

11233  
14



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEURORRADIOLOGIA  
INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA MANUEL VELASCO SUAREZ  
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL POR RESONANCIA  
MAGNETICA 3 TESLA EN NEOPLASIAS Y LESIONES  
INFLAMATORIAS

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**NEURORRADIOLOGIA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. TALIA MORENO ANDRADE**



MEXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2003

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

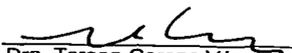
**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA  
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**Dr. Julio Sotelo Morales  
Director General**

**Dr. Manuel Velasco Suárez †  
Director Emérito**

**Dr. Alfredo Gómez Aviña  
Director Médico**

  
**Dra. Teresa Corona Vázquez  
Directora de Enseñanza**

  
**Dr. Jesús Rodríguez Carbajal  
Profesor Titular de la Especialidad de  
Neurorradiología**



**INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGIA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## TESIS DE NEURORRADIOLOGÍA

### TÍTULO

Espectroscopia multivoxel por resonancia magnética 3 Tesla en neoplasias y lesiones inflamatorias

### AUTOR

Dra. Talía Moreno Andrade



### INSTITUCION

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

### TUTOR

Dr. Ramón Gutiérrez Alvarado  
Departamento de Neurorradiología, INNNMVS



### COAUTOR

Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo  
Neurorradiólogo, Resonancia Magnética. INNNMVS

Dra. Maritza Pacheco  
Neurorradiólogo, Resonancia Magnética. INNNMVS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A Fernando, por tu amor, amistad y apoyo,**

**a Rosamaría y Orasio, por su ejemplo,**

**a ti Ivan,**

**a mis hermanos, sobrinos y amigos.**

**A Héctor, Martha, Ana, Delia, Eva,**

**a mis maestros,**

**a mis compañeros de residencia de las diferentes especialidades,**

**a los técnicos radiólogos, enfermeras y personal administrativo.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**"Aprende a ver las cosas con el corazón, pues lo esencial es invisible a los ojos"**

**"Mira profundamente, observa y conoce la naturaleza, después, todo lo entenderás fácilmente"**

**"Es sabio el que da consejos, pero requiere de mas sabiduría el que los aprovecha"**

**"Quiero conocer los pensamientos de Dios, lo demás es lo de menos"**

**"Ama como nunca y como siempre"**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INDICE

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| I. Resumen                            | 7  |
| II. Introducción                      | 8  |
| III. Antecedentes                     | 19 |
| IV. Pregunta                          | 23 |
| V. Hipótesis                          | 23 |
| VI. Justificación                     | 24 |
| VII. Objetivos                        | 25 |
| VIII. Pacientes y métodos             | 26 |
| a. Pacientes                          |    |
| b. Criterios de Inclusión             |    |
| c. Criterios de Exclusión             |    |
| d. Criterios de Eliminación           |    |
| e. Técnica                            |    |
| f. Recolección de datos y seguimiento |    |
| g. Análisis estadístico               |    |
| IX. Resultados                        | 30 |
| X. Discusión                          | 44 |
| XI. Conclusiones                      | 47 |
| XII. Casos ilustrativos               | 48 |
| XIII. Agradecimientos                 | 50 |
| XIV. Bibliografía                     | 51 |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. RESUMEN

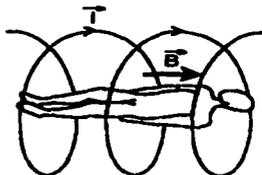
**Objetivo:** Determinar las diferencias en el patrón de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) entre neoplasias y lesiones inflamatorias del sistema nervioso, y demostrar la importancia del sitio anatómico para la obtención de la lectura bioquímica. **Pacientes y método.** Estudio transversal analítico, que reunió 40 pacientes con estudios de ERM 3 Tesla. Se realizaron con frecuencia de Pulso PROBE-PRESS, multivoxel, functool 2.6. Se registraron variables demográficas, clínicas, imágenes, valores de los metabolitos en unidades de resonancia y relaciones de los principales metabolitos NAA/Co, NAA/Cr y Co/Cr. **Resultados.** 23 mujeres, 17 hombres con edad promedio de 36.9 años (rango 13-79). 29 (72.5%) neoplasias (17 gliomas) y 11 (27.5%) lesiones inflamatorias. La ERM aumentó la sensibilidad (66 a 91%) para lesiones inflamatorias. La relación Co/Cr $>$ 2 y NAA/Co $<$ 0.66 indicaron una lesión neoplásica (*OR 9.85, IC95% 1.09-89.2; p=0.026* y *OR 1.69, IC95% 1.2-2.39; p=0.013, respectivamente, exacta de Fisher*). La regresión logística mantuvo la importancia del segundo índice (*Wald 4.137, OR 0.101, IC95% 0.011-0.92; p=0.042*). La cantidad de Cr a 3.9 ppm es mayor en la periferia del GBM (*p=0.034; rangos de Wilcoxon*) y la presencia de lactato en el centro del tumor descarta el diagnóstico de un astrocitoma de bajo grado (*OR 0.231, IC95% 0.086-0.623; p=0.036; exacta de Fisher*). En la diferenciación de un astrocitoma y una lesión inflamatoria destacó la relación Co/Cr en la periferia (*p=0.009; rangos de Wilcoxon*), la reducción del NAA y la relación NAA/Co con incremento de Co/Cr (*p=0.030, p=0.016, p=0.046; respectivamente, rangos de Wilcoxon*). **Conclusión.** La ERM es útil en la diferenciación entre lesiones neoplásicas e inflamatorias, sin embargo se requieren estudios prospectivos que apoyen los resultados del presente trabajo.

## II. INTRODUCCIÓN

Las lesiones del sistema nervioso central (SNC) pueden tener características por imagen muy semejantes, y ser en realidad enfermedades muy diferentes. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica que puede describir la composición química e incluso monitorizar los cambios bioquímicos de una lesión. Su aplicación se ha extendido en los últimos años a una gran variedad de patologías neurológicas.

Para explicar como se obtiene la ERM es necesario conocer los principios físicos de la resonancia magnética (RM). En el centro de todos los aparatos de resonancia magnética existe un campo magnético homogéneo con el propósito de establecer una red de magnetización longitudinal de los protones dentro de él. El campo magnético se representa como una magnitud vectorial o  $\vec{B}$ , es decir, en un punto del espacio donde existe campo magnético es necesario definir aparte del valor del campo, la dirección y el sentido (Figura 1).

FIG. 1. Campo magnético  $\vec{B}$  creado por un conductor en forma helicoidal, por el que circula una corriente continua  $I$



Usualmente los sistemas de resonancia que utilizan un magneto permanente contienen un campo magnético que es perpendicular al eje largo del túnel y a la mesa de exploración. Alternativamente, electromagnetos resistivos generan campos magnéticos perpendiculares a un flujo de corriente eléctrica a lo largo de una antena cilíndrica. El valor de  $B$  (intensidad o módulo del campo magnético) se expresa en unidades de inducción magnética. Las unidades utilizadas en RM son: el Tesla (T) y el Gauss:  $1 \text{ T} = 10.000 \text{ Gauss}$ . Los campos magnéticos de mayor uso clínico van de 0.2 a 3 Tesla(T). Un magneto de 0.5 T es igual a 5000 Gauss (5000 veces la fuerza del campo magnético de la tierra).

La RM esta basada en el principio que los núcleos son pequeños magnetos que tienen una propiedad de *spin*, es decir giran sobre su propio eje. A su vez por tener el núcleo una carga eléctrica, el movimiento de spinning implica también propiedades magnéticas que se representan por un vector llamado *momento magnético* ( $\mu$ ) orientado sobre el eje de giro. Estos se comportan como pequeños imanes, con un polo sur y uno norte (Figura 2).



FIG 2. Protón

El vector momento magnético realiza un movimiento de giro alrededor de la dirección de  $\mathbf{B}$ . Este movimiento del vector  $\mu$  alrededor de  $\mathbf{B}$  se denomina *movimiento de precesión*.

Al colocar un cuerpo en un campo magnético, se comporta de una forma particular de acuerdo con su configuración interna. Este comportamiento se cuantifica mediante la *susceptibilidad magnética*

(x). La susceptibilidad magnética de una sustancia es por lo tanto una medida de la tendencia a magnetizarse cuando se coloca en un campo magnético externo. Como regla general se pueden clasificar los materiales según el valor de su susceptibilidad magnética. Si  $\chi < 0$  los cuerpos se llaman *diamagnéticos* y se conocen en general como no magnéticos. En su interior el campo magnético tiende a ser menor que el campo magnético externo a que está sometido. Estos cuerpos en general no presentan movimientos al colocarlos en un campo magnético o tienden mínimamente a desplazarse hacia las regiones donde el campo magnético es menor. Los materiales que pueden introducirse en el magneto suelen llamarse "compatibles". Entre los materiales compatibles están: oro, plata, platino (las tres T's: titanio, tántalo, tungsteno), materiales cerámicos, zirconio, silicón-nitrído, plexiglás, nylon, teflón, aluminio. El nylon, el teflón y el zirconio son cercanos a la susceptibilidad del tejido humano y prácticamente no van a producir ninguna distorsión. Si  $\chi > 0$ , los cuerpos se llaman paramagnéticos. En su interior el campo magnético es mayor que el campo a que está sometido y tienden a desplazarse hacia las zonas donde el campo magnético es mayor. Estos cuerpos presentan movimientos ya que son atraídos con mayor o menor fuerza hacia el imán alineándose con el campo magnético. Los materiales paramagnéticos poseen electrones no apareados y asimetría de sus órbitas. Los ejemplos más comunes son los radicales libres y los iones metálicos  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Mn}^{+2}$ , etc. Los elementos de la tabla periódica considerados como tierras raras como el gadolinio (Gd) o el dysprosium (Dy) y sus complejos, se encuentran entre las sustancias de mayor paramagnetismo por poseer multitud de electrones no apareados. Los quelatos de gadolinio ( $\text{Gd}^{+3}$ ) se utilizan como sustancias de contraste habituales en RM. Dentro de las sustancias paramagnéticas están las ferromagnéticas que se caracterizan por tener susceptibilidad magnética muy elevada. Estas sustancias,

como el hierro, se caracterizan por presentar imantación permanente una vez fuera del campo magnético. Las sustancias ferromagnéticas son totalmente incompatibles con la RM. El organismo humano es diamagnético, pero los distintos tejidos biológicos poseen distintos valores de susceptibilidad. Por ejemplo la susceptibilidad del aire, del LCR o del hueso son diferentes. Esto origina que en las interfases entre tejidos biológicos de diferente susceptibilidad se originen rápidas variaciones locales del valor del campo magnético conocidas como *gradientes por susceptibilidad* y son responsables de los llamados artefactos por susceptibilidad así como pérdidas locales de señal durante las exploraciones de RM. También se crean gradientes por susceptibilidad por la presencia de materiales paramagnéticos en los tejidos. Estos materiales pueden ser endógenos o exógenos. Los materiales endógenos incluyen ciertos productos de degradación de la sangre como son: la desoxihemoglobina, la metahemoglobina, la hemosiderina y la ferritina. También pigmentos como la melanina. sustancias paramagnéticas como el gadolinio, el manganeso o los compuestos de hierro, se utilizan como contrastes en RM y son capaces de crear gradientes por susceptibilidad entre distintos compartimentos orgánicos. En algunas exploraciones de RM se trata de aprovechar el efecto que producen sobre los núcleos de  $H^+$  las heterogeneidades producidas por los efectos de susceptibilidad (por ejemplo imágenes de perfusión). En otros casos se trata de evitarlos (por ejemplo en la imágenes spin echo). Aunque el material metálico sea compatible con el campo magnético, no hay olvidar que puede absorber calor de la onda de radiofrecuencia.

Solo algunos isótopos tienen el momento magnético necesario para las imágenes de resonancia magnética; incluyendo hidrógeno-1(H-1), carbono-13(C-13), fluor-19(F-19) y fósforo-31(P-31). Casi todas las imágenes clínicas de RM, usan el protón de hidrógeno porque es el átomo más abundante en el cuerpo y tiene un momento magnético

nuclear grande, dando una señal más detectable. Los protones esenciales para la RM, están en las moléculas de agua o lípidos.

En presencia de un campo magnético externo, el núcleo magnético interactúa con el campo magnético aplicado y distribuye entre ellos mismos dos estados de energía, ya sea en la dirección del campo magnético aplicado (paralelo) o en la dirección opuesta (antiparalelo). Fuera de este campo magnético los spins están orientados al azar. (Figura 3).

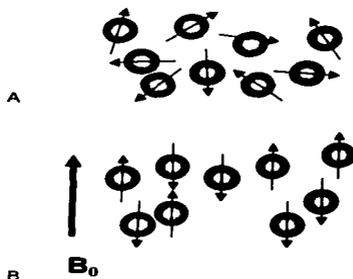


Fig.3. Los protones fuera del campo magnético tienen momentos magnéticos alineados al azar (A). Con la aplicación de un campo magnético  $B_0$ , se alinean en o contra la dirección del campo (B).

La separación entre los niveles de energía es proporcional a la fuerza del campo aplicado. Esto significa que cuando la fuerza del campo magnético incrementa, la intensidad de la señal incrementa. El incremento en la intensidad de la señal es debido al incremento en la energía de separación entre los dos estados y al número de núcleos en el estado de más baja energía que puede ser excitado al nivel de más alta energía. Si la energía es aplicada en forma de un pulso de radiofrecuencia que corresponda exactamente a la energía

de separación entre los estados de energía, provoca un fenómeno de *resonancia*. El núcleo de más baja energía puede absorber la energía y ser promovido al estado de más alta energía. La ecuación que describe este fenómeno es conocida como la *ecuación de frecuencia de Larmor* :

$$E = h\omega_0 = h\gamma B_0$$

Donde  $\omega_0$  es la frecuencia precesional Larmor (ciclos/s o Hz),  $h$  es la constante de Plank dividida por  $2\pi$ ,  $\gamma$  es la proporción giromagnética para el núcleo (MHz/T; *MHz: megahertz, T: Tesla*, ), y  $B_0$  es el campo magnético aplicado. La ecuación de Larmor establece que la frecuencia de resonancia es igual al producto de la fuerza del campo magnético y la constante giromagnética. La constante giromagnética es un número sin unidades que describe una característica intrínseca de un núcleo en un ambiente dado. Para los protones de agua, la constante giromagnética es 42, la cual multiplicada por el campo magnético (MHz) da una frecuencia de resonancia de 21 MHz en un campo de 0.5T, 63.86 MHz en uno de 1.5T y de 126 MHz para un campo de 3T. Existe diferencia en las frecuencias de resonancia entre protones de lípidos y agua, referido como *chemical shift* (ch-s). Este término (ch-s) es la diferencia en la frecuencia de resonancia de los protones basadas en su ambiente molecular. Es *independiente del tiempo de relajación*, el cual define el tiempo que toma a los protones recuperarse, después de un pulso de radio. Las imágenes por RM se obtendrán enviando pulsos de distintos valores separados a intervalos de tiempo convenientes, lo que constituye las secuencias de pulso. La secuencia de T1, recibe el nombre de tiempo de relajación longitudinal, ya que viene determinado por el estudio de la proyección sobre el eje de la z. La secuencia de T2 recibe el nombre de tiempo de relajación

transversal, por la proyección sobre el eje x,y. Ambos se expresan en milisegundos (ms).

Los protones en diferentes sitios en una molécula compleja (protones metileno [CH<sub>2</sub>] y metil [CH<sub>3</sub>] dentro de triglicéridos), pueden tener diferentes chemical shifts. El ch-s más importante en la mayoría de las aplicaciones de RM es entre los protones del agua y los protones CH<sub>2</sub> dentro de los ácidos grasos de cadena larga (ej. triglicéridos) en tejido adiposo. El chemical shift entre los protones es proporcional al campo magnético en el que ellos están. Por lo tanto, su magnitud es expresada en partes por millón (ppm). El ch-s entre el agua y lípidos es grande como alto es el campo magnético. En un campo de 1.5 T, los protones precesan a 63.86 MHz; el chemical shift entre protones de agua y CH<sub>2</sub> es de 224 Hz, en un campo de 3.0T, donde el ch-s es mayor. Es preferible usar el chemical shift como un valor relativo llamado  $\delta$  y definido como la frecuencia de separación entre el pico de resonancia y la frecuencia Larmor de referencia para el núcleo bajo investigación dividido por el campo magnético B<sub>0</sub>.

Esto se expresa matemáticamente como:

$$\delta = (B_i - B_{ref})/B_0 \times 10^6 = (\omega_i - \omega_r)/\omega_0 \times 10^6$$

donde B<sub>i</sub> y  $\omega_i$  son la radiofrecuencia y el campo magnético en el cual ocurre la resonancia por el núcleo, B<sub>0</sub> y  $\omega_0$  son el campo magnético y el centro de la radiofrecuencia del núcleo bajo estudio (para protones en un 3.0 T, este valor es de 126MHz ).  $\delta$  es de menores dimensiones y es medible en ppm. La unidad ppm es usada porque la frecuencia de resonancia es en MHz o 10<sup>6</sup> Hz, mientras la diferencia entre el pico de referencia y el pico del compuesto están separados por pocos Hz. La proporción esta en el orden de 10<sup>6</sup> o ppm. La multiplicación por 10<sup>6</sup> hace  $\delta$  un número mas conveniente

(entre 0-10 para protones). La significancia de  $\delta$  es que la posición del chemical shift del núcleo que tiene el mismo número atómico medido en ppm son independientes del campo magnético usado (ej. El chemical shift de los grupos metil de colina están en 3.2 ppm en un campo magnético de 1.5 T o de 11 T).

Los protones de  $^1\text{H}$  son los más usados en ERM, su técnica proporciona de una manera no invasiva un registro de moléculas que contienen hidrógeno en una región específica y que estén en una concentración entre  $10^{-4}$  y  $10^{-3}$  moles(M) y no muy acoplados. La concentración de los protones de agua es de 110 M y los metabolitos de interés tienen concentraciones de 10 000 a 100 000 veces menos que el agua. Esta diferencia en concentraciones nos lleva a la necesidad de suprimir el agua mediante métodos ya establecidos (CHESS-Chemical shift selective) o mediante la transformada de Fourier. Los grupos moleculares que son visibles son: 1) Grupos metilo ( $\text{CH}_3$ -), en un rango de 0 a 3.5 ppm e incluye grupos metilo terminales de ácidos grasos (0.9 – 1.2 ppm), lactato (1.3 ppm), grupo metilo del N-acetilaspártato (NAA), las glucoproteínas N-acetiladas (2–2.4 ppm) y el grupo metilo de la colina (3.2 ppm); 2) Grupos metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) de ácidos grasos (1.2 – 1.4 ppm), glutamato y ácido  $\gamma$ aminobutírico (2.2 – 2.4 ppm), creatina (3.0, 3.9 ppm) y el grupo metileno del glicerol (3.6 ppm); 3) Grupo metilo del alcohol ( $\text{H-C-OH}$ ) de azúcares como la glucosa (3.4 – 3.8) y mio-inositol (3.5 ppm) y 4) protones de ácidos grasos insaturados (5-5.5 ppm). Los resultados de la ERM se muestran en un espectro (Figura 4).

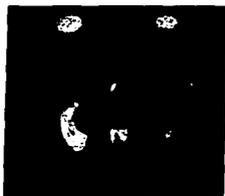


Figura 4. Espectroscopia que muestra la localización en ppm los principales metabolitos.

Cada metabolito tiene un significado, los principales metabolitos estudiados son los siguientes:

| COMPUESTO QUIMICO                | CHEMICAL SHIFT (ppm) | SIGNIFICADO   |
|----------------------------------|----------------------|---|
| N-acetilaspártato(NAA)           | 2.0                  | Marcador neuronal. Compuestos que contienen residuos N-acetilados.  |
| Creatina/Fosfocreatina (Cr/PCr)  | 3.0, 3.9             | Proveedor de fosfato para convertir ADP en ATP.   |
| Colina(Co)                       | 3.2                  | Reserva total de colina cerebral, incluyendo los neurotransmisores acetilcolina, fosfocolina y fosfatidilcolina de la membrana celular. |
| Mioinositol(mi)                  | 3.6                  | Forma de depósito del mensajero hormonal difosfato de inositol.   |
| Lípidos(Lip)                     | 0.9-1.4              | Indicador de ruptura celular  |
| Lactato(Lac)                     | 1.3                  | Producto de glicólisis anaeróbica.  |
| Glutamato(Glu)<br>Glutamina(Gln) | 2.1-2.5              | Neurotransmisor excitatorio y regulador   |

La localización del voxel es usada para limitar la zona de adquisición de datos para un volumen particular de interés (VOI), y excluir señales no deseadas. Se puede usar un solo voxel o varios al mismo tiempo (multivoxel) y así adquirir espectros de diferentes áreas, utilizando diferentes sistemas de procesamiento (software). Cada voxel ocupa un volumen dado por el tamaño del mismo.



**UNIVOXEL**



**MULTIVOXEL**

Hay dos técnicas de localización protónica de un volumen y son el modo de adquisición eco estimulado (STEAM) y la espectroscopia resuelta por punto (PRESS). La principal diferencia es que la técnica STEAM visualiza los metabolitos que tienen un tiempo de relajación T2 corto ( $TE < 20$  ms), es mejor para suprimir el agua, pero la señal puede interferirse por ser muy sensible al movimiento y a los procesos de difusión. La técnica PRESS es menos sensible al movimiento y a los efectos de acoplamiento nuclear, siendo la señal de mejor calidad y registra metabolitos con un TE más largo ( $> 135$  ms). La secuencia de pulso STEAM, usa tres frecuencias selectivas de pulsos de radiofrecuencia de  $90^\circ$  grados con tres gradientes octagonales (X, Y y Z), para generar un eco estimulado dentro del volumen definido por el pulso de radiofrecuencias y gradientes. La secuencia de pulso PRESS usa una frecuencia de pulso de

radiofrecuencia de 90 grados selectiva junto con un gradiente para excitar los spins. Inmediatamente después la radiofrecuencia se apaga y se aplica el primer pulso de 180-grados, con un gradiente ortogonal asociado con un pulso de radiofrecuencia de 90-grados, generando un primer spin eco, posteriormente se aplica otro pulso de radiofrecuencia de 180-grados, bajo un tercer gradiente octagonal.

La supresión del agua se realiza antes de iniciar la secuencia de pulso de localización de volumen. Con el uso de PRESS se obtienen metabolitos como el NAA, Co, Cr y Lac. En caso de querer obtener metabolitos como mio-inositol (mi), glutamato y lípidos es necesario usar STEAM.

Es esencial que el campo magnético sea homogéneo, para evitar alteraciones en los picos de resonancia por lo que la homogenización del campo se debe de realizar antes de la obtención de la espectroscopía, sobre todo en lesiones cercanas a hueso como las de fosa posterior y corticales cercanas a la convexidad.

En el presente trabajo se presenta el resultado de uno de los protocolos realizados en la resonancia de 3T, un equipo de reciente adquisición en el Instituto Nacional de Neurología, que cuenta con antena para cráneo, y diferentes programas con la posibilidad de realizar secuencias rápidas, Difusión, Perfusión, Angioresonancia, Resonancia funcional(fRM) y espectroscopía uni y multivoxel, importantes en el estudio de padecimientos neurológicos. En este trabajo se mostrarán las relaciones espectroscópicas de los metabolitos más frecuentes encontrados en las lesiones neoplásicas e inflamatorias intracraneales y el valor de su adecuada interpretación en la diferenciación de este tipo de lesiones.

### III. ANTECEDENTES

Aproximadamente 18,000 tumores cerebrales son diagnosticados anualmente en los países industrializados <sup>(1)</sup>. La mitad de estos son considerados de alto grado de malignidad con un promedio de vida menor de un año <sup>(4)</sup> a pesar del tratamiento empleado como la cirugía, radiación, quimioterapia o combinación de los mismos. Muchos de los nuevos esquemas terapéuticos se basan en la correcta caracterización de las lesiones en estudios de imagen. En la última década neurorradiólogos y científicos en imagen han participado en el desarrollo de nuevas secuencias y programas de análisis que ayudan a aumentar la certeza diagnóstica de las lesiones intracraneales, basados en su anatomía, fisiología y composición bioquímica. Aunque hay quienes pueden considerar a la RM como una técnica funcional por sí misma, por basarse en los tiempos de relajación de los protones de agua en un ambiente químico único, la resonancia magnética funcional (fMR) generalmente involucra movimientos de sangre o líquido intersticial dentro o fuera de la región de interés. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM), aunque no es una técnica funcional, estudia el metabolismo de las lesiones tumorales y no tumorales, participando en la identificación y graduación de tumores, así como en el monitoreo de las mismas. La descripción de las lesiones intracraneales por medio de resonancia magnética toma en cuenta, el contexto clínico del paciente, edad, género, localización de la lesión y el reforzamiento con el medio de contraste. En las lesiones tumorales, la ERM puede ayudar a conocer los cambios metabólicos asociados al crecimiento del tumor, el grado de malignidad y ocasionalmente la respuesta al tratamiento. Los elementos químicos más importantes de la espectroscopia en los tumores son N-acetil aspartato (NAA), creatina (Cr), colina (Co), lactato (Lac) y lípidos (Lip). El NAA es un marcador

de la densidad neuronal y la viabilidad, por lo tanto es normal tener altas cantidades de NAA en tejido sano, sin embargo en los astrocitomas anaplásicos y en el glioblastoma multiforme el NAA está en niveles bajos, mientras que en los astrocitomas de bajo grado de diferenciación y en los oligodendrogliomas los niveles son moderadamente bajos<sup>(2)</sup>. En los tumores extra-axiales no hay NAA, aunque no es raro encontrarlo, explicado por contaminación del tejido adyacente. La Cr incluye al fosfato de creatina, al ácido gamma-aminobutírico, lisina y al glutatión. Es un marcador del sistema dependiente de energía de las células cerebrales y su nivel disminuye conforme aumenta la malignidad del tumor. La Co incluye a la glicero-fosfocolina, la fosfocolina y la fosfatidilcolina. Refleja el metabolismo de la membrana celular y aumenta en los procesos con hiper celularidad, como los tumores. Incluso se considera un indicador de proliferación y por lo tanto puede estar asociado a malignidad. El lactato se aprecia mejor en TE de 136 ms. En condiciones normales no hay. Su presencia refleja una alteración del metabolismo oxidativo celular, como en los GBM en donde es frecuente la isquemia del tejido. Los lípidos (1.3-1.4 ppm) se aprecian mejor con TE cortos y refleja generalmente necrosis. El mio-inositol (mi) está involucrado en el mecanismo de neurorecepción hormonal y es más común en metástasis. La alanina (Al) está elevada en algunos meningiomas, pero generalmente es difícil visualizarla por estar interferida por el lactato y los lípidos. En los meningiomas lo típico es la Co elevada, con Cr y NAA ausente. Para definir el grado de diferenciación tumoral se utiliza la Co, Cr y al NAA, incluyendo el índice Co/Cr.

En nuestro medio, las enfermedades infecciosas (tuberculomas, toxoplasmosis, abscesos, etc) en el sistema nervioso central no son infrecuentes, y su principal problema es la heterogeneidad clínica y la falta de especificidad en las señales de neuroimagen<sup>(2-4,16)</sup>. No es infrecuente que incluyamos en los diagnósticos diferenciales de una

lesión a procesos inflamatorios y neoplasias, en especial cuando la RM muestra lesiones nodulares o con reforzamiento en anillo <sup>(2)</sup>. Lo anterior pone en evidencia la necesidad de buscar un método no invasivo que puede ayudarnos a orientar nuestro diagnóstico cuando las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son suficientes.

La espectroscopia por RM está incursionando en éste campo, con el propósito de orientar al médico hacia un tratamiento dirigido, antes de someter al paciente a una intervención quirúrgica.

De igual forma, el patrón bioquímico por espectroscopia puede en teoría reconocer una placa de desmielinización aguda o crónica de esclerosis múltiple, ya que las placas activas suelen tener un incremento en el lactato, dependiendo de la reacción inflamatoria y en la relación Co/Cr como marcador de la lesión miélnica. Las placas crónicas tienen una relación NAA/Cr disminuída como reflejo del daño axonal irreversible <sup>(8,9)</sup>. Actualmente se genera información sobre ERM y demencias, epilepsia del lóbulo temporal, trastornos de la mielinización y en enfermedad cerebrovascular.

El conocimiento sobre la utilidad práctica de la ERM se está generando en este momento, debido a que se está reuniendo información que permite reconocer patrones espectroscópicos de cada patología neurológica. Esto comenzó cuando empezaron a estudiarse con espectroscopia a los abscesos cerebrales en 1994 <sup>(6)</sup> y encontraron que el perfil bioquímico era diferente a las lesiones tumorales quísticas de los tumores de alto grado de malignidad. Los primeros reportes solo mencionaban a la necrosis como el factor de discriminación entre abscesos piógenos y algunos tipos de tumores <sup>(7)</sup>. Otros elementos típicos de los abscesos piógenos son metabolitos como el acetato (1.9 ppm), succinato (2.4 ppm), alanina (1.5 ppm) y leucina grupo  $\alpha$ -CH (3.6 ppm). En cambio en los tumores se registraba solo el pico de lactato (1.3 ppm).

Otra dificultad es poder diferenciar un tumor astrocitico de una placa de esclerosis múltiple cuando la evolución en progresiva. Un reporte preliminar<sup>(10)</sup> menciona algunas diferencias en ERM.

Otro reto bien definido es poder diferenciar una lesión infecciosa, como un tuberculoma de un astrocitoma en regiones del sistema nervioso, en donde incluso el acceso microquirúrgico conlleva un alto riesgo, como el tallo cerebral. Para este objetivo se requiere aumentar la información acerca de las características por espectroscopía de la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas (5-9,17), que tienden a ser endémicas en países en desarrollo, pero que no cuentan con los recursos para realizar estos estudios de imagen con equipos de alta resolución.

Los nuevos equipos de RM poseen programas con mayor capacidad de análisis y han reducido el tamaño del voxel, lo que permite aislar un pequeño volumen de tejido cerebral para su análisis bioquímico. Además pueden realizarse muchas secuencias en períodos de tiempo tan bajos como 3 minutos.

Existen otros métodos diagnósticos de medicina nuclear como la tomografía por emisión de positrones (PET) y por emisión de un fotón (SPECT) que pueden distinguir lesiones de difícil diagnóstico, sin embargo el alto costo y la exposición a radiación los hacen métodos menos accesibles.

Nuestro estudio permitirá conocer la utilidad de la espectroscopía de resonancia magnética 3T en la evaluación de las lesiones tumorales e inflamatorias y así poder elaborar un abordaje diagnóstico para nuestros pacientes que resulte en dar un tratamiento oportuno y ahorrar tiempo en abordajes quirúrgicos y de hospitalización.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿Cuál es el patrón espectroscópico característico de las neoplasias y lesiones inflamatorias del sistema nervioso central?
2. ¿Cuál es el mejor sitio para realizar la espectroscopia y obtener una mejor caracterización de las lesiones ?

#### **V. HIPOTESIS**

1. H1: La elevación de la colina con respecto al N-acetilaspártato y creatina es el patrón espectroscópico que ayudará en la diferenciación de lesiones tumorales e inflamatorias del sistema nervioso central.
2. H0: La elevación de la colina con respecto al N-acetilaspártato y creatina no es el patrón espectroscópico característico en la diferenciación de lesiones tumorales e inflamatorias del sistema nervioso central.

## **VI. JUSTIFICACION**

Algunas de las lesiones intracraneales constituyen un reto diagnóstico, por su semejanza entre sí, en el comportamiento clínico, en las imágenes de tomografía computada e incluso en resonancia magnética. El pronóstico del paciente depende del manejo oportuno y bien dirigido, además por supuesto de la naturaleza intrínseca de la lesión. La resonancia magnética ha contribuido en gran parte a mejorar el plan de tratamiento, con la aplicación de técnicas como la resonancia funcional y la espectroscopía. Aunque la ERM no es una técnica funcional, da información del metabolismo de una lesión, permitiendo una mejor caracterización de la misma, y está demostrando ser una herramienta de apoyo diagnóstico en patologías del sistema nervioso central. Sin embargo aún no se reconocen los indicadores de mayor sensibilidad diagnóstica para la diferenciación entre lesiones inflamatorias y lesiones tumorales. Por lo que este estudio resulta de gran importancia, ya que describirá los patrones característicos por espectroscopía en ambas lesiones, y definirá aquellos por mayor relevancia diagnóstica, haciendo énfasis en la importancia que tiene la correcta selección del área anatómica del análisis bioquímico, lo que podrá disminuir gastos innecesarios de hospitalización y de métodos diagnósticos invasivos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **VII. OBJETIVOS**

### **Primarios**

1. Reconocer los indicadores de espectroscopía por resonancia magnética característicos para diferenciar lesiones inflamatorias de neoplasias intracraneales.
2. Demostrar la importancia del sitio de obtención de la espectroscopía en una lesión, para su mejor descripción y diferenciación.
3. Determinar la sensibilidad y especificidad de los mejores índices encontrados por ERM de 3T multivoxel para diferenciar lesiones inflamatorias de tumores.
4. Describir las relaciones importantes entre NAA/Co, NAA/Cr y Co/Cr en las lesiones estudiadas.

### **Secundarios**

1. Reconocer los indicadores por ERM que puedan contribuir con la diferenciación entre los grados de malignidad de los tumores gliales.
2. Elaborar un protocolo asistencial de análisis para las lesiones intracraneales.

## **VIII. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **a. PACIENTES**

Se trató de un estudio transversal analítico. Se incluyeron a los pacientes referidos a Resonancia Magnética del Instituto de Neurología y Neurocirugía provenientes de los diferentes servicios, con lesión demostrada por tomografía computada o resonancia magnética convencional durante el periodo comprendido de Diciembre del 2002 a Septiembre del 2003.

### **b. CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes de ambos sexos, con edad de 10 a 80 años.
2. Paciente con lesión intracraneal demostrada por Tomografía o por secuencias convencionales de Resonancia magnética mayores de 5 milímetros.
3. Pacientes con lesiones que requieran exéresis o biopsia.
4. Pacientes con lesiones que no requieren biopsia, pero que reciban tratamiento médico.
5. Consentimiento informado para la realización del estudio.

### **c. CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Lesiones con gran componente adyacente a hueso
2. Pacientes con claustrofobia que no acepten sedación
3. Pacientes con material metálico que contraindique la ERM.

### **d. CRITERIO DE ELIMINACIÓN**

1. Paciente sin respuesta al tratamiento y sin biopsia o exéresis de la lesión para estudio histopatológico.

## e. TÉCNICA

Para llevar a cabo el estudio de resonancia no se requiere preparación especial previa a menos que el paciente necesite sedación, el paciente estará en ayuno y sin material metálico. El equipo de resonancia magnética usado fue un GE de 3 Tesla, modelo GENESIS. Se obtuvieron secuencias spin eco T1 (TR:450/TE:16), T2 (TR:4266/TE:82.8), fast spin eco FLAIR (TR:10002/TE:142/TI:2500) y T1 con gadolinio para la elección de la mejor imagen de la lesión y usarla como base anatómica en la Espectroscopía. Previa homogenización del campo, se uso la técnica de espectroscopía con la frecuencia de Pulso PROBE-PRESS (espectroscopía resuelta de punto), TR de 1500, y un TE de 144, ángulo de  $60^{\circ}$  en un tiempo de 3.42 minutos. Multivoxel con un ROI mayor de  $5500 \text{ mm}^2/98$  pixeles y ROI's internos de tamaño promedio de  $110 \text{ mm}^2$ . Se obtuvieron espectroscopias en 5 zonas diferentes asignadas como Zona 0 en el centro de la lesión, Zona I en la pared o periferia, Zona II en el edema circundante, Zona III en tejido sano a 3 mm de la lesión principal, y Zona IV en tejido sano contralateral como controles. Las espectroscopias se obtuvieron usando como referencia anatómica la imagen y el plano en donde mejor se observaba la lesión. Los datos obtenidos fueron procesados en la estación de trabajo con un Functool versión 2000, similares a la versión 2.6. Los diferentes picos de los metabolitos fueron medidos tomando como unidad, las unidades de resonancia (UR). Los metabolitos medidos fueron: NAA, Co, Cr (3.0 y 3.9 ppm) y Lactato. Se obtuvieron relaciones entre NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr 3.0 y Co/Cr 3.9. Se registraron variables demográficas, clínicas además de los valores de los metabolitos y sus relaciones.

## **f. RECOLECCION DE DATOS Y SEGUIMIENTO**

Se revisaron los registros médicos de los pacientes, obteniendo información de la edad, género, síntomas neurológicos relevantes al tiempo del estudio, diagnóstico por imagen previo al estudio de espectroscopía. Las imágenes de resonancia magnética junto con la espectroscopía fueron interpretadas por dos neurorradiólogos antes de realizarse el estudio histopatológico o de conocer la evolución clínica con el tratamiento médico y dieron un diagnóstico probable. Los datos obtenidos en la espectroscopía procesados en la estación de trabajo, y medidos usando Functool versión 2000, se vaciaron en una base de datos de SPSS 10. En algunos pacientes no fue posible obtener las 5 áreas explicadas en la técnica, por la localización y morfología típica de la lesión.

Dependiendo del manejo empleado con cada paciente se obtuvieron los resultados histopatológicos de las biopsias o de la resección de los tumores, o de la respuesta al ensayo terapéutico en caso de lesiones inflamatorias infecciosas y no infecciosas, y se utilizó como *estándar de oro* para su análisis estadístico.

## **g. ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas, clínicas y de las características por imagen de resonancia magnética. También se exploraron las variables de la espectroscopía por resonancia magnética –ERM- (picos y relaciones de los elementos bioquímicos) con el diagnóstico definitivo como variable dependiente (diagnóstico histológico y/o respuesta al tratamiento) incluyendo a la lesión neoplásica e inflamatoria no tumoral. Posteriormente se analizaron subgrupos diagnósticos como los tumores de origen glial.

Las variables categóricas dicotómicas fueron analizadas por medio de prueba de  $X^2$  o exacta de Fisher con sus RM e intervalos de confianza al 95%. Dependiendo de la distribución de la variable, su curtosis y sesgo, se analizaron las variables numéricas tanto continuas como discretas con la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov y de homogeneidad de varianza de Levine para tratar de alcanzar criterios de análisis paramétrico (prueba t), en caso contrario se realizaron pruebas no paramétricas como la prueba de rangos de Wilcoxon. La significancia estadística se definió como  $p < 0.05$ .

Después de encontrar elementos de posible valor diagnóstico, éstos fueron analizados en una curva ROC de sensibilidad y 1-especificidad para la estimación del valor numérico con mayor aplicación clínica. Las variables significativas se incluyeron en un modelo de regresión logística (forward-wald) para evaluar su interacción estadística. Los dos obtenidos se analizaron con el programa estadístico SPSS 10.

## IX. RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, 17 hombres y 23 mujeres con edad promedio de  $36.98 \pm 16.68$  años (13-79) para estudios de espectroscopía multivoxel en 29 (72.5%) neoplasias y 11 (27.5%) procesos inflamatorios del sistema nervioso central (Tabla 1). Veintiséis (65%) casos fueron sometidos a cirugía para resección de la lesión y confirmación histológica, 4 (10%) con diagnóstico por biopsia y 10 (25%) casos se definieron por su respuesta al tratamiento. La localización de las lesiones fue supratentorial en el 82.5% e intra-axial en el 77.5 % (Tabla 2) con el lóbulo frontal como el sitio más frecuente (30%).

Tabla 1. Diagnósticos definitivos de los pacientes incluidos en los estudios de ERM.

|                                  |                  |                             |                     |
|----------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------|
| Tumores                          | Primarios        | Astrocitomas G I/II         | 5                   |
|                                  |                  | Astrocitoma anaplásico      | 5                   |
|                                  |                  | Glioblastoma multiforme     | 6                   |
|                                  |                  | Ependimoma                  | 1                   |
|                                  |                  | Meningioma                  | 5                   |
|                                  |                  | Schwannoma                  | 1                   |
|                                  |                  | Neuroectodérmico primitivo  | 1                   |
|                                  |                  | Adenoma de hipófisis        | 2                   |
|                                  |                  | Células germinales          | 1                   |
|                                  |                  | Secundarios<br>Inespecífico | Metástasis          |
|                                  | Possible linfoma |                             | 1                   |
|                                  |                  |                             |                     |
|                                  | Inflamatorio     | Infeccioso                  | Absceso             |
| Neurocisticercosis               |                  |                             | 2                   |
| Encefalitis + infarto            |                  |                             | 1                   |
| Tuberculosis                     |                  |                             | 1                   |
| Toxoplasmosis                    |                  |                             | 1                   |
| Rombencefalitis                  |                  |                             | 1                   |
| No<br>infeccioso<br>Inespecífico |                  |                             | Esclerosis Múltiple |
|                                  |                  | Mitocondriopatía            | 1                   |
|                                  |                  |                             | 1                   |
| Total                            |                  |                             | 40                  |

Tabla 2. Distribución anatómica de las lesiones

|                |                        |    |  |
|----------------|------------------------|----|--|
| Supratentorial | Lobar                  | 19 | 12 frontal<br>5 parietal<br>2 temporal |
|                | Ganglios basales       | 3  |  |
|                | Tálamo                 | 4  |  |
|                | Intraventricular       | 1  |  |
|                | Selar                  | 2  |  |
|                | Seno cavernoso         | 1  |  |
|                | Meninges               | 3  |  |
| Infratentorial | Tallo cerebral         | 5  |  |
|                | Ángulo pontocerebeloso | 2  |  |

*Lesiones inflamatorias.*

Se incluyeron 11 casos (5 hombres y 6 mujeres; edad promedio  $34.82 \pm 13$ , rango 17 – 57 años), 2 confirmados por patología y 9 por su respuesta al tratamiento médico. La manifestación clínica inicial más frecuente fue la cefalea (36.4%), seguida por síntomas sensitivos como hiperestesias y parestesias (27.3%), crisis convulsivas (18.2%), síndrome piramidal con focalización motora (9.1%) y alteraciones visuales (9.1%). Diez (91%) tenían localización supratentorial intra-axial, 4 en lóbulo frontal, 2 en lóbulo parietal, 2 en ganglios basales y 2 en tálamo; solo 1 en tallo cerebral. El comportamiento general por imagen convencional de resonancia magnética fue hipointenso en T1 (82%), hiperintenso en T2 (91%), hiperintenso en FLAIR (82%) con reforzamiento anular o periférico (54.5%), edema (91%) y sin gran efecto de masa (72.7%).

### *Lesiones tumorales.*

Se incluyeron 29 pacientes con neoplasias (12 hombres y 17 mujeres; edad promedio  $37.79 \pm 18$ , rango 13 – 79 años) confirmados por patología después de resección parcial o total (86%), biopsia (10.3%) y 1 caso de respuesta a radioterapia. La manifestación clínica más frecuente fue la cefalea (34.5%), seguida por focalización piramidal (10.3%), trastornos del lenguaje (6.9%), crisis convulsivas (20.7%), alteraciones visuales (17.2%), y finalmente déficit focal cerebeloso, hipoacusia y vértigo en un paciente respectivamente. Los tumores supratentoriales se localizaron: 8 en lóbulo frontal (27.6%), 3 en lóbulo parietal, 2 en lóbulo temporal, 3 en ganglios basales y tálamo, 1 intraventricular, 2 en región selar, 3 en meninges y uno en seno cavernoso. Los tumores infratentoriales fueron 4 en el tallo cerebral y 2 en el ángulo pontocerebeloso. El comportamiento más frecuente por imagen de resonancia magnética fue isointenso o hipointenso en T1 (82.8%), hiperintenso en T2 (62%), hiperintenso o heterogéneo en el FLAIR (86.2%), con reforzamiento heterogéneo (38%), edema (93%) y efecto de masa (93%).

### *Diagnóstico por resonancia magnética.*

La RM diagnosticó 33 tumores y 7 procesos inflamatorios. El diagnóstico inicial fue el mismo que el definitivo en 21 (52.5%) casos. Sin embargo en 8 (20%) pacientes se reportó la lesión como tumoral sin comprometerse a un diagnóstico específico, entre los cuales se incluyeron 3 lesiones inflamatorias y un diagnóstico que permaneció inespecífico aún con el estudio patológico (Tabla 3)..

**Tabla 3. Diagnósticos iniciales por resonancia magnética (secuencias convencionales) y cambios en el diagnóstico definitivo según patología y/o respuesta al tratamiento médico.**

| Diagnóstico con la RM inicial sin ERM | n=              | Modificaciones o precisiones en el diagnóstico   |
|---------------------------------------|-----------------|--|
| Inflamatorios                         | 7               | Esclerosis Múltiple (2)<br>Neurocisticercosis (2)<br>Mitocondriopatía<br>Toxoplasmosis<br>Inespecífico                             |
| Tumor inespecíficos                   | 8               | Astrocitoma GI/II (2)<br>Metástasis<br>Tuberculosis<br>Astrocitoma anaplásico<br>Tallitis<br>Infarto + encefalitis<br>Inespecífico |
| GBM                                   | 5               | Astrocitoma anaplásico   |
| Astrocitoma GI/II                     | 5               | Tumor células germinales   |
| Astrocitoma anaplásico                | 3               |  |
| Meningioma                            | 5               |  |
| Adenoma de hipófisis                  | 2               |  |
| Ependimoma                            | 1               |  |
| Linfoma                               | 2               |  |
| Schwannoma                            | 1               | GBM  |
| estesieneuroblastoma                  | 1               | Inespecífico   |
| <b>Total</b>                          |                 |  |
|                                       | 7 inflamatorios |  |
|                                       | 33 tumores      |  |

Con la intención de hacer énfasis en la interpretación clásica de la RM convencional (T1, T2, FLAIR y T1-gadolinio) para diferenciar una lesión tumoral de una no neoplásica, se analizaron el tipo de señal en cada secuencia (isointensa, hipointensa e hiperintensa), el tipo de reforzamiento (sin reforzamiento, generalizado, heterogéneo y anular), la presencia de edema y lateralidad de la lesión. El diagnóstico definitivo se dicotomizó en tumoral e inflamatorio. Ninguna de estas variables marcó una diferencia entre ambos diagnósticos ( $p > 0.050$ ; prueba de rangos de Wilcoxon), solo la presencia de un efecto de masa con desplazamiento importante de

las estructuras fue relevante para el diagnóstico de neoplasia intracranial (OR: 36, IC95%: 5.09-250,  $p=0.01$ ; prueba exacta de Fisher).

*Contribución general de la espectroscopía en el diagnóstico.*

La espectroscopía por resonancia magnética añadió información útil a la resonancia convencional y modificó o precisó el diagnóstico en 12 (30%) casos: 3 diagnósticos de tumores inespecíficos fueron modificados a tumores de origen glial, incluyendo el reporte de su grado de anaplasia (confirmados después por patología), 3 sugerencias de tumores inespecíficos cambiaron a procesos inflamatorios según la espectroscopía y después confirmados por histopatología (tuberculosis, rombencefalitis e infarto + encefalitis). Otros diagnósticos precisados por ERM fueron: 2 astrocitomas G III (previamente referidos como linfoma y GBM), 2 posibles lesiones de esclerosis múltiples, un absceso y un caso que permaneció inespecífico aún después del estudio histológico.

De tal manera que entre los 11 procesos inflamatorios, 4 (36.4%) fueron referidos como tumores por la RM convencional y solo 1 como tumor inespecífico por ERM. Por otro lado, entre los 29 casos tumorales no hubo ninguno que haya sido diagnosticado como inflamatorio no tumoral en la RM convencional, sin embargo la ERM precisó el diagnóstico en 5 (17.2%) pacientes, con especial utilidad en la caracterización del grado de malignidad en los tumores gliales.

Con lo anterior, y en las limitaciones propias de la muestra, podemos mencionar que para el diagnóstico de una *lesión inflamatoria* la RM convencional tuvo una sensibilidad del 64%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo (VVP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 88%. La contribución de la ERM se reflejó en el aumento de la sensibilidad a un 91%, con un VPN del 73%, sin modificar especificidad y el VVP.

***La espectroscopía por RM en la diferenciación entre tumor y proceso inflamatorio.***

El presente trabajo pretende también hacer hincapié en la importancia que tiene el sitio de elección para colocar el voxel que determina la espectroscopía. Para esta medición se eligieron 5 zonas: Zona 0: en el centro de la lesión, Zona I: en la pared o periferia, Zona II: en el área del edema circundante, Zona III, tejido aparente sano a 3 mm de la lesión y Zona IV, tejido sano contralateral (control). Para el análisis inicial decidimos dicotomizar la variable *diagnóstico definitivo* en tumoral e inflamatorio, ya que representa la pregunta inicial ante una duda diagnóstica, y su respuesta define si el paciente se llevará a tratamiento médico de prueba o a quirófano para una resección parcial o total. Posteriormente se compararon los valores absolutos de cada pico en la espectroscopía y los cocientes o relaciones (NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr) y Co/Cr\* (3.9ppm=\*)).

Después del análisis de los valores de cada elemento bioquímico por zonas y el diagnóstico definitivo, obtuvimos que el NAA en la zona del edema (Zona II) está reducido en los tumores, en especial en los astrocitomas de mayor malignidad debido a su carácter infiltrante ( $p=0.045$ ; prueba de Wilcoxon); y las relaciones Co/Cr Zona I y NAA/Co Zona II fueron significativas para la diferenciación ( $p=0.012$ ,  $p=0.011$  respectivamente; prueba de Wilcoxon) (Tabla 4). Las relaciones Co/Cr\* Zona I, Co/Cr Zona II, no fueron significativas en este análisis general por lo heterogéneo de la población, pero fueron útiles en especial en la diferenciación entre astrocitomas y procesos inflamatorios como veremos más adelante.

**Tabla 4. Elementos para diferenciar una neoplasia de un proceso inflamatorio por espectroscopía de resonancia magnética.**

|          | Pico | p=           | Relación | p=           | Diferencias de la neoplasia (con respecto a la lesión inflamatoria) |
|----------|------|--------------|----------|--------------|---|
| Zona 0   | NAA  | 0.163        | NAA/Co   | 0.067        | ↓ NAA/Co  |
|          | Co   | 0.535        | NAA/Cr   | 0.458        | ↑ Co/Cr   |
|          | Cr   | 0.119        | Co/Cr    | 0.067        | ↑ Co/Cr*  |
|          | ml   | 0.099        | Co/Cr*   | <b>0.050</b> |   |
|          | Lac  | 0.634        |          |              |   |
| Zona I   | Lip  | 0.437        |          |              |   |
|          | NAA  | 0.503        | NAA/Co   | 0.186        | ↑ Co/Cr   |
|          | Co   | 0.186        | NAA/Cr   | 0.264        | ↑ Co/Cr*  |
|          | Cr   | 0.210        | Co/Cr    | <b>0.012</b> |   |
|          | ml   | 0.110        | Co/Cr*   | <b>0.048</b> |   |
| Zona II  | Lac  | 0.965        |          |              |   |
|          | Lip  | 0.660        |          |              |   |
|          | NAA  | <b>0.045</b> | NAA/Co   | <b>0.011</b> | ↓ NAA   |
|          | Co   | 0.546        | NAA/Cr   | 0.242        | ↓ NAA/Co  |
|          | Cr   | 0.097        | Co/Cr    | 0.076        | ↑ Co/Cr   |
| Zona III | ml   | 0.385        | Co/Cr*   | 0.227        |   |
|          | Lac  | 0.687        |          |              |   |
|          | Lip  | 0.259        |          |              |   |
|          | NAA  | 0.366        | NAA/Co   | 0.688        |   |
|          | Co   | 0.315        | NAA/Cr   | 0.581        |   |
|          | Cr   | 0.175        | Co/Cr    | 0.998        |   |
|          | ml   | 0.248        | Co/Cr*   | 0.802        |   |
|          | Lac  | 0.658        |          |              |   |
|          | Lip  | 0.182        |          |              |   |

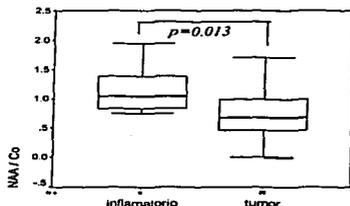
*Cr = pico a 3.0 ppm, Cr\* = pico a 3.9 ppm*

Los valores de la relación Co/Cr Zona I y NAA/Co Zona II fueron analizados en una curva ROC para sensibilidad y especificidad obteniendo los siguientes resultados: una relación Co/Cr > 2 (el pico de colina 2 veces mayor que el de creatina) tiene una sensibilidad del 55%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo (VPP) de 100% y valor predictivo negativo del 41% para una lesión neoplásica. En otras palabras una relación Co/Cr > 2 Zona I es difícilmente una lesión inflamatoria (OR 0.102, IC95% 0.011-0.920; p=0.026), y

promueve el diagnóstico de una neoplasia (OR 9.85, IC95% 1.09-89.2;  $p=0.026$ , prueba exacta de Fisher).

La relación NAA/Co  $< 0.66$  (el pico de N-acetil-aspartato menor que 2/3 el tamaño del pico de colina) tiene un comportamiento similar: sensibilidad del 50%, especificidad del 100%, VVP del 100% y VPN del 41% para una lesión neoplásica (OR 1.69, IC95% 1.2-2.39;  $p=0.013$ , prueba exacta de Fisher) (Gráfica 1).

Para conocer el efecto de las interacciones incluimos los valores significativos ( $p < 0.1$ ) en un modelo de regresión logística (modelo "forward stepwise") teniendo al diagnóstico neoplásico como variable dependiente. La relación NAA/Co Zona II se mantuvo como el valor más importante para poder diferenciar una lesión neoplásica de una inflamatoria (Wald 4.137, OR 0.101, IC95% 0.011-0.92;  $p=0.042$ ).



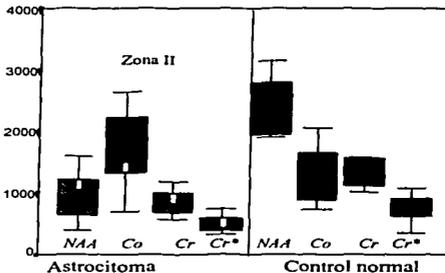
Gráfica 1. Descripción de la relación NAA/Co Zona II en lesiones neoplásicas e

#### *Énfasis en las neoplasias gliales.*

El diagnóstico neoplásico más frecuente fue el tumor glial (58.6%). Se diagnosticó en 10 mujeres y 7 hombres con edad promedio de  $36 \pm 18.8$  años (13-79). Trece de localización supratentorial (76.5%) y 4 (23.5%) del tallo cerebral. El síntoma inicial más frecuente fue la cefalea (35.3%), seguida de crisis convulsivas (29.4%), focalización motora o afasia (23.5%), alteraciones visuales y síndrome cerebeloso en un caso respectivamente.

El estudio de RM convencional había diagnosticado correctamente el tipo neoplásico y su grado de malignidad en 7 (41.2%), mientras que la ERM acertó en 13 (76.5%). El diagnóstico de glioblastoma multiforme fue el más consistente desde el primer estudio de imagen. Las características de la señal y la captación del medio de contraste en la RM inicial fueron muy diversas: en T1 y FLAIR se registraron lesiones isointensas, hipointensas e hiperintensas con patrones diversos de reforzamiento (heterogéneo y anular) o sin él. Solo la hiperintensidad en T2 (71%), la presencia de edema y efecto de masa (88%) fueron más consistentes. La espectroscopía típica de una neoplasia glial se caracteriza por la disminución del NAA, elevación de la Co, disminución discreta de la Cr y reducción del Cr\* con respecto al registro del tejido normal contralateral (Gráfica 2).

**Gráfica 2.**  
Diferencias en el registro de los picos de la ERM entre un tumor astrocitario y un área de parénquima normal.



Los cambios más relevantes entre las Zonas I, II y III con respecto al tejido normal contralateral (Zona IV) en los astrocitomas son útiles para comprender el ambiente metabólico en el tumor y sus alrededores. Incluso estas diferencias parecen graduarse según la malignidad del tumor, es decir entre un astrocitoma de bajo grado y un glioblastoma multiforme. En el caso de los astrocitomas, en especial con los grados III y IV, la zona más elocuente en la ERM es

la periferia del tumor y el edema (Zona I, II), ya que los tumores infiltrantes modifican el área de tejido circundante y dejan en el centro áreas de isquemia y necrosis que alteran la composición tumoral (Tabla 5).

**Tabla 5. Registro de la espectroscopía de los gliomas y elementos que cambian según la zona del tumor analizada.**

|               |               | <i>p</i> = |        | <i>p</i> = |
|---------------|---------------|------------|--------|------------|
| Zona 0 vs IV  | <b>NAA</b>    | 0.001      | Co     | 0.124      |
|               | <b>NAA/Co</b> | <0.001     | Cr     | 0.322      |
|               | <b>NAA/Cr</b> | <0.001     | Lac    | 0.532      |
|               |               |            | Lip    | 0.944      |
|               |               |            | Cr*    | 0.414      |
|               |               |            | Co/Cr  | 0.055      |
|               |               |            | Co/Cr* | 0.063      |
| Zona I vs IV  | <b>NAA</b>    | 0.003      | Co     | 0.091      |
|               | <b>NAA/Co</b> | <0.001     | Cr     | 0.116      |
|               | <b>NAA/Cr</b> | 0.020      | Lac    | 0.351      |
|               | <b>Co/Cr</b>  | 0.012      | Lip    | 0.554      |
|               |               |            | Cr*    | 0.727      |
|               |               |            | Co/Cr* | 0.056      |
| Zona II vs IV | <b>NAA</b>    | 0.002      | Co     | 0.053      |
|               | <b>NAA/Co</b> | 0.001      | Cr     | 0.220      |
|               | <b>NAA/Cr</b> | 0.003      | Lac    | 0.625      |
|               | <b>Co/Cr</b>  | 0.024      | Lip    | 0.843      |
|               | <b>Co/Cr*</b> | 0.025      | Cr*    | 0.561      |
|               |               |            |        |            |

*Cr = pico a 3.0 ppm, Cr\* = pico a 3.9 ppm*  
*\* valores de p con prueba de rangos de Wilcoxon (2-tailed).*

Poder inferir el grado de anaplasia de una lesión neoplásica tiene connotaciones pronósticas muy relevantes. La ERM ha sugerido que según la malignidad de un astrocitoma, es posible reconocer patrones diferentes, por ejemplo un GBM tiene en comparación con un astrocitoma de bajo grado, lactato y más alteraciones en el espectro del edema circundante. El presente trabajo demostró ambas circunstancias teóricas: la cantidad de Cr\* es mayor en la periferia

del GBM ( $p=0.034$ ; prueba de rangos de Wilcoxon, entre astrocitoma GI/II , III y IV) mostrando una tendencia a una relación Co/Cr\* Zona II mayor para el astrocitoma de bajo grado, además la presencia de lactato en el centro o periferia (Zonas 0 y I) de la lesión descarta el diagnóstico de un astrocitoma de bajo grado (OR 0.231, IC95% 0.086-0.623;  $p=0.036$ ; prueba exacta de Fisher).

*La espectroscopía entre una neoplasia glial y un proceso inflamatorio no tumoral.*

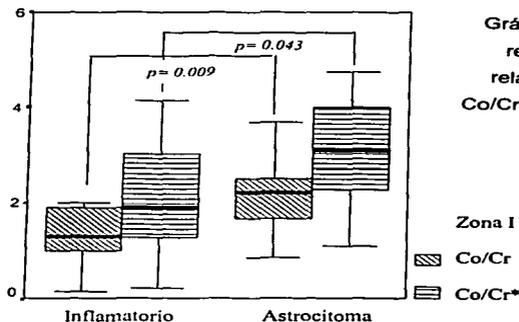
A pesar de que hay importantes diferencias en el registro por ERM entre el tejido neoplásico y el normal, diferenciar un astrocitoma de una lesión inflamatoria no neoplásica suele ser muy difícil, en especial porque las lesiones inflamatorias pueden tener patrones de espectroscopía muy diversos según la etiología, incluir áreas de isquemia y necrosis, tener diferentes localizaciones y formar una pared o cápsula.

En el presente trabajo incluimos 11 procesos inflamatorios y 16 tumores intra-axiales de estirpe glial (sin incluir al ependimoma, que incluso tiene una espectroscopía similar a los demás). Las características típicas de interpretación en la RM convencional no fueron una diferencia significativa ( $p>0.05$ ) entre una lesión inflamatoria y una neoplasia, excepto la presencia de un importante efecto de masa (astrocitomas), sin embargo cabe destacar que el aspecto heterogéneo en T1, T2 y FLAIR, el edema y la pared perilesional fueron discretamente más comunes en los astrocitomas.

Para el análisis dicotomizamos la variable *diagnóstico* en astrocitoma y lesión no neoplásica o inflamatoria y se comparo con los valores absolutos de cada pico en la espectroscopía y las relaciones NAA/Co, NAA/Cr, Co/Cr y Co/Cr\* en las Zonas 0 (central), I (Periférica), II (edema circundante), III (tejido circundante sin señal anormal) y IV (control contralateral).

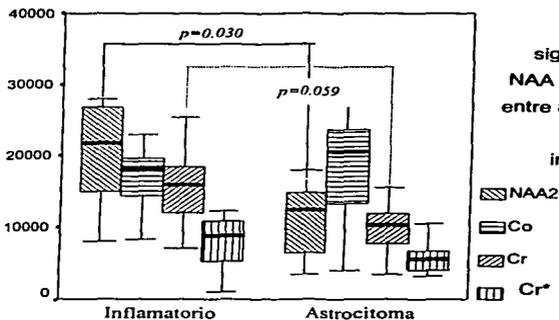
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Después del análisis obtuvimos que en las Zonas 0 y I, no hay valores absolutos de los picos registrados en la ERM que resultaran significativos (lo que ha devaluado el papel de la espectroscopia en el diagnóstico diferencial de las lesiones), sin embargo la relación Co/Cr y Co/Cr\* en Zona I fueron parámetros importantes ( $p=0.009$ ;  $p=0.043$ , respectivamente; prueba de rangos de Wilcoxon), secundarios al incremento relativo de Co y a la disminución de Cr y Cr\* en los astrocitomas (Gráfica 3). La Zona II es importante para el diagnóstico diferencial de las lesiones intraxiales. Se apreció que en los astrocitomas hay una reducción del NAA, de la relación NAA/Co, con incremento del cociente Co/Cr ( $p=0.030$ ,  $p=0.016$ ,  $p=0.046$ ; respectivamente, prueba rangos de Wilcoxon)(Gráfica 4 y 5).

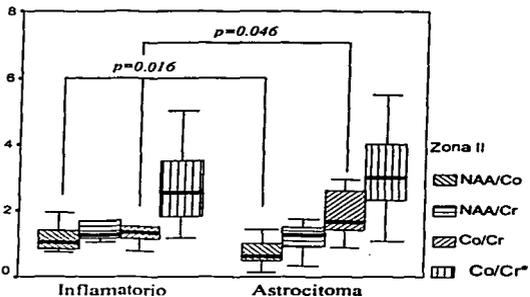


Gráfica 3. Cambios relevantes en las relaciones Co/Cr y Co/Cr\* entre lesiones inflamatorias y astrocitomas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 5. Representación de los cambios característicos en las relaciones NAA/Co y Co/Cr entre lesiones inflamatorias y astrocitomas.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la Zona III o tejido sin anormalidad según la RM convencional a 3 mm de la lesión y en los niveles de lactato y lípidos no hubo cambios relevantes entre las lesiones inflamatorias no neoplásicas y los astrocitomas. Las lesiones inflamatorias que registraron lactato – Lac- (18%) fueron la tuberculosis y el absceso piógeno, mientras que su presencia es característica del glioblastoma multiforme.

#### *Los meningiomas y la espectroscopía.*

La serie incluye a 5 meningiomas presentes en 3 hombres y 2 mujeres entre 26 y 55 años. Todos se localizaron supratentorialmente con efecto de masa y fueron llevados a cirugía para resección de la lesión. Los síntomas iniciales fueron alteraciones visuales (2), cefalea (2) y trastorno del lenguaje (1). El diagnóstico de meningioma no representó un problema para los estudios iniciales de imagen, y rara vez lo es. Sin embargo, por interés académico o curiosidad personal, hago referencia a las características por espectroscopía de estos tumores. La composición bioquímica mostrada por la ERM es similar al resto de los tumores, incluso a los astrocitomas. Las tres diferencias encontradas en comparación con los tumores gliales (se utilizó esta referencia por ser un grupo similar y más homogéneo) son: pico más elevado de Cr\* en Zona 0, Cr en Zona I y II, y reducción en la relación Co/Cr Zona II ( $p=0.014$ ,  $p=0.046$ ,  $p=0.016$ ,  $p=0.050$ ; respectivamente, prueba de rangos de Wilcoxon).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **X. DISCUSION**

En la práctica médica el diagnóstico de una enfermedad representa un reto que integra el conocimiento, la habilidad interpretativa del médico y el resultado de los análisis de laboratorio y gabinete. El nuevo equipo de resonancia magnética de 3Tesla del departamento de neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía realiza secuencias de espectroscopía multivoxel de alta calidad, que sumada a su intensa actividad asistencial permite generar información para el diagnóstico diferencial de las enfermedades neurológicas.

Es frecuente que las decisiones de tratamiento y pronóstico sean sustentadas en probabilidades, y que éstas dependan de los elementos diagnósticos presentes. Debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas y a la diversidad en las señales de imagen, diferenciar una lesión inflamatoria de una tumoral o viceversa es un reto de la práctica médica diaria. Los tumores del sistema nervioso han sido estudiados por ERM, como una forma de mejorar la caracterización de las lesiones. La espectroscopía es una alternativa presente en los nuevos equipos de resonancia magnética y permite conocer la composición bioquímica de lesiones más frecuentes del sistema nervioso central. A pesar de haber información en la literatura médica sobre este respecto, aún no hay un consenso sobre el valor diagnóstico de la ERM. Es frecuente que la lectura de una espectroscopía se haga con el análisis visual de los picos en el registro (los más comunes son: n-acetil-aspartato -NAA-, colina -Co, creatina -Cr-, mioinositol -ml-, lactato -Lac-, lípidos -Lip-), sin embargo numerosos autores han puesto énfasis en que su verdadera contribución se obtiene al determinar la relación entre estos elementos (los más utilizados son: NAA/Co, NAA/Cr y Co/Cr)<sup>(2,5,7,10)</sup>,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

siempre y cuando se haga como complemento al resultado de las secuencias convencionales de resonancia magnética.

El diagnóstico diferencial entre algunos procesos inflamatorios es probablemente el reto más difícil para los estudios de imagen. Por lo que la interpretación debe realizarse en conjunto con la información clínica y el diálogo con el grupo de médicos.

En este trabajo se hace evidente la importancia de interpretar la espectroscopia obteniendo los índices entre los diferentes metabolitos y no solamente la elevación de los picos en forma aislada. De las aportaciones más importantes están los resultados encontrados en los tumores, en especial en los gliomas de alto grado, donde el edema perilesional presentó cambios en la espectroscopia, que traduce infiltración tumoral en los estudios histopatológicos, con diferencias progresivas en el pico de Cr\* ( $p=0.034$ ; prueba de rangos de Wilcoxon) entre astrocitomas GII, III y IV, aumento del índice Co/Cr\* en astrocitomas de bajo grado en la misma localización, y la presencia de lactato en el centro o periferia (Zonas 0 y I) de la lesión de un GBM (OR 0.231, IC95% 0.086-0.623;  $p=0.036$ ; prueba exacta de Fisher), y no solamente la elevación aislada del pico de colina, demostrado esto último en estudios previos<sup>(21)</sup>.

En relación a las lesiones inflamatorias, actualmente se prueban secuencias como la difusión y el coeficiente de difusión aparente para el diagnóstico diferencial de abscesos y tumores, principalmente cuando no se tiene a la mano otro medio diagnóstico<sup>(28-29)</sup>. La espectroscopia anteriormente se despreciaba por el tiempo que tomaba realizarla, sin embargo en la actualidad con equipos de 3 T, el tiempo se reduce a 3 minutos con 42 segundos, y logra mostrar metabolitos como el lactato, lípidos y aminoácidos, que aunque no son patognomónicos de lesiones inflamatorias, al encontrarlos junto con los descritos en el presente trabajo hacen el resultado más

sugestivo de infección<sup>(27)</sup>. En nuestros resultados encontramos que tener una relación Co/Cr > 2 en la Zona I descarta una lesión inflamatoria benigna (OR 0.102, IC95% 0.011-0.920;  $p=0.026$ ), y promueve el diagnóstico de una neoplasia (OR 9.85, IC95% 1.09-89.2;  $p=0.026$ , prueba exacta de Fisher). La relación NAA/Co < 0.66 en la Zona II (el N-acetilaspártato menor que 2/3 el pico de colina) es específica para una neoplasia (OR 1.69, IC95% 1.2-2.39;  $p=0.013$ , prueba exacta de Fisher) y se mantuvo después de buscar interacciones en un modelo de regresión logística.

Las lesiones inflamatorias que registraron lactato -Lac- fueron la tuberculosis y el absceso piógeno, circunstancias propias de un proceso isquémico intrínseco a un fuerte componente inflamatorio, sin embargo es sabido que un pico aislado de lactato no es indicativo de absceso, sin embargo su presencia, más los demás hallazgos de imagen ayudan al diagnóstico, como encontrar lípidos<sup>(2)</sup> en otras frecuencias de pulso.

La verdadera utilidad de estos resultados y los reportados en la literatura internacional será demostrada solo si aplicamos estos conocimientos en la práctica médica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XI. CONCLUSIÓN**

La espectroscopía por resonancia magnética mejora el diagnóstico aportado por la RM convencional, en especial en aquellos casos en donde es difícil la diferenciación entre una lesión neoplásica o inflamatoria. También puede orientar sobre el grado de malignidad de un tumor glial.

La zona de elección para el análisis bioquímico por ERM es muy importante para la correcta interpretación de los resultados. La Zona II o periferia de la lesión es especialmente útil para distinguir entre un tumor y un proceso inflamatorio. Mientras que la Zona III o edema circundante parece relevante para distinguir el grado de infiltración tumoral, y junto con la presencia o no de lactato en la Zona I poder inferir el grado de anaplasia de un tumor glial.

La interpretación de los picos aislados de ERM es útil solo para distinguir entre el tejido normal y enfermo, pero insuficiente para diferenciar entre las lesiones intracraneales. Es necesario conocer en detalle las manifestaciones en las relaciones NAA/Co, NAA/Cr y Co/Cr de cada patología. La relación Co/Cr  $>2$  y la relación NAA/Co  $< 0.66$  sugieren fuertemente una lesión neoplásica, descartando la posibilidad de una lesión benigna.

Se requieren trabajos multicéntricos prospectivos para definir el valor diagnóstico y pronóstico de estos patrones por espectroscopía en el futuro.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## XII. CASOS ILUSTRATIVOS

### CASO 1. GLIOBLASTOMA MULTIFORME TALAMICO DERECHO



**A. T2 coronal. Voxel en el centro de la lesión. B. Espectroscopia (TE/TR:) mostrando elevación del pico de Colina y Lactato y disminución del NAA. Relación NAA/Co < 0.66 y Co/Cr > 2.**



**A. T2 coronal. Hiperintensidad peritumoral en relación a edema. Voxel en el edema. B. Pico de Colina y Lactato elevados con pico de NAA . Relación Co/Cr > 2.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CASO 2. MENINGIOMA PARIETAL PARASAGITAL IZQUIERDO



A. T1 axial (TE:TR:) múltiples voxels marcados con números. 1 contralateral a la lesión, 2 en el centro, 3 en el edema y 4 en la periferia. B. Espectros demostrados en un solo esquema, identificados con números según el voxel correspondiente. El 1 es normal, el 2 existe disminución del pico de NAA con una relación NAA/Co < 0.66 y reducción de la relación Co/Cr, el 3 con disminución de todos los picos y el 4 con ausencia de NAA y picos discretos de Co y Cr.

## CASO 3. ASTROCITOMA ANAPLASICO FRONTAL DERECHO



A. T2 axial. Lesión hiperintensa bien definida, con importante edema periférico. Voxel colocado en el centro de la lesión. B. Espectroscopia que muestra elevación del pico de Colina y disminución del NAA con una relación NAA/Co < 0.66 de y Co/Cr > 2 indicando un alto grado de malignidad.

TESIS CON CALIFICACION  
ESTADISTICA  
FALLA DE ORIGEN

### **XIII. AGRADECIMIENTOS**

A mis amigos, compañeros, maestros, muy especialmente a:  
Alfonso Cerrato,  
Alexis Palacios Adames,  
Ángel Sánchez Rey,  
Eduardo Flores Armas,  
Jesús Higuera Calleja,  
José Gavito Higuera,  
Katiuzka G. Casares Cruz,  
Marcela Arciniega,  
Dr. Citlaltepēt̄l Salinas,  
Dr. Fernando Zemeño,  
Dr. Guillermo Valdivieso,  
Dr. Jesús Rodríguez Carbajal,  
Dra. Josefina Sandoval,  
Dr. Jorge Balderrama,  
Dr. Marco A. Zenteno,  
Dra. Maritza Pacheco,  
Dr. Ramón Figueroa,  
Dr. Ramón Gutiérrez Alvarado,  
Dr. Roger Carrillo Mezo,  
Dra. Rosalba Vega,  
Dr. Sergio Gómez-Llata,  
Tec Rad. Fernando Iturbe,  
Tec Rad. Lorenzo Santillán Contreras,  
Tec Rad. Miriam Coloapa,  
Tec Rad. Oscar Martínez,  
Tec Rad. Rene Manrique González,  
Elisa y Carmen.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **XIV. BIBLIOGRAFIA**

1. Huncharek M, Muscat J. Treatment of recurrent high grade astrocytoma: Results of a systemic review of 1415 patients. *Anticancer Res* 18: 1303.1312,1998.
2. Castillo M, Lester Kwock, Kim M. Proton MR Spectroscopy of the brain. *Neuroimaging Clinics of north America*. Noviembre 1998.
3. Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, et al. Metabolic imaging of patients with intracranial tumors:H- 1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* 1990;176: 791-799.
4. Grossman SA, Hochberg F, Ficher J, et al. Increased 9-aminocampothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. *Cancer Chemother Pharmacol* 42:118.126,1998.
5. Castillo M, Lester Kwock and Suresh K. Clinical Applications of Proton MR spectroscopy. *AJNR* 1996; 17:1-15.
6. Harada M, Tanouchi M, Miyoshi H, et al: Brain Abscess observed by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 12:1269-1274, 1994.
7. Kim S, Chang K, Song I et al. Brain Abscess and brain tumor: discrimination with in vivo H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997; 204:239-245.
8. Simone I, Federico F, Trojano M, Tortorella C et al. High resolution MR spectroscopy of cerebrospinal fluid in MS patients. Comparison with biochemical changes in demyelinating plaques. *J Neurol Sci* 1996; 144: 182-190.
9. Matthews P, Pioro E, Narayanan S, Stefano N, Arnold et al. Assessment of lesion pathology in multiple sclerosis using quantitative MRI morphometry and magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 1996; 119: 715-722.
10. Stefano N, Preul M, Francis G, Antel J, Arnold D et al. In vivo differentiation of astrocytic brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1998; 44(2): 273-278.
11. Hyun Kim S, Chang KH, Hee M, Sik H, Chung M, et al. Brain abscess and brain tumor: discrimination with in vivo H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997; 204:239-245.
12. Dei Brutto OH, Mosquera A. Brainstem tuberculomas mimicking glioma: The role of antituberculous drugs as a diagnostic tool. *Neurology* 1999; 52:211-212.
13. Sappey-Marinié D, Calabrese G, Hetherington HP. Et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain: applications to normal white matter,

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

- chronic infarctation, and white matter signal hiperintensities. *Magn Reson Med* 1992;26:313-317.
14. Sibbit WL, Haseler LJ, Griffey RH, Matwiyoff NA. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:923-928.
  15. Fulham Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopy imaging, clinical relevance. *Radiology* 1992; 185:675-686.
  16. Gill SS, Thomas DG, Van Bruggen N et al. Proton MR spectroscopy of intracranial tumors: in vivo and in vitro studies. *J Comput Assit Tomogr* 1990;14:497-504.
  17. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: Initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989;172:541-548.
  18. J. Paul Finn, James G. Physics of MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging. Clinics of North America*. November 1999.
  19. Donald G. Mitchell. From proton to images., T1. *MRI Principles*. Saunders. 1999. p 1-6.
  20. Martin G and John D. New Technics in Magnetic Resonance Imaging of Brain tumors. (edit:)Burton P Drayer. *Neuroimaging clinics of North America. Selected Topics in Neuroradiology*. August 2001. p.501-525.
  21. Meng Law, Soonmee Cha, Edmond A, Knopp, et al. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and Proton Spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002; 222: 715-721.
  22. Ping H, Jih T, Wei L, Shu S et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: Discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-Weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 1369-1377, September 2002.
  23. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF et al. 1H MRS in mild impairment(MCI) y Alzheimer disease (AD); Comparison 1.5 y 3T. *Proc. Intl.Soc Mag. Reson. Med*. 10 (2002).
  24. Katz-Brull R, Korolnik IJ, McLean M, et al. Staging of progressive Leukoencephalopathy lesions using Proton MR spectroscopy at 3 T. *Proc. Intl.Soc Mag. Reson. Med*. 10 (2002).
  25. Andrew J, Scott D, Robert W et al. Focal brain lesions: Effect of Single-voxel proton MR spectroscopic findings on treatment decisions. *Radiology* 1998; 209:73-78.
  26. McBride DQ, Miller BL, Nikas DL et al. Analysis of brain tumors using proton magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 1995; 44: 137-144.

27. Isabella M y Stig Holtas. In vivo proton MR spectroscopy of untreated and treated brain abscess. AJNR 1999;20:1049-1053.
28. Kim YJ, Chang KH, Son IC et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1998;171:1478-1490.
29. Krabbe k, Gideon P, Wagn P et al. MR diffusion imaging of human intracranial tumors. Neuro-radiology 1997; 39:483-489.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD DE TESIS**

**Título:**

**Espectroscopia multivoxel por resonancia magnética 3 Tesla  
en neoplasias y lesiones inflamatorias**

**Autor:**

**Dra Talía Moreno Andrade**

*Talia*

**Especialidad: Neurorradiología**

**Asesor:**

**Dr. Ramón Gutiérrez Alvarado**

*Ramón*

**Institución:**

**Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco  
Suárez**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**