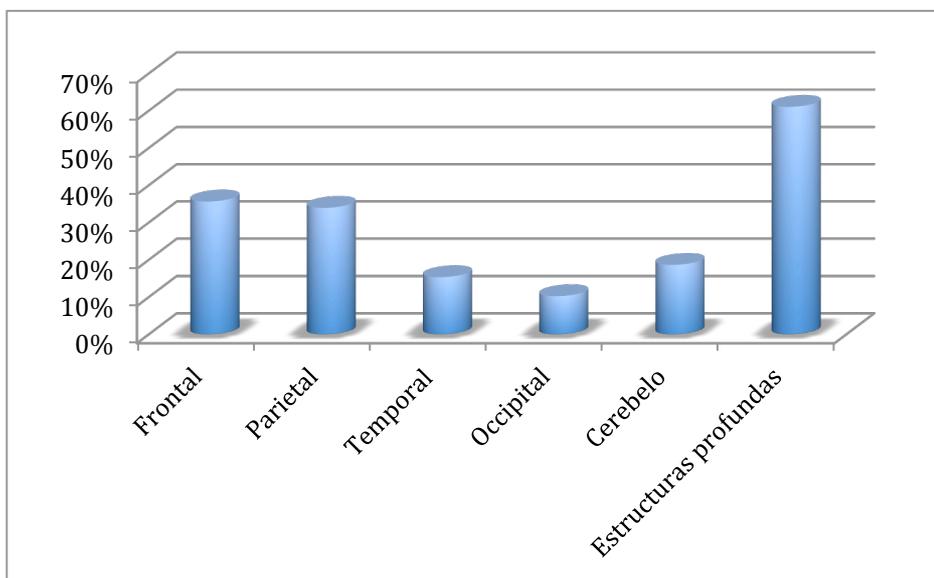


Gráfico 5) Gráfico de barras en el que se muestra el porcentaje de localización de afectación de la enfermedad.

Un 50,8% (n=30) de los pacientes tenían afectado el lado derecho y un 72,9% (n=43) tenían afectado el lado izquierdo. En el 47,5% (n=28) de los pacientes la lesión era central.

IV.1.1.4. NÚMERO DE LESIONES

Un 40,7% (n=24) de nuestra población presentaba una forma multifocal frente a un 59,3% (n=35) que presentaba una única lesión.

Los pacientes presentaban una media de 1,98 lesiones por paciente, con una mediana de 1,00 y una DS de 1,42. El intervalo intercuartílico es de 1-3 lesiones.

IV.1.1.5. RECIDIVA

Un 16,9% (n=10) de los pacientes presentaron recidiva de su enfermedad.

IV.1.1.6. CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

Las lesiones presentaban una intensidad heterogénea en un 50,8% (n=30) de los pacientes, observándose degeneración necrótico-quística en un 16,9% (n=10) y degeneración hemorrágica en un 22% (n=13).

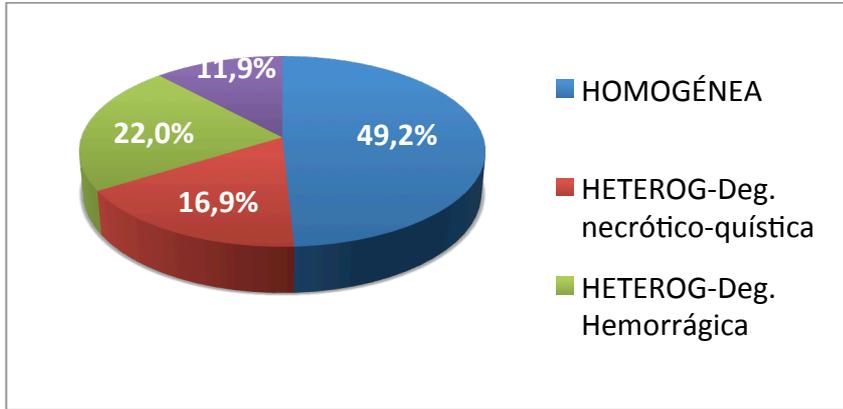


Gráfico 6) Gráfico de área que refleja los porcentajes según homogeneidad de las lesiones en la población basal.

TAMAÑO

Tres pacientes (5%) presentaban lesiones muy infiltrativas que hacían prácticamente imposible una medición correcta de las mismas.

Las lesiones presentaban un tamaño medio de 3,05 cm con una DS de 1,19 cm y una mediana de 3 cm. El rango de tamaño oscilaba entre 1 y 6 cm. El intervalo intercuartílico es de 2-4 cm.

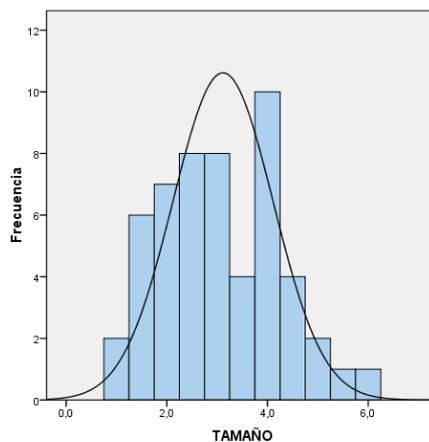


Gráfico 7) Histograma que refleja las características de tamaño de nuestra muestra.

CONTORNO

El 52,5% (n=31) de las lesiones presentaban un contorno bien delimitado frente al 47,5% (n=28) cuyo contorno era de límites imprecisos.

INTENSIDAD DE SEÑAL

Respecto a las características de intensidad de señal en secuencias ponderadas en T1 observamos que un 52,50%(n=31) presentaban lesiones hipointensas, un 35,60%(n=21) isointensas y un 11,90%(n=7) lesiones hiperintensas (**Gráf. 8**).

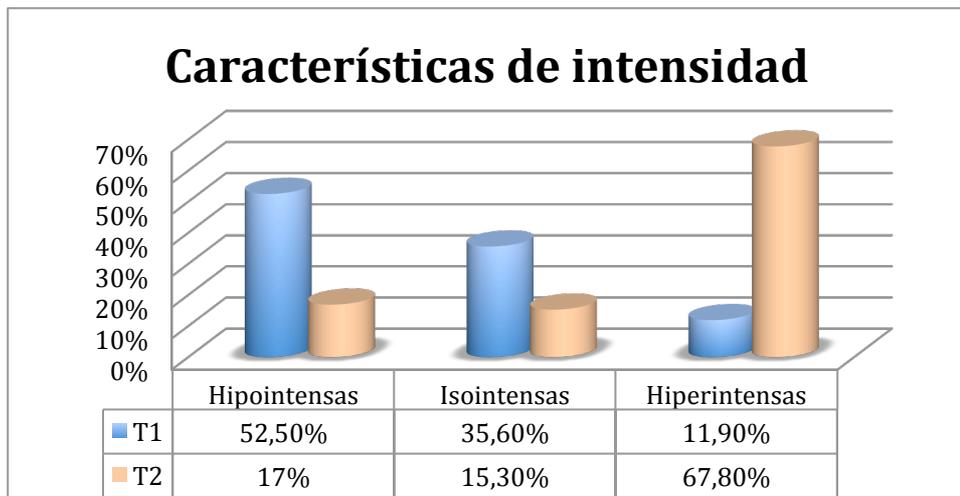


Gráfico 8) Gráfico de barras donde se muestran porcentajes de las características de intensidad de señal de las lesiones principales en secuencias potenciadas en T1 y T2.

En secuencias potenciadas en T2 observamos un 17%(n=10) de lesiones hipointensas, un 15,30%(n=9) de lesiones isointensas y un 67,80%(n=40) de lesiones hiperintensas (**Gráf. 8**).

REALCE TRAS CONTRASTE

En un 98,3% (n=58) se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste. Sólo hubo un paciente en el que la lesión no realizaba.

De las lesiones que realizaban, el 84,5 % (n=49) presentaban un realce intenso frente al 15,5% (n=9) cuyo realce era leve.

Respecto a la morfología del realce el 46,6% (n=27) presentaban un realce homogéneo, el 34,5% (n=20) presentaban un realce heterogéneo y el 19% (n=11) un realce en anillo.

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN, PERFUSIÓN Y ESPECTROSCOPIA

DIFUSIÓN: Del total de los pacientes de la muestra 12 de ellos disponían de imágenes en difusión, de los cuales 7 (58,3%) presentaban restricción de señal en dicha secuencia frente a los 5 (41,6%) restantes cuyas lesiones no restringían.

PERFUSIÓN: Sólo un paciente disponía de este estudio, observándose una perfusión aumentada en la lesión.

ESPECTROSCOPIA: Cuatro de los pacientes de nuestra muestra disponían de espectroscopia por RM, en los cuales, aceptando el valor de la creatina como constante se visualizaba:

-Mioinositol (mI): elevado en el 50% de los pacientes (n=2) y disminuido en el otro 50%.

-Colina (Cho): Elevada en el 100% de los pacientes.

-N-Acetil-Aspartato (NAA): disminuido en 3 de los 4 pacientes, en el paciente restante hubo un error de medición.

-Lactato: elevado en 1 paciente (25%).

-Lípidos libres: elevados en 3 de los 4 pacientes, en el paciente restante no consta.

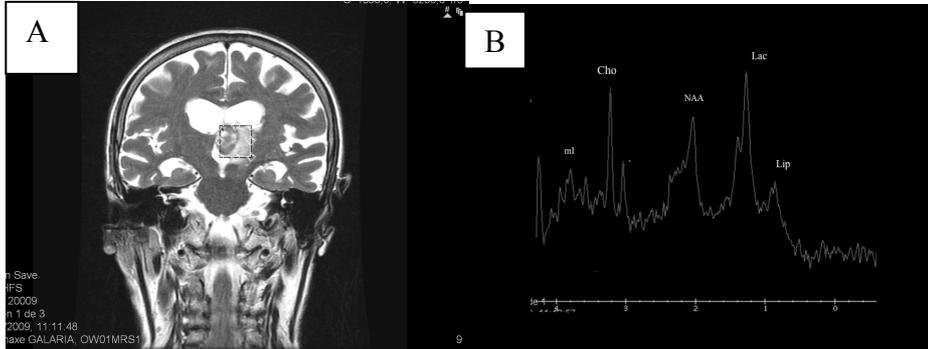


Figura 10) a) T2 coronal, se muestra la localización el vóxel para espectroscopia en la lesión. b) espectroscopia por RM en la que se visualiza la elevación de los siguientes metabolitos: Colina (3,2ppm), NAA (2,0ppm), Lactato (1,3ppm) y lípidos (0,9ppm).

EDEMA

Un 93,2% (n=55) de los pacientes presentaba edema perilesional.

Un 32,2% (n=19) presentaba edema en un grado importante, un 33,9% (n=20) en un grado moderado y un 27,1% (n=16) manifestaba edema en un grado leve.

EFECTO MASA

En el 81,4% (n=48) de los pacientes de la muestra se observaba efecto masa; siendo el 25,4% (n=15) un efecto masa significativo frente al 55,9% (n=33) cuyo efecto de desplazamiento de estructuras fue calificado como leve.

AFECTACIÓN DURAL

Un 11,9% (n=7) de la población basal presentaba afectación dural.

AFECTACIÓN ÓSEA

Ningún paciente de nuestra muestra presentaba afectación ósea.

IV.1.1.7. CARACTERÍSTICAS POR TC

PATRÓN GENERAL

Del total de la muestra (n=59), un 78% (n=46) disponían de estudio de TC; de ellos en el 39,1% (n=18) se comportaban como lesiones hipodensas, 21,7% (n=10) isodensas y el 39,1% (n=18) hiperdensas.

REALCE TRAS CONTRASTE

De los 46 pacientes que disponían estudio de TC, 36 (78,26%) contaban con un estudio tras la administración de contraste.

De ellos, se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste en un 97,3% (n=35) (sólo en un único paciente la lesión no realizaba).

De las lesiones que realizaban, el 82,9 % (n=29) presentaban un realce intenso frente al 17,1% (n=6) cuyo realce era leve.

De las lesiones que realizaban el 57,1% (n=20) presentaban un realce homogéneo, el 25,7% (n=9) presentaban un realce heterogéneo y el 17,1% (n=6) un realce en anillo.

IV.1.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA SEGÚN INMUNIDAD

Establecemos dos grupos:

*Grupo ID: 35,6% (n=21) de los pacientes de nuestra muestra. Un 18,6% de nuestra población (n=11) son portadores del VIH y un 16,9% (n=10) presentaban otros tipos de inmunodeficiencia (**Gráf.2**).

*Grupo IC: 64,4% (n=38) de los pacientes de nuestra muestra.

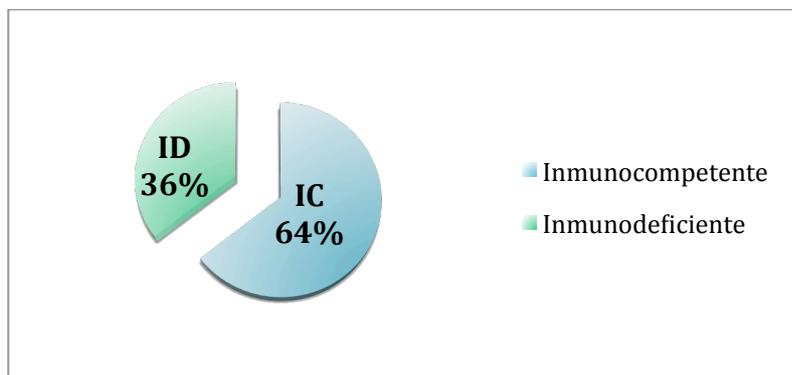


Gráfico 9) Gráfico circular seccionado que refleja la población basal dividida según su grupo de inmunidad.

IV.1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Si distribuimos la población basal en dos grupos atendiendo a su grado de inmunocompetencia, obtenemos:

*Grupo IC: Media de edad de 63,21 años con una DS 13,58 años y una mediana de 67,00 años. El rango de edad oscila entre 15 y 84 años. El rango intercuartílico es de 54,50-74,25 .

*Grupo ID: Media de edad de 45,76 años con una DS de 17,71 años y una mediana de 41 años. El rango de edad oscila entre 7 y 78 años. El rango intercuartílico es de 33,50-62,00.

SEXO

Respecto al sexo, si distribuimos a la población basal en 2 grupos, según su grado de inmunocompetencia, obtenemos:

*Grupo IC: 55,3% (n=21) son varones frente al 44,7% (n=17) que son mujeres.

*Grupo ID: 61,9% (n=13) son varones y 38,1% (n=8) son mujeres.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

*Grupo IC: Desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media fue de 52,34 días con una DS de 47,18 días y una mediana de 37,50 días. El rango osciló entre 6 y 196 días. El intervalo intercuartílico es de 22,75-68,50 días (**Gráf.10**).

*Grupo ID: Respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media fue de 29,29 días con una DS de 14,39 días y una mediana de 28,00 días. El rango osciló entre 8 y 60 días. El intervalo intercuartílico es de 28,00-37,50 días (**Gráf.10**).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

*Grupo IC: Respecto al tiempo transcurrido desde que el paciente acude al hospital hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media fue de 30,05 días con una DS de 29,83 y una mediana de 22 días. El rango osciló entre 4 y 147 días. El intervalo intercuartílico es de 10,75-38,50 días.

*Grupo ID: Desde que el paciente acude al hospital y la confirmación del diagnóstico histológico, la media del tiempo transcurrido fue de 26,67 días con una DS de 13,82 y una mediana de 28 días. El rango osciló entre 8 y 60 días. El intervalo intercuartílico es de 13,00-35,00 días.

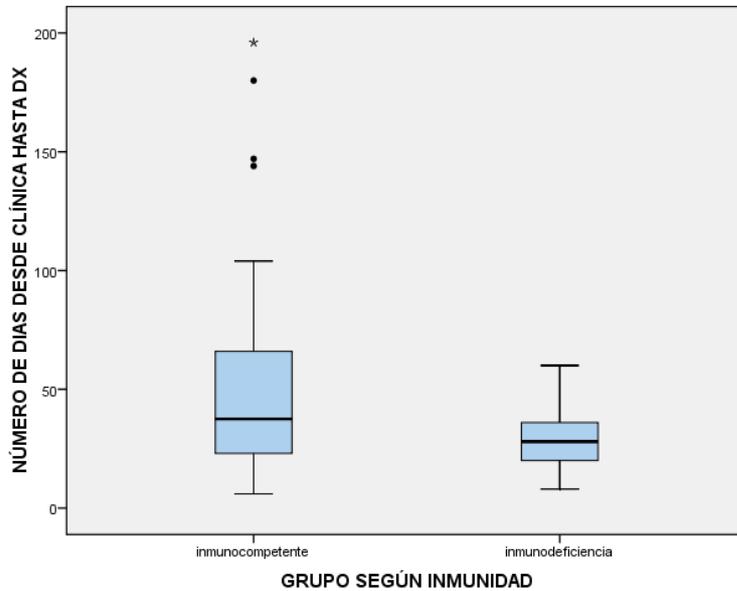


Gráfico 10

IV.1.2.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

*Grupo IC:

La clínica de presentación más frecuente fue inestabilidad de la marcha en 15 pacientes (39,5%), le sigue la alteración del habla (13 pacientes/22%) posteriormente la cefalea en 10 pacientes (26,3%) y hemiparesia/hemiplejia en otros 10 (26,3%).

Le sigue en frecuencia la desorientación (9 pacientes/23,7%), el síndrome constitucional (5 pacientes/13,2 %), las crisis comiciales y la disminución del nivel de conciencia (4 pacientes/10,5 %), alteración de la conducta (3 pacientes/7,9%).

Menos frecuentes fueron los vómitos en 2 pacientes (5,3%) y el trastorno de la memoria, afectación de pares craneales oculares, relajación de esfínteres y alucinaciones visuales en 1 paciente.

*Grupo ID:

La clínica de presentación más frecuente fue hemiparesia/hemiplejia en 7 pacientes (33,3%), le sigue la cefalea en 6 pacientes (28,6%) y la inestabilidad de la marcha en 4 pacientes (19%).

La alteración del habla y las crisis comiciales fueron el motivo de presentación en 3 pacientes (14,3%).

Menos frecuentes serían la desorientación, la disminución del nivel de conciencia, trastorno de la memoria y alteración de la conducta (2 pacientes/9,5%).

El resto de los síntomas estudiados sólo se presentaron en 1 paciente (4,8%): síndrome constitucional, vómitos, afectación de pares craneales oculares, relajación de esfínteres y psicosis.

IV 1.2.3. LOCALIZACIÓN

* Grupo IC: El 94,7% (n=36) de los pacientes presentaban lesiones supratentoriales. Un 34,2% presentaban lesiones en fosa posterior (n=13).

* Grupo ID: El 85,7% (n=18) de los pacientes presentaban lesiones supratentoriales. La fosa posterior estaba afectada en un 33,3% (n=7) de los pacientes.

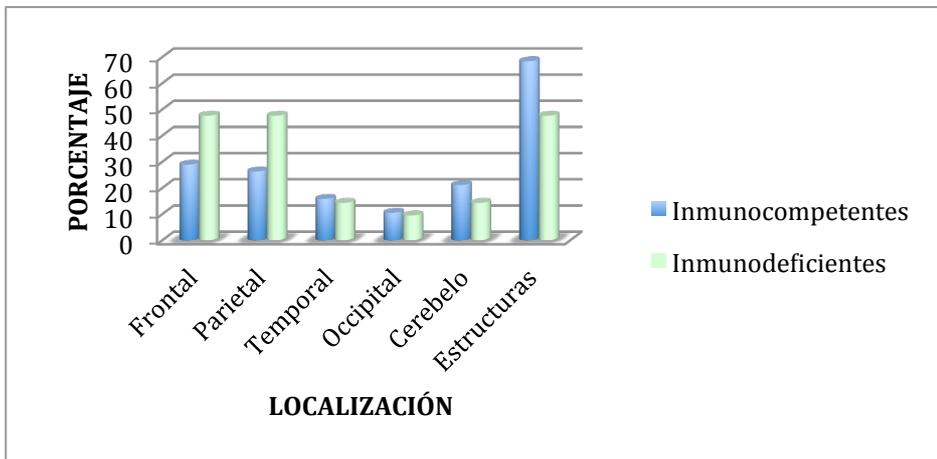


Gráfico 11) Gráfico que refleja la localización de las lesiones según el grupo de inmunidad.

*Grupo IC: El 28,9% (n=11) presentaban lesiones en el lóbulo frontal, el 15,8% (n=6) en el lóbulo temporal, el 26,3% (n=10) en el lóbulo parietal, el 10,5 % (n=4) en el lóbulo occipital, el 21,1% (n=8) en el cerebelo y el 68,4% (n=26) en estructuras profundas.

* Grupo ID: El 47,6% (n=10) presentaban lesiones en el lóbulo frontal, el 14,3% (n=3) en el lóbulo temporal, el 47,6% (n=10)

presentaban en el lóbulo parietal, el 9,5% (n=2) en el lóbulo occipital, el 14,3% (n=3) en el cerebelo y el 47,6% (n=10) en estructuras profundas.

*Grupo IC: El 55,2% (n=21) presentaban lesiones en el lado derecho, el 68,4% (n=26) en el lado izquierdo y el 52,6% (n=20) presentaban lesiones centrales.

*Grupo ID: El 42,9% (n=9) presentaban lesiones en el lado derecho, el 81% (n=17) presentaban lesiones en el lado izquierdo y el 38,1% (n=8) presentaban lesiones centrales.

IV.1.2.4. NÚMERO DE LESIONES

*Grupo IC: Un 57,9% (n=22) presentaban una forma multifocal frente a un 42,1% (n=16) que presentaba una única lesión.

Los pacientes inmunocompetentes presentaban una media de 2,03 lesiones por paciente, con una mediana de 1 y una DS de 1,42. El intervalo intercuartílico es de 1-3 lesiones.

*Grupo ID: Un 38,1% (n=8) presentaban una forma multifocal frente a un 61,9% (n=13) que presentaba una única lesión.

Este grupo presentaba una media de 1,90 lesiones por paciente, con una mediana de 1 y una DS de 1,45. El intervalo intercuartílico es de 1-2,5 lesiones.

IV.1.2.5. RECIDIVA

*Grupo IC: Un 23,7% (n=9) de los pacientes presentaron recidiva de su enfermedad.

*Grupo ID: Un 4,8% (n=1) de los pacientes presentaron recidiva.

IV.1.2.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

*Grupo IC: Las lesiones presentaban una intensidad heterogénea en un 50% (n=19) de los pacientes. Dentro de las lesiones heterogéneas se observó degeneración necrótica en un 13,2% (n=5) y degeneración hemorrágica en un 18,4% (n=7).

*Grupo ID: Un 52,4% (n=11) presentaban lesiones heterogéneas con degeneración necrótica en un 23,8% (n=5) y degeneración hemorrágica también en un 23,8% (n=5).

TAMAÑO

*Grupo IC: Las lesiones presentaban un tamaño medio de 2,97 cm (DS de 1,14 cm) y una mediana de 3 cm. El rango de tamaño oscilaba entre 1 y 5,6 cm. El intervalo intercuartílico es de 2-4 cm.

*Grupo ID: Las lesiones presentaban un tamaño medio de 3,18 cm (DS de 1,29 cm) y una mediana de 2,8 cm. El rango de tamaño oscilaba entre 1,6 y 6 cm. El intervalo intercuartílico es de 2-4 cm.

CONTORNO

*Grupo IC: La mitad de las lesiones (50%/n=19) presentaban un contorno bien delimitado.

*Grupo ID: el 57,1% (n=12) de las lesiones presentaban un contorno bien delimitado frente al 42,9% (n=9) cuyo contorno era de límites imprecisos.

INTENSIDAD

En los siguientes gráficos se muestran el comportamiento de las lesiones principales en secuencias T1 (**Graf.12**) y T2 (**Graf.13**):

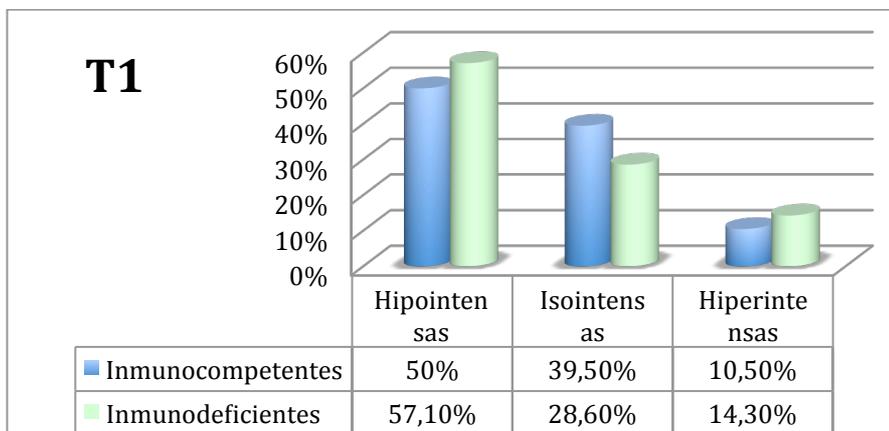


Gráfico12) Gráfico de barras que refleja el comportamiento de las lesiones en secuencias T1 según el grupo de inmunidad.

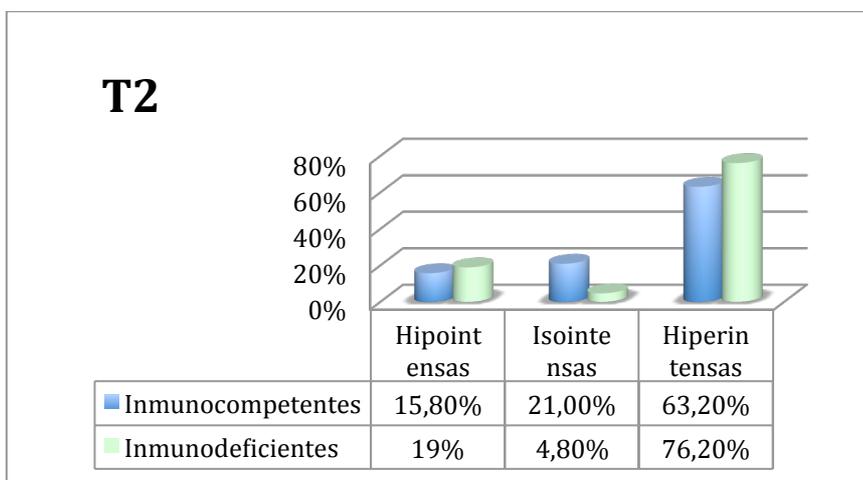


Gráfico13) Gráfico de barras que refleja el comportamiento de las lesiones en secuencias T2 según el grupo de inmunidad.

REALCE TRAS CONTRASTE

*Grupo IC:

En un 100% (n=38) se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste

El 84,2 % (n=32) presentaban un realce intenso frente al 15,8% (n=6) cuyo realce era leve.

El 52,6% (n=20) presentaba un realce homogéneo, el 34,2% (n=13) presentaba un realce heterogéneo y el 13,2% (n=5) un realce en anillo.

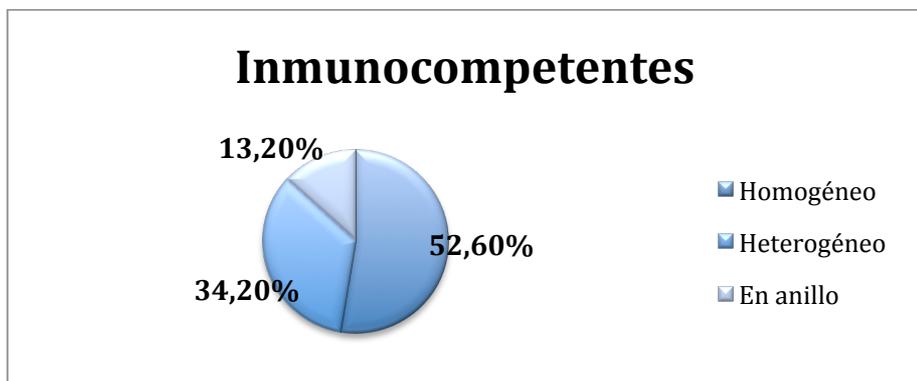


Gráfico 14) Gráfico circular que refleja las características del realce en RM del grupo de pacientes inmunocompetentes.

*Grupo ID:

En un 95,2% (n=20) se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste (sólo en un único paciente la lesión no realizaba).

El 85 % (n=17) presentaban un realce intenso frente al 15% (n=3) cuyo realce era leve.

De las lesiones que realizaban el 35% (n=7) presentaban un realce homogéneo, el 35% (n=7) presentaban un realce heterogéneo y el 30% (n=6) un realce en anillo.

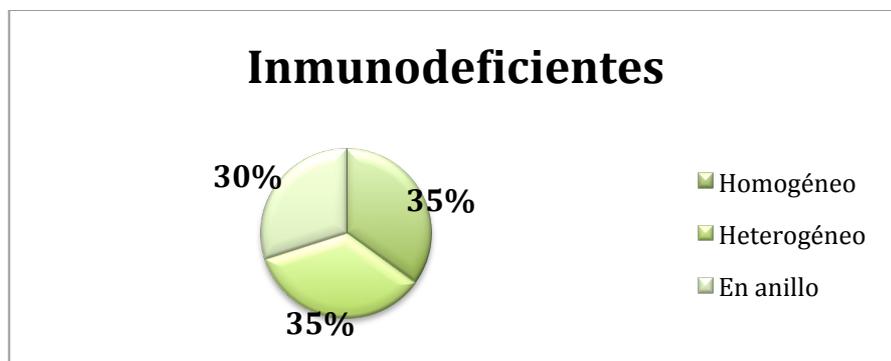


Gráfico 15) Gráfico circular que refleja las características del realce en RM del grupo de pacientes inmunodeficientes.

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN

*Grupo IC: De los 9 pacientes que disponían de imágenes en difusión, 6 (66,6%) presentaban restricción de señal en dicha secuencia frente a los 3 (33,3%) restantes cuyas lesiones no restringían.

*Grupo ID: De los 3 pacientes que disponían de imágenes en difusión, un único paciente (33,3%) presentaban restricción de señal en dicha secuencia frente a los 2 restantes (66,6%) cuyas lesiones no restringían.

EDEMA

*Grupo IC: El 92,1% (n=35) de los pacientes presentaban edema perilesional. Un 23,7% (n=9) presentaban edema en un grado importante, un 39,5% (n=15) en un grado moderado y un 28,9% (n=11) manifestaba edema en un grado leve.

*Grupo ID: El 95,2% (n=20) de los pacientes presentaban edema perilesional. Un 50% (n=10) presentaban edema en un grado importante, un 25% (n=5) en un grado moderado y un 25% (n=5) edema en un grado leve.

EFECTO MASA

*Grupo IC: El 81,6% (n=31) presentaba efecto masa, siendo el 23,7% (n=9) un efecto masa significativo frente al 57,9% (n=22) cuyo efecto de desplazamiento de demás estructuras fue calificado como leve.

*Grupo ID: El 81% (n=17) presentaba efecto masa. En el 28,6% (n=6) se calificó como efecto masa significativo frente al 52,4% (n=11) cuyo efecto de desplazamiento de demás estructuras fue calificado como leve.

AFECTACIÓN DURAL

*Grupo IC: Un 10,5% (n=4) presentaba afectación dural.

*Grupo ID: Un 14,3% (n=3) presentaba afectación dural.

AFECTACIÓN ÓSEA

Ningún paciente de nuestra muestra presentaba afectación ósea.

IV.1.2.7. CARACTERÍSTICAS POR TC

PATRÓN GENERAL

*Grupo IC: un 71,4% (n=31) disponían de estudio de TC; de ellos en el 29% (n=9) se comportaban como lesiones hipodensas, 22,58% (n=7) isodensas y el 48,39% (n=15) hiperdensas.

*Grupo ID: un 81,58% (n=15) disponían de estudio de TC; de ellos en el 60% (n=9) se comportaban como lesiones hipodensas, 20% (n=3) isodensas y el 20% (n=3) hiperdensas.

REALCE TRAS CONTRASTE

*Grupo IC: De los 31 pacientes que disponían estudio de TC, 24 (77,42%) contaban con un estudio tras la administración de contraste.

De dichos estudios pacientes se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste en todos los pacientes.

De las lesiones que realizaban, el 79,2 % (n=19) presentaban un realce intenso frente al 20,8% (n=5) cuyo realce era leve.

De las lesiones que realizaban el 54,2% (n=13) presentaban un realce homogéneo, el 33,3% (n=8) presentaban un realce heterogéneo y el 12,5% (n=3) un realce en anillo.

*Grupo ID: De los pacientes que disponían estudio de TC, 12 (80%) contaban con un estudio tras la administración de contraste.

De dichos estudios pacientes se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste en un 91,66% (n=11) mientras que en un único paciente la lesión no realizaba (8,33%).

De las lesiones que realizaban, el 90,90% (n=10) presentaban un realce intenso mientras que el 9,09% (n=1) presentaban un realce leve.

De las lesiones que realizaban el 63,63% (n=7) presentaban un realce homogéneo, el 9,09% (n=1) presentaban un realce heterogéneo y el 27,27% (n=3) un realce en anillo.

IV.1.3 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA SEGÚN HOSPITAL

Recordamos que un 66,1% (n=39) de los pacientes de nuestra muestra corresponden a pacientes recogidos en el CHUVI mientras que el 33,9 % restante corresponden a pacientes recogidos en el CHUS (Gráf. 3).

IV.1.3.1 EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Si distribuimos la población basal en dos grupos atendiendo a su hospital de procedencia, obtenemos:

*CHUVI: Media de edad de 52,95 años (DS 18,47 años) y una mediana de 53 años. El rango de edad oscilaba entre 7 y 84 años. El intervalo intercuartílico es de 25-75.

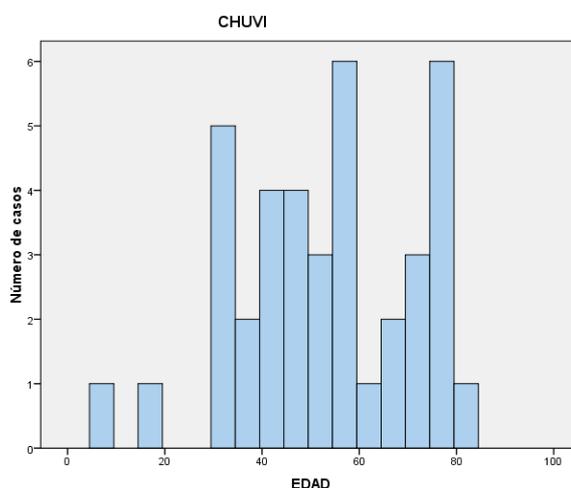


Gráfico 16) Histograma de barras que refleja la distribución de edad en el CHUVI.

*CHUS: Media de edad de 64,90 años (DS 11,17 años) y una mediana de 67,5 años. El rango de edad oscilaba entre 39 y 79 años. El intervalo intercuartílico es de 61-73.

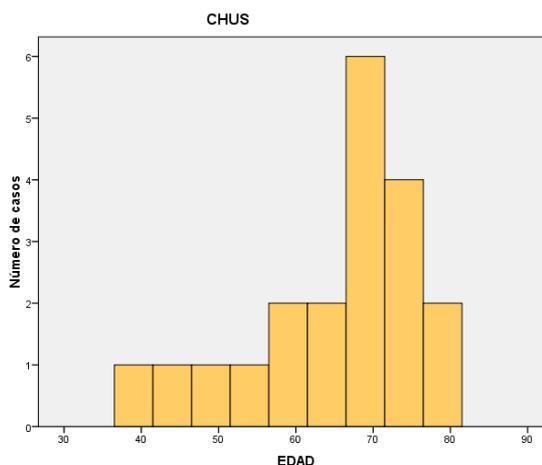


Gráfico 17) Histograma de barras que refleja la distribución de edad en el CHUS.

SEXO

Respecto al sexo, si distribuimos a la población basal en 2 grupos, según su hospital de procedencia, obtenemos unos porcentajes parecidos:

*CHUVI: 59% (n=23) son varones frente al 41% (n=16) que son mujeres.

*CHUS: el 55% (n=11) son varones y el 45% (n=9) son mujeres.

NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA

*CHUVI: Un 59% (n=23) de los pacientes son inmunocompetentes frente al 41% (n=16) que corresponden a pacientes

inmunodeficientes, de los cuales un 23,1% (n=9) son pacientes VIH positivos.

*CHUS: Un 75% (n=15) de los pacientes son inmunocompetentes frente al 25% (n=5) que corresponden a pacientes inmunodeficientes de los cuales un 10% (n=2) son pacientes VIH positivos.

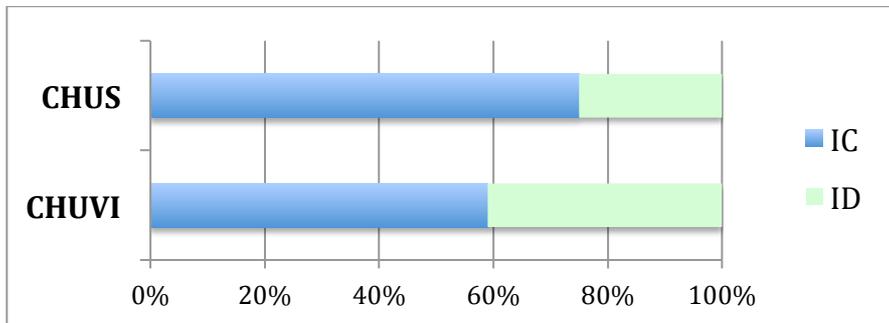


Gráfico 18) Gráfico de barras que refleja el porcentaje de pacientes procedentes de ambos hospitales según su nivel de inmunocompetencia.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

*CHUVI: Respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media fue de 44,46 días (DS 39,44) y una mediana de 30 días. El rango osciló entre 6 y 180 días. El intervalo intercuartílico es de 23-60 días.

*CHUS: Desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media del tiempo transcurrido fue de 43,50 días (DS 42,67 días) y una mediana de 33 días. El rango osciló entre 8 y 196 días. El intervalo intercuartílico es de 17-51,25 días.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

*CHUVI: Desde que el paciente acude al hospital hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media fue de 32,21 días (DS 29,34) y una mediana de 27 días. El rango osciló entre 4 y 147 días. El intervalo intercuartílico es de 13-38 días (**Gráf.19**).

*CHUS: Respecto al tiempo transcurrido desde que el paciente acude al hospital hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media fue de 19 días (DS 12,36), la una mediana de 19 días. El rango osciló entre 7 y 45 días. El intervalo intercuartílico es de 10,75-34 días (**Gráf.19**).

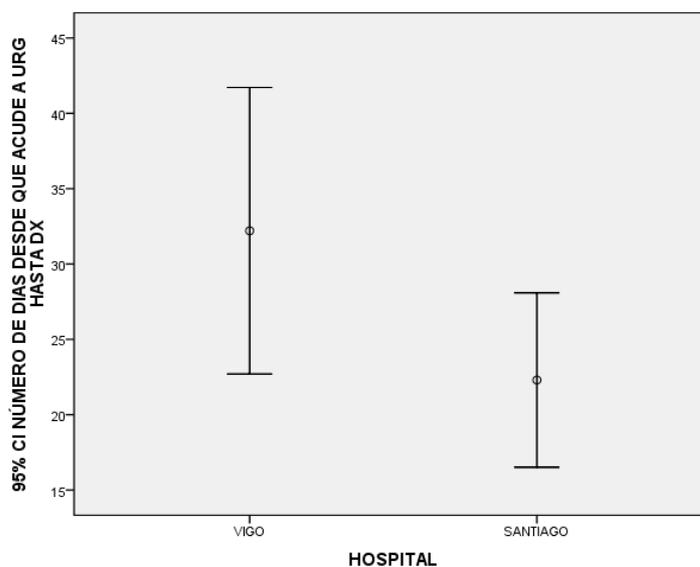


Gráfico 19

IV.1.3.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

*CHUVI:

La clínica de presentación más frecuente fue la hemiparesia/hemiplejía en 14 pacientes (46,7%), inestabilidad de la marcha y cefalea en 12 pacientes (40%), posteriormente le sigue la alteración del habla (8 pacientes - 26,7%).

Le seguiría en frecuencia desorientación (6 pacientes – 20%), la disminución del nivel de conciencia (5 pacientes – 16,7 %), el síndrome constitucional y las crisis comiciales en 4 pacientes (13,3%).

Menos frecuentes fueron los vómitos y alteración de la conducta en 3 pacientes (10%). El trastorno de la memoria, afectación de pares craneales oculares, relajación de esfínteres y alucinaciones visuales en 1 paciente.

*CHUS:

Sin embargo aquí la clínica de presentación más frecuente fue la cefalea en 8 pacientes (40%), siguiéndole la inestabilidad de la marcha en 7 pacientes (35%).

La alteración del habla y la desorientación en 5 pacientes (25%). Las crisis comiciales, trastorno de la memoria, afectación de pares craneales y hemiparesia/hemiplejía fueron el motivo de presentación sólo en 3 pacientes (15%).

Menos frecuentes serían la alteración de la conducta y el síndrome constitucional (2 pacientes – 10%) mientras que la disminución del nivel de conciencia, relajación de esfínteres y

alucinaciones visuales se presentaron en 1 sólo paciente (5%). Los vómitos en ningún paciente.

IV 1.3.3 LOCALIZACIÓN

Observamos afectación supratentorial y en fosa posterior en el 92,3% (n=36) y 38,5% (n=15) respectivamente en el CHUVI y en el 90% (n=18) y 25% (n=5) en el CHUS.

*CHUVI: El 43,6% (n=17) presentaban lesiones en el lóbulo frontal, el 15,4% (n=6) en el lóbulo temporal, el 33,3% (n=13) en el lóbulo parietal, el 7,7 % (n=3) en el lóbulo occipital, el 17,9% (n=7) en el cerebelo y el 56,4% (n=22) en estructuras profundas.

* CHUS: El 20% (n=4) presentaban lesiones en el lóbulo frontal, el 15% (n=3) en el lóbulo temporal, el 35% (n=7) presentaban en el lóbulo parietal, el 15% (n=3) en el lóbulo occipital, el 20% (n=4) en el cerebelo y el 70% (n=14) en estructuras profundas.

*CHUVI: El 53,8% (n=21) presentaban lesiones en el lado derecho, el 74,4% (n=29) en el lado izquierdo y el 46,2% (n=18) presentaban lesiones centrales.

*CHUS: El 45% (n=9) presentaban lesiones en el lado derecho, el 70% (n=14) presentaban lesiones en el lado izquierdo y el 50% (n=10) presentaban lesiones centrales.

IV.1.3.4 NÚMERO DE LESIONES

*CHUVI: Un 41% (n=16) presentaban una forma multifocal frente a un 59% (n=23) que presentaba una única lesión.

Presentaban una media de 1,97 lesiones por paciente (DS 1,39), con una mediana de 1. El rango es de 1-5 y el intervalo intercuartílico es de 1-3 lesiones.

*CHUS: Un 40% (n=8) presentaban una forma multifocal frente a un 60% (n=12) que presentaba una única lesión.

Este grupo presentaba una media de 2,15 lesiones (DS 1,84) con una mediana de 1. El rango es de 1-5 y el intervalo intercuartílico es de 1-2,75 lesiones.

IV.1.3.5 RECIDIVA

*CHUVI: Un 17,9% (n=7) de los pacientes presentaron recidiva de su enfermedad.

*CHUS: Un 15% (n=3) de los pacientes presentaron recidiva de su enfermedad.

IV.1.3.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

*CHUVI: Las lesiones presentaban una intensidad heterogénea en un 56,4% (n=22) de los pacientes. Dentro de las lesiones heterogéneas se observó degeneración necrótica en un 17,9% (n=7) y degeneración hemorrágica en un 23,1% (n=9).

*CHUS: Un 40% (n=8) presentaban lesión heterogénea con degeneración necrótica en un 15% (n=3) y degeneración hemorrágica también en un 20% (n=4).

TAMAÑO

*CHUVI: Las lesiones presentaban un tamaño medio de 3,25 cm (DS 1,24) con una mediana de 3 cm. El rango de tamaño oscilaba entre 1 y 6 cm. El intervalo intercuartílico es de 2,3-4 cm.

*CHUS: Las lesiones presentaban un tamaño medio de 2,68 cm (DS 1,00) y una mediana de 2,50 cm. El rango de tamaño oscilaba entre 1 y 4,5 cm. El intervalo intercuartílico es de 2-3,5 cm.

CONTORNO

*CHUVI: 53,8% (n=21) de las lesiones presentaban un contorno bien delimitado frente al 46,2% (n=18) cuyo contorno era de límites imprecisos.

*CHUS: La mitad de las lesiones 50% (n=10) presentaban un contorno bien delimitado.

INTENSIDAD

T1

*CHUVI: El 48,7% (n=19) presentaba lesiones hipointensas, un 41% (n=16) isointensas y un 10,3% (n=4) hiperintensas.

*CHUS: El 65% (n=13) presentaba lesiones hipointensas, un 35% (n=7) isointensas y ningún paciente presentaba lesiones hiperintensas (0% / n=0).

T2

*CHUVI: El 25,6% (n=10) presentaba lesiones hipointensas, un 12,8% (n=5) isointensas y un 61,5% (n=24) hiperintensas.

*CHUS: Ningún paciente presentaba lesiones hipointensas, un 20% (n=4) isointensas y un 80% (n=16) hiperintensas.

REALCE TRAS CONTRASTE

*CHUVI:

En un 97,4% (n=38) se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste (sólo en un único paciente la lesión no realizaba).

El 81,6 % (n=31) presentaban un realce intenso frente al 18,4% (n=7) cuyo realce era leve.

De las lesiones que realizaban el 36,8% (n=14) presentaban un realce homogéneo, el 42,1% (n=16) presentaban un realce heterogéneo y el 21,1% (n=8) un realce en anillo.

*CHUS:

En un 100% (n=20) se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste

El 90 % (n=18) presentaban un realce intenso frente al 10% (n=2) cuyo realce era leve.

De las lesiones que realizaban el 65% (n=13) presentaban un realce homogéneo, el 20% (n=4) presentaban un realce heterogéneo y el 15% (n=3) un realce en anillo.

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN

*CHUVI: De los 6 pacientes que disponían de imágenes en difusión, 5 (83,33%) presentaban restricción de la señal en dicha secuencia frente a un único paciente (16,66%) cuya lesión no restringía.

*CHUS: De los 6 pacientes que disponían de imágenes en difusión, 2 (33,3%) presentaban restricción de la señal en dicha secuencia frente a los 4 restantes (66,6%) cuyas lesiones no restringían.

EDEMA

*CHUVI: El 92,3% (n=36) de los pacientes presentaban edema perilesional. Un 30,8% (n=12) presentaba edema en un grado importante, un 35,9% (n=14) en un grado moderado y un 27,1% (n=16) manifestaba edema en un grado leve.

*CHUS: El 95% (n=19) de los pacientes presentaba edema perilesional. Un 35% (n=7) presentaba edema en un grado importante, un 30% (n=6) en un grado moderado y un 30% (n=6) manifestaba edema en un grado leve.

EFECTO MASA

*CHUVI: El 82% (n=32) presentaba efecto masa, siendo el 28,2% (n=11) un efecto masa significativo frente al 53,8% (n=21) cuyo efecto de desplazamiento de demás estructuras fue calificado como leve.

*CHUS: El 80% (n=16) presentaba efecto masa, siendo el 20% (n=4) un efecto masa significativo frente al 60% (n=12) cuyo efecto de desplazamiento de demás estructuras fue calificado como leve.

AFECTACIÓN DURAL

*CHUVI: Un 17,9% (n=7) presentaba afectación dural.

*CHUS: Ningún paciente presentaba afectación dural.

IV.1.3.7 CARACTERÍSTICAS EN TC

PATRÓN GENERAL

En el siguiente gráfico (**Gráf.20**) mostramos los porcentajes de las características de las lesiones principales por TC de aquellos pacientes que disponían de dicho estudio (un 66,6% / n=26 del CHUVI y el 100% /n=20 del CHUS).

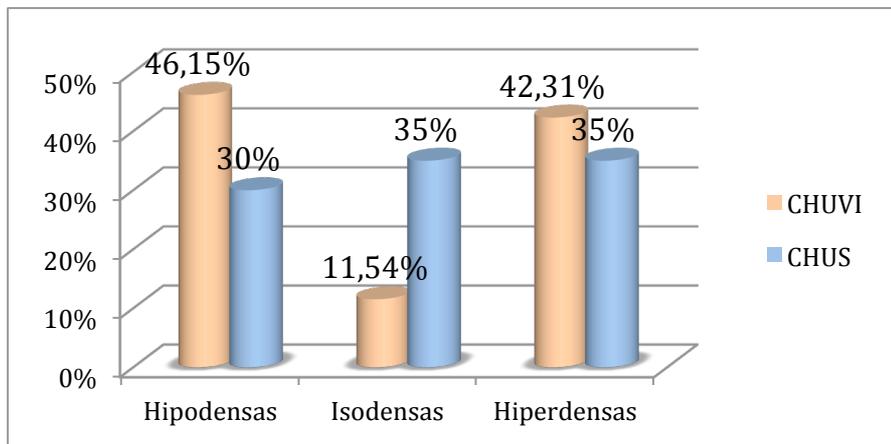


Gráfico 20

REALCE TRAS CONTRASTE

*CHUVI:

De los 26 pacientes que disponían estudio de TC, 18 (69,23%) contaban con un estudio tras la administración de contraste, de los cuales se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste en un 100% cuya intensidad viene expresada en el siguiente gráfico (**Gráf.21**).

De las lesiones que realizaban el 55,6% (n=10) presentaban un realce homogéneo, el 22,2% (n=4) presentaban un realce heterogéneo y el 22,2% (n=4) un realce en anillo.



Gráfico 21

*CHUS:

De este grupo de pacientes (n=20), 18 (80%) contaban con un estudio tras la administración de contraste.

De dichos estudios pacientes se observaba realce de la lesión tras la administración de contraste en un 94,44% (n=17) mientras que en un único paciente la lesión no realzaba. La intensidad de realce se refleja en el siguiente gráfico (**Gráf.22**):



Gráfico 22

De las lesiones que realzaban el 58,82% (n=10) presentaban un realce homogéneo, el 29,41% (n=5) presentaban un realce heterogéneo y el 11,76% (n=2) un realce en anillo.

IV 1.4. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA SEGÚN FALLECIMIENTO

Los pacientes vivos representan el 10,2% de la población basal (n=6).

IV.1.4.1 EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

PACIENTE	EDAD
1°	49
2°	64
3°	77
4°	78
5°	67
6°	67

La edad media es 67 años (DS 10,53), igual que la mediana. El rango de edad oscila entre la edad máxima que es de 78 años y la mínima de 49. El intervalo intercuartílico es 60,25-77,25.

Tabla 1

SEXO

Respecto al sexo el 50% son varones (n=3) y el 50% mujeres (n=3).

NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA

El 83,3% (n=5) son pacientes inmunocompetentes. Sólo 1 paciente es inmunodeficiente (artritis reumatoide a tratamiento con metotrexate). Ningún paciente es VIH positivo.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media es de 37,17 días (DS 22,55 días) con una mediana de 33,50 días. El rango oscila entre 10 y 76 días. El intervalo intercuartílico es de 21,25-52,75 días.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

Desde que el paciente acude al hospital hasta la confirmación del diagnóstico histológico, la media del tiempo transcurrido es de 24,67 días (DS 16,22) con una mediana de 21,50 días. El rango osciló entre 10 y 51 días. El intervalo intercuartílico es de 10-38,25 días.

HOSPITAL DE PROCEDENCIA

El 50% (n=3) de los pacientes pertenecían al CHUVI y la otra mitad (n=3) al CHUS.

IV.1.4.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El 50% de los pacientes (n=3) presentaban cefalea e inestabilidad de la marcha; el 33,3% (n=2) presentaban desorientación; y el 16,7% (n=1) síndrome constitucional, alteración del habla, disminución del nivel de conciencia, crisis comiciales y alteración de la conducta.

IV 1.4.3 LOCALIZACIÓN

La RM mostró que el 16,7 % (n=1) de los pacientes presentaban

lesiones en fosa posterior y el 100% (n=6) de los pacientes vivos presentaban lesiones localizadas supratentorialmente.

El 33,3% (n=2) presentaban lesiones en el lóbulo frontal, el 16,7% (n=1) lesiones en el lóbulo parietal y el 66,7% (n=4) lesiones en estructuras profundas. Ningún paciente vivo presentaba lesiones en el lóbulo temporal, en el lóbulo occipital ni en el cerebelo.

Un 50% (n=3) de los pacientes tenían afectado el lado derecho y un 33,3% (n=2) tenían afectado el lado izquierdo. En el 33,3% (n=2) de los pacientes la lesión era central.

IV.1.4.4 NÚMERO DE LESIONES

PACIENTE	NÚMERO LESIONES
1º	1
2º	1
3º	1
4º	1
5º	3
6º	3

Tabla 2

Un 33,3% (n=2) presentaba una forma multifocal frente a un 66,7% (n=4) que presentaba una única lesión.

Los pacientes presentaban una media de 1,67 lesiones por paciente (DS 1,03), con una mediana de 1. El rango osciló entre 1 y 3 lesiones. El intervalo intercuartílico es de 1-3 lesiones.

IV.1.4.5 RECIDIVA

Un 16,7% (n=1) de los pacientes presentaron recidiva de su enfermedad.

IV.1.4.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

Las lesiones presentaban una intensidad homogénea en un 83,3% (n=5) de los pacientes. Dentro de las lesiones heterogéneas (16,7% / n=1) no se observó degeneración necrótico-quística ni degeneración hemorrágica.

TAMAÑO

PACIENTE	TAMAÑO
1º	1,4
2º	3,5
3º	2,4
4º	1,8
5º	1
6º	2,7

Tabla 3

Las lesiones presentaban un tamaño medio de 2,13 cm (DS 0,92). El rango de tamaño oscilaba entre 1 y 3,5 cm.

CONTORNO

El 33,3% (n=2) de las lesiones presentaban un contorno bien delimitado frente al 66,7% (n=4) cuyo contorno era de límites imprecisos.

INTENSIDAD

T1

El 100% (n=6) presenta lesiones hipointensas.

T2

El 16,7 % (n=1) presenta lesiones hipointensas, un 66,4% (n=4) isointensas y un 16,7 % (n=1) hiperintensas.

REALCE TRAS CONTRASTE

En un 100% (n=6) se observa realce de la lesión tras la administración de contraste.

El 83,3 % (n=5) presentan un realce intenso frente al 16,7% (n=1) cuyo realce es leve.

El 83,3 % (n=5) presentaban un realce homogéneo frente al 16,7% (n=1) cuyo realce era heterogéneo. Ninguno de estos pacientes presentaban realce en anillo.

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN

Dos pacientes disponían de imágenes en difusión, cuyas lesiones presentaban restricción de señal en dicha secuencia.

EDEMA

Todos los pacientes (n=6) presentaban edema perilesional.

Un 16,7% (n=1) presentaba edema en un grado importante, un 33,3% (n=2) en un grado moderado y un 50% (n=3) manifestaba edema en un grado leve.

EFECTO MASA

En el 83,3% (n=5) de los pacientes se observaba efecto masa; siendo el 16,7% (n=1) un efecto masa significativo frente al 66,7% (n=4) cuyo efecto de desplazamiento de demás estructuras fue calificado como leve.

AFECTACIÓN DURAL

Ningún paciente presentaba afectación dural.

AFECTACIÓN ÓSEA

Ningún paciente presentaba afectación ósea.

IV.1.4.7 CARACTERÍSTICAS EN TC

PATRÓN GENERAL

Tal y como se expresa en el siguiente gráfico (**Gráf.23**) el 16,7% (n=1) se comportaban como lesiones hipodensas, 16,7% (n=1) isodensas y el 66,7% (n=4) hiperdensas.

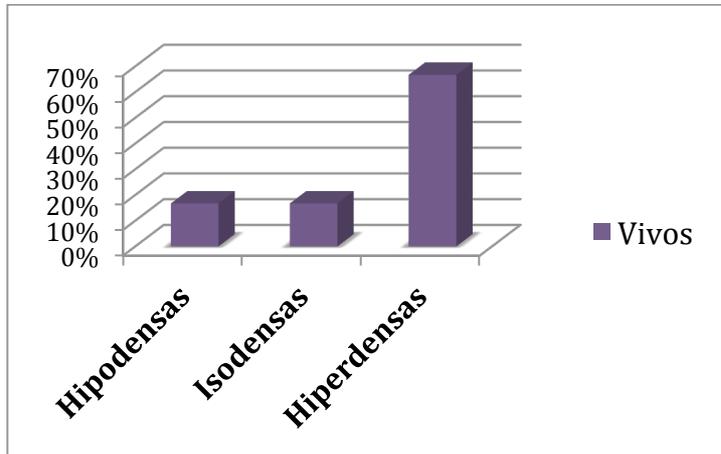


Gráfico 23

REALCE TRAS CONTRASTE

De los 6 pacientes que disponían estudio de TC, 4 (66,7%) contaban con un estudio tras la administración de contraste, en los cuales se observaba realce de la lesión en el 100% (n=4).

De las lesiones que realizaban, el 75 % (n=3) presentaban un realce intenso frente al 25% (n=1) cuyo realce era leve. El 75% (n=3) presentaban un realce homogéneo, el 25% (n=1) presentaban un realce heterogéneo.

IV. 2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

IV 2.1. ESTADÍSTICA INFERENCIAL SEGÚN INMUNIDAD

IV.2.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Estableciendo la edad como una variable cuantitativa, que presenta una distribución normal en ambos grupos, según Kolmogrov-Smirnov, encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,000$) con una edad significativamente menor en el grupo ID.

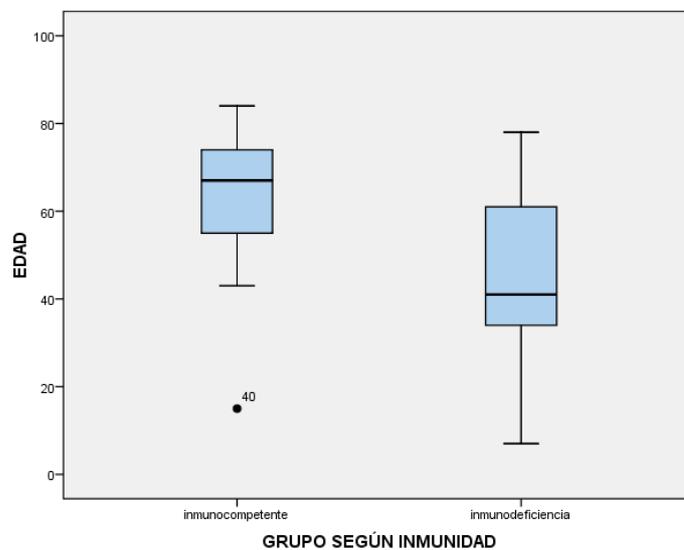


Gráfico 24) Diagrama de cajas que refleja la distribución de la edad de los grupos según inmunidad.

SEXO

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,621$).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Estudiando la variable número de días desde el comienzo de la clínica hasta el diagnóstico por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no es normal para el grupo de inmunocompetentes, pero al ser $n>30$ asumimos distribución normal por el Teorema central del límite. Aplicamos la prueba paramétrica T-Student resultando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p<0,008$), con una duración significativamente menor en el grupo ID.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

Estudiando la variable número de días desde que acude al hospital hasta el diagnóstico por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no es normal para el grupo de inmunocompetentes, pero al ser $n>30$ asumimos distribución normal por el Teorema central del límite. Aplicamos la prueba paramétrica T-Student resultando una diferencia estadísticamente no significativa entre ambos grupos ($p=0,555$).

IV.2.1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cefalea: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,804$).

Hemiparesia/hemiplejia: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,318$).

Inestabilidad de la marcha: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,194$).

Desorientación: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,266$).

Síndrome constitucional: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,650$).

Alteración del habla: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,423$).

Disminución del nivel de conciencia: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=1,000$).

Crisis comiciales: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,666$).

Alteración de la conducta: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID ($p=0,650$).

IV.2.1.3. LOCALIZACIÓN

No se establece una diferencia significativa respecto a la localización supratentorial en ambos grupos ($p=0,337$) ni en fosa posterior ($p=0,946$).

Respecto a la localización de las lesiones en el lóbulo frontal y parietal no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,152$ y $p=0,098$ respectivamente); así como tampoco respecto a la localización temporal ($p=0,878$), occipital ($p=1,000$), cerebello ($p=0,523$) y estructuras profundas ($p=0,117$).

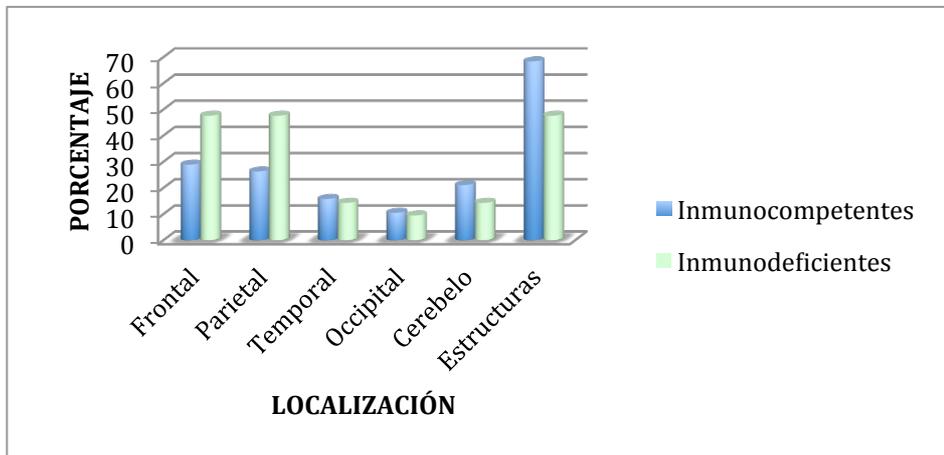


Gráfico 25) Gráfico de barras que refleja la localización de los grupos según inmunidad.

Tampoco se evidencia una diferencia estadísticamente significativa según la localización: derecha ($p=0,538$), izquierda ($p=0,300$) o central ($p=0,284$).

IV.2.1.4. NÚMERO DE LESIONES

No se evidencia una diferencia estadísticamente significativa respecto a la variable unifocal ($p=0,764$).

Estudiando la variable número de lesiones por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no es una variable normal, utilizaremos entonces pruebas no paramétricas (Mann-Whitney U) resultando una diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,734$).

IV.2.1.5. RECIDIVA

La recidiva es más frecuente en el grupo IC (23,7%) que en el grupo ID (4,8%), no se evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,064$).

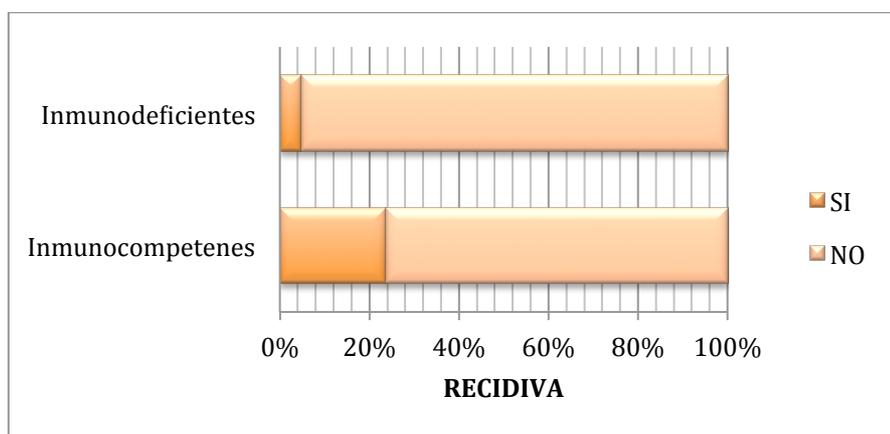


Gráfico 26) Gráfico de barras que refleja el porcentaje de recidiva de los grupos según inmunidad.

IV.2.1.6. CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

Respecto a heterogeneidad ($p=0,861$), degeneración necrótica ($p=0,077$) y degeneración hemorrágica ($p=0,807$) entre ambos grupos no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

TAMAÑO

Estableciendo el tamaño como una variable cuantitativa, que presenta una distribución normal en ambos grupos, según Kolmogorov-Smirnov, no se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,548$).

CONTORNO

Ambos grupos presentan frecuencias muy parecidas no estableciéndose, por tanto, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,599$).

INTENSIDAD

No se establecen, para la variable señal de intensidad potenciada en T1, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,712$).

No se establecen, para la variable señal de intensidad potenciada en T2, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,190$).

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia similar entre ambos grupos, ya que

un único paciente, del grupo ID, no presentaba realce de su lesión principal ($p=0,356$).

No se establece diferencia significativa respecto a la intensidad ($p=0,937$) ni a la morfología del patrón de realce ($p=0,242$).

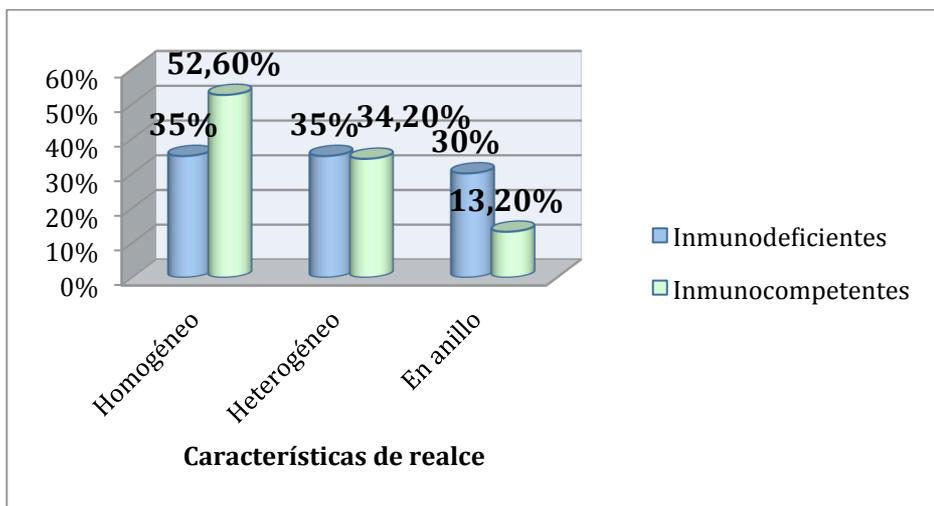


Gráfico 27) Gráfico de barras que refleja las características de realce en RM de los grupos según inmunidad.

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN

No se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,454$).

EDEMA

Observamos una frecuencia parecida entre ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=1,000$).

Respecto al grado de edema no se establecen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,294$).

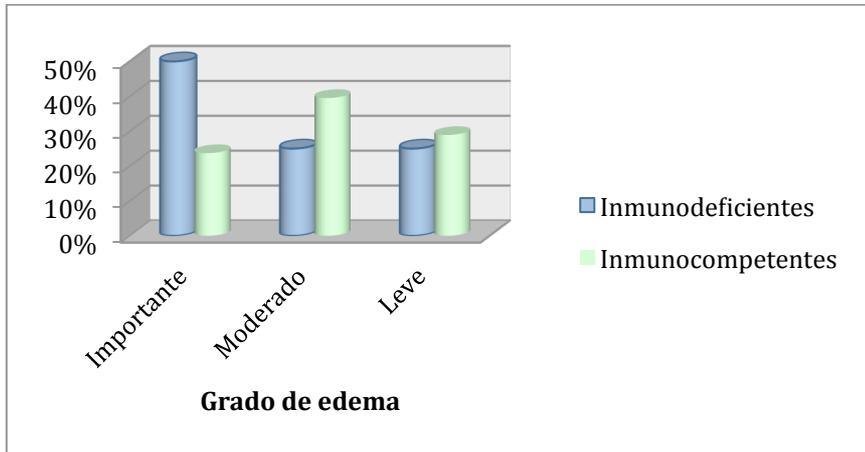


Gráfico 28) Gráfico de barras que refleja el grado de edema de los grupos según inmunidad.

EFECTO MASA

No se visualiza una diferencia estadísticamente significativa para la presencia de efecto masa ($p = 0,953$) ni para su grado ($p=0,654$).

AFECTACIÓN DURAL

No se establece una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,691$).

IV.2.1.7. CARACTERÍSTICAS EN TC

PATRÓN GENERAL

No se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a la densidad de las lesiones ($p=0,157$).

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia similar entre ambos grupos, ya que un solo paciente, del grupo ID, no presentaba realce de su lesión principal ($p=0,333$).

No se establecen diferencias significativas respecto a la intensidad ($p=0,251$) ni a la morfología del patrón de realce ($p=0,189$).

IV 2.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL SEGÚN HOSPITAL

IV.2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Estableciendo la edad como una variable cuantitativa, que no presenta una distribución normal en el grupo del CHUS, según el estadístico de Saphiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov realizamos un test no paramétrico (prueba U de Mann-Whitney) para estudiar la diferencia de medias de edad entre el grupo de pacientes del CHUVI y del CHUS que nos informa de que existe una diferencia significativa ($p < 0,020$) entre ambos grupos con una edad significativamente menor en el CHUVI.

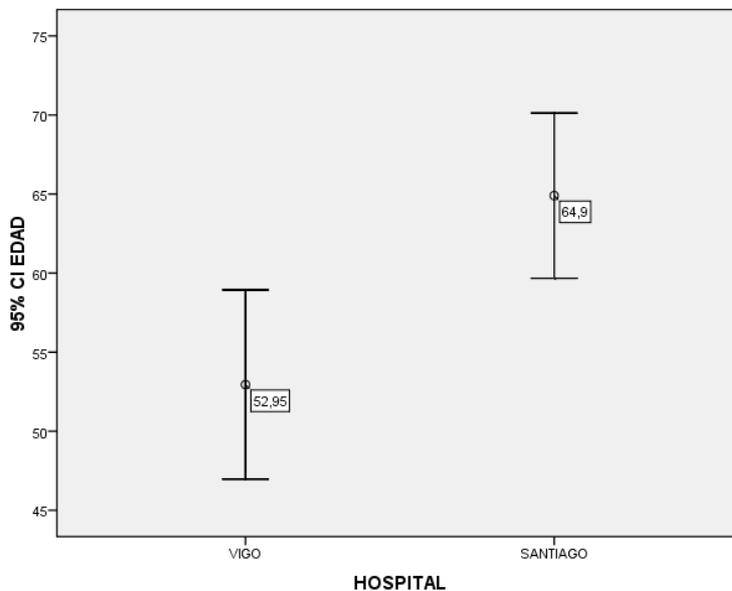


Gráfico 29) Barras de error que reflejan la distribución de la edad de los grupos según hospitales.

SEXO

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de ambos hospitales ($p=0,782$).

NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de ambos hospitales ($p=0,223$).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Estudiando la variable número de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no sigue una distribución normal, por lo que utilizamos pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) resultando una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,917$).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS

Estudiando el tiempo transcurrido desde que el paciente acude al hospital hasta el diagnóstico mediante Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no sigue una distribución normal, utilizaremos entonces pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) resultando una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,357$).

IV.2.2.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para cefalea ($p=1,000$), inestabilidad de la marcha ($p=0,722$), desorientación ($p=0,683$), síndrome constitucional ($p=0,722$), alteración del habla ($p=0,902$), disminución del nivel de conciencia ($p=0,212$), crisis comiciales ($p=0,871$) y alteración de la conducta ($p=1,000$).

Hemiparesia/hemiplejía: Sí se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,021$), siendo significativamente más frecuente (46,7%) en el CHUVI que en el CHUS (15%).

IV.2.2.3 LOCALIZACIÓN

No se establece una diferencia significativa respecto a la localización supratentorial ($p=0,762$) ni en fosa posterior ($p=0,302$) entre ambos grupos.

Respecto a la localización de las lesiones en el lóbulo frontal ($p=0,072$), temporal ($p=0,972$), parietal ($p=0,901$), occipital ($p=0,38$), cerebelo ($p=0,85$) y estructuras profundas ($p=0,314$) no se establece una diferencia estadísticamente significativa.

Así mismo tampoco se considera una diferencia estadísticamente significativa en la localización derecha ($p=0,262$), izquierda ($p=0,724$) o central ($p=0,782$).

IV.2.2.4 NÚMERO DE LESIONES

Estudiamos la variable número de lesiones por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obteniendo que no sigue una distribución normal, por lo que utilizaremos pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) resultando una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,971$).

IV.2.2.5 RECIDIVA

No se establece una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,782$).

IV.2.2.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

Respecto a heterogeneidad ($p=0,232$), degeneración necrótica ($p=0,782$) y degeneración hemorrágica ($p=0,791$) entre ambos grupos no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

TAMAÑO

Estableciendo el tamaño como una variable cuantitativa, que presenta una distribución normal en ambos grupos, según Kolmogorov-Smirnov, no se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,098$).

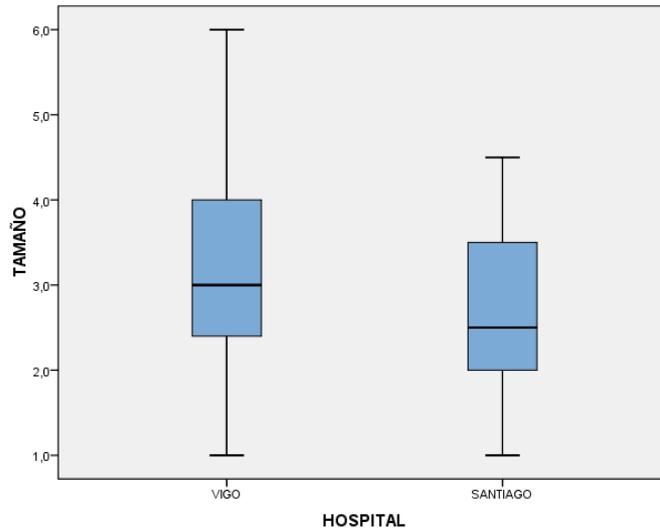


Gráfico 30) Gráfico de cajas que refleja la distribución del tamaño según hospital de procedencia.

CONTORNO

No se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,782$).

INTENSIDAD

No se establecen, para la variable señal de intensidad potenciada en T1, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,241$).

Se establecen, para la variable señal de intensidad potenciada en T2, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,044$), cuyos datos podemos visualizar en la siguiente tabla (**Tabla 4**):

T2			
	HIPOINTENSAS	ISOINTENSAS	HIPERINTENSAS
CHUVI	10	5	24
	25,6%	12,8%	61,5%
CHUS	0	4	16
	0%	20%	80%

**Frecuencia esperada < 5 para un 33,3% de casillas.

Tabla 4

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia similar entre ambos grupos, ya que un solo paciente del CHUVI no presentaba realce de su lesión principal ($p=0,472$).

No se establece diferencia significativa respecto a la intensidad ($p=0,402$) ni morfología del patrón de realce ($p=0,112$).

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,082$). (Gráf. 31)

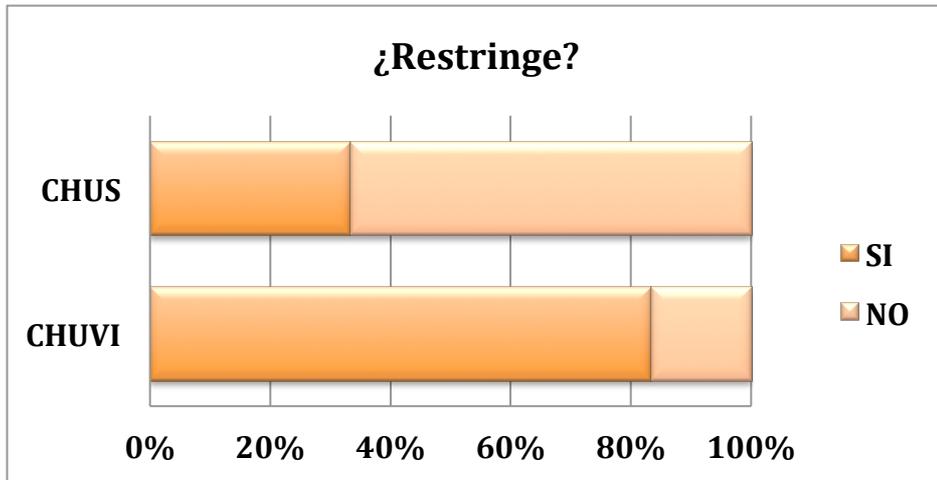


Gráfico 31) Gráfico de barras en el que se muestran los porcentajes del comportamiento en secuencia de difusión según los hospitales.

EDEMA

Observamos una frecuencia muy parecida entre ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de edema ($p=0,702$) ni su grado ($p=0,931$).

EFECTO MASA

Observamos una frecuencia muy parecida entre ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,792$).

AFECTACIÓN DURAL

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p=0,083$).

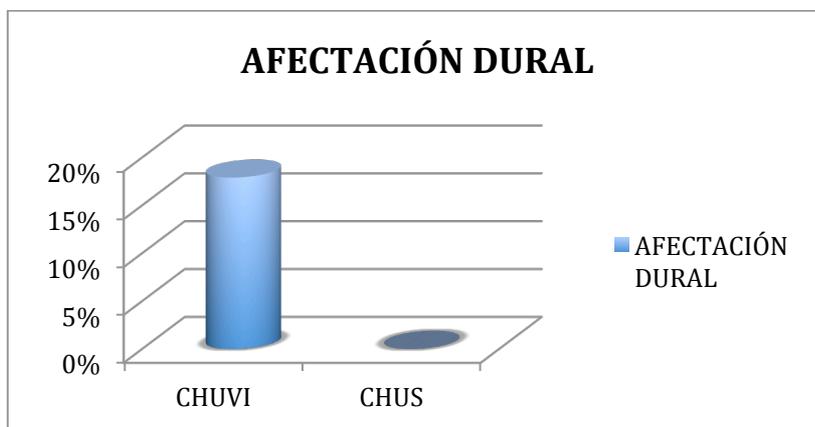


Gráfico 32) Gráfico de barras que refleja la presencia de afectación dural según hospitales.

IV.2.2.7. CARACTERÍSTICAS EN TC

Destacamos que todos los pacientes del CHUS disponían de TC complementario, por lo que todos los pacientes que carecían del mismo procedían del CHUVI.

PATRÓN GENERAL

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la densidad de las lesiones ($p=0,15$).

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia similar entre ambos grupos, ya que un solo paciente del CHUS no presentaba realce de su lesión principal ($p=0,310$).

No se establece diferencia significativa respecto a la intensidad ($p=0,14$) ni a la morfología del patrón de realce ($p=0,62$).

IV.2.3 ESTADÍSTICA INFERENCIAL SEGÚN HOSPITAL E INMUNIDAD

IV.2.3.1 EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Estudiando la variable edad por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no sigue una distribución normal, por lo que utilizaremos pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) resultando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,041$).

SEXO

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales para el sexo varón ($p = 0,363$) y el sexo mujer ($p = 0,432$). Sí reseñamos que, de los varones inmunodeficientes, el 76,9% proceden del CHUVI.

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Estudiando la variable tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que no sigue una distribución normal, utilizaremos entonces pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) resultando una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,882$).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

Tampoco sigue una distribución normal la variable tiempo transcurrido desde que el paciente acude a urgencias hasta el diagnóstico por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk por lo que mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) resulta una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,792$).

IV.2.3.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cefalea: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales y la variable presencia de cefalea ($p=0,550$).

Hemiparesia/hemiplejía: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=0,110$).

Inestabilidad de la marcha: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=0,539$).

Desorientación: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=1,000$), debiendo reseñar que el 83,3% de los pacientes del CHUVI y el 80% del CHUS que la presentaban eran inmunocompetentes.

Síndrome constitucional: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=1,000$).

Alteración del habla: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=0,231$).

Disminución del nivel de conciencia: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=1,000$).

Crisis comiciales: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=1,000$).

Alteración de la conducta: No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales ($p=1,000$).

IV.2.3.3 LOCALIZACIÓN

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales para la variable supratentorial ($p=0,221$) ni fosa posterior ($p=0,787$).

Respecto a la localización de las lesiones en el lóbulo frontal ($p=0,916$), temporal ($p=0,464$), parietal ($p=1,000$), occipital ($p=0,400$), cerebelo ($p=1,000$) y estructuras profundas ($p=0,497$) no se establece una diferencia estadísticamente significativa.

Tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa en la localización derecha ($p=0,665$), izquierda ($p=0,307$) o central ($p=0,901$).

IV.2.3.4 NÚMERO DE LESIONES

Estudiando la variable número de lesiones por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,882$) mediante pruebas no paramétricas (Mann-Whitney).

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes IC e ID y hospitales para la variable unifocal ($p=0,283$).

IV.2.3.5 RECIDIVA

No se evidencia una diferencia estadísticamente significativa para la variable recidiva ($p=1,000$).

IV.2.3.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

Respecto a heterogeneidad ($p=0,367$), degeneración necrótica ($p=1,000$) y degeneración hemorrágica ($p=0,105$) entre el grupo de inmunodeficiencia y hospitales no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

TAMAÑO

Estudiando la variable número de lesiones por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk obtenemos que sigue una distribución normal, resultando, tras aplicar t de Student, una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,192$).

CONTORNO

No se establecen diferencias estadísticamente significativas para la variable contorno mal delimitado.

Si se establece, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas para la variable “bien delimitado” ($p=0,024$). El 91% de los pacientes inmunodeficientes que presentaban una lesión bien delimitada procedían del CHUVI. El 90% de los pacientes que presentaban una lesión bien delimitada en el CHUS eran inmunocompetentes.

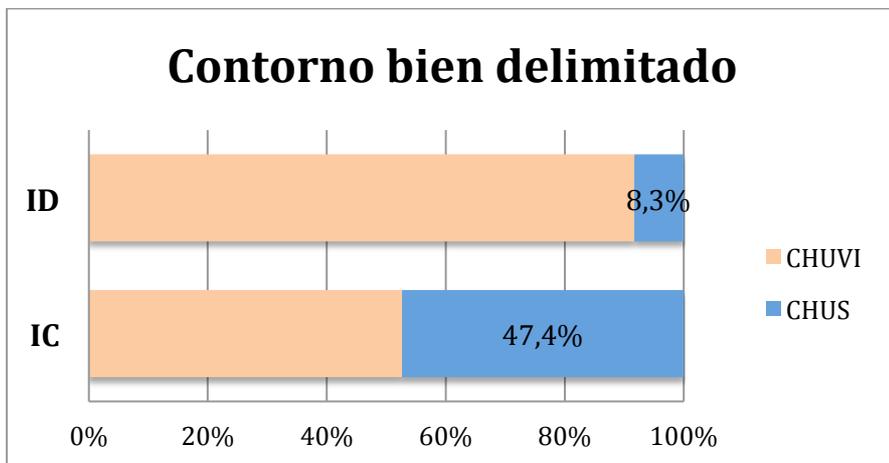


Gráfico 33) Gráfico de barras agrupadas que refleja los porcentajes de los pacientes que presentaban lesiones con un contorno bien delimitado según su grado de inmunidad y hospital de procedencia.

INTENSIDAD

No se establecen, para la variable hipointensidad en secuencia potenciada en T1, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,515$), así como tampoco para la variable isointensidad en secuencia potenciada en T1 ($p=0,266$).

No se establecen, para la variable isointensidad potenciada en T2, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,236$).

Para la variable hiperintensidad en secuencia potenciada en T2 no se establecen, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,182$).

REALCE TRAS CONTRASTE

No se establece una diferencia estadísticamente significativa respecto a la presencia de realce ($p=0,270$).

No se establecen diferencias significativas respecto a la intensidad del realce: intenso ($p=0,162$), leve ($p=0,571$); ni a la morfología del patrón de realce: homogéneo ($p=0,745$), heterogéneo ($p=0,101$) y realce en anillo ($p=0,621$).

DIFUSIÓN

No se establecen diferencias estadísticamente significativas respecto a restricción de la difusión ($p=0,495$) y no restricción ($p=0,361$).

EDEMA

No se establece una diferencia estadísticamente significativa. ($p=0,260$).

EFEECTO MASA

No se establecen diferencias estadísticamente significativas para la variable leve efecto masa ($p=0,443$), ni efecto masa significativo ($p=0,475$).

IV.2.3.7 CARACTERÍSTICAS EN TC

PATRÓN GENERAL

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas respecto a la densidad de las lesiones: hipodensidad ($p=0,317$), isodensidad ($p=0,098$) e hiperdensidad ($p=0,130$).

REALCE TRAS CONTRASTE

No se establecen diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de realce ($p=0,328$), la intensidad (leve: $p=1,000$; intenso: $p=0,233$) ni a la morfología del patrón de realce (homogéneo: $p=0,160$; heterogéneo: $p=0,236$; realce en anillo $p=0,083$).

IV.2.4 ESTADÍSTICA INFERENCIAL SEGÚN FALLECIMIENTO

IV.2.4.1 EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Estableciendo la edad como una variable cuantitativa, que no presenta una distribución normal realizamos un test no paramétrico (prueba U de Mann-Whitney) resultando una diferencia estadísticamente no significativa ($p=0,135$).

SEXO

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes según fallecimiento ($p=0,691$).

NIVEL DE INMUNOCOMPETENCIA

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y vivos ($p=0,407$).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Respecto a la variable número de días desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico obtenemos una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=1,000$) mediante pruebas no paramétricas (Mann-Whitney).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

Estudiando la variable número de días desde que acude al hospital hasta el diagnóstico mediante pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) obtenemos una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,880$).

IV.2.4.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para las variables: cefalea ($p= 0,672$), hemiparesia/hemiplejia ($p=0,083$), inestabilidad de la marcha ($p=0,661$), desorientación ($p=0,601$), síndrome constitucional ($p=0,708$), alteración del habla ($p=1,000$), disminución del nivel de conciencia ($p=0,708$), crisis comiciales ($p=0,841$) y alteración de la conducta ($p=0,847$).

IV.2.4.3 LOCALIZACIÓN

No se establece una diferencia significativa respecto a la localización supratentorial en ambos grupos ($p=1,000$), ni en fosa posterior ($p=0,653$).

Respecto a la localización de las lesiones en el lóbulo frontal ($p=1,000$), temporal ($p=0,273$), parietal ($p=0,653$), occipital ($p=0,385$), cerebelo ($p=0,582$) y estructuras profundas ($p=1,000$) tampoco se establece una diferencia estadísticamente significativa.

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la localización derecha ($p=0,207$) o central ($p=1,000$).

Sí se evidencia diferencias estadísticamente significativas respecto a izquierda ($p<0,041$).

IV.2.4.4 NÚMERO DE LESIONES

No se establece una diferencia estadísticamente significativa respecto a la variable unifocal ($p=1,000$).

Estudiando la variable número de lesiones por pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,651$).

IV.2.4.5 RECIDIVA

No se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=1,000$).

IV.2.4.6 CARACTERÍSTICAS POR RM

PATRÓN GENERAL

Respecto a homogeneidad ($p=0,103$), degeneración necrótica ($p=0,577$) y degeneración hemorrágica ($p=0,322$) entre ambos grupos no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

TAMAÑO

Estableciendo el tamaño como una variable cuantitativa que no presenta una distribución normal observamos que se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,044$).

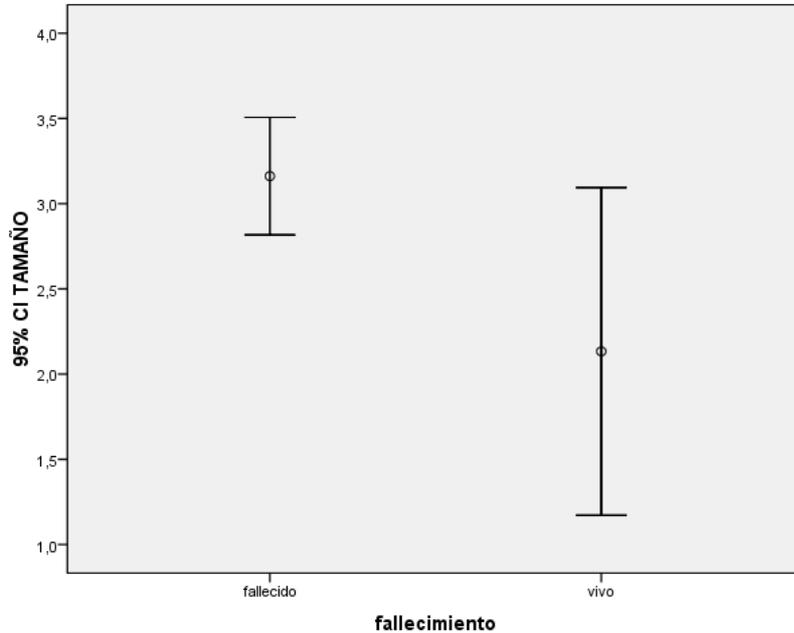


Gráfico 34) Gráfico de barras de error en el que se reflejan las diferencias de tamaño entre los pacientes fallecidos y los vivos.

CONTORNO

No se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,409$).

INTENSIDAD

El siguiente gráfico (**Gráf.35**) refleja las diferencias no significativas entre los pacientes vivos y fallecidos en las secuencias potenciadas en T1 ($p=0,060$). * Frecuencia esperada < de 5 para un 66,7% de casillas.

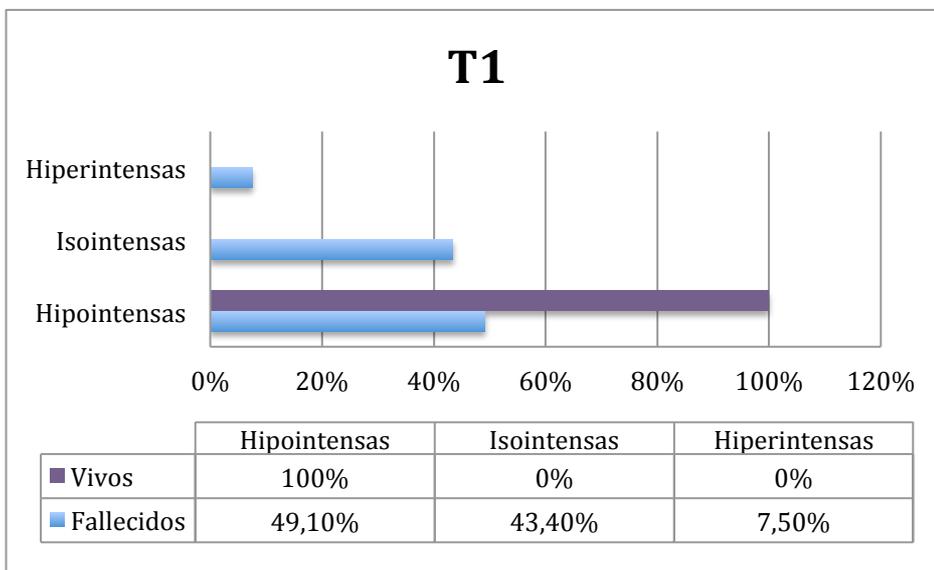


Gráfico 35

En el **gráfico 36** se muestra la diferencia de comportamiento de las lesiones en secuencias T2 para estos grupos ($p < 0,001$). * Frecuencia esperada < de 5 para un 50% de casillas.

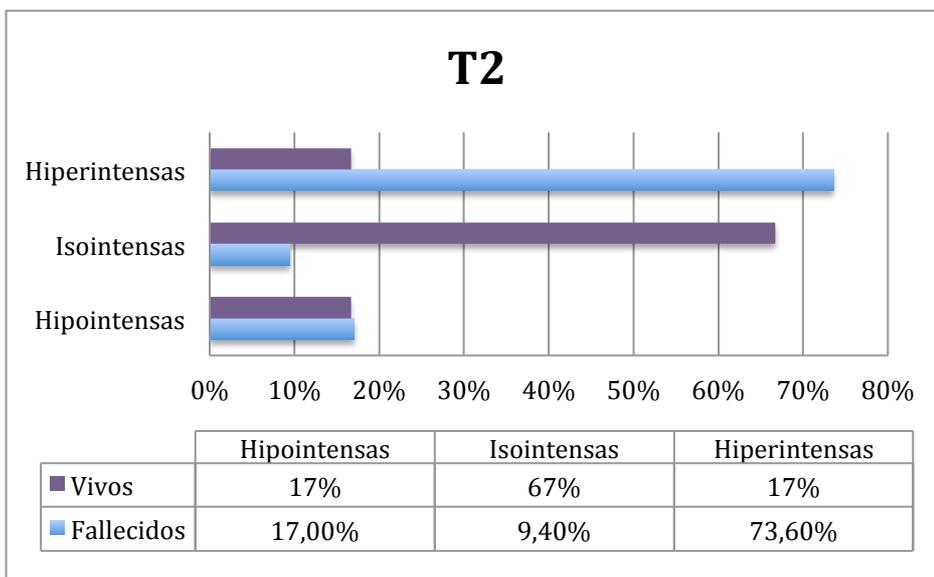


Gráfico 36

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia similar entre ambos grupos, ya que un solo paciente no presentaba realce de su lesión principal ($p=1,000$).

No se establece una diferencia significativa respecto a la intensidad del mismo ($p=0,935$).

DIFUSIÓN

No se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,470$).

EDEMA

Sin diferencia estadísticamente significativa ($p=1,000$) para la variable edema.

EFEECTO MASA

No existen diferencias estadísticamente significativas para la variable efecto masa ni grado del mismo ($p=1,000$).

AFECTACIÓN DURAL

No se establece una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,343$).

IV.2.4.7 CARACTERÍSTICAS POR TC

PATRÓN GENERAL

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la densidad de las lesiones ($p=0,315$).

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia similar entre ambos grupos, ya que un solo paciente no presentaba realce de su lesión principal (p=1,000).

IV.2.5 COMPARACIONES ENTRE OTRAS VARIABLES

EDAD

Estudiamos la edad mediante Kolmogorov-Smirnow y Shapiro-Wilk observando que no se comporta con una distribución normal, utilizando, por tanto, estadística no paramétrica observamos que no se establece una asociación significativa para las variables: sexo ($p=0,187$), fallecimiento ($p=0,135$), tamaño ($p=0,763$), localización supratentorial ($p=0,231$), localización en fosa posterior ($p=0,200$), localización en estructuras profundas ($p=0,359$), localización en el lado derecho ($p=0,867$), en el lado izquierdo ($p=0,689$), central ($p=0,395$), degeneración hemorrágica ($p=0,6289$), contorno ($p=0,309$), edema ($p=0,751$), efecto masa ($p=0,425$), comportamiento en secuencias de difusión ($p=0,514$), comportamiento en secuencias T1 ($p=0,448$), en secuencias T2 ($p=0,209$) ni en TC ($p=0,111$).

Sin embargo sí visualizamos una asociación estadísticamente significativa con las variables afectación dural ($p<0,003$) (**Gráf.37**) y presencia de necrosis ($p<0,038$) (**Gráf.38**).

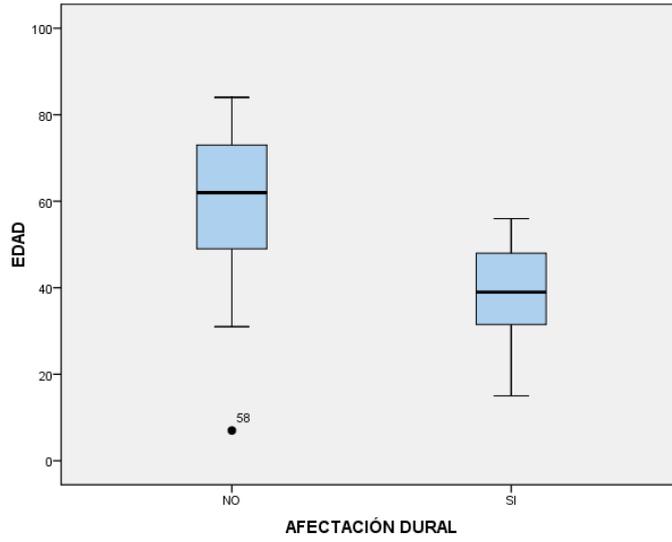


Gráfico 37

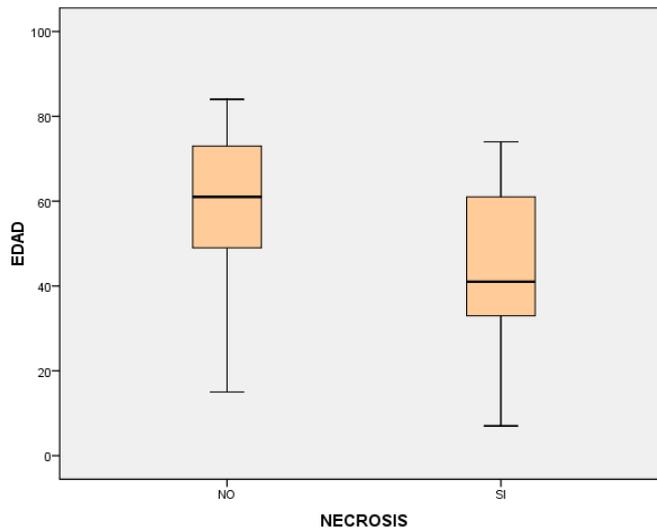


Gráfico 38

Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre tamaño y edad ($p < 0,030$) que se traduce en un mayor tamaño del tumor a edades más tempranas.

NÚMERO DE LESIONES

Utilizando estadística no paramétrica, ya que la variable número de lesiones no se comporta con una distribución normal mediante Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, observamos que no se establece una asociación significativa para las variables: sexo ($p = 0,640$), fallecimiento ($p = 0,651$), localización supratentorial ($p = 0,066$), localización en el lado izquierdo ($p = 0,094$), afectación dural ($p = 0,509$), presencia de necrosis ($p = 0,194$) o degeneración hemorrágica ($p = 0,284$), contorno ($p = 0,211$), edema ($p = 0,434$), efecto masa ($p = 0,496$), comportamiento en secuencia T1 ($p = 0,733$), en secuencias T2 ($p = 0,538$) ni en TC ($p = 0,145$).

Sin embargo sí visualizamos una asociación estadísticamente significativa con las variables de localización en fosa posterior ($p < 0,036$) (**Gráf.39**) y localización en estructuras profundas ($p < 0,000$) (**Gráf.40**) así como localización en el lado derecho ($p < 0,001$) y localización central ($p < 0,005$).

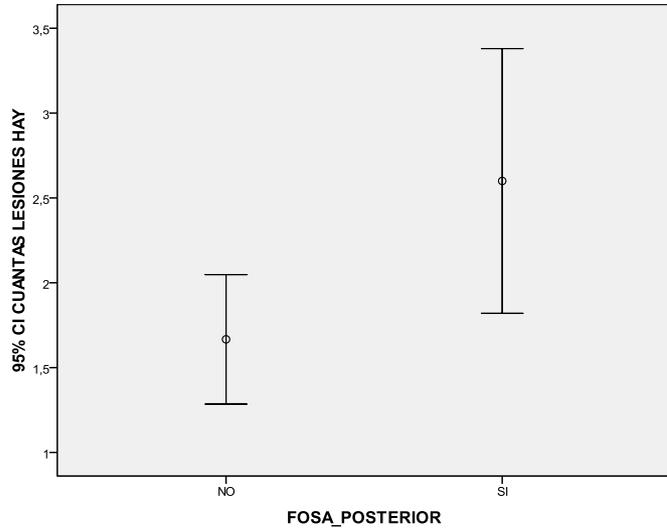


Gráfico 39

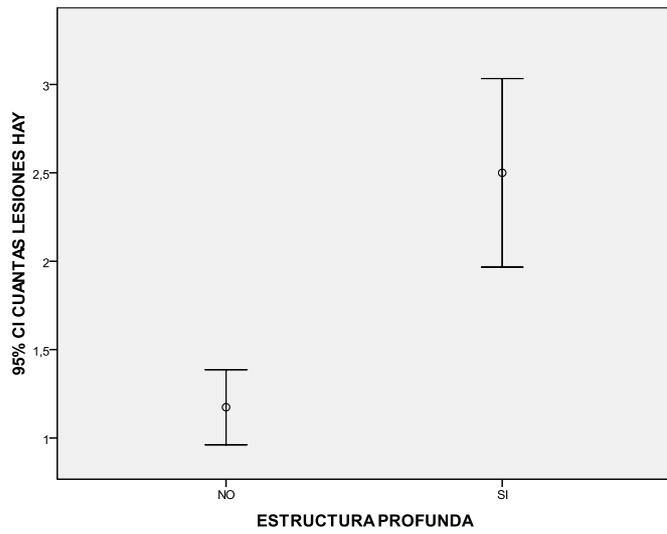


Gráfico 40

El siguiente gráfico (Gráf.41) refleja la asociación estadísticamente significativa ($p < 0,007$). con la variable comportamiento en secuencias de difusión:

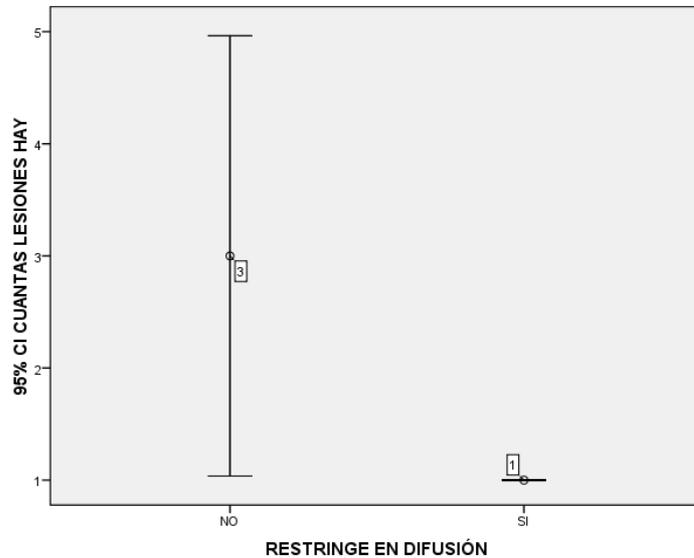


Gráfico 41

RECIDIVA

EPIDEMIOLOGÍA

Al comparar recidiva con hospital no se establece una asociación significativa ($p = 0,775$), si bien debemos reseñar que el 70% ($n = 7$) de las recidivas son en pacientes del CHUVI.

Tampoco se establece una asociación significativa entre recidiva y grupo de inmunidad ($p = 0,064$), aunque el 90% de las recidivas se dan en pacientes inmunocompetentes. Al comparar recidiva con VIH no se establece una asociación significativa ($p = 0,097$), si bien debemos reseñar que ningún paciente que presentó recidiva era VIH positivo.

Al comparar recidiva con edad y sexo no se establecen asociaciones estadísticamente significativas ($p=0,342$ y $p=0,592$ respectivamente).

Sí se establece una asociación estadísticamente significativa entre recidiva y el número de días que transcurre desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico ($p<0,039$) (Gráf.42) y el número de días que transcurren desde que el paciente acude a urgencias hasta el diagnóstico ($p<0,025$) (Gráf.43).

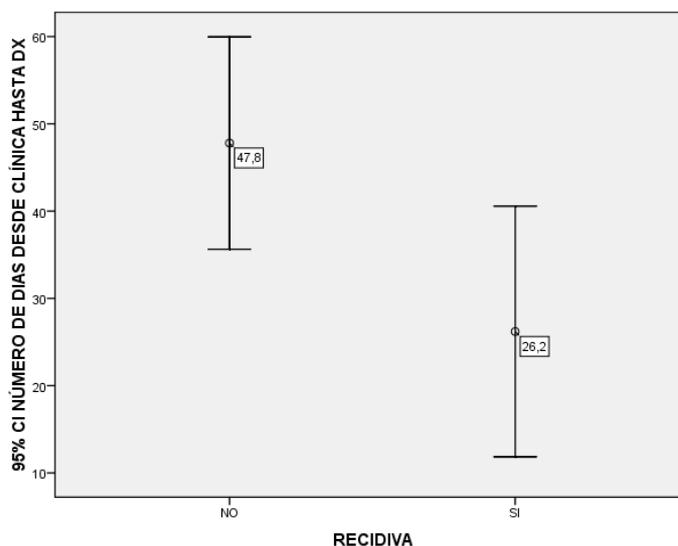


Gráfico 42

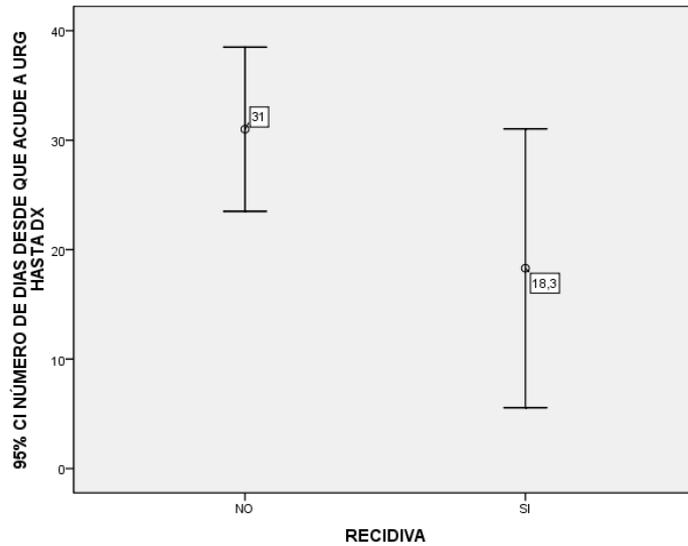


Gráfico 43

LOCALIZACIÓN

No se establece una asociación significativa entre recidiva y localización supratentorial ($p=0,291$), si bien hay que destacar que el 100% de las recidivas se dieron en dicha localización.; mientras que sólo el 20 % recidivaron en fosa posterior ($p=0,308$); el 70% en estructuras profundas ($p=0,523$).

Sí se establece una asociación estadísticamente significativa entre recidiva y lado derecho ($p<0,043$) (**Gráf. 44**) con un 80% de las recidivas en el lado derecho, sin evidenciarse una asociación significativa entre recidiva y lado izquierdo ($p<0,074$) (**Gráf.45**).

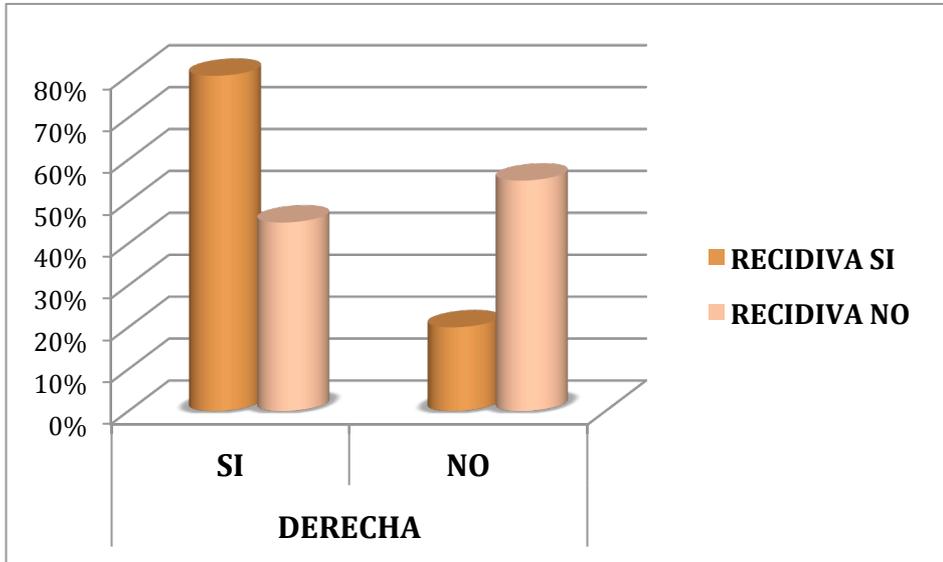


Gráfico 44

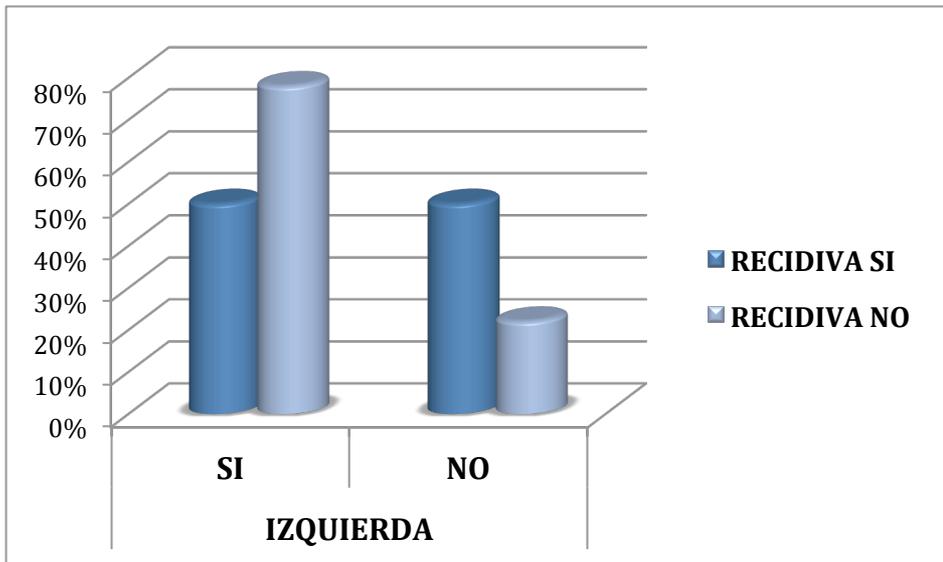


Gráfico 45

NÚMERO DE LESIONES

No se establece una asociación significativa entre recidiva y lesión unifocal ($p=0,962$). El 60% de las recidivas fueron lesiones unifocales.

Mediante estadística no paramétrica tampoco se establece una asociación estadísticamente significativa entre recidiva y número de lesiones ($p=0,820$).

CARACTERÍSTICAS POR RM

Patrón general: Al comparar recidiva con homogeneidad no se establece una asociación significativa ($p=0,953$), ya que el 50% de las lesiones que recidivan son homogéneas. Al comparar recidiva con necrosis no se establece una asociación significativa ($p=0,520$), puesto que sólo el 10% de las lesiones necróticas recidivaron; tampoco se establece significación ($p=0,314$) con hemorragia (el 7,7% de las lesiones con degeneración hemorrágica recidivaron).

Tampoco se establece una asociación significativa entre recidiva y la variable cuantitativa tamaño ($p=0,955$).

No se establece una asociación significativa entre recidiva y contorno de la lesión principal ($p=0,604$). El 60% de las recidivas presentaban una lesión bien delimitada frente al 40% cuya lesión era de límites imprecisos.

No se establece una asociación significativa entre recidiva y la variable T1 ($p=0,272$) no existe ninguna lesión que haya recidivado y se haya comportado como hiperintensa en esta secuencia; tampoco hay significación en la comparación entre recidiva y la variable intensidad de

señal en T2 ($p=0,861$); si bien el 70% de las lesiones que han recidivado se comportaban como hiperintensas en secuencias T2.

No se establece una asociación significativa entre recidiva y realce ($p=0,649$). El 100% de las lesiones que recidivaron presentaron realce intenso ($p=0,136$) tras la administración de contraste.

No se evidencia una asociación significativa entre recidiva y edema ($p=0,657$), aunque el 90% de las lesiones que recidivaron presentaron edema. El 60% de las recidivas presentaban edema moderado sin establecerse una asociación estadísticamente significativa ($p=0,221$).

El 20% de las recidivas presentaron afectación dural sin evidenciarse asociación significativa entre ambas variables ($p=0,383$).

CARACTERÍSTICAS POR TC

No se establece una asociación estadísticamente significativa entre recidiva y las características del TC ($p=0,33$), aunque debemos reseñar que el 62,5% de las lesiones que recidivaron se comportaban como hiperdensas.

El 100% de los pacientes que tienen TC con CIV presentan realce, sin evidenciarse una asociación significativa respecto a la presencia de recidiva y grado ($p=0,421$) o morfología ($p=0,362$) del realce en el estudio de TC.

FALLECIMIENTO

No se establece una asociación significativa entre recidiva y fallecimiento ($p=0,984$).

CARACTERÍSTICAS EN RM

HOMOGENEIDAD

EPIDEMIOLOGÍA

No se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y hospital ($p=0,233$), grupo de inmunidad ($p=0,861$), edad ($p=0,147$), sexo ($p=0,879$), número de días desde el comienzo de la clínica hasta el diagnóstico ($p=0,850$) y número de días que transcurren desde que el paciente acude a urgencias hasta el diagnóstico ($p=0,275$).

LOCALIZACIÓN

No se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y localización supratentorial ($p=0,612$), fosa posterior ($p=0,926$) ni estructuras profundas ($p=0,218$).

No se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y localización derecha ($p=0,591$), ni izquierda ($p=0,093$) aunque el 82,8% de los pacientes que presentaban una lesión homogénea tenían afectado el lado izquierdo. Tampoco se establece una asociación significativa entre homogeneidad y localización central ($p=0,091$), si bien debemos reseñar que el 60,7% de las lesiones localizadas centralmente eran homogéneas.

NÚMERO DE LESIONES

No se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y unifocalidad ($p=0,914$), ni número de lesiones ($p=0,837$).

OTRAS CARACTERÍSTICAS EN RM

Sí se establece, como cabe esperar, una asociación estadísticamente significativa entre la variable homogeneidad y presencia de hemorragia ($p < 0,000$) y de necrosis ($p < 0,000$) ya que el 100% de los pacientes que presentan degeneración hemorrágica o necrótica presentan una lesión no homogénea.

Sí se establece, aplicando la prueba paramétrica t de Student, una asociación estadísticamente significativa entre tamaño y homogeneidad ($p < 0,002$), cuyo gráfico se expresa a continuación (**Gráf. 46**):

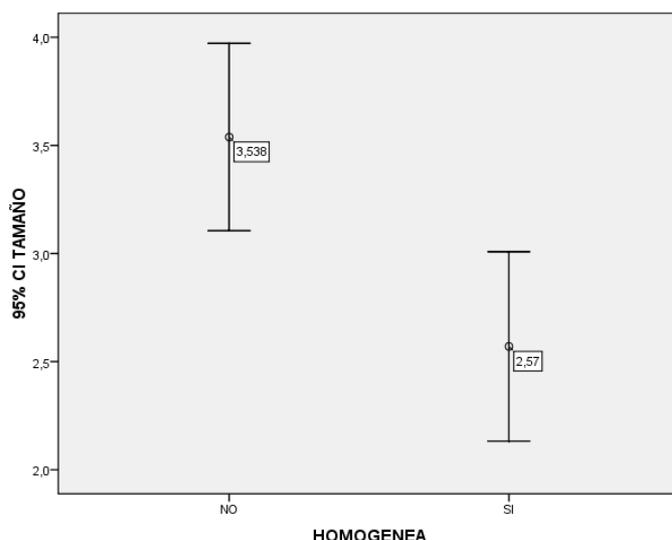


Gráfico 46

No se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y características del contorno de la lesión principal ($p = 0,902$).

Se establece una asociación en el límite de la significación estadística entre la variable homogeneidad y presencia de edema ($p = 0,052$). El 86,2% presentan una lesión homogénea con edema mientras el 0% presenta una lesión heterogénea sin edema. No se

evidencia significación respecto a la comparación con el grado de edema ($p=0,080$) con un 68,4% de un edema importante en lesiones heterogéneas.

No se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y realce de la lesión principal ($p=0,321$) ni con el grado de realce ($p=0,277$). Sí observamos significación estadística ($p=0,000$) respecto a la morfología del realce, ya que el 82,8% de las lesiones homogéneas presentaban realce homogéneo.

Tampoco se establece una asociación significativa entre la variable homogeneidad y efecto masa ($p=0,287$) ni afectación dural ($p=0,723$).

CARACTERÍSTICAS EN TC

No se observa una asociación estadísticamente significativa ($p=0,059$) entre la variable patrón general del TC y homogeneidad (Gráf.47).

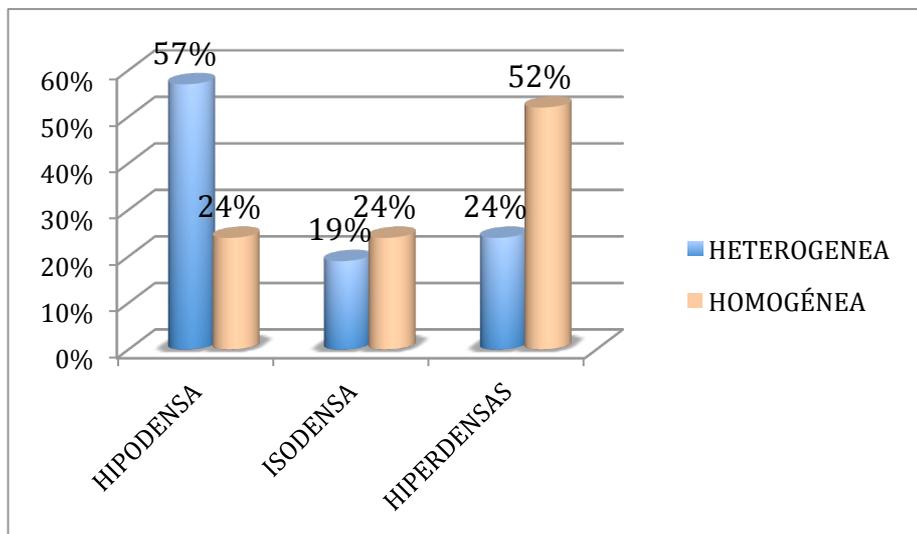


Gráfico 47

FALLECIMIENTO

No se establece una asociación estadísticamente significativa entre homogeneidad y fallecimiento ($p=0,077$), si bien es interesante recalcar que el 83,3% de los pacientes vivos presentan una lesión homogénea.

TAMAÑO

Estudiamos el tamaño mediante Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk observando que no se comporta como una distribución normal, utilizando, por tanto, estadística no paramétrica observamos que no se establece una asociación significativa para las variables: lado izquierdo ($p=0,270$), afectación dural ($p=0,602$), presencia de necrosis ($p=0,350$), edema ($p=0,577$), comportamiento en secuencia T1 ($p=0,953$), comportamiento en secuencias T2 ($p=0,840$) y en TC ($p=0,930$).

Mediante estadística paramétrica obtenemos que no existe una asociación significativa de las siguientes variables: sexo ($p=0,295$), unifocal ($p=0,140$), localización supratentorial ($p=0,675$), localización en fosa posterior ($p=0,196$), localización en el lado derecho ($p=0,618$), en el central ($p=0,463$), degeneración hemorrágica ($p=0,282$) y delimitación de contorno ($p=0,879$).

Sin embargo sí visualizamos una asociación estadísticamente significativa con las variables fallecimiento ($p<0,044$) (**Gráf.48**) y restricción en secuencias de difusión ($p<0,033$) (**Gráf.49**). Presenta una asociación en el límite de la significación respecto a estructuras profundas ($p=0,059$) y al efecto masa ($p=0,054$) con efecto masa en lesiones de mayor tamaño como cabría esperar.

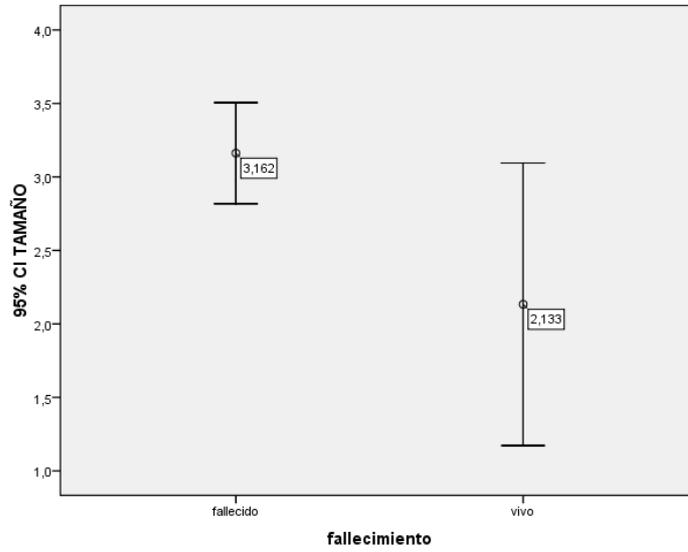


Gráfico 48

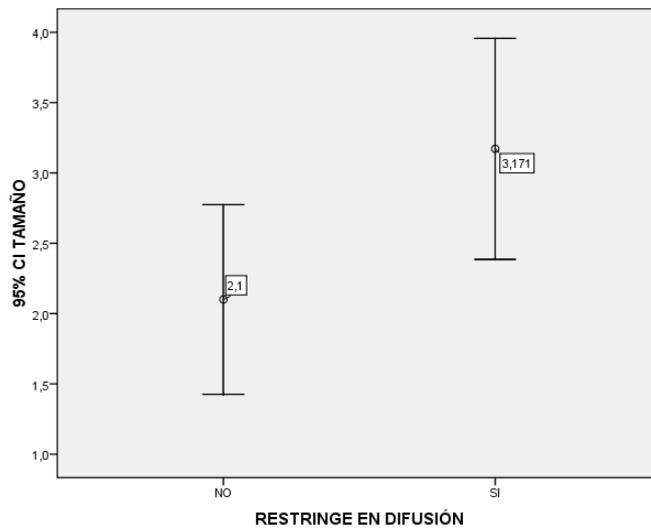


Gráfico 49

Al estudiar el tamaño y número de lesiones se encontró una correlación

negativa estadísticamente significativa sugiriendo que a mayor número de lesiones menor tamaño ($p < 0,010$).

CONTORNO DE LA LESIÓN PRINCIPAL

EPIDEMIOLOGÍA

Al estudiar la asociación entre la variable contorno y sexo observamos que no es estadísticamente significativa ($p = 0,943$).

LOCALIZACIÓN

Sí se establece una asociación estadísticamente significativa entre el contorno y la localización en estructuras profundas ($p < 0,009$) con el 78% de las lesiones mal delimitadas localizadas en estructuras profundas y el 73,9% de las lesiones que no se localizan en estructuras profundas tienen un contorno bien delimitado. También hay una asociación significativa con localización central ($p < 0,003$).

No se establece con localización supratentorial ($p = 0,661$), fosa posterior ($p = 0,167$), derecha ($p = 0,632$) ni izquierda ($p = 0,728$).

CARACTERÍSTICAS POR RM

No se observa asociación estadísticamente significativa con el comportamiento en secuencias T1 ($p = 0,887$) o T2 ($p = 0,120$) ni con la presencia de necrosis ($p = 0,604$) o hemorragia ($p = 0,462$). Así mismo tampoco se establece significación con la variable edema ni realce (ambas $p = 1,000$), efecto masa ($p = 0,441$), afectación dural ($p = 0,286$), comportamiento en secuencias de difusión ($p = 0,576$) o unifocal ($p = 0,166$).

CARACTERÍSTICAS POR TC: No se visualiza asociación estadísticamente significativa entre contorno y características por TC ($p=0,548$), ni la presencia de realce tras la administración de CIV ($p=1,000$).

INTENSIDAD DE SEÑAL EN T1

Estudiando la asociación entre la variable T1 y las siguientes variables no se establece una asociación estadísticamente significativa: sexo ($p=0,082$), unifocal ($p=0,122$), supratentorial ($p=0,198$), fosa posterior ($p=0,198$), estructuras profundas ($p=0,392$), derecha ($p=0,987$), izquierda ($p=0,375$) y edema ($p=0,134$).

Sí se establece una asociación estadísticamente significativa con la variable hemorragia ($p<0,011$).

INTENSIDAD DE SEÑAL EN T2

Analizando la asociación de la variable T2 con las demás variables no se establece una asociación estadísticamente significativa con ninguna de ellas: sexo ($p=0,095$), unifocal ($p=0,612$), fosa posterior ($p=0,196$), estructuras profundas ($p=0,931$), izquierda ($p=0,857$), necrosis ($p=0,662$), hemorragia ($p=0,109$), efecto masa ($p=0,735$), grado de realce en RM ($p=0,258$).

COMPORTAMIENTO EN DIFUSIÓN

Sí se establece una asociación estadísticamente significativa entre restricción de la difusión y unifocal ($p < 0,010$) ya que el 100% de las lesiones que restringen son unifocales (además el 80% de las que no restringen son multifocales).

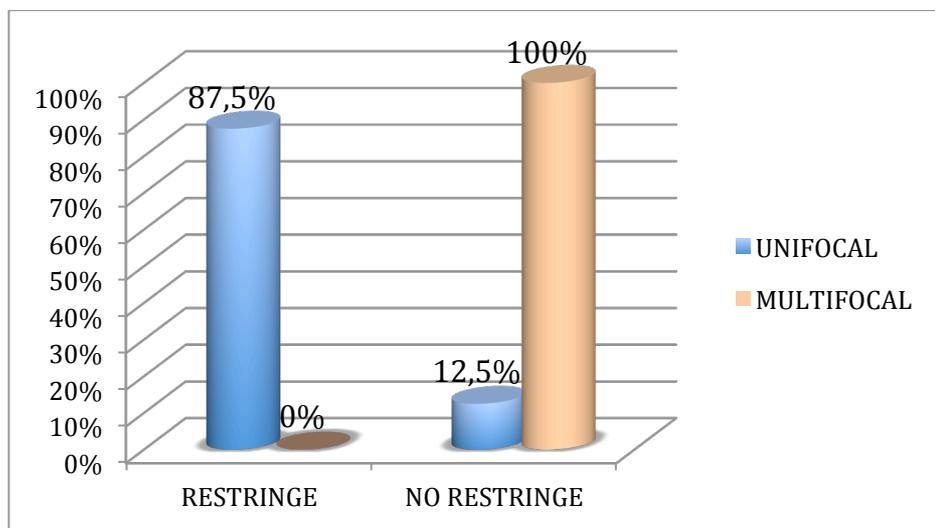


Gráfico 50

No se visualiza una asociación estadísticamente significativa para ninguna de las siguientes variables: sexo ($p=0,558$), comportamiento en secuencia T1 ($p=0,293$), presencia de necrosis ($p=1,000$) o hemorragia ($p=0,523$), localización en fosa posterior ($p=0,222$) o estructuras profundas ($p=0,205$), ni en localización derecha ($p=1,000$), izquierda ($p=0,470$) o central ($p=1,000$).

CARACTERÍSTICAS EN TC

No se establece una asociación estadísticamente significativa entre la variable características de la lesión en TC y las siguientes variables: sexo ($p=0,568$), unifocal ($p=0,091$), fosa posterior ($p=0,753$),

estructuras profundas (p=0,297), derecha (p=0,148), central (p=0,145) y contorno (p=0,548).

REALCE EN RM Y REALCE EN TC

La siguiente tabla (**Tabla 5**) refleja la comparación entre el grado de intensidad de realce en RM y en TC (p<0,000). *Frecuencia esperada < de 5 para un 66,7% de casillas:

			CUANTO REALZA EN TC			Total
			NO REALZA	INTENSO	LEVE	
CUANTO REALZA EN RM	INTENSO	n	0	28	2	30
		% en CUANTO REALZA EN RM	,0%	93,3%	6,7%	100,0%
	LEVE	n	1	1	4	6
		% en CUANTO REALZA EN RM	16,7%	16,7%	66,7%	100,0%
	Total	n	1	29	6	36
		% en CUANTO REALZA EN RM	2,8%	80,6%	16,7%	100,0%
% del Total		2,8%	80,6%	16,7%	100,0%	

Tabla 5

En la tabla que aparece a continuación (**Tabla 6**) podemos observar la asociación entre la morfología del realce entre ambas técnicas.

			COMO ES EL REALCE EN TC				Total
			NO REALZA	HOMOGENEO O	HETEROGÉN EO	ANILLO	
COMO ES EL REALCE EN RM	HOMOGENEO	n	1	18	1	1	21
		% en COMO ES EL REALCE EN RM	4,8%	85,7%	4,8%	4,8%	100,0%
	HETEROGÉNEO	n	0	2	7	1	10
		% en COMO ES EL REALCE EN RM	,0%	20,0%	70,0%	10,0%	100,0%
	ANILLO	n	0	0	1	4	5
		% en COMO ES EL REALCE EN RM	,0%	,0%	20,0%	80,0%	100,0%
	Total	n	1	20	9	6	36
		% en COMO ES EL REALCE EN RM	2,8%	55,6%	25,0%	16,7%	100,0%
		% del Total	2,8%	55,6%	25,0%	16,7%	100,0%

*Hay una única lesión que no presenta realce en RM, de cuyo paciente no disponemos de TC.

Tabla 6

IV.3 ESTADÍSTICA EN GRUPO VIH POSITIVO

Debido al papel relevante del VIH en el LPSNC, haremos una breve estadística descriptiva e inferencial de las variables más relevantes respecto a la presencia o no del VIH; teniendo en cuenta que contamos con 11 pacientes VIH positivos.

IV.3.1 EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Media de edad de 36,82 años (DS 5,4 años) y una mediana de 35 años. El rango de edad oscila entre 30 y 46 años. El intervalo intercuartílico es de 32-41.

Estableciendo la edad como una variable cuantitativa, que no presenta una distribución normal, realizamos un test no paramétrico (prueba U de Mann-Whitney) resultando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,000$) (Gráf.51).

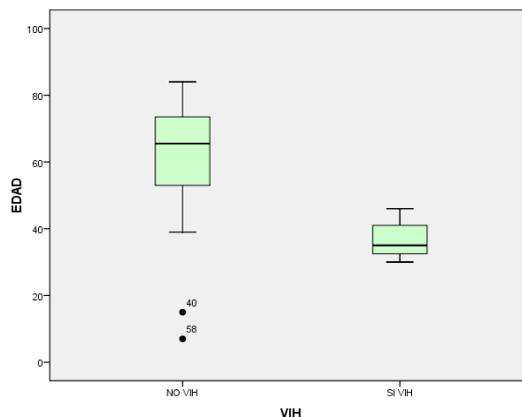


Gráfico 51

SEXO

Un 81,81%(n=9) de los pacientes VIH positivo eran varones, frente al escaso 18,18% (n=2) que correspondían a mujeres.

No considerándose diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo entre VIH positivo y VIH negativo (p=0,072).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

Respecto a la variable número de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico obtenemos una media de 31,73 días (DS 15,05 días) y una mediana de 30 días; el rango de días oscilaba entre 9 y 60 con un intervalo intercuartílico de 26-40 días. No se evidencian diferencias estadísticamente significativa entre los pacientes VIH positivo y VIH negativo (p=0,626) mediante pruebas no paramétricas (Mann-Whitney).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE QUE EL PACIENTE ACUDE AL HOSPITAL HASTA EL DIAGNÓSTICO

Estudiando la variable número de días desde que acude al hospital hasta el diagnóstico obtenemos una media de 31,73 días (DS 15,05 días) y una mediana de 30 días; el rango de días oscilaba entre 9 y 60 con un intervalo intercuartílico de 26-40 días. Mediante pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) obtenemos una diferencia no estadísticamente significativa entre ambos grupos (p=0,179).

IV.3.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para las variables: cefalea 25% ($p=0,345$), hemiparesia/hemiplejía 37,5% ($p=0,820$), desorientación 12,5% ($p=0,479$), síndrome constitucional 0% ($p=0,254$), alteración del habla 12,5% ($p=0,342$) y vómitos 12,5% ($p=0,398$), disminución del nivel de conciencia 25% ($p=0,217$), crisis comiciales 25% ($p=0,328$) y alteración de la conducta 12,5% ($p=0,797$).

Ningún paciente presentaba inestabilidad de la marcha, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,016$).

*Frecuencia esperada < de 5 para un 50% de casillas.

IV.3.3 LOCALIZACIÓN

El 72,7% ($n=8$) de las lesiones en los pacientes VIH positivo se localizan supratentorialmente estableciéndose una diferencia significativa respecto a dicha localización ($p<0,013$) *Frecuencia esperada < de 5 para un 50% de casillas.

Sólo en el 36,4% ($n=4$) de los pacientes VIH positivo presentaban lesiones en fosa posterior ($p=0,848$).

Respecto a la localización de las lesiones, observábamos un 54,5% ($n=6$) en el lóbulo frontal ($p=0,146$), 9,1% ($n=1$) temporal ($p=0,528$), 45,5% ($n=5$) parietal ($p=0,369$), ningún paciente en occipital ($p=0,216$), 27,3% ($n=3$) cerebelo ($p=0,415$) donde tampoco se establecen una diferencias estadísticamente significativas.

Se establecen sin embargo diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en estructuras profundas

($p < 0,011$) con un 27,3% ($n=3$) de afectación en pacientes VIH positivo frente al 68,8% ($n=33$) de los pacientes VIH negativo.

Un 36,4% ($n=4$) tiene afectación del lado derecho, un 72,7% ($n=8$) el lado izquierdo. No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la localización derecha ($p=0,287$), izquierda ($p=0,990$)

Un paciente (9,1%) VIH positivo tiene afectación central, frente al 56,3% ($n=27$) de los pacientes VIH negativo, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

IV.3.4 NÚMERO DE LESIONES

La media es de 1,27 lesiones por paciente (DS 0,65), con una mediana de 1,27. El rango oscilaba entre 1 y 3 lesiones.

No se establece una diferencia estadísticamente significativa respecto a la variable unifocal ($p=0,092$), si bien el 81,8% ($n=9$) de los pacientes VIH positivo presentan lesiones unifocales.

No se establece una asociación estadísticamente significativa con la variable número de lesiones ($p=0,069$) (**Gráf.52**):

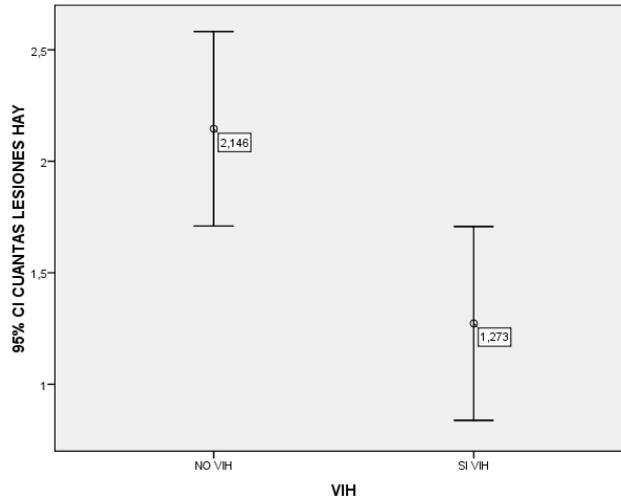


Gráfico 52

IV.3.5 RECIDIVA

Ningún paciente VIH positivo presentó recidiva sin evidenciarse una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,097$).

IV.3.6 CARACTERÍSTICAS POR RM

PATRÓN GENERAL

El 81,8% ($n=9$) de las lesiones en pacientes VIH positivo son heterogéneas condicionando significación estadística ($p<0,023$). También se evidencia una diferencia estadísticamente significativa respecto a degeneración necrótica ($p<0,005$) ya que el 45,5% de los pacientes VIH positivo la presentaban (frente al 10,4% ($n=5$) de los pacientes VIH negativo).

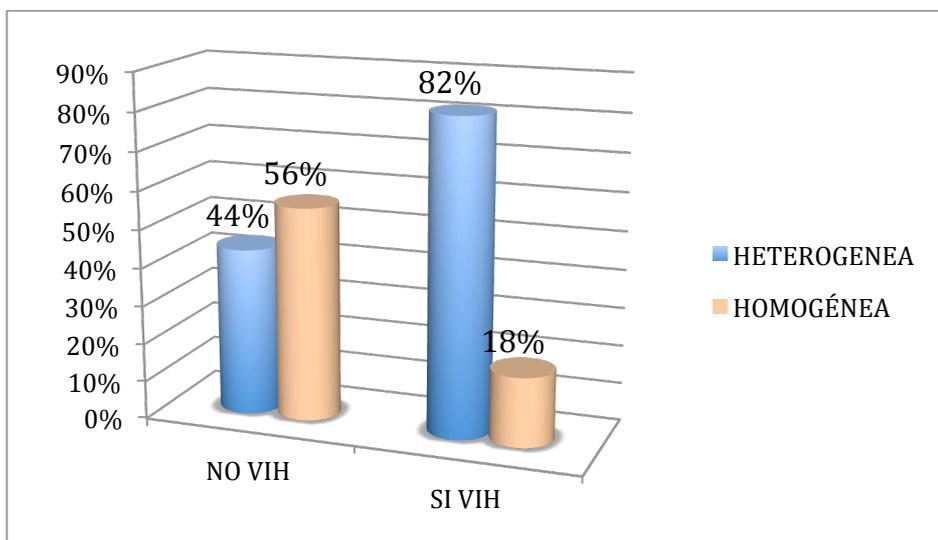


Gráfico 53

Respecto a degeneración hemorrágica presente en el 36,4% (n=4) de los pacientes VIH positivo no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,204$).

TAMAÑO

El tamaño medio era de 3,54 cm (DS 0,86) con una mediana de 4 cm. El rango oscilaba entre 2,3 y 5 cm con un intervalo intercuartílico de 2,8-4 cm.

Estableciendo el tamaño como una variable cuantitativa que presenta una distribución normal observamos que no se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,168$).

CONTORNO

No se establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,414$) con un 63,3% de las lesiones bien delimitadas en los pacientes VIH positivo (50% en pacientes VIH negativo).

INTENSIDAD

Un 63,6% ($n=7$) de las lesiones en pacientes VIH positivo son hipointensas en secuencia T1; un 18,2% ($n=2$) isointensas y el mismo porcentaje de lesiones hiperintensas. No se evidencia significación estadística ($p=0,116$).

Un 36,4% ($n=4$) de los pacientes VIH+ presentaban lesiones hipointensas en secuencias T2 frente al 63,6% ($n=7$) que presentaban lesiones hiperintensas. Ningún paciente VIH+ presentaba lesiones isointensas. No se evidencia significación estadística ($p=0,078$).

REALCE TRAS CONTRASTE

Un paciente VIH+ no presentaba realce de la lesión. El resto de las lesiones en el resto de los pacientes realizaban. Observamos una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,035$). *Frecuencia esperada < de 5 para un 50% de casillas.

El 81,8% ($n=9$) de los pacientes VIH+ presentaban realce intenso, un 9,1% ($n=1$) leve. No se establece diferencia significativa respecto a la intensidad del mismo ($p=0,095$).

El 60% ($n=6$) presentaban realce en anillo (frente al 10,4% de la población VIH negativo), un 30% ($n=3$) heterogéneo y un 10% ($n=1$) homogéneo; estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). *Frecuencia esperada < de 5 para un 50% de casillas.

DIFUSIÓN

Ningún paciente VIH positivo disponía de esta secuencia.

EDEMA

Todos los pacientes VIH positivo presentan edema, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,321$) para dicha variable.

Un 63,6% ($n=7$) de los pacientes VIH positivo presentaban edema importante frente al 25% ($n=12$) de los pacientes VIH negativo sin considerarse una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,092$). Un 18,2% ($n=2$) tenían edema leve y en la misma proporción edema moderado.

EFECTO MASA

El 90,9% ($n=10$) de los pacientes VIH positivo presentaban efecto masa, el 70% ($n=7$) de ellos en un grado leve. No existen diferencias estadísticamente significativas para la variable efecto masa ($p=0,924$), ni grado del mismo ($p=0,367$).

AFECTACIÓN DURAL

No se establece una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,473$) con una afectación dural del 18,2% ($n=2$) en pacientes VIH positivo.

IV.3.7 CARACTERÍSTICAS POR TC

PATRÓN GENERAL

Sí se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la densidad de las lesiones ($p<0,044$). *Frecuencia

esperada < de 5 para un 50% de casillas. El 83,3% (n=5) de los pacientes presentaban lesiones hipodensas; el 16,7% (n=1) isodensas y ningún paciente VIH positivo tenía lesiones hiperdensas (frente a la mayoría de las lesiones hiperintensas en pacientes VIH negativo).

REALCE TRAS CONTRASTE

Observamos una frecuencia idéntica entre ambos grupos, ya que todos los pacientes VIH positivo presentaban realce de su lesión principal ($p=0,684$). El realce era intenso en el 100% de los pacientes (igual que la mayoría -77,4%- de los pacientes VIH negativo) sin evidenciarse por tanto diferencias significativas ($p=0,496$).

El 60% de las lesiones en los pacientes VIH positivo presentaban realce en anillo, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes VIH negativo ($p<0,038$). *Frecuencia esperada < de 5 para un 62,5% de casillas.

IV.3.8 FALLECIMIENTO

Todos los pacientes VIH positivo han fallecido (100%). No evidenciándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,216$).

IV.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

IV.4.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA

Se realiza un estudio de supervivencia según el estimador no paramétrico Kaplan-Meier contabilizando la fecha de fin de estudio el 28-11-2011 para aquellos pacientes que no han fallecido.

IV.4.1.1 GLOBAL

Un 10,2% (n=6) del total de los pacientes de nuestra muestra (n=59), están vivos en el momento del cierre del estudio. Presentan una media estimada de 641,34 días (DS 131,82) con una mediana de 137 días (DS 73,92).

A los 41 días estaban vivos un 75% de los pacientes, a los 137 un 50% y a los 737 días había un 25% de pacientes vivos.

La mortalidad a los dos meses y medio fue del 42%, a los siete meses del 54%.

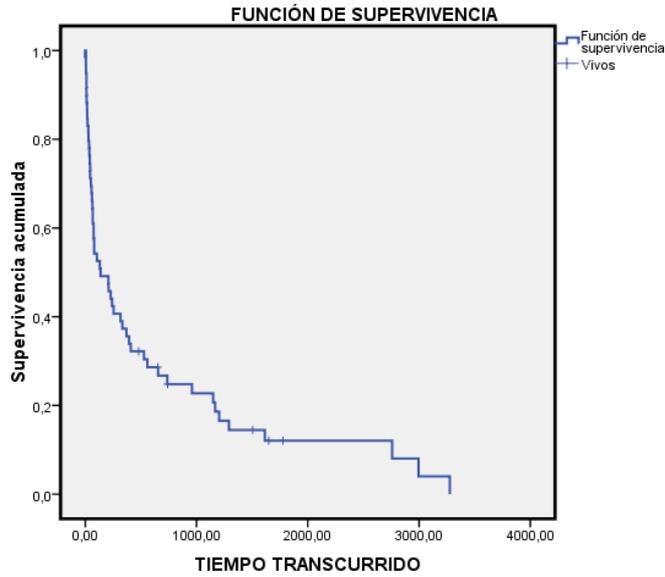


Gráfico 54) Gráfico de curva de supervivencia que refleja la función de supervivencia de nuestra muestra.

TIEMPO TRANSCURRIDO	Proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo	Proporción de fallecidos en ese intervalo
0	0,49	0,51
6 meses	0,37	0,24
1 año	0,30	0,19
1,5 años	0,27	0,12
2 años	0,25	0,07

Tabla 7

El análisis actuarial de supervivencia se muestra en la **Tabla 7** donde podemos observar la proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo y la proporción de fallecidos en ese intervalo.

Entre 0 y 6 meses la tasa instantánea de riesgo de mortalidad es mayor de la mitad del siguiente período (de 0,11 a 0,05) como se ve reflejado en el **gráfico 55**. Definiendo la tasa instantánea de riesgo como la probabilidad que tiene un paciente de fallecer en el instante t , siendo $t \in [t_{k-1}, t_k)$, si ha sobrevivido hasta el instante anterior, t_{k-1} (**Fig. 11**).

$$H(t) = \frac{\text{(n}^\circ \text{ de muertes que se producen en el intervalo/número de sujetos en riesgo expuestos en el centro del intervalo)}}{\text{N}^\circ \text{ de unidades de tiempo en dicho intervalo}}$$

Figura 11

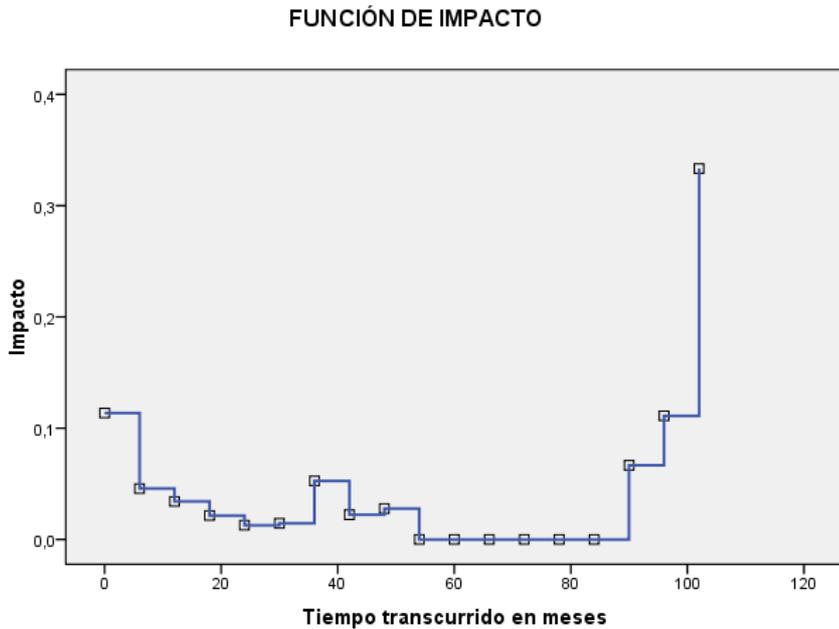


Gráfico 55

IV.4.1.2 SEGÚN EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

Categorizando la edad en intervalos (≤ 20 años, de 20 a 40 años, de 40 a 65 y mayores de 65 años) no visualizamos diferencias estadísticamente significativas entre ellos según Log Rank (Mantel-Cox)($p=0,853$) ni Breslow ($p=0,954$).

En la **tabla 8** creada mediante el análisis actuarial observamos la mediana de supervivencia según el grupo de edad:

Mediana (Tiempo de supervivencia)		Med Time
edad recodificada	menores o iguales a 20 años	9,0000
	de 20 a 40 años	6,0000
	de 40 a 65 años	5,7692
	mayor de 65 años	5,5385

Tabla 8

SEXO

No se establece una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia entre ambos sexos mediante Log Rank ($p=0,589$) ni Breslow ($p=0,246$).

Siendo la media estimada de los varones: 621,66 días (DS 178,79) y la de las mujeres de 663,98 días (DS 196,57), obteniendo, por tanto, una diferencia de medias de 42,32 días más alta en las mujeres.

Mediante el análisis actuarial, tal y como refleja la **tabla 9**, podemos observar que los varones tienen una tasa media de fallecimiento considerablemente mayor que las mujeres en el primer periodo homogeneizándose posteriormente.

TIEMPO TRANSCURRIDO	Proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo		Densidad de probabilidad	
	VARÓN	MUJER	VARÓN	MUJER
0	0,41	0,60	0,98	0,67
6 meses	0,35	0,40	0,10	0,33
1 año	0,29	0,32	0,10	0,13
1,5 años	0,26	0,28	0,5	0,07
2 años	0,23	0,28	0,5	0,00

Tabla 9

INMUNODEFICIENCIA

INMUNOCOMPETENTES

De los 38 pacientes inmunocompetentes, un 13,2% continúan vivos (n=5) en el momento de cierre del estudio. Presentan una media estimada de supervivencia de 696,71 días (DS 161,98) con una mediana de 209 días (DS 134,85).

Su percentil 25 es 1149 días, el percentil 50 de 209 días y el percentil 75 es de 44 días. Habiendo fallecido a los dos meses y medio el 40% de los pacientes inmunocompetentes y a los 7 meses el 50%.

INMUNODEFICIENTES

De los 21 pacientes inmunodeficientes, un 4,8% están vivos (n=1) en el momento del cierre del estudio. Presentan una media estimada de 564,17 días (DS 229,17) con una mediana de 131 (DS 134,85).

A los 20 días habían fallecido el 25%, a los 131 días hay un 50% de fallecidos y a los 333 días un 75%. A los dos meses había una mortalidad del 38% y a los 7 meses del 62%.

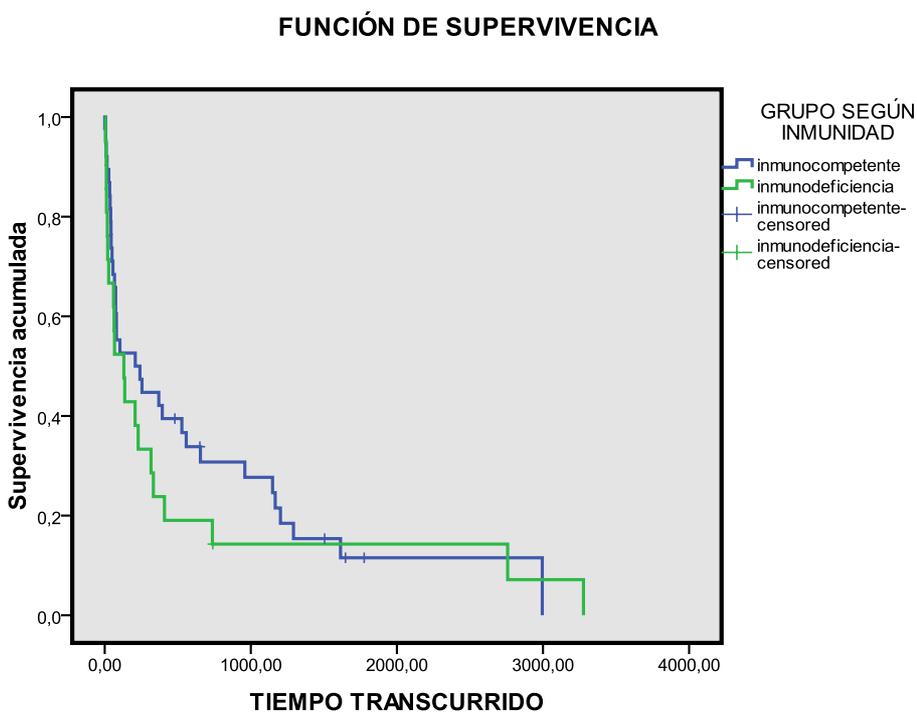


Gráfico 56) Comparación de las curvas supervivencia de los grupos según su grado de inmunidad.

No se establece una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los grupos de inmunodeficiencia/inmunocompetencia según Log Rank (Mantel-Cox) ($p=0,382$) ni Breslow ($p=0,229$), si bien existe una diferencia de medias de 32,54 días más alta en los pacientes inmunocompetentes.

Mediante el análisis actuarial observamos que durante los primeros seis meses para los pacientes inmunocompetentes la tasa media de fallecimiento es de 7,9%, estimando, por tanto, que a los 6 meses habrán fallecido el 47,4% de los pacientes inmunocompetentes frente al 9,5% de tasa media de fallecimiento considerablemente mayor de los pacientes inmunodeficientes (Gráf. 57). También distinguimos que tras la tasa instantánea de riesgo (Fig. 11) ligeramente menor de los pacientes inmunocompetentes en el primer período se hace considerablemente inferior en el segundo período (6-12 meses) (Gráf. 58).

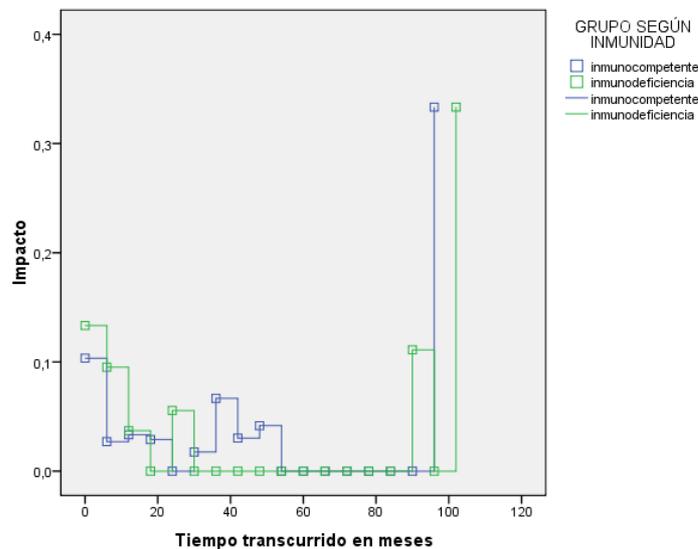


Gráfico 57

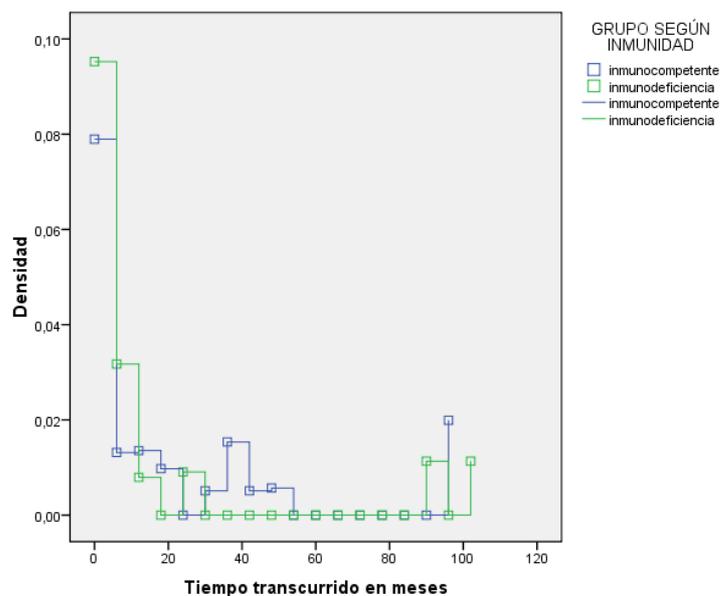


Gráfico 58

HOSPITALES

CHUVI

De los 39 pacientes que proceden del CHUVI, un 7,7% continúan vivos (n=3) en el momento de cierre del estudio. Presentan una media estimada de supervivencia de 623,78 días (DS 167,92) con una mediana de 67 días (DS 92,40).

Posee un percentil 25 de 558 días (±361,61), percentil 50 de 67 días (±92,40) y su percentil 75 es de 27 días (±11,45).

CHUS

De los 20 pacientes que proceden del CHUS, un 15% están vivos (n=3) en el momento del cierre del estudio. Presentan una media estimada de 562,70 días (DS 134,84) con una mediana de 229 (DS 225,84).

A los 1149 días ($\pm 291,35$) estaban vivos un 25%, a los 229 ($\pm 225,84$) un 50% y a los 75 días ($\pm 18,88$) un 75%.

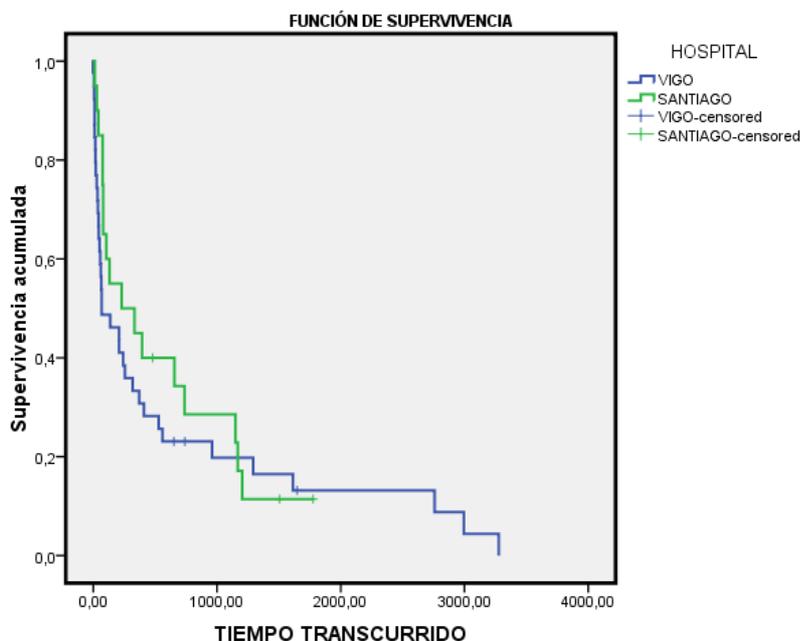


Gráfico 59) Comparación de las curvas de supervivencia que refleja la función de supervivencia de los grupos según el hospital de

Al visualizar un cruce entre las curvas de supervivencia valoramos la significación estadística entre la supervivencia de ambos hospitales según Log Rank (Mantel-Cox) ($p=0,433$) y Breslow ($p=0,134$), sin visualizarse una diferencia estadísticamente significativa

en ninguno de ellos, si bien debemos reseñar que existe una diferencia de medias de 61,08 días entre ambos hospitales (mayor en el CHUVI).

IV.4.1.3 LOCALIZACIÓN

SUPRATENTORIAL

La media estimada para las lesiones localizadas supratentorialmente es de 647,17 días (DS 139,23) con una mediana de 137 días (DS 98,59); para las que no se localizaban supratentorialmente la media estimada es de 616,20 días (DS 536,57) y la mediana es de 75 días (DS 52,58); obteniéndose una diferencia de medias de 30,97 días. No se establece una diferencia estadísticamente significativa mediante Log Rank ($p=0,604$) ni Breslow ($p=0,536$).

FOSA POSTERIOR

La media estimada para las lesiones localizadas en fosa posterior es de 565,28 días (DS 225,85) y para las que no se localizaban en fosa posterior es de 711,343 días (DS 172,44); obteniéndose una diferencia de medias de 146,07 días. La mediana para el primer grupo es de 80 días (DS 149,82) mientras que para el segundo grupo es de 137 días (DS 93,02) No estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,401$) ni mediante Breslow ($p=0,522$).

ESTRUCTURAS PROFUNDAS

La media estimada para las lesiones localizadas en estructuras profundas es de 636,08 días (DS 169,02) y para las que no se sitúan en dicha localización es de 663,94 días (DS 216,73); obteniéndose una

diferencia de medias de 27,87 días. La mediana de las lesiones localizadas en estructuras profundas es de 131 (DS 120,75) y de las que no es de 137 días (DS 114,99). No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni según Log Rank ($p=0,928$) ni según Breslow ($p=0,759$).

Mediante el análisis actuarial no se evidencian diferencias importantes respecto a la localización en estructuras profundas.

DERECHA

No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,369$) ni mediante Breslow ($p=0,475$).

IZQUIERDA

La media estimada para las lesiones localizadas en la izquierda es de 366,96 días (DS 104,75), para las de otra localización diferente es de 1322,586 días (DS 326,42); obteniéndose una diferencia de medias de 955,626 días. La mediana de las lesiones localizadas en la izquierda es de 80 días (DS 41,96), y de las que no, es de 1167 días (DS 831,97). Se establece una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,008$) entre la supervivencia según Log Rank (Mantel-Cox), confirmada también por Breslow ($p<0,035$).

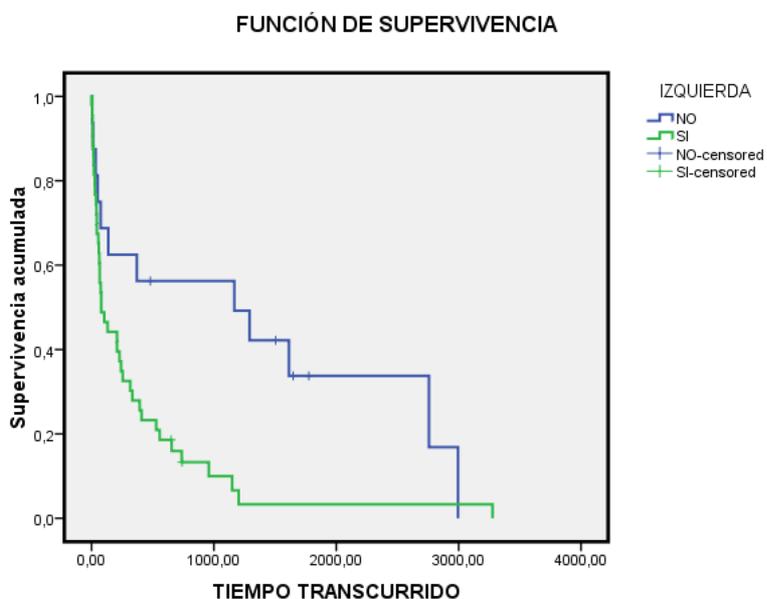


Gráfico 60) Comparación de curvas de supervivencia entre los pacientes que presentaban lesiones localizadas o no a la izquierda.

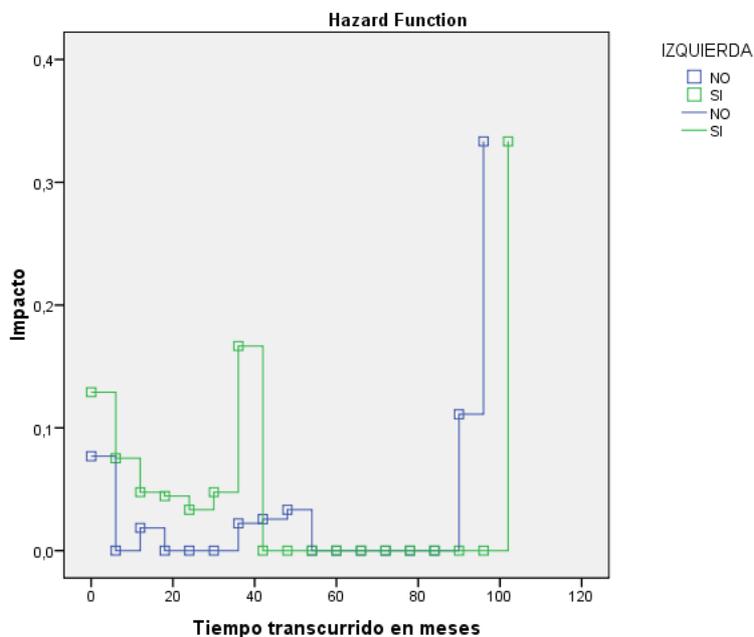


Gráfico 61) Función de riesgo respecto a localización izquierda.

Mediante el análisis actuarial se evidencia una tasa instantánea de riesgo de mortalidad ampliamente superior en los primeros periodos de aquellos pacientes con el lado izquierdo afectado (**Gráf. 61**).

CENTRAL

No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni por Log Rank ($p=0,694$) ni por Breslow ($p=0,778$).

IV.4.1.4 NÚMERO DE LESIONES

La media estimada para las lesiones unifocales es de 744,52 días (DS 186,21) con una mediana de 137 días (DS 99,20) y una media estimada para las multifocales de 373,83 días (DS 108,13) con una mediana de 137 días (DS 174,45).

No se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ($p=0,391$), con una diferencia de medias de 370 días a favor de las lesiones unifocales.

Respecto al valor absoluto del número de lesiones tampoco se evidencia una diferencia de supervivencia significativa (Log Rank: $p=0,249$; Breslow $p=0,867$).

Mediante el análisis actuarial visualizamos datos muy similares en los pacientes con lesiones uni o multifocales.

IV.4.1.5 RECIDIVA

De los 10 pacientes que han recidivado, un 10% están vivos (n=1) en el momento del cierre del estudio; del resto del total de la muestra (n=49) un 10,2% sigue vivo (n=5).

En aquellos pacientes que han recidivado la media estimada de supervivencia es de 1164,35 días (DS 318,53) con una mediana de 959 días (DS 481,46); sin embargo en aquellos pacientes sin recidiva la media estimada es de 536,29 días (DS 144,07) con una mediana de 75 (DS 9,33). Obteniendo, por tanto, una diferencia de medias de 628,08 días más alta en aquellos pacientes cuya enfermedad ha recidivado.

Se establece así una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,041$) entre la supervivencia de ambos grupos según Log Rank (Mantel-Cox), ratificada por Breslow ($p < 0,006$).

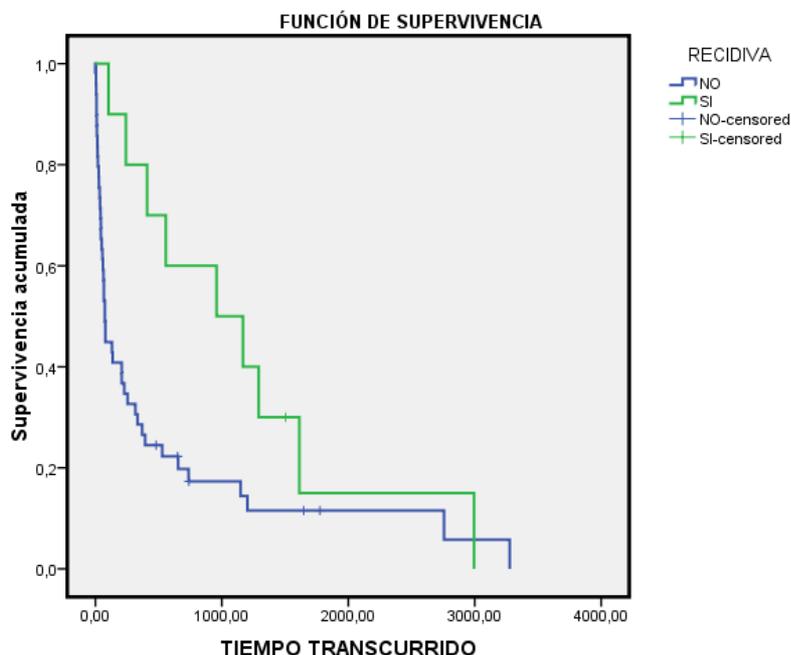


Gráfico 62) Comparación de curvas de supervivencia entre aquellos pacientes que presentaron recidiva de su enfermedad y los que no.

En el análisis actuarial observamos unas tasas instantáneas de riesgo y densidades de probabilidad diferentes (**tabla 10**):

TIEMPO TRANSCURRIDO	Tasa de impacto		Densidad de probabilidad	
	RECIDIVA SÍ	NO	SÍ	NO
0	0,02	0,14	0,17	0,99
6 meses	0,02	0,06	0,17	0,20
1 año	0,02	0,04	0,17	0,11
1,5 años	0,03	0,02	0,17	0,04
2 años	0,00	0,02	0,00	0,04

Tabla 10

IV.4.1.6 CARACTERÍSTICAS EN RM

PATRÓN GENERAL

La media estimada para las lesiones homogéneas es de 478,11 días (DS 119,55) presentando una mediana de 131 días (DS 90,15); para las lesiones heterogéneas la media es de 681,77 días (DS 184,29) con una mediana de 137 días (DS 128,72); obteniéndose una diferencia de medias de 203,66 días. No se establece una diferencia estadísticamente

significativa ni por Log Rank ($p=0,791$) ni por Breslow ($p=0,837$). Obteniéndose datos similares en el análisis actuarial.

NECROSIS: La media estimada para las lesiones necróticas es de 502 días (DS 271,28); obteniéndose una diferencia de medias de 180,33 días. La mediana es de 67 días (DS 57,71). No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni por Log Rank ($p=0,504$) ni por Breslow ($p=0,792$).

HEMORRAGIA: La media estimada para las lesiones con degeneración hemorrágica es de 486,69 días (DS 223,40); obteniéndose una diferencia de medias de 216,59 días. La mediana es de 56 días (DS 21,57). No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,214$) ni mediante Breslow ($p=0,156$).

TAMAÑO

Categorizando la variable tamaño en cinco grupos (lesiones de hasta 1,5cm; lesiones de 1,51 a 3cm; de 3,01 a 4,99; de 5 a 15 cm y lesiones inmedibles por ser muy infiltrativas) y analizando la supervivencia no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,164$) ni mediante Breslow ($p=0,426$).

Mediante el análisis actuarial observamos que las lesiones mayores de 5 cm tienen una supervivencia menor (**Gráf. 63**); así mismo también se contempla que los pacientes con lesiones de 1,51 a 3 cm tienen una mediana de tiempo de supervivencia mayor (12 meses) que aquellos con lesiones más grandes (5-6 meses).

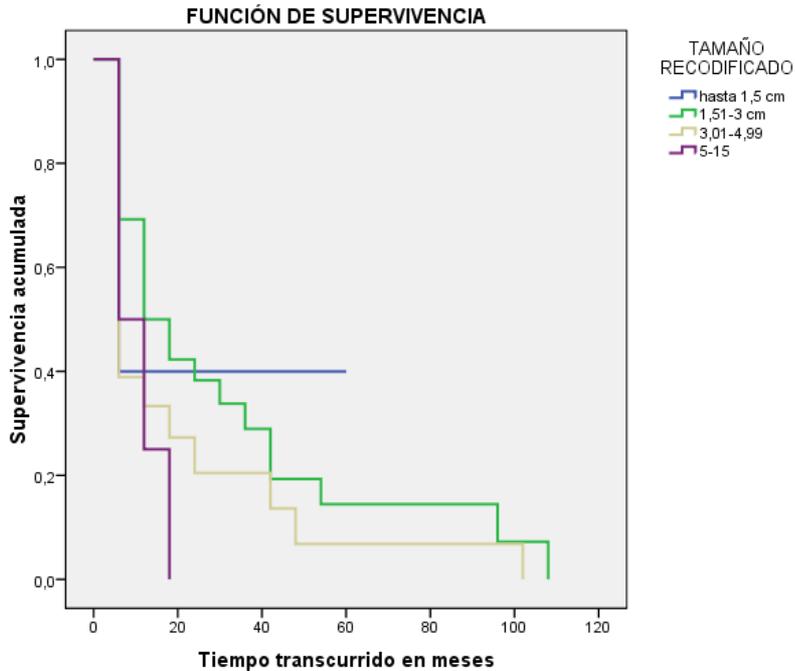


Gráfico 63

CONTORNO DE LA LESIÓN PRINCIPAL

La media estimada para las lesiones bien delimitadas es de 643,520 días (DS 176,08) y la mediana es de 208 días (DS 96,83), la media estimada para aquellas lesiones que presentan unos límites imprecisos es de 638,68 días (DS 192,10) y la mediana es de 104 días (DS 101,86); obteniéndose una diferencia de medias de 4,84 días más alta en las lesiones bien delimitadas. No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,959$) ni mediante Breslow ($p=0,867$).

INTENSIDAD

T1

La media estimada para las lesiones hipointensas es de 505,63 días (DS 112,69) con una mediana de 208 días (DS 69,30); la media estimada para las lesiones isointensas es de 596,44 días (DS 192,24) con una mediana de 104 días (DS 193,25); para las lesiones hiperintensas la media estimada es de 714 días (DS 681,38) y la mediana es de 43 días (DS 16,50). No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,844$), ni mediante Breslow ($p=0,606$).

Las medianas de tiempo de supervivencia no son muy dispares para aquellos pacientes con lesiones hipo, iso o hiperintensas (7,2 meses, 5,7 meses y 4 meses respectivamente). La función de supervivencia, calculada mediante el análisis actuarial, viene reflejada a continuación (Gráf. 64).

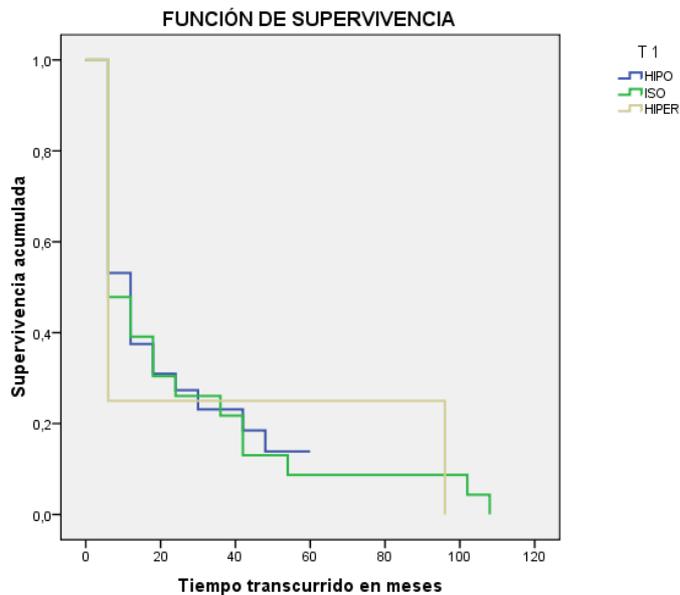


Gráfico 64

T2

La media estimada para las lesiones hipointensas es de 974,63 días (DS 419,41), para las lesiones isointensas es de 906,13 días (DS 252,83), y para las hiperintensas es de 413,06 días (DS 114,87); la mediana para las lesiones hipointensas es de 60 días (DS 120,96), para las isointensas 959 días (DS 435,29) y la mediana para las lesiones hiperintensas es de 80 días (DS 44,27). No estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa mediante Log Rank ($p=0,104$) ni mediante Breslow ($p=0,212$).

También por el método actuarial refleja una gran diferencia de la mediana de tiempo de supervivencia de los pacientes con lesiones isointensas con un valor de 31,5 meses frente a los 6 meses de las lesiones hipointensas y los 5,22 de las lesiones hiperintensas. En el siguiente gráfico reflejamos la función de supervivencia calculada mediante el análisis actuarial (**Gráf. 65**).

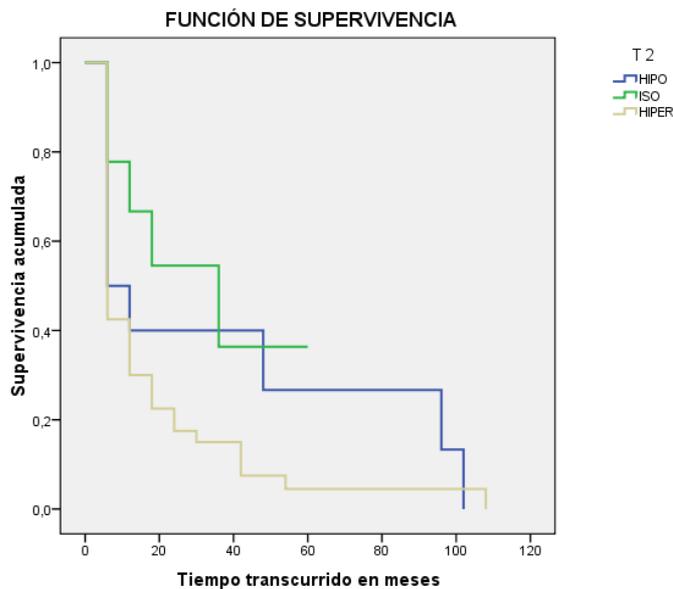


Gráfico 65

REALCE

La media estimada para las lesiones que realzan es de 650,04 días (DS 133,83), para la única lesión que no realza es de 137 días. No se establece una diferencia estadísticamente significativa mediante Log Rank ($p=0,714$) ni Breslow ($p=1$).

GRADO DE REALCE: No se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,570$) ni Breslow ($p=0,782$).

MORFOLOGÍA DEL REALCE: No se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ni por Log Rank ($p=0,279$) ni por Breslow ($p=0,202$). Mediante el análisis actuarial observamos una mediana del tiempo medio de supervivencia de 1 año para las lesiones con realce homogéneo frente a menos de la mitad en aquellas lesiones con realce heterogéneo (5,8 meses) o realce en anillo (4 meses).

RESTRINGE EN DIFUSIÓN

De las lesiones que restringen en difusión ($n=7$), un 28,6% ($n=2$) continúan vivos, de las que no restringen ($n=5$) todos han fallecido.

La media estimada para las lesiones que restringen en difusión es de 756,143 días (DS 298,17) con una mediana de 959 días (DS 688,81); obteniéndose una diferencia de medias de 620,143 días a favor de las lesiones que restringen. La mediana de las lesiones que no restringen es de 80 días (DS 56,96). No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,109$), ni mediante Breslow ($p=0,211$).

EDEMA

La media estimada para las lesiones que presentan edema es de 671,218 días (DS 140,66) y la mediana de 137 días (DS 71,37); obteniéndose una diferencia de medias de 422,97 días. No se establece una diferencia estadísticamente significativa mediante Log Rank ($p=0,552$) ni Breslow ($p=0,977$).

GRADO DE EDEMA: No se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ni por Log Rank ($p=0,755$) ni por Breslow ($p=0,791$). Mediante el análisis actuarial observamos que la tasa instantánea de riesgo en los primeros seis meses es mayor en aquellas lesiones con edema de grado “leve” (0,17) que en aquellas con grado moderado (0,08) o importante (0,10).

MASA

La media estimada para las lesiones que presentan efecto masa es de 584,04 días (DS 148,74) con una mediana de 80 (DS 35,92); la media de las lesiones que no presentaban efecto masa fue de 558 días (DS 177,26). No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,258$) ni mediante Breslow ($p=0,079$).

En la siguiente tabla (**Tabla 11**) en la que figura la proporción de fallecimientos y la tasa de impacto instantánea según el período calculada mediante el análisis actuarial podemos observar que los valores son mayores en aquellos pacientes que presentan efecto masa; resultado que también se refleja en la función de supervivencia (**Gráf. 66**):

TIEMPO TRANSCURRIDO	Tasa de impacto		Proporción de fallecimientos	
	SÍ	NO	SÍ	NO
0	0,14	0,03	0,58	0,18
6 meses	0,05	0,04	0,25	0,22
1 año	0,04	0,03	0,21	0,14
1,5 años	0,00	0,07	0,00	0,33
2 años	0,02	0,00	0,11	0,00

Tabla 11

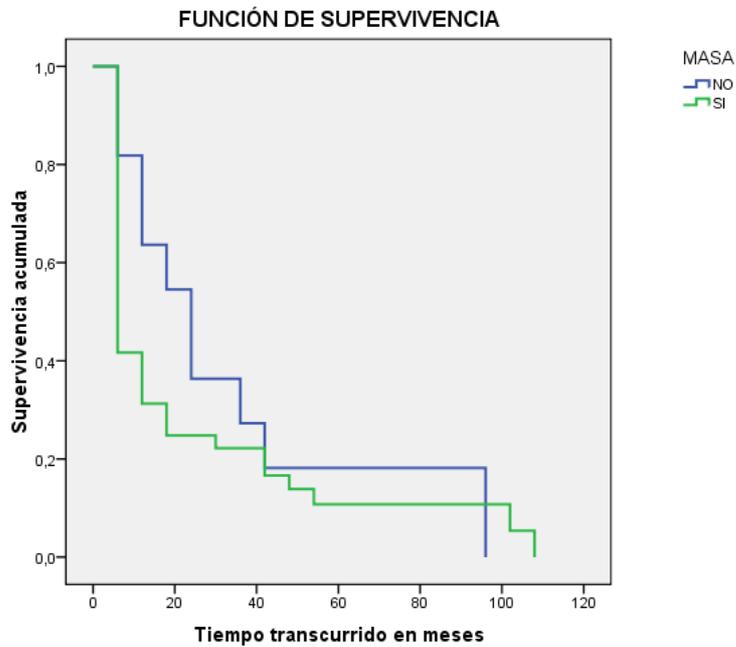


Gráfico 66

GRADO DE EFECTO MASA: No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni por Log Rank ($p=0,730$) ni por Breslow ($p=0,928$).

AFECTACIÓN DURAL

No se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,166$) ni mediante Breslow ($p=0,205$).

IV.4.1.7 CARACTERÍSTICAS EN TC

La media estimada de supervivencia para las lesiones hipodensas es de 557,89 (DS 242,36), para las isodensas es de 436,10 días (DS 173,28) y para las hiperdensas es de 651,15 (DS 153,85).

La mediana de supervivencia para las lesiones hipodensas es de 80 días (DS 67,88), para las lesiones isodensas es de 104 días (DS 200,01) y para las hiperdensas de 317 días (DS 302,48).

No estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa mediante Log Rank ($p=0,504$) ni Breslow ($p=0,315$).

Según el análisis actuarial la mediana del tiempo de supervivencia para las lesiones hipodensas es de 5,4 meses, para las lesiones isodensas es de 6 meses siendo considerablemente superior para las hiperdensas con un valor de 18 meses (**Gráf. 67**).

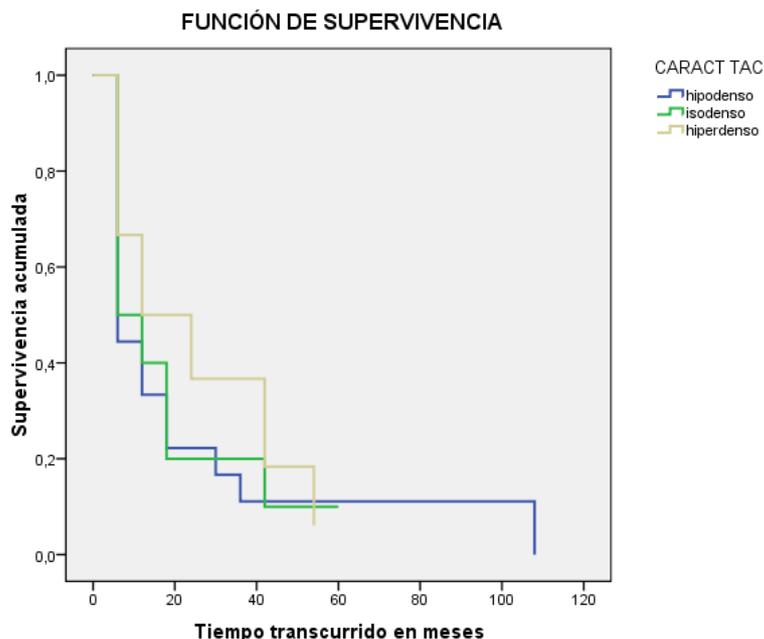


Gráfico 67

REALCE

La media estimada para las lesiones que realzan es de 598,61 días (DS157,23), la mediana es de 255 días (DS 135,42); para la única lesión que no realza la media es de 131 días. No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,564$) ni Breslow ($p=0,811$).

GRADO DE REALCE: No se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,707$), ni Breslow ($p=0,886$).

MORFOLOGÍA DEL REALCE: No se establece una diferencia estadísticamente significativa ni mediante Log Rank ($p=0,599$), ni Breslow ($p=0,675$).

IV.4.1.8 VIH

En el grupo de pacientes inmunodeficientes respecto a la presencia o no de VIH no se establece una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa ($p=0,898$) con una diferencia de medias de 409,91 días.

Mediante el análisis actuarial observamos que los pacientes VIH positivos tienen una proporción del 73% de fallecidos en los primeros seis meses, frente al 46% de los pacientes VIH negativos con una tasa de riesgo de prácticamente el doble (0,10 frente a 0,19).

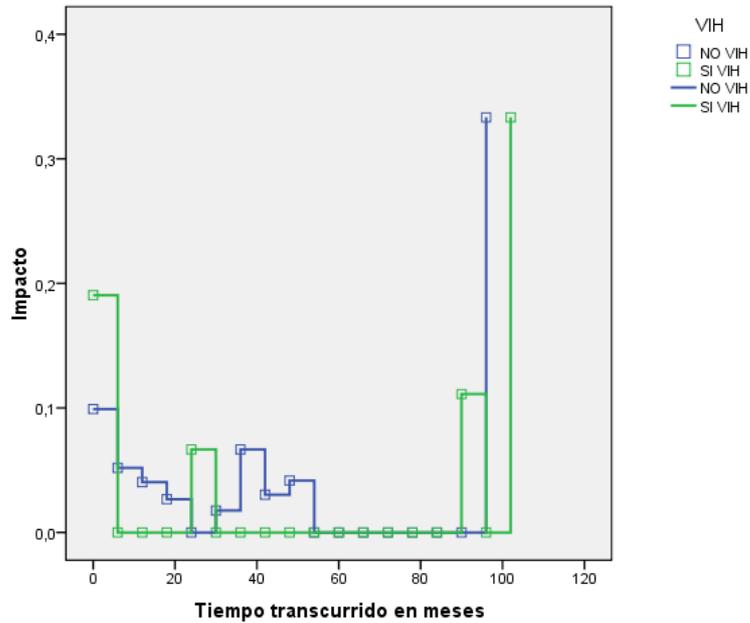


Gráfico 68

IV.4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA. VARIABLES DE INTERACCIÓN. VARIABLES DE CONFUSIÓN.

De las variables analizadas en el estudio univariante relacionadas con fallecimiento, tres mostraron implicación significativa en el estudio: tamaño mediante la T-student, localización a la izquierda y recidiva mediante análisis univariado de Regresión de Cox.

La tasa instantánea de riesgo para los pacientes con lesiones localizadas en el lado izquierdo se multiplica por 2,499, siendo un factor de riesgo significativo ($p < 0,009$) (Tabla 12).

Variables in the Equation						
	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
IZQUIERDA	,916	,352	,009	2,499	1,254	4,980

Tabla 12

La tasa instantánea de riesgo para los pacientes que presentaron recidiva se multiplica por 0,476, siendo un factor protector significativo ($p < 0,046$) (Tabla 13).

Variables in the Equation

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
RECIDIVA	-,743	,373	,046	,476	,229	,987

Tabla 13

La tasa instantánea de riesgo según tamaño de la lesión, medida en centímetros, se multiplica por 1,194, siendo un factor pronóstico no significativo ($p < 0,179$) (Tabla 14), pero que se incluirá en el estudio multivariante por ser un potencial predictor ya que $p < 0,30$.

Variables in the Equation

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
TAMAÑO	,178	,132	,179	1,194	,922	1,548

Tabla 14

Integraremos también en el estudio multivariante la edad por ser un factor pronóstico consolidado y documentado (127-129). El grupo de inmunidad a pesar de ser clínicamente importante, no dio significación en nuestro estudio ($p = 0,385$).

Analizaremos las variables anteriormente seleccionadas mediante un análisis multivariante de regresión propuesto por Cox (141) o de riesgos proporcionales. Para cada riesgo relativo se calculó un intervalo de confianza del 95% y los valores de p del test “likelihood-ratio”.

		Variables in the Equation					
		B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Step 1	TAMAÑO	,325	,152	,032	1,383	1,028	1,862
	IZQUIERDA	1,097	,421	,009	2,994	1,312	6,836
	RECIDIVA	-,383	,403	,342	,682	,309	1,503
	EDAD_al_DX	,008	,009	,411	1,008	,990	1,026
Step 2	TAMAÑO	,277	,137	,043	1,319	1,008	1,726
	IZQUIERDA	1,028	,410	,012	2,797	1,252	6,246
	RECIDIVA	-,401	,403	,319	,669	,304	1,474
Step 3	TAMAÑO	,273	,139	,049	1,314	1,002	1,724
	IZQUIERDA	1,179	,390	,003	3,250	1,513	6,982

Tabla 15

En la tabla anterior (**tabla 15**) observamos que el mejor modelo sería el formado por las variables tamaño e izquierda, a la que uniremos la edad por ser un factor pronóstico consolidado (127-129).. Ampliaremos el modelo con aquellas variables de interacción y/o confusión.

ESTUDIO DE VARIABLES DE INTERACCIÓN

El método de selección de las variables independientes para su entrada en el modelo fue el “backward LR”, que condiciona la salida de las variables de una en una utilizando el valor máximo del “log-likelihood” como medida hasta que la regresión es satisfactoria, empleando un nivel de significación $\alpha=0,05$ ”.

El modelo máximo que obtenemos contiene las variables izquierda, tamaño, edad y las posibles variables de interacción: tamaño*izquierda, tamaño*edad.

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Step 1 TAMAÑO	,535	,509	,294	1,707	,629	4,632
IZQUIERDA	2,248	1,521	,140	9,467	,480	186,685
IZQUIERDA*TAMAÑO	-,334	,407	,412	,716	,323	1,589
EDAD_al_DX*TAMAÑO	,000	,005	,929	1,000	,991	1,010
EDAD_al_DX*IZQUIERDA	,003	,018	,882	1,003	,969	1,038
Step 2 TAMAÑO	,571	,307	,062	1,771	,971	3,229
IZQUIERDA	2,231	1,519	,142	9,306	,474	182,733
IZQUIERDA*TAMAÑO	-,352	,353	,319	,703	,352	1,406
EDAD_al_DX*IZQUIERDA	,004	,010	,695	1,004	,985	1,024
Step 3 TAMAÑO	,567	,305	,063	1,764	,970	3,208
IZQUIERDA	2,518	1,320	,056	12,399	,933	164,767
IZQUIERDA*TAMAÑO	-,380	,344	,270	,684	,349	1,342
Step 4 TAMAÑO	,273	,139	,049	1,314	1,002	1,724
IZQUIERDA	1,179	,390	,003	3,250	1,513	6,982

Tabla 16

En la **tabla 16** obtenida mediante Regresión de Cox, por “backward LR” observamos que las interacciones no son significativas, por lo que nos quedamos con las variables tamaño, izquierda y edad.

ESTUDIO DE VARIABLES DE CONFUSIÓN

El criterio teórico para valorar la confusión y decidir si una variable debe permanecer en el modelo, es que la variación entre la razón de tasas cruda y ajustada refleje un cambio prácticamente importante.

Según el estudio de simulación realizado por Maldonado y Greenland (1993) el ajuste es necesario para corregir el sesgo de confusión si el cambio entre el efecto ajustado (HRa) y sin ajustar (HR) es superior al 10% (140):

$$|(HR - HRa) / HRa| > 0,10$$

Estudiamos si la variable izquierda es factor de confusión:

HRa= 1,001; HR=1,000, por tanto $|(HR - HRa) / HRa| = 0,099$; al ser menor de 0,10, no es prácticamente importante por lo que no hay que ajustar el modelo porque no es variable de confusión.

Estudiamos si la variable recidiva es factor de confusión:

HRa= 1,001, HR=1,002, por tanto $|(HR - HRa) / HRa| = 0,099$; al ser menor de 0,10, no es prácticamente importante por lo que no hay que ajustar el modelo porque no es variable de confusión.

MODELO FINAL

El mejor modelo obtenido es el que contiene las variables izquierda, tamaño y agregamos la edad por ser un factor pronóstico afianzado (127-129). No hemos encontrado variables de interacciones ni variables de confusión.

Para expresar la contribución de cada una de estas variables a la tasa de mortalidad proponemos el siguiente modelo de análisis multivariante:

Variables in the Equation						
	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
TAMAÑO	,323	,153	,035	1,381	1,023	1,866
IZQUIERDA	1,241	,401	,002	3,460	1,577	7,592
EDAD_al_DX	,008	,009	,380	1,008	,990	1,027

Tabla 17

Por cada cm de tamaño al diagnóstico se multiplica la tasa instantánea de riesgo por 1,381 (IC 95%: 1,023 a 1,866), siendo un efecto estadísticamente significativo ($p < 0,035$). (Tabla 17).

En aquellos pacientes con el lado izquierdo afectado su tasa de riesgo se multiplica por 3,460 (IC 95%: 1,577 a 7,592) respecto de los que no lo tienen, considerándose como un efecto estadísticamente significativo ($p < 0,002$). (Tabla 17).

Por cada año más de vida al diagnóstico se multiplica la tasa instantánea de riesgo por 1,008 (IC 95%: 0,990 a 1,027), aunque este efecto no es estadísticamente significativo ($p=0,380$) (**Tabla 17**).

$$\text{Modelo final de Cox: } h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \times e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3}$$

Siendo x_1 =tamaño, x_2 =izquierda, x_3 =edad; $h_0(t)$ =función de riesgo de referencia que viene dada por el valor inicial de la función de verosimilitud en el modelo de Regresión de Cox, y, en nuestro caso: $h_0(t)=342,826$.

$$H(t, \text{tamaño}, \text{izquierda}, \text{edad}) = 294,434 * 1,381^{\text{tamaño}} * 3,460^{\text{izquierda}} * 1,008^{\text{edad}}$$

V. DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

En nuestra muestra nos encontramos con una media de edad de 57 años sin grandes diferencias con los datos registrados en la literatura (29-31).

Hemos encontrado una diferencia significativa respecto a la edad, siendo significativamente más jóvenes (casi dos décadas) los pacientes del grupo ID al igual que se refleja en otras series (31) (dato que se ratifica en los pacientes VIH positivos quienes también son significativamente más jóvenes). Hecho que podría estar justificado porque con la inmunidad deprimida se favorece el desarrollo más rápido de la patología al estar disminuido el sistema protector.

La aparición del LPSNC presenta una preferencia por el sexo masculino tal y como se reporta en otras series (8,29-31) (excepto en alguna pequeña serie con mayor número de mujeres (89)).

La dominancia del sexo masculino es más evidente en el grupo ID, dato que se intensifica en la población VIH positiva.

En nuestra serie el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue menor que la duración descrita en otras series publicadas, llegando a ser menos de la mitad que alguna de ellas dato que quizás se traduzca en una mayor accesibilidad al sistema sanitario de nuestro país que en otros países europeos o asiáticos (3,29,30,142).

Existe una diferencia del tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico entre ambos grupos de casi el doble de

tiempo en pacientes inmunocompetentes, dato que quizás refleje la rápida actuación en el paciente inmunodeprimido.

Si nos referimos al tiempo transcurrido desde que el paciente acude a urgencias, y se le realiza la prueba de imagen, hasta la realización de la biopsia fue ligeramente menor que el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas, similar al de otras series descritas del norte de Europa (33).

El tiempo transcurrido desde que el paciente recibe atención hospitalaria hasta la confirmación histológica fue de prácticamente un mes; lo que revela la importancia de tener un sistema de trabajo multidisciplinar bien integrado y coordinado (urgencias, medicina interna, neurología, radiología, neurocirugía, anatomía patológica,...).

Respecto a la población VIH positiva transcurre el mismo tiempo hasta el diagnóstico desde el comienzo de los síntomas que desde que acuden al centro hospitalario; hallazgo que nos indica la probable agudeza e intensidad de la sintomatología que hace que acudan al hospital rápidamente.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica fue muy variada. Los tres síntomas de presentación más frecuentes fueron la cefalea, inestabilidad de la marcha y hemiparesia/hemiplejía, similar en alguna serie descrita (30).

Las crisis epilépticas fueron poco frecuentes en nuestra muestra, al contrario que en otro tipo de tumores cerebrales; hecho que probablemente se explica por su frecuente localización en estructuras

profundas (132,143) sin que habitualmente afecte a la sustancia gris cortical (21).

Sin embargo en los pacientes VIH positivos las crisis comiciales, aunque no estadísticamente significativa, son uno de los síntomas más frecuentes (junto con la cefalea y hemiplejia/hemiparesia), dato que, se puede justificar por su mayor afectación cortical. El paroxismo de las crisis comiciales, la probable elevada intensidad de la cefalea y severidad de la hemiplejia/hemiparesia se relaciona, como hemos visto anteriormente, con la apresurada necesidad de atención hospitalaria.

Los síntomas neuropsiquiátricos han sido infrecuentes en nuestra serie, sin embargo otros autores los describen como de los más frecuentes (21).

LOCALIZACIÓN

Generalmente se reporta que el linfoma envuelve preferentemente el parénquima profundo y especialmente los ganglios de la base (8,29). De hecho en nuestro estudio más de la mitad de las lesiones fueron localizadas en estructuras profundas a excepción del grupo de pacientes VIH positivo quienes tienen significativamente mayor afectación cortical y menor afectación de estructuras profundas, dato ya registrado en la literatura donde se indica que envuelven tanto a la sustancia gris como la blanca, y que, además, pueden asociarse a afectación meníngea pudiendo inducir una vasculitis (144).

La mayoría de las lesiones fueron supratentoriales lo que es acorde con la literatura existente (2,3,9,34,145) con una afectación predominante de los lóbulos frontal y parietal (sobre todo en pacientes inmunodeficientes); sin embargo respecto a la localización fosa posterior que se reporta como “rara” (2,3) en la literatura, en nuestra serie

encontramos hasta en un 33,9% de los pacientes lesiones en la fosa posterior. Quizás este hecho pueda explicarse por la dificultad de visualizar adecuadamente la fosa posterior en los estudios de tomografía computarizada que se utilizan como único método de imagen en algunas de las series revisadas, mientras que en nuestro caso todos los pacientes fueron estudiados con RM.

Las lesiones se localizan preferentemente en el lado izquierdo, quizás porque es el hemisferio más activo y por tanto favorece la potenciación de posibles factores etiológicos (alteraciones en genes supresores tumorales, actividad viral, etc...). Prácticamente la mitad de los pacientes presentan afectación central y del lado derecho. Los pacientes VIH positivos también tienen mayor localización de lesiones en el lado izquierdo pero significativamente poca afectación a nivel central. No hemos encontrado estudios que describan exhaustivamente la descripción de la localización según sea derecha, izquierda o central.

NÚMERO DE LESIONES

Se ha sugerido que el linfoma se puede presentar como múltiples lesiones intracraneales focales y envolver niveles supra e infratentoriales. La media aproximada es de 2 lesiones por paciente, similar a otras series (34).

La literatura refleja que más de la mitad de los pacientes tienen una lesión única como se observa en nuestra serie (3,21,146,147) aunque se dice que hay un índice alto de lesiones múltiples en pacientes inmunodeprimidos (3,9,25,148-150). Sin embargo nuestro grupo de pacientes inmunodeprimidos tienen incluso mayor posibilidad de presentar una única lesión que los pacientes inmunocompetentes,

diferencia que se aleja aún más en los pacientes VIH positivos quienes tienen considerablemente menos lesiones que el resto de pacientes, aunque también hemos encontrado el mismo hallazgo en alguna serie (151); hecho que podría estar relacionado con el menor transcurso de tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de los pacientes ID debido, probablemente a una clínica más aguda en los pacientes VIH positivos y un control clínico rutinario exhaustivo en aquellos pacientes inmunodeprimidos por estar sometidos a tratamientos inmunosupresores (pacientes oncológicos, trasplantados,...).

RECIDIVA

La recidiva suele ocurrir en lugares diferentes al de la localización inicial, pudiendo cambiar también el patrón de realce (152).

Hemos evidenciado un 16,9% de recidiva en nuestra serie, observando que la recidiva de la enfermedad es cuatro veces mayor en pacientes inmunocompetentes por lo que, teniendo en cuenta que se contabiliza desde la fecha del primer diagnóstico, podría traducirse en una mayor supervivencia y curación de la enfermedad en estos pacientes.

CARACTERÍSTICAS POR RM

La mayoría de los pacientes VIH positivo presentaban una lesión heterogénea, sin embargo el resto de los pacientes inmunodeprimidos y los pacientes inmunocompetentes no presentaban un predominio claro sobre las características de homogeneidad.

En la literatura se registran la hemorragia y degeneración necrótico-quística como poco frecuentes en lesiones que no han recibido tratamiento (3,8,29,35); sin embargo en nuestra serie obtuvimos

numerosos casos que presentaban esos tipos de degeneraciones (prácticamente la mitad de los pacientes VIH positivos de nuestra muestra presentan necrosis) hallazgo que está asociado significativamente a un aumento de tamaño traduciendo la escasa irrigación de la lesión tumoral, que, cuando alcanzan un cierto tamaño, la porción central recibe muy poca sangre y se producen en su interior zonas de necrosis. Dado que estos hallazgos no se consideran los más característicos, cuando aparecen, en el diagnóstico diferencial deben incluirse el glioblastoma o las metástasis que frecuentemente sangran o presentan necrosis.

El tamaño medio es de 3 cm, mayor que el de otras series reportadas (35), hallazgo que encuentra explicación en que, en el caso de enfermedad multifocal, hemos valorado la lesión susceptible de ser biopsiada, coincidiendo, en algún caso, con la de mayor tamaño. Se han evidenciado un pequeño porcentaje (5%) de lesiones muy infiltrativas.

El tamaño en ambos grupos es similar, sin embargo observamos que las lesiones de los pacientes vivos son significativamente más pequeñas, dato que podría sugerir una relación de a mayor tamaño, mayor agresividad tumoral. Hemos encontrado una asociación que sugiere que a mayor número de lesiones se asocia un tamaño menor, dato acorde con lo analizado en otras series (29). También evidenciamos que las lesiones de mayor tamaño presentan más efecto masa como cabría suponer.

Los pacientes VIH positivos presentaban una media de lesiones de mayor tamaño (al contrario de lo que se refleja en otras series (31)), hallazgo que, una vez más, podríamos relacionarlo con la agresividad tumoral en este grupo de pacientes: lesiones de mayor tamaño y con degeneración necrótica.

Existe controversia en cuanto a la precisión del contorno, algunos describen la mayoría de las lesiones con un contorno bien definido (2,153), mientras otros le adjudican unos límites pobremente definidos en pacientes IC (154). En nuestro estudio no se evidencia una clara preferencia por las características del contorno. Hemos observado una asociación significativa entre localización central y en estructuras profundas y contorno mal definido, dato que podría estar explicado por las particularidades de la propia anatomía en esta localización, ya que el cuerpo calloso tiene el mayor contenido de fibras nerviosas del cuerpo humano que se dirigen en múltiples direcciones; así mismo el sistema ventricular tiene una morfología peculiar que también facilita la diseminación ependimaria haciendo menos probable una buena delimitación de la lesión.

Más de la mitad de las lesiones en los pacientes VIH positivos eran bien delimitadas, dato que podemos asociar con la significativa menor afectación central en estos pacientes.

De acuerdo con la literatura (2,3,8,29,155), en nuestra serie, en secuencias ponderadas en T1 las lesiones son mayoritariamente hipointensas o isointensas (de hecho todos los pacientes vivos presentaban lesiones hipointensas), sin evidencia de diferencias llamativas entre ambos grupos.

Respecto a las secuencias ponderadas en T2 la mayoría de las lesiones son hiperintensas (en los pacientes vivos más de la mitad isointensas-67%) en contra de los resultados de algunos autores en los que las lesiones son mayoritariamente iso-hipointensas (49) pero de acuerdo con otros estudios (2,3,155-157), hecho que también puede estar influido por el alto porcentaje de necrosis de nuestra serie.

Tras la administración de gadolinio, se observó un realce intenso en la gran mayoría de los pacientes de nuestra serie (dato que nos expresa la rotura de la barrera hematoencefálica como reflejo de la agresividad de este tipo de tumor), hallazgo que también se refleja en la literatura, donde se describe que sólo un 10% de las lesiones sin tratamiento no realzan (8) (un 1% en series de pacientes inmunocompetentes (3,121,158)), porcentaje que aumenta cuando hablamos de pacientes inmunodeprimidos post-trasplante (159).

Respecto al patrón de realce, tanto en nuestro estudio como en anteriores (29,31,160,161), observamos un predominio del realce homogéneo en nuestro grupo de inmunocompetentes, existiendo una clara predilección en los pacientes inmunodeficientes por el realce heterogéneo (contabilizando el realce heterogéneo y realce en anillo conjuntamente), hallazgo concordante con múltiples autores (2,21,25,31,162). Hallazgo significativo en los pacientes VIH positivos quienes prácticamente todos presentan un realce heterogéneo con realce en anillo en más de la mitad de los pacientes, justificado por el alto porcentaje de degeneración en este grupo de pacientes, relacionando la degeneración necrótica con la presencia de realce en anillo.

Hay que tener en cuenta que el tratamiento con corticoesteroides tiene diversos efectos citotóxicos por lo que también puede modificar el patrón de realce (49), por lo que no deberían ser administrados antes de la realización de la RM (excepto en caso de hipertensión intracraneal severa).

Existe una estrecha relación entre la hiper celularidad de los tumores cerebrales y la alta señal en secuencias de difusión (163,164). En nuestra serie no se objetiva un comportamiento predilecto de las lesiones en las secuencias de difusión, aunque en los pacientes

inmunocompetentes restringían el doble de lesiones que en los inmunodeficientes (justificado, quizá por el alto porcentaje de necrosis), coincidente con algún estudio en el que se reporta la difusión restringida como hallazgo altamente frecuente en los pacientes IC (71). Observamos que todas las lesiones que restringen son unifocales; además se sugiere que a mayor número de lesiones menor tamaño que conlleva también a una mayor probabilidad de restricción en las lesiones de mayor tamaño.

Respecto a nuestros cuatro pacientes que disponían de espectroscopia por RM, los valores de los metabolitos, excepto el mioinositol que ha sido el más variable, son acordes con lo reportado en la literatura (64,70), presentando generalmente elevación de colina (marcador de metabolismo de la membrana celular), disminución de N-acetil-aspartato (marcador de integridad neuronal) y elevación de lípidos libres (marcador de tumor necrótico-alto grado).

Sólo un paciente de nuestra muestra tenía realizado un estudio de perfusión en el que se visualizaba un aumento de la misma, acorde con otros autores que refieren un aumento de la perfusión, aunque menor que el que presentan otros tipos de tumores como los gliomas de alto grado, metástasis o meningiomas (70).

Aunque en algunas series se registraban al efecto masa y el edema como hallazgos no demasiado frecuentes (3,148), en publicaciones más recientes se reporta el edema como un signo común generalmente leve (162) o moderado (157); el hecho de que sea raro que presenten un importante edema es por la naturaleza infiltrativa del tumor (29), hecho que justificaría también un efecto masa leve.

Acorde con los últimos estudios más de la mitad de los pacientes de nuestra población presentaban lesiones con efecto masa y un porcentaje aún mayor presentaban edema perilesional (siendo de grado

importante sobretodo en los pacientes inmunodeprimidos, porcentaje que se eleva todavía más cuando nos referimos a los pacientes VIH positivos).

A pesar de que el LPSNC tiende a infiltrar los tejidos subependimarios, diseminándose a través del LCR a las meninges (49) sólo un pequeño porcentaje de nuestros pacientes presentaban afectación de la duramadre, siendo estos hallazgos concordantes con lo que se refleja en la literatura (2,3,8). Aunque hay que tener en cuenta que existe una clara discordancia entre los resultados radiológicos y los confirmados por punción lumbar (3) ya que sólo se visualiza un pequeño porcentaje de la afectación meníngea confirmada por punción lumbar (165), considerada como un indicador fiable de afectación leptomeníngea (166).

Ningún paciente de nuestra muestra presentaba afectación ósea no comprometiendo tampoco en ningún caso ni el quiasma, ni la glándula pineal.

CARACTERÍSTICAS POR TC

Observamos diferencias en cuanto a la densidad de las lesiones, ya que en la mitad de los pacientes inmunocompetentes las lesiones se comportan como hiperdensas en relación con la elevada celularidad tumoral y en concordancia con la literatura (3,157); sin embargo en la mayoría de los pacientes inmunodeficientes las lesiones son hipodensas, hecho más destacado aún en nuestra población de VIH positivos en probable relación con la elevada presencia de necrosis en este grupo.

La ausencia de realce es muy poco frecuente (3), en nuestra serie sólo un paciente no presentaba realce de la lesión. La práctica totalidad

de las lesiones realzaban, presentando un realce intenso y homogéneo mayoritariamente, aunque es más frecuente el realce heterogéneo en los pacientes inmunodeprimidos no existen grandes diferencias entre ambos grupos acorde con algunos autores (3,29,155), sin embargo si nos referimos a la población VIH positiva sí observamos una clara predominancia estadísticamente significativa del realce en anillo como ya está descrito (21), en relación con la presencia de degeneración necrótica en este grupo de pacientes.

También hemos estudiado las diferencias entre el grado y morfología del realce de las lesiones en RM y en TC, observando un patrón prácticamente idéntico entre ambas técnicas como se reporta en la literatura (21).

RELACIÓN ENTRE CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS Y OTROS PARÁMETROS

Curiosamente, hemos encontrado que los pacientes más jóvenes tienen mayor probabilidad de presentar afectación dural y necrosis, dato que quizás venga justificado por la asociación significativa, que también presentan, con lesiones de mayor tamaño y que, como los pacientes jóvenes son frecuentemente inmunodeprimidos, presentan lesiones de carácter más agresivo.

La práctica totalidad de las recidivas se dan en pacientes inmunocompetentes; también se ha comprobado que en los pacientes que han presentado recidiva había transcurrido significativamente menos tiempo desde el comienzo de la sintomatología y/o ingreso en el hospital hasta el diagnóstico; hallazgo que se puede traducir en la importancia de una actuación inmediata tanto diagnóstica como terapéutica.

La totalidad de las lesiones que recidivaron presentaron un realce intenso y la mayoría de las lesiones se comportaron como hipointensas en T1 e hiperintensas en T2; así como más de la mitad de las lesiones eran hiperdensas en TC. Estas características radiológicas coinciden con las frecuentemente presentadas en el grupo IC, como era de esperar, teniendo en cuenta que el 90% de los pacientes que presentaron recidiva eran IC.

Como cabía esperar hemos encontrado una asociación de T1 con hemorragia, ya que la presencia de la misma provoca un alargamiento de señal.

Las lesiones homogéneas son significativamente de menor tamaño y realce homogéneo comportándose como hiperdensas en TC mientras que las heterogéneas son mayoritariamente hipodensas, probablemente debido a cambios degenerativos (degeneración necrótica sobre todo) y presentan significativamente más edema, traduciendo por tanto una mayor agresividad de dichas lesiones.

Las lesiones localizadas centralmente y en estructuras profundas presentaban mayoritariamente un contorno mal definido, lo que puede indicar un mayor poder de infiltración en esta localización.

PREDICCIÓN GLOBAL DE LA SUPERVIVENCIA

No hemos encontrado estudios que analicen minuciosamente los factores morfológicos, determinables mediante las técnicas de imagen como factores pronósticos del LPSNC, de ahí la necesidad de buscar la posible interacción de las diversas variables para intentar explicar, y sobre todo, predecir la supervivencia en estos pacientes.

Actualmente, los únicos factores pronósticos ampliamente consolidados son: el índice de Karnofsky y la edad; otros autores añaden el nivel de lactato deshidrogenasa, proteínas en LCR y afectación de estructuras profundas (126).

Observamos un riesgo mucho mayor de fallecer en los primeros seis meses tras el diagnóstico en la muestra global, traduciendo la mayor agresividad tumoral en este primer período.

Una vez superado este período se va equiparando a lo largo de los siguientes.

Observamos una supervivencia menor a medida que aumenta la edad, aunque no significativa, sin embargo la edad se refleja en la literatura como factor pronóstico significativo (126,167,168).

No existe una supervivencia estadísticamente significativa mayor de los pacientes inmunocompetentes, en contra de lo que pudiéramos esperar, si tenemos en cuenta la disminución del sistema protector del grupo ID; si bien en los primeros seis meses tras el diagnóstico tienen mucho más riesgo de fallecer los pacientes inmunodeficientes (probablemente por su disminución del sistema de defensa), pasado este período no se observan grandes diferencias.

Donde sí encontramos diferencias es al extrapolar a los pacientes VIH positivos en quienes se evidencia el doble de probabilidad de fallecer durante los primeros seis meses que los pacientes VIH negativos, resultado que también se observa en otros estudios con tasas de remisión completa y supervivencia global estadísticamente diferentes (167,169). Este hallazgo confirma la mayor agresividad tumoral en este grupo de pacientes.

Los pacientes inmunodeficientes por tratamiento inmunosupresor post-trasplante tienen una supervivencia mucho mayor que los VIH (25), lo que podría explicar por qué el grado de inmunocompetencia no se identifica como factor pronóstico en nuestro estudio.

Aunque los varones tienen una tasa media de fallecimiento considerablemente mayor que las mujeres en el primer periodo, se homogeneiza posteriormente, sin repercutir, por tanto, significativamente en el pronóstico, acorde con algunos autores (170) pero en desacuerdo con otros, quienes proponen al sexo masculino como factor de mal pronóstico (167).

El número de lesiones tiene una influencia pronóstica negativa, aunque no significativa, debido probablemente a que las lesiones ya han crecido lo suficiente como para ser detectadas por las técnicas de diagnóstico por imagen, lo que indica un mayor grado de afectación tumoral.

Se observa un mejor pronóstico vital para aquellas lesiones que se localizan infratentorialmente (dato ya registrado en algún caso publicado (171)), quizás porque la afectación infratentorial es habitualmente en el cerebelo, teniendo por tanto menor repercusión vital que la afectación de otras estructuras de localización supratentorial.

No evidenciamos repercusión significativa sobre la supervivencia para aquellas lesiones localizadas en estructuras profundas, contrariamente a lo publicado en otras series (126).

Sí se observa una influencia significativa de la localización de la lesión con un considerable peor pronóstico vital en aquellos pacientes con lesiones localizadas en el lado izquierdo, sin que hayamos encontrado en la literatura información suficiente al respecto. Este

hallazgo se podría justificar por la habitual dominancia del hemisferio cerebral izquierdo cuya afectación tendría mucha más repercusión que la afectación del hemisferio cerebral derecho.

Como cabría esperar existe una supervivencia significativamente mayor en aquellos pacientes que han presentado recidiva (considerando la fecha de inicio la del primer diagnóstico).

Sí se observa influencia (aunque no estadísticamente significativa), con una mayor supervivencia, de aquellas lesiones que se comportan como hipointensas en secuencias T1, isointensas en secuencias T2 e hiperdensas en TC, de hecho todos los pacientes vivos presentaban lesiones hipointensas en secuencias T1 y más de la mitad eran isointensas en secuencias T2 e hiperdensas en TC. Dichas características son las propias de las lesiones sin degeneración, por lo que las lesiones degeneradas influyen negativamente en la supervivencia.

No se observa repercusión pronóstica respecto a las características del patrón general por RM, si bien observamos una menor supervivencia en aquellas lesiones que presentaban un realce heterogéneo, sugiriendo de nuevo una mayor agresividad en aquellas lesiones degeneradas.

El comportamiento en la secuencia de difusión no influye significativamente en el pronóstico vital; hallazgo que, asociado a la falta de significación pronóstica de las características en TC y en secuencias ponderadas en T1 y T2, sugiere que el pronóstico es independiente del nivel de celularidad de la lesión (el grado de restricción es inversamente proporcional a la celularidad y la densidad e intensidad de señal reflejan el grado de celularidad).

Tampoco contribuyen a la supervivencia la morfología del contorno o la presencia de afectación dural.

La presencia de efecto masa se asocia, aunque no de forma estadísticamente significativa, a una mayor probabilidad de mortalidad traduciendo su presencia, por tanto, en una mayor agresividad tumoral.

Ni la presencia de edema, ni su grado presentan una repercusión significativa en la supervivencia, si bien, observamos que en los primeros seis meses tiene una tasa instantánea de riesgo mayor en aquellos pacientes con edema leve, lo que puede traducir una mayor infiltración, y, por tanto mayor agresividad tumoral.

Las lesiones de los pacientes vivos son significativamente más pequeñas, observando que las lesiones de 1,5 a 3 cm tienen una mayor supervivencia que las que son más grandes; asociando por tanto, peor pronóstico a mayor tamaño.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones y sesgos de este estudio vienen condicionadas por las limitaciones propias del diseño de una serie de casos observacional retrospectiva: carecen de hipótesis nula (H_0) definida, descripción de lo que ocurre en esa población, carece de grupo de comparación, difícil establecer secuencia temporal y por tanto causalidad; además de los posibles sesgos de información y selección así como el tamaño muestral (enfermedad rara), y las propias de la recogida de los datos a partir de historias clínicas.

El empleo de diferentes equipos de RM no condiciona repercusión sobre los resultados, ya que ambas técnicas son similares. No consideramos que los diferentes detectores de los equipos de TC

tengan repercusión significativa sobre la densidad o características de realce de las lesiones.

DISCUSIÓN FINAL

El LPSNC es una entidad rara, con unas características muy variables y un pronóstico infausto, que parece haber aumentado su incidencia en las últimas décadas.

La causa del aumento de detección de linfoma multifocal no está aclarada pero puede estar explicada parcialmente por la introducción de la RM en el diagnóstico clínico y los avances técnicos en RM en la detección de pequeñas lesiones.

Un diagnóstico y tratamiento rápido puede mejorar la supervivencia y causar menos secuelas, siendo el papel de las técnicas imagen y la histopatología crucial para el diagnóstico (95). Es muy importante hacer un rápido diagnóstico ya que, a diferencia de otros tumores cerebrales malignos, el LPSNC se puede curar con los tratamientos disponibles actualmente (7).

El LPSNC, como hemos visto, puede presentar múltiples características por imagen que debemos conocer para establecer un rápido diagnóstico. Pero el papel de la RM cada vez más no se limita a demostrar los detalles anatómicos de la lesión; si no que debe ir más allá.

Actualmente las técnicas de imagen por RM avanzadas como la perfusión (70), espectroscopia y difusión permiten establecer un diagnóstico más preciso acortando el diagnóstico diferencial; aunque es necesario estudiar más profundamente el comportamiento del LPSNC con estas técnicas para conseguir patrones diagnósticos más exactos que

permitan una mayor rapidez diagnóstica ocasionando un menor daño cerebral (49), ya que, aunque la prueba histológica es casi siempre realizada el manejo inicial del paciente es muy diferente del de otros tumores.

En este grupo de pacientes es fundamental el tratar de evitar si es posible la utilización empírica del tratamiento con corticoides ya que este tratamiento puede provocar una remisión inicial completa (“ghost tumors”) (49). Por este motivo las características por imagen deberían guiarnos a un rápido diagnóstico que permita el manejo adecuado de estos pacientes que implica la realización lo más rápido posible de una biopsia para conseguir su diagnóstico.

El LPSNC en pacientes IC tiene un único diagnóstico, pronóstico y tratamiento y el manejo de este tipo de neoplasia es diferente de otras formas de linfoma extranodal (96), en los cuales el diagnóstico por imagen no tiene unas características específicas, y en quienes la radioterapia como único tratamiento proporciona un control del tumor a largo plazo; en contra de lo que sucede en el LPSNC donde la radioterapia sólo no ofrece un mejor pronóstico y tiene un alto riesgo de neurotoxicidad.

Debe haber un intensivo esfuerzo en mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, en investigar los mecanismos biológicos, la prevención de la neurotoxicidad iatrogénica e investigar los posibles factores de riesgo.

VI.CONCLUSIONES

- 1.- La semiología radiológica más habitual en Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada de las lesiones en los pacientes inmunocompetentes con afectación cerebral del LPSNC en el momento del diagnóstico fue la forma multifocal, hipo-isointensidad en secuencias ponderadas en T1, hiperintensidad en secuencias ponderadas en T2 e hiperdensidad en tomografía computarizada, con realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste en ambas técnicas de imagen.

- 2.- La semiología radiológica más habitual en Resonancia Magnética y Tomografía Computarizada de las lesiones en los pacientes inmunodeprimidos con afectación cerebral del LPSNC en el momento del diagnóstico fue la forma unifocal, hipo-isointensidad en secuencias ponderadas en T1, hiperintensidad en secuencias ponderadas en T2 e hipodensidad en tomografía computarizada, con realce intenso y heterogéneo tras la administración de contraste en ambas técnicas de imagen.

- 3.- No existen diferencias significativas en el comportamiento por resonancia magnética y tomografía computarizada del linfoma primario no Hodgkin de células grandes difuso de tipo B del SNC entre pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes.

- 4.- Los pacientes inmunodeprimidos (y los pacientes VIH positivos) presentan una edad de presentación significativamente menor.

5.- Los pacientes VIH positivos muestran características diferentes al resto de pacientes en las técnicas de imagen ya que las lesiones son frecuentemente heterogéneas, con degeneración necrótica y realce en anillo, observándose edema perilesional importante, siendo infrecuente la afectación de estructuras profundas.

6.- El riesgo de fallecimiento en los primeros seis meses tras el diagnóstico es alto traduciendo la elevada agresividad tumoral.

7.- En el estudio univariante tres variables demostraron implicación significativa en la supervivencia: el tamaño tumoral, la localización a la izquierda y la recidiva.

8.- Aunque sin resultado significativo en la supervivencia, se observó un peor pronóstico en los pacientes varones, inmunodeprimidos (más evidente en los pacientes VIH positivos), con lesiones de mayor tamaño, con mayor número de lesiones, lesiones hiperintensas en secuencias T2 e hipo-isodensas en TC, con realce heterogéneo, efecto masa y grado leve de edema.

9.- El modelo final obtenido del análisis multivariante que refleja la contribución de las variables principales a la tasa de mortalidad es:

$$H(t, \text{tamaño}, \text{izquierda}, \text{edad}) = 294,434 * 1,381^{\text{tamaño}} * 3,460^{\text{izquierda}} * 1,008^{\text{edad}}$$

- 10.- El avance de las técnicas de imagen permitirá alcanzar una mayor precisión diagnóstica que condicione una inmediata y correcta actuación terapéutica.

VII.BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. Arch Surg 1929;18:1359-1402.
- (2) Koeller KK, Smirniotopoulos JG, Jones RV. Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1997 Nov-Dec;17(6):1497-1526.
- (3) Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, et al. Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. Eur Radiol 2002 Feb;12(2):329-340.
- (4) Singh AD, Lewis H, Schachat AP. Primary lymphoma of the central nervous system. Ophthalmol Clin North Am 2005;18:199-207.
- (5) Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006 Mar 10;24(8):1281-1288.
- (6) Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 2006;21(5):E1.
- (7) Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Osea (GELTAMO). Tratamiento del linfoma cerebral primario en pacientes sin inmunodeficiencia. Guía clínica asistencial. 2008 15-12-2008.
- (8) Halliday T, Baxter G. Lymphoma: pictorial review.I. Eur Radiol 2003;13:1154-1164.
- (9) Zazpe I, De Llano P, Gorosquieta A, Cabada T, Tunon T, Vazquez A, et al. Primary CNS Lymphoma: bibliographical review and experience at the Hospital of Navarre in the last 5 years (2000-2004). An Sist Sanit Navar 2005 Sep-Dec;28(3):367-377.
- (10) Montesinos-Rongen M, Siebert R, Deckert M. Primary lymphoma of the central nervous system: just DLBCL or not? Blood 2009;113:7-10.

- (11) Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005;26:254-259.
- (12) Sierra del Río M, Rousseau A, Soussain C. Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *The Oncologist* 2009 09-11-2010;14:526-539.
- (13) Jiang L, Marlow LA, Cooper SJ, Roemeling CV, Menke DM, Copland JA, et al. Selective central nervous system tropism of primary central nervous system lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2010 Oct 8;3(8):763-767.
- (14) Coffey J, Hodgson DC, Gospodarowicz MK. Therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;1:S28-36.
- (15) Montesinos-Roengen M, Besleaga R. Absence of Simian-Virus 40 DNA sequences in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Virchows Arch* 2004;444:436-438.
- (16) Aho R, Ekfors T, Haltia M, Kalimo H. Pathogenesis of primary central nervous system lymphoma: invasion of malignant lymphoid cells into and within the brain parenchyme. *Acta Neuropathol* 1993;86(1):71-76.
- (17) Nakamura M, Kishi M, Sakaki T. Novel suppressor loci on 6q22-23 in primary central nervous system lymphomas. *Cancer Res* 2003;63:737-741.
- (18) Weber T, Weber RG, Kaulich K. Characteristic chromosomal imbalances in primary central nervous system lymphomas of the diffuse large B-cell type. *Brain Pathol* 2000;10:73-84.
- (19) Boonstra R, Koning A, Mastik M. Analysis of chromosomal copy number changes and oncoprotein expression in primary central nervous system lymphomas: Frequent loss of chromosome arm 6q. *Virchows Arch* 2003;443:164-169.

- (20) Tun HW, Personett D, Baskerville KA, Menke DM, Jaeckle KA, Kreinest P, et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2008 Mar 15;111(6):3200-3210.
- (21) Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010 Mar;67(3):291-297.
- (22) Villano JL, Koshy M, Shaikh H. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9):1414-1418.
- (23) DeMario MD, Liebowitz DN. Lymphomas in the immunocompromised patient. *Semin Oncol* 1998 Aug;25(4):492-502.
- (24) Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999 Jul;43(3):199-201.
- (25) Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D, International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer* 2010 Feb 15;116(4):863-870.
- (26) Batarra JF, Grossman SA. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Opin Neurol* 2003;16:671-675.
- (27) Chimienti E, Spina M, Vaccher E, Tirelli U. Management of immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009 Oct;9(5):353-364.
- (28) Osborn A, Salzman K, Barkovich A. Pathology-based Diagnoses: Neoplasms. Primary CNS lymphoma. *Diagnostic Imaging Brain*. Second edition ed. Canada: Amirsys; 2010. p. I-6-150.
- (29) Zhang D, Hu LB, Henning TD, Ravarani EM, Zou LG, Feng XY, et al. MRI findings of primary CNS lymphoma in 26 immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 2010 May-Jun;11(3):269-277.

- (30) Hao D, DiFrancesco LM, Brasher PM, deMetz C, Fulton DS, DeAngelis LM, et al. Is primary CNS lymphoma really becoming more common? A population-based study of incidence, clinicopathological features and outcomes in Alberta from 1975 to 1996. *Ann Oncol* 1999 Jan;10(1):65-70.
- (31) Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 Mar;18(3):563-572.
- (32) Herrlinger U, Weller M, Kuker W. Primary CNS lymphoma in the spinal cord: clinical manifestations may precede MRI detectability. *Neuroradiology* 2002 Mar;44(3):239-244.
- (33) Haldorsen IS, Krakenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A. CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 Apr;30(4):744-751.
- (34) Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005 Apr;72(2):169-177.
- (35) Buhning U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Kuker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001 Aug 14;57(3):393-396.
- (36) Paulus W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999 Jul;43(3):203-208.
- (37) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL editors. WHO Clasification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- (38) Padilla MG. Clasificación de los linfomas. Pasado, presente y futuro. *Revista IMS* 2010;LXXV(134-135).

- (39) Jahnke K, Thiel E, Schiling A. Low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Br J Haematol* 2005;128:616-624.
- (40) Eicher A, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: Presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E15.
- (41) Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP. PCNSL of T-cell origin: a descriptive analysis from the international PCNSL collaborative group. *Clin Oncol* 2005;23:2233-2239.
- (42) Feiden W, Milutinovic S. Primary CNS lymphomas. Morphology and diagnosis. *Pathologie* 2002 Jul;23(4):284-291.
- (43) Raoux D, Duband S, Forest F, Trombert B, Chambonniere ML, Dumollard JM, et al. Primary central nervous system lymphoma: immunohistochemical profile and prognostic significance. *Neuropathology* 2010 Jun;30(3):232-240.
- (44) Bayraktar S, Stefanovic A, Montague N, Davis J, Murray T, Lossos IS. Central nervous system manifestations of marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2010 Oct;89(10):1003-1009.
- (45) Urrego PA, Smethurst M, Fowkes M, Peterson B, Strauchen J, Wu M, et al. Primary CNS plasmablastic lymphoma: report of a case with CSF cytology, flow cytometry, radiology, histological correlation, and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2011 Aug;39(8):616-620.
- (46) O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TM. Occult systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma (PCNSL): how much staging is enough? *J Neurooncol* 1995;25(1):67-71.
- (47) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034-5043.

- (48) Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008 Apr;10(2):223-228.
- (49) Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011;118(3):510-522.
- (50) Antinori A, Ammassari A, De Luca A. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions; a decision making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48(3):687-694.
- (51) Feuerhake F, Baumer C, Cyron D, Illerhaus G, Olschewski M, Tilgner J, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients from 1989 to 2001: a retrospective analysis of 164 cases uniformly diagnosed by stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Aug;148(8):831-8; discussion 838.
- (52) Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, Lenz FA, Abrams RA, McArthur JC. HIV-associated primary CNS lymorbidity and utility of brain biopsy. *J Neurol Sci* 1999 Feb 1;163(1):32-38.
- (53) Kaufmann T, Nisce LZ, Coleman M. A comparison of survival of patients treated for AIDS-related central nervous system lymphoma with and without tissue diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Sep 1;36(2):429-432.
- (54) Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007 Jan;3(1):24-35.
- (55) Soussain C, Hoang-Xuan K. Primary central nervous system lymphoma: an update. *Curr Opin Oncol* 2009 Nov;21(6):550-558.
- (56) Sokolska V, Knysz B, Czapiga E, Gasiorowski J, Sasiadek M, Gladysz A. The role of brain magnetic resonance studies in the diagnostics of central nervous system lesions in HIV-1 positive patients. *Wiad Lek* 2006;59(11-12):805-813.

- (57) Taiwo BO. AIDS-related primary CNS lymphoma: a brief review. *AIDS Read* 2000 Aug;10(8):486-491.
- (58) Kuker W, Herrlinger U, Gronewaller E, Rohrbach JM, Weller M. Ocular manifestation of primary nervous system lymphoma: what can be expected from imaging? *J Neurol* 2002 Dec;249(12):1713-1716.
- (59) Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002 Nov 26;59(10):1557-1562.
- (60) Fischer L, Koch A, Schlegel U, Koch HC, Wenzel R, Schroder N, et al. Non-enhancing relapse of a primary CNS lymphoma with multiple diffusion-restricted lesions. *J Neurooncol* 2011 Mar;102(1):163-166.
- (61) Atlas WW, Lavi E, Fisher PG. Intraaxial brain tumors, in Atlas SW (ed): *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine* (ed3). In: Lippincott Williams and Wilkins, editor. Philadelphia; 2002. p. 565-693.
- (62) Jahnke K, Schilling A, Heidenreich J, Stein H, Brock M, Thiel E, et al. Radiologic morphology of low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Nov-Dec;26(10):2446-2454.
- (63) Hussein L, Saleh A, Reifenberger G, Hartung HP, Kieseier BC. Inflammatory demyelinating brain lesions heralding primary CNS lymphoma. *Can J Neurol Sci* 2012 Jan;39(1):6-10.
- (64) Alderson L, Fetell MR, Sisti M, Hochberg F, Cohen M, Louis DN. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Jan;60(1):102-105.
- (65) Riyadh N, Al-Okaili, Krejza F. Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults. *Radiographics* 2006;26:S173-S189.
- (66) Guo AC, Cummings TJ, Dash RC. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002;224:177-183.

(67) Okamoto K, Ito J, Ishikawa K. Diffusion-weighted echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *Eur Radiol* 2000;9:53-60.

(68) Kono K, Inoue Y, Nakayam K. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1081-1088.

(69) Fayed-Miquel N, Morales H, Modrego PJ. Resonancia magnética con espectroscopia, perfusión y difusión cerebral en el diagnóstico de los tumores cerebrales. *Neurología* 2006;42:735-742.

(70) Lee IH, Kim ST, Kim HJ, Kim KH, Jeon P, Byun HS. Analysis of perfusion weighted image of CNS lymphoma. *Eur J Radiol* 2010 Oct;76(1):48-51.

(71) Zacharia TT, Law M, Naidich TP. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging* 2008;18:411-417.

(72) Raizer JJ, Koutcher JA, Abrey LE, Panageas KS, DeAngelis LM, Lis E, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2005 Jan;71(2):173-180.

(73) Schramm P, Xyda A, Klotz E, Tronnier V, Knauth M, Hartmann M. Dynamic CT perfusion imaging of intra-axial brain tumours: differentiation of high-grade gliomas from primary CNS lymphomas. *Eur Radiol* 2010 Oct;20(10):2482-2490.

(74) Palmedo H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Matthies A, et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 Feb;33(2):164-168.

(75) Karantanis D, O'eill BP, Subramaniam RM, Witte RJ, Mullan BP, Nathan MA, et al. 18F-FDG PET/CT in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Nucl Med Commun* 2007 Nov;28(11):834-841.

(76) Kawai N, Okubo S, Miyake K, Maeda Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y, et al. Use of PET in the diagnosis of primary CNS lymphoma in patients with atypical MR findings. *Ann Nucl Med* 2010 Jun;24(5):335-343.

(77) Kita T, Hayashi K, Yamamoto M, Kawauchi T, Sakata I, Iwasaki Y, et al. Does supplementation of contrast MR imaging with thallium-201 brain SPECT improve differentiation between benign and malignant ring-like contrast-enhanced cerebral lesions? *Ann Nucl Med* 2007 Jul;21(5):251-256.

(78) Chaudhari VV, Yim CM, Hathout H, Lai A, Donovan SM. Atypical imaging appearance of toxoplasmosis in an HIV patient as a butterfly lesion. *J Magn Reson Imaging* 2009 Oct;30(4):873-875.

(79) Horger M, Fenchel M, Nagele T, Moehle R, Claussen CD, Beschoner R, et al. Water diffusivity: comparison of primary CNS lymphoma and astrocytic tumor infiltrating the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Nov;193(5):1384-1387.

(80) Liao W, Liu Y, Wang X, Jiang X, Tang B, Fang J, et al. Differentiation of primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma with dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2009 Mar;50(2):217-225.

(81) Matosevic B, Knoflach M, Furtner M, Gotwald T, Maier H, Kiechl S, et al. Progressive leukoencephalopathy caused by primary CNS lymphoma. *J Clin Pathol* 2010 Apr;63(4):359-361.

(82) Kim DS, Na DG, Kim KH, Kim JH, Kim E, Yun BL, et al. Distinguishing tumefactive demyelinating lesions from glioma or central nervous system lymphoma: added value of unenhanced CT compared with conventional contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2009 May;251(2):467-475.

(83) Yang T, Belverud S, Yeh AY, Bandovic J, Farmer P, Woldenberg RF, et al. Primary CNS anaplastic diffuse large B-cell lymphoma mimicking undifferentiated metastatic tumors: a case report. *J Neurooncol* 2010 Feb;96(3):433-436.

- (84) Kimura N, Ishibashi M, Masuda T, Morishige M, Abe T, Fujiki M, et al. Primary central nervous system lymphoma with cortical laminar hemorrhage. *J Neurol Sci* 2009 Dec 15;287(1-2):281-284.
- (85) Celik I, Bascil N, Barista I, Gullu I, Tekuzman G, Firat D. Primary central nervous system lymphoma presenting with multiple myeloma-like clinical picture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Sep;63(3):409-410.
- (86) Lerner AJ, D'Arrigo C, Scaravilli F, Howard RS. Bilateral symmetrical enhancing brainstem lesions: an unusual presentation of primary CNS lymphoma. *Eur J Neurol* 1999 Nov;6(6):721-723.
- (87) Park SW, Yoon SH, Cho KG. An endoscopically proven ventriculitis-type, cyst-like intraventricular primary lymphoma of the central nervous system. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Sep;148(9):981-984.
- (88) Hunt MA, Jahnke K, Murillo TP, Neuwelt EA. Distinguishing primary central nervous system lymphoma from other central nervous system diseases: a neurosurgical perspective on diagnostic dilemmas and approaches. *Neurosurg Focus* 2006 Nov 15;21(5):E3.
- (89) Makhdoomi R, Nayil K, Rayees A, Kirmani A, Ramzan A, Khalil MB, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent: a review of literature and our experience from Kashmir. *Turk Neurosurg* 2011 Jan;21(1):39-47.
- (90) Abla O, Weitzman S, Blay JY, O'Neill BP, Abrey LE, Neuwelt E, et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Clin Cancer Res* 2011 Jan 15;17(2):346-352.
- (91) Abrey LE. Controversies in primary CNS lymphoma. *Expert Rev Neurother* 2005 Jul;5(4):459-464.
- (92) Hoang-Xuan K, Camilleri-Broët S, Soussain C. Recent advances in primary CNS lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:601-606.

- (93) DeAngelis LM, Iwamoto FM. An update on Therapy of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematology* 2006;311-316.
- (94) Jahnke K, Thiel E. Treatment options for central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Expert Rev Neurother* 2009 Oct;9(10):1497-1509.
- (95) Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* 2007 May;43(7):1141-1152.
- (96) Gerstner E, Batchelor T. Primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007 May;7(5):689-700.
- (97) Dietlein M, Pels H, Schulz H, Staak O, Borchmann P, Schomacker K, et al. Imaging of central nervous system lymphomas with iodine-123 labeled rituximab. *Eur J Haematol* 2005 Apr;74(4):348-352.
- (98) Plasswilm L, Herrlinger U, Korfel A, Weller M, Kuker W, Kanz L, et al. Primary central nervous system (CNS) lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Hematol* 2002 Aug;81(8):415-423.
- (99) DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Neurol* 1999 Dec;12(6):687-691.
- (100) Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North AM* 2005;19(4):611-627.
- (101) yamanaka R, Tanaka R. Advances for the treatment of primary central nervous system lymphoma (review). *Oncol Rep* 2004;12(3):563-568.
- (102) Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A, Morris D, Gluck S, Russell JA, et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003 Apr;31(8):679-685.

- (103) Fischer L, Korfel A, Kiewe P. Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol* 2009;88(2):133-139.
- (104) Onda K, Wakabayashi K, Tanaka R. Intracranial malignant lymphomas: clinicopathological study of 26 autopsy cases. *Brain Tumor Pathol* 1999;16:29-35.
- (105) Gerstner E, Batchelor T. Primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(5):689-700.
- (106) Bataille B, Page P. Pronostic factors and primary cerebral lymphoma. *Neurosurgery* 1997;43:385-387.
- (107) Neuwelt EA, Guastadisegni PE, Varallyay P, Doolittle ND. Imaging changes and cognitive outcome in primary CNS lymphoma after enhanced chemotherapy delivery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Feb;26(2):258-265.
- (108) Correa DD, DeAngelis LM, Shi W. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004;62(4):548-555.
- (109) Bierman P, Giglio P. Diagnosis and treatment of central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North AM* 2005;19(4):597-609.
- (110) Shah AC, Kelly DR, Nabors LB, Oakes WJ, Hilliard LM, Reddy AT. Treatment of primary CNS lymphoma with high-dose methotrexate in immunocompetent pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010 Dec 1;55(6):1227-1230.
- (111) Morris PG, Abrey LE. Therapeutic challenges in primary CNS lymphoma. *Lancet Neurol* 2009;8(6):581-592.
- (112) Kiewe P, Loddenkemper C, Anagnostopoulos I, Reinwald M, Thiel E, Korfel A. High-dose methotrexate is beneficial in parenchymal brain masses of uncertain origin suspicious for primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2007 Apr;9(2):96-102.

- (113) Heckmann JG, Bockhorn J, Stolte M, Druschky A, Neundorfer B. An instructive false diagnosis: steroid-induced complete remission of a CNS tumor--probably lymphoma. *Neurosurg Rev* 1998;21(1):48-51.
- (114) Partap S, Spence AM. Spontaneously relapsing and remitting primary CNS lymphoma in an immunocompetent 45-year-old man. *J Neurooncol* 2006 Dec;80(3):305-307.
- (115) Porter AB, Giannini C, Kaufmann T. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: A pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2008;63:662-667.
- (116) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277-1280.
- (117) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-206.
- (118) Kuker W, Nagele T, Thiel E, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. *Neurology* 2005 Oct 11;65(7):1129-1131.
- (119) Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY. Response criteria for glioma. *Nature Reviews Clin Oncol* 2008;5:634-644.
- (120) Kanaly CW, Ding D, Mehta AI. A novel method for volumetric MRI response assessment of enhancing brain tumors. *PLoS ONE* 2011;6:e16031.
- (121) Agarwal PA, Menon S, Smruti BK, Singhal BS. Primary central nervous system lymphoma: a profile of 26 cases from Western India. *Neurol India* 2009 Nov-Dec;57(6):756-763.

- (122) Fusejima T, Tanaka R, Takeda N, Hondo H, Onda K, Watanabe M. Prognosis of primary malignant lymphoma of the central nervous system--a retrospective study of 32 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992 Oct;32(11):818-823.
- (123) Jahnke K, Thiel E, Martus P, Herrlinger U, Weller M, Fischer L, et al. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2006 Nov;80(2):159-165.
- (124) Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM, et.al. Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999. *Cancer* 2005;104:2466-2472.
- (125) Shenkier TN, Voss N, Chanabhai M. The treatment of primary central nervous system lymphoma in 122 immunocompetent patients: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Cancer* 2005;103:1008-1017.
- (126) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The international Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-272.
- (127) Abrey LE, Benporat L, Panageas KS. Prognostic model for primary CNS lymphoma (PCNSL): recursive partitioning analysis (RPA) of the MSKCC PCNSL population. *Proc ASCO* 2006;24:65s.
- (128) Song MK, Chung JS, Joo YD, Lee SM, Oh SY, Shin DH, et al. Clinical importance of Bcl-6-positive non-deep-site involvement in non-HIV-related primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *J Neurooncol* 2011 Sep;104(3):825-831.
- (129) Gualco G, Weiss LM, Barber GN, Bacchi CE. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system. *Int J Surg Pathol* 2011 Feb;19(1):44-50.
- (130) Kitai R, Matsuda K, Adachi E, Saito Y, Nakajima T, Takeuchi H, et al. Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system

lymphoma in the Japanese population. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(2):114-118.

(131) Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008 Oct 21;71(17):1355-1360.

(132) Ferreri AJ, Reni M, Zucca E, Cavalli F. Primary CNS lymphomas prognosis. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20;25(27):4322-4; author reply 4324-5.

(133) Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, Hattori Y, Nakajima Y, Hyo R, et al. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2010 Jul;85(1):6-10.

(134) Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM chemotherapy before radiotherapy: Long-term survival and prognostic factors. *Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:501-508.

(135) Servizo Galego de Saúde, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. 2012; Available at: <http://chuvi.sergas.es>, 2008.

(136) Consellería de Sanidade, Servizo Galego de Saúde. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. 2012; Available at: www.sergas.es.

(137) Massey, F. J., "The Kolmogorov-Smirnov Test for Goodness of Fit," *Journal of the American Statistical Association*, 1951; 46, 68-78.

(138) Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.

(139) Mantel N, Haenszel M. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719-748.

- (140) Doménech JM, Navarro JB. Análisis de la supervivencia y Regresión de Cox. Barcelona: Signo;2007.
- (141) Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
- (142) Haldorsen IS, Espeland A, Larsen JL, Mella O. Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. *Acta Oncol* 2005;44(7):728-734.
- (143) Bataille B, Delwail V, Meet E. Primary intracerebral malignant lymphoma: Report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261-266.
- (144) Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006;61:393-401.
- (145) Canaple S, Rosa A, Deramond H, Desablens B, Legars D. Clinico-radiological data of 48 cases of immunocompetent primary cerebral lymphoma. *Rev Neurol (Paris)* 1996 Aug-Sep;152(8-9):528-535.
- (146) Khubchandani SR, Chitale AR. Primary central nervous system lymphoma. *Indian J Cancer* 1995 Dec;32(4):200-206.
- (147) Moradi A, Tajedini A, Mehrabian A, Sadeghi S, Semnani V, Khodabakhshi R, et al. Clinicopathological features of primary central nervous system lymphoma. *Neurosciences (Riyadh)* 2006 Oct;11(4):284-288.
- (148) O'Neill B, Illig J. Primary central nervous system lymphoma. *1989;64:1005-1020.*
- (149) Chou AP, Lalezari S, Fong BM, Dye J, Pham T, Vinters HV, et al. Post-transplantation primary central nervous system lymphoma: A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2011;2:130.
- (150) Thurner MM, Rieger,A., Kleib-Popov C. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 2001;43(1):29-35.

- (151) Corti M, Villafaña F, Trione N. Primary central nervous system lymphomas in AIDS patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(6):332-336.
- (152) Schulte-Altendorneburg G, Heuser L, Pels H. MRI patterns in recurrence of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur J Radiol* 2011.
- (153) Rujirojindakul P, Rohitoprakarn M, Kongkabpan D, Viboonjantra P, Lekhakula A. Incidence and radiographic findings of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients in southern Thailand. *Tumori* 2008 May-Jun;94(3):304-308.
- (154) Floris R, Crecco M, Gagliarducci L, Carapella CM, Nardocci M, Salvatore C, et al. Magnetic resonance features in cerebral primary lymphomas in non-immunocompromised subjects. *Radiol Med* 1997 Mar;93(3):236-241.
- (155) Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M, Petersen D, Krauseneck P. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *J Neurooncol* 1999 Jul;43(3):219-226.
- (156) Herrlinger U, Schabet M, Clemens M, Kortmann RD, Petersen D, Will BE, et al. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand* 1998 Apr;97(4):257-264.
- (157) Gliemroth J, Kehler U, Gaebel C, Arnold H, Missler U. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2003 Apr;105(2):78-86.
- (158) Lachenmayer ML, Blasius E, Niehusmann P, Kovacs A, Stuplich M, Eichler O, et al. Non-enhancing primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2011 Jan;101(2):343-344.
- (159) Phan TG, O'Neill BP, Kurtin PJ. Posttransplant primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2000 Oct;2(4):229-238.

(160) Roman-Goldstein SM, Goldman DL, Howieson J, Belkin R, Neuwelt EA. MR of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992 Jul-Aug;13(4):1207-1213.

(161) Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E15.

(162) Senocak E, Oguz KK, Ozgen B, Kurne A, Ozkaya G, Unal S, et al. Imaging features of CNS involvement in AIDS. *Diagn Interv Radiol* 2010 Sep;16(3):193-200.

(163) Reiche W, Hagen T, Schuchardt V, Billmann P. Diffusion-weighted MR imaging improves diagnosis of CNS lymphomas. A report of four cases with common and uncommon imaging features. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Jan;109(1):92-101.

(164) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M. MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53-60.

(165) Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol* 2010 Apr;12(4):409-417.

(166) Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Jhala NC, Cangiarella JF. Cytology of primary central nervous system neoplasms in cerebrospinal fluid specimens. *Diagn Cytopathol* 2002 Apr;26(4):209-212.

(167) Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Survival among patients with primary central nervous system lymphoma, 1973-2004. *J Neurooncol* 2011;101(3):487-493.

(168) Hayakawa T, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Tanaka R, Sugita K, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan--a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol* 1994;19(3):197-215.

(169) Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2011 Jan;101(2):257-265.

(170) Raez LE, Patel P, Feun L, Restrepo A, Raub WA, Jr, Cassileth PA. Natural history and prognostic factors for survival in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Crit Rev Oncog* 1998;9(3-4):199-208.

(171) Grinberg A, Muchnik S, Cura L, Casas Parera I. Primary CNS lymphoma. Infratentorial localization and prolonged survival. *Medicina (B Aires)* 1996;56(6):712-715.

(172) Alderson L, Fetell MR, Sisti M, Hochberg F, Cohen M, Louis DN. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Jan;60(1):102-105.

VIII. ABREVIATURAS

CDA: Coeficiente de Difusión Aparente

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

DS: Desviación Estándar

EP: Enfermedad Progresiva

ERM: Espectroscopia por Resonancia Magnética

FDG: Fluorodeoxiglucosa

GD: Gadolinio

IC: Inmunocompetente

ID: Inmunodeficiente

INDEF: Índice Nacional de Defunción

IPD: Imagen Potenciada en Difusión

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LPSNC: Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central

MTX: Metotrexate

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PET: Tomografía de Emisión de Positrones

RC: Respuesta Completa

RM: Resonancia Magnética

RMP: Resonancia Magnética por Perfusión

RP: Respuesta Parcial

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC: Sistema Nervioso Central

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (en inglés single photon emission computed tomography)

TAPH: Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos

TC: Tomografía Computarizada

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

IX. ANEXOS



MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA,
CALIDAD E INNOVACIÓN

Secretaría del Comité Técnico de Seguimiento
Del Índice Nacional de Defunciones

La Secretaría del comité Técnico de seguimiento del Índice Nacional de Defunciones

CERTIFICA

Que D^a CAROLINA SOBRIDO SAMPEDRO solicitó en Octubre del 2010 acceso a la base de datos del INDEF, con el fin de obtener datos para la realización de su tesis doctoral sobre "Supervivencia de pacientes con linfoma no Hodking", la cual fue aceptada en los términos que se expresan en la normativa que regula el INDEF (Orden 25 de febrero de 2000, por la que se creó y regula el Índice Nacional de Defunciones)

Para que conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Madrid a 20 de Febrero de 2012.

M^a de los Santos Ichaso Hdez-Rubio
Subdirectora adjunta
Secretaría del Comité Técnico de Seguimiento del INDEF

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 15/06/2011 el estudio:

Título: Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes b del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Estudio de supervivencia

Promotor: Carolina Sobrido Sampedro

Version:

Código do Promotor:

Código de Registro CEIC de Galicia: 2011/212

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de Vigo (Hospital Xeral-Cies)	Carolina Sobrido Sampedro

NOTA: Se recuerda que en el acceso a la historia clínica se debe garantizar el cumplimiento de las normas de disociación de datos recogidas en la Ley 41/2002 básica reguladora da autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 3/2005, de modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes, y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica, así como lo relativo al cumplimiento de la Ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal (y en especial a lo contenido en el art. 5).

En Santiago de Compostela a 20 de junio de 2011

La Secretaria



Paula M. López Vázquez