



112426
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTA DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"MANUEL VELASCO SUAREZ"

DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

VALORACIÓN CUANTITATIVA DEL VOLUMEN

SANGUINEO CEREBRAL RELATIVO (RCBV) POR PERFUSIÓN

CON RESONANCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA, EN LA DIFERENCIACIÓN

ENTRE PROCESOS NEOPLÁSICOS E INFECCIOSOS.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ GAVITO HIGUERA

MEXICO D.F.

2004



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUERZ"

Dr. Julio Sofelo Morales
Director General



Dr. Alfredo Gómez Aviña
Director Médico

INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dra. Teresa Corona Vázquez
Directora de Enseñanza

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

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS DE NEURORRADIOLOGIA

TÍTULO:

"VALORACIÓN CUANTITATIVA DEL VOLUMEN SANGUINEO CEREBRAL RELATIVO (rCBV) POR PERFUSION CON RESONANCIA MAGNETICA DE 3 TESLA EN LA DIFERENCIACION ENTRE PROCESOS NEOPLASICOS E INFECCIOSOS".

AUTOR:

Dr. José Gavito Higuera.

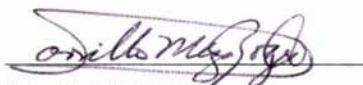


INSTITUCION:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, "Manuel Velasco Suárez".

TUTOR:

Dr. Roger Carrillo Mezo.



Departamento de Neurorradiología, INNNMVS.

COAUTOR:

Dr. Jesús Ramírez Bermudez.	Departamento de Investigación, INNNMVS.
Dr. Jesús Higuera Calleja.	Departamento de Neurorradiología, INNNMVS.
Dra. Maritza Pacheco.	Departamento de Neurorradiología, INNNMVS.
Dra. Perla Salgado Lujambio.	Departamento de Neurorradiología, INNNMVS.
Dr. Jesús Rodríguez Carbajal.	Departamento de Neurorradiología, INNNMVS.

**Primeramente a Dios, por darme la oportunidad de
vivir esta gran etapa en mi vida.**

**A mi Padre, por ser mi fuente de inspiración, por el
gran afecto y respeto que le tengo.**

A mi Madre, por todo el amor que me ha brindado.

A mis hermanos por todo su cariño y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", especialmente al Dr. Jesús Rodríguez Carbajal, por todas sus enseñanzas y consejos.

Al Dr. Roger Carrillo, Dra. Perla Salgado, Dra. Maritza Pacheco, Dr. Ramón Gutiérrez, Dr. Jesús Higuera, Dra. Josefina Sandoval y Dr. Jorge Balderrama, por compartir sus experiencias y por todo el apoyo brindado.

A mis compañeros Eduardo Flores, Alfonso Cerrato, Talía Moreno, Rafael Fermín, Guadalupe Valencia, Marcos Rosado, Iván Ávila, Juan Carlos Muñiz y Renato Vega, por brindarme su amistad y compartir esta experiencia conmigo.

A dos personas que estos últimos años me han demostrado su sincera amistad y me han brindado su apoyo incondicional, Ilma Isaza y Magdalena Ramírez.

Al equipo de Técnicos Radiólogos (especialmente a Lorenzo Santillán, Fernando Iturbe, Erika Baltasar, Roberto A. Linares y Rene Manrique) por su gran ayuda y sincera amistad.

Al todo el personal Administrativo y de Enfermería por su gran apoyo.

INDICE

1) Resumen	6
2) Introducción	8
3) Pregunta de investigación	15
4) Hipótesis	15
5) Objetivos	16
6) Justificación	17
7) Metodología	
- Diseño	18
- Población	18
- Criterios de selección de estudio	19
- Recolección de datos y seguimiento	19
- Análisis estadístico	21
8) RESULTADOS	22
9) DISCUSIÓN	27
10) CONCLUSIÓN	29
11) CASOS ILUSTRATIVOS	30
12) REFERENCIAS	35

1) RESUMEN

La diferenciación entre una absceso cerebral y un tumor quístico o necrótico por TC o RM puede ser difícil; esto debido frecuentemente a la combinación de hallazgos clínicos inespecíficos y apariencia morfológica similar de las lesiones intracraneales, como son los gliomas, metástasis y abscesos cerebrales (1).

Objetivo: Señalar la importancia de la aplicación de la secuencia de Perfusión por Resonancia Magnética (RM) en pacientes con lesiones intracraneales, en los que existe la duda diagnóstica entre un proceso neoplásico de uno infeccioso, mediante la cuantificación del Volumen Sanguíneo Cerebral relativo (rCBV) como parte de la interpretación del estudio de imagen y con la comparación de los resultados con el diagnóstico histopatológico y/o respuesta al tratamiento.

Material y Método: Estudio observacional de tipo corte transversal analítico. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron al INNN MVS, con una lesión intracraneal por Tomografía Computada (TC) en la cual existía la duda diagnóstica entre un proceso neoplásico de uno infeccioso; que fueron referidos al servicio y a quienes se les realizó estudio de Perfusión por RM en equipo GE 3 tesla. Se determinó el valor del rCBV de las zonas estudiadas, cuantificando estos valores para caracterizar y diferenciar los procesos estudiados, correlacionándolos posteriormente con los resultados histopatológicos y/o respuesta a tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes, 37 hombres y 24 mujeres con edad promedio de 41 ± 15 (18-79), para estudios de perfusión en 42 procesos neoplásicos (68.9%) y 19 infecciosos (31.1%) del sistema nervioso cerebral. Mediante la realización de curvas ROC se encontró una sensibilidad y

especificidad del 100% con un punto de corte de 1.18 unidades rCBV; en donde cifras iguales o mayores de 1.18 unidades se refiere a proceso neoplásico y menor a este de proceso infeccioso.

Realizamos un análisis del grado de malignidad en los procesos gliales y encontramos que igualmente la periferia muestra una zona de mayor sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 3.42 unidades rCBV. En esta encontramos una media de 5.49 ± 1.48 en los gliomas de alto grado y una media de 1.75 ± 0.77 en los gliomas de bajo grado, con una $p =$ menor de 0.001 con la prueba de t de student.

Conclusión: La cuantificación del volumen sanguíneo cerebral (rCBV) mejora el diagnóstico aportado por la RM convencional, en la diferenciación entre un proceso neoplásico e infeccioso; también puede ayudar a orientar sobre el grado de malignidad de un tumor glial.

Se demostró que la zona de elección para el análisis del rCBV es la periferia, por su excelente sensibilidad y especificidad.

2) INTRODUCCION

- Absceso Cerebral

Se define con un proceso supurativo focal dentro del parénquima cerebral(2). La incidencia del absceso cerebral es altamente variable; se atribuyen en un 1 a 2% de todas las lesiones ocupantes de espacio en los países desarrollados y arriba de un 8% en países en vías de desarrollo (3). La flora bacteriana implicada puede ser anaerobia y aerobia (4). Los abscesos usualmente se desarrollan por extensión de una sinusitis, mastoiditis o meningitis; o como un resultado de una extensión hematógica de una infección de un origen extracraneal. La manifestación clínica de los abscesos usualmente es fiebre y signos de aumento de la presión intracraneana, sin embargo en algunos pacientes, los signos característicos de infección pueden estar ausentes.

La TC y RM son las modalidades no invasivas usadas en el diagnostico de absceso cerebral, sin embargo estas tienen sus limitaciones porque las características por imagen de los abscesos no es específica y puede simular como lesión quística con reforzamiento anular de etiología variada (5).

En algunas ocasiones el diagnostico puede sugerirse por el análisis detallado de su cápsula (6).

- Neoplasias Cerebrales:

Un tumor cerebral es una masa formada por el crecimiento de células anormales o proliferación incontrolada de células en el cerebro. Pueden clasificarse como primarios (que se originan en el cerebro) o secundarios (por diseminación).

La neoplasia primaria más común del sistema nervioso central del adulto la constituyen las de origen glial, y dentro de estas los tumores astrocíticos son la

variedad más frecuente, correspondiendo a más de tres cuartas partes de todas las neoplasias gliales (7).

Para la estadificación de las neoplasias se utilizó la clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (19), la cual se muestra a continuación:

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud "OMS" de los tumores que afectan el sistema nervioso central (1993)

1. Tumores Astrocíticos (tumores gliales, categorías I-IV)
 1. Astrocitoma (OMS grado II)
 1. variantes: protoplásmico, gemistocítico, fibrilar y mixto.
 2. Astrocitoma Anaplásico (maligno) (OMS grado III)
 1. hemisférico
 2. diencefálico
 3. óptico
 4. tallo cerebral
 5. cerebelar
 3. Glioblastoma multiforme (OMS grado IV)
 1. variantes: glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma
 4. Astrocitoma Pilocítico [no-invasivo, OMS grado I]
 1. hemisférico
 2. diencefálico
 3. óptico
 4. tallo cerebral
 5. cerebelar
 5. Astrocitoma subependimario de células gigantes [no-invasivo, OMS grade I]
 6. Xantastrocitoma pleomórfico [no-invasivo, OMS grade I]
2. Tumores Oligodendrogliales
 1. Oligodendroglioma (OMS grado II)
 2. Oligodendroglioma Anaplásico (maligno) (OMS grado III)
3. Tumores de células ependimarias
 1. Ependimoma (OMS grado II)
 1. variantes: celular, papilar, epitelial, células claras y mixto
 2. Ependimoma Anaplásico (OMS grado III)
 3. Ependimoma Mixopapilar
 4. Subependimoma (OMS grado I)
4. Gliomas Mixtos
 1. Oligoastrocitoma Mixto (OMS grade II)
 2. Oligoastrocitoma anaplásico (maligno) (OMS grado III)
 3. Otros (ej. Ependimo-astrocitomas)
5. Tumores neuroepiteliales de origen incierto
 1. Espongioblastoma polar (OMS grado IV)
 2. Astroblastoma (OMS grado IV)
 3. Gliomatosis cerebri (OMS grado IV)
6. Tumores de plexos coroideos
 1. Papiloma de plexo coroideo
 2. Carcinoma de plexo coroideo (papiloma anaplásico de plexo coroideo)
7. Tumores neuronales y neuronales-gliales mixtos.
 1. Gangliocitoma
 2. Gangliocitoma displásico del cerebelo (Lhermitte-Duclos)
 3. Ganglioglioma
 4. Ganglioglioma anaplásico (maligno)
 5. Ganglioglioma desmoplásico infantil
 6. Neurocitoma central
 7. Tumor neuroepitelial disembioplásico
 8. Neuroblastoma olfatorio (estesi-neuroblastoma)
 1. variante: neuroepitelioma olfatorio

8. Tumores pineales
 1. Pinealocitoma
 2. Pinealoblastoma
 3. Pinealocitoma/pinealoblastoma mixto

9. Tumores con elementos neuroblásticos o glioblasticos (tumores embrionarios)
 1. Meduloepitelioma
 2. Tumor neuroectodérmico primitivo
 1. meduloblastoma
 1. variantes: medulomioblastoma, melanocítico meduloblastoma, meduloblastoma desmoplásico
 2. Tumor neuroectodérmico primitivo cerebelar
 3. Neuroblastoma
 1. variante: ganglioneuroblastoma
 4. Retinoblastoma
 5. Ependimoblastoma

Clasificación OMS	Grado OMS	Grado Kernohan
Astrocitoma pilocítico	I	I
Astrocitoma	II	I, II
Astrocitoma Anaplásico (maligno)	III	II, III
Glioblastoma Multiforme	IV	III, IV

Se consideró de bajo grado a los tipos I y II,
y alto grado a los tipos III y IV de la clasificación de OMS.

- Perfusión

La perfusión es el volumen de sangre que pasa a través de una masa de tejido por unidad de tiempo. Las unidades típicas de perfusión, o de flujo sanguíneo cerebral que es esencialmente sinónimo, son ml/100g/min, y el flujo sanguíneo medio normal del cerebro adulto es de 40-60ml/100g/min (8).

- Imagen de perfusión:

Los métodos de imagen por los cuales podemos valorar la perfusion de un tejido utilizando un trazador transportado en la sangre son las técnicas de

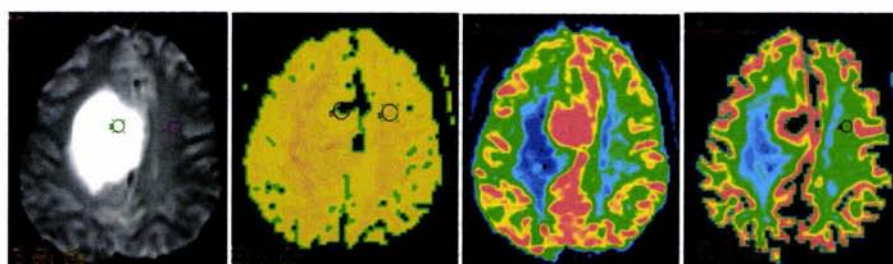
medicina nuclear utilizando cámaras de SPECT con Tc-HMPAO y de tomografía por emisión de positrones con H_2O y últimamente se han realizado estudios de perfusión por Tomografía Computada con medios yodados o Xe estable.

La imagen de perfusión por Resonancia Magnética es posible con muchos trazadores; como compuestos fluorados, agua deuterada, O y recientemente con el desarrollo de la tecnología con gas hiperpolarizado aumenta también la probabilidad de medir la perfusión utilizando Xe polarizado (9).

Aunque todas estas técnicas son interesantes y potencialmente prometedoras carecen de sensibilidad de las técnicas de RM protónicas utilizadas en los estudios clínicos.

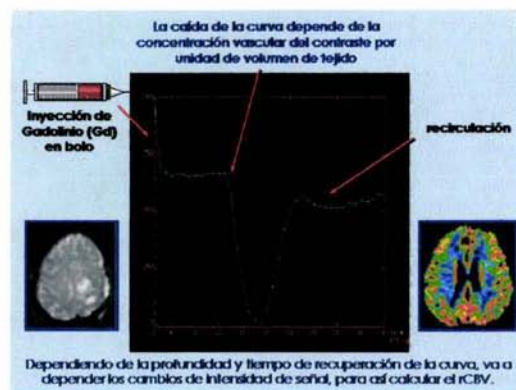
Hay dos técnicas de perfusión basadas en los protones, que han demostrado ser prácticas en el contexto clínico y útiles en el diagnóstico, son la RM con bolo de rastreo o RM con contraste de susceptibilidad dinámica (CSD), ésta implica la inyección de un bolo de medio de contraste magnético mientras se adquieren imágenes continuamente, y una alternativa menos extendida pero interesante es el marcaje del espín arterial (MEA), que no requiere medios de contraste exógenos, en la cual se mide la intensidad de la imagen causada por la perturbación de los espines causada por los pulsos de radiofrecuencia (10).

La imagen de perfusión por Resonancia Magnética se refiere a las diferentes técnicas de reciente desarrollo utilizadas para medir de forma no invasiva la perfusión cerebral a través de varias medidas hemodinámicas como lo son el Volumen sanguíneo cerebral (CVB), flujo sanguíneo cerebral (CVF) y el tiempo promedio de transito (MTT) (11).



EG-Eco Planar MTT (MTE) MSD (CVF) NEI (CVB)
Mean Time to Enhance (MTE); Maximum Slope of Decrease (MSD); Negative Enhancement Integral (NEI)

El termino CVB se refiere al volumen de sangre en una región dada de tejido cerebral, comúnmente medido en mililitros por 100gr de tejido cerebral. El CBF se refiere al volumen de sangre por unidad de tiempo, que pasa a través de una región dada de tejido cerebral, comúnmente medido en mililitros por 100gr de tejido cerebral. El MTT se refiere al tiempo promedio que le toma a la sangre en pasar a través de una región de tejido cerebral, comúnmente medido en segundos.



Los parámetros hemodinámicos dependen de algunas variables inherentes al sujeto de estudio como los son el volumen sanguíneo total y el gasto cardiaco. Esto implica que los parámetros hemodinámicos no pueden ser directamente comparados entre diferentes sujetos y pueden diferir entre los exámenes de los mismos sujetos en diferente tiempo. Es por esto que se utilizan valores relativos de estos parámetros. La determinación del rCBV se obtiene integrando los valores de la concentración del trazador que corresponden con el área por debajo de la curva. Esta forma de abordar este resultado tiene la ventaja de que elimina la sobreestimación del efecto de la recirculación del radiotrazador, pero tiene la desventaja de que requiere secuencias rápidas y alta estabilidad de señal (11).

- Consideraciones técnicas:

El gadolinio es un agente paramagnético que atraviesa el sistema cerebro vascular y produce una pérdida de la señal en la secuencia de T2*, debido a una susceptibilidad local magnética, un fenómeno también conocido como acortamiento del T2* (ver imagen 1). La teoría cinética del radiotrazador de un radiotrazador no difusible, por ejemplo un agente que se queda en el lecho vascular como el gadopentato de dimeglumina, permite obtener ciertas medidas relativas del flujo sanguíneo cerebral y del volumen. El paso del GDP a través del cerebro puede ser seguido por una serie de cambios en los tiempos de relajación de los protones de hidrógeno en el cerebro. Cuando el GDP se compartamentaliza en un espacio el efecto dominante en la imagen de resonancia magnética es la pérdida del contraste en T2 y T2* (7).

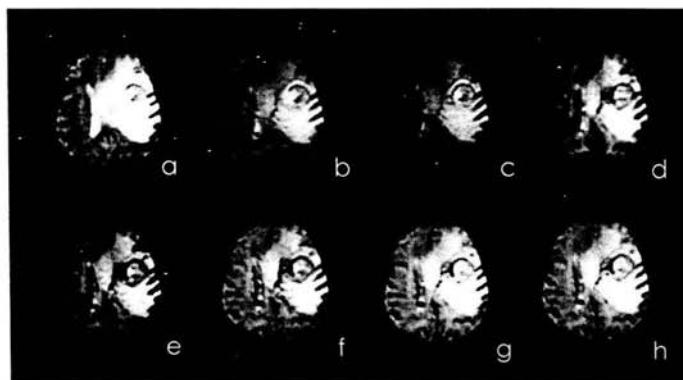


Imagen 1.- Imágenes secuenciales a-h, que muestran la pérdida de la señal en las imágenes Eco Gradiente EPI, al paso del medio de contraste, en una mujer de 55 años con un Astrocitoma Anaplásico frontal izquierdo.

- Gadobutrol

Es el medio de contraste utilizado en este estudio; es un agente de contraste paramagnético para imágenes de RM. El efecto intensificador del contraste está mediado por gadobutrol, un complejo neutro formado por gadolinio (III) y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (butrol). En las secuencias ponderadas en T2* el enorme momento magnético del gadolinio induce fluctuaciones del campo magnético local que dan lugar a la disminución de la señal procedente de los tejido sanos con estas secuencias.

El ligando macrocíclico forma un complejo estable con el ion paramagnético gadolinio; con una estabilidad in vivo e in vitro extremadamente alta. Es un compuesto muy hidrosoluble, extremadamente hidrofílico, con un coeficiente de partición entre el n-butanol y el buffer a un pH 7.6 de aproximadamente 0.006. La sustancia no muestra ninguna unión particular a proteínas ni interacción inhibidora con enzimas. Gadobutrol no activa el sistema del complemento y, por tanto, probablemente tiene una capacidad muy baja de inducir reacciones anafilactoides.

Las propiedades físicas del Gadobutrol a temperatura corporal son:

Osmolaridad de 1117 mOsm/l

Osmolalidad de 1603 mosm/kg

Viscosidad 4.96 mPa.s

Propiedades Farmacocinéticas: Se comporta como cualquier otro compuesto altamente hidrofílico y biológicamente inerte que se elimine por vía renal. Después de la administración intravenosa, se distribuye rápidamente en el espacio extracelular y se elimina en forma inalterada por los riñones a través de filtración glomerular. La eliminación extrarrenal es despreciable. En ratas se ha demostrado que el gadobutrol no atraviesa la barrera hemato-encefálica intacta y que la transferencia placentaria fue insignificante (0.01%).

3) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la cuantificación del valor del rCBV entre las neoplasias intracraneales y los procesos infecciosos?

4) HIPOTESIS

H1 (de trabajo o alterna):

- La elevación del valor de rCBV es significativamente mayor en los procesos neoplásicos por tener mayor vascularidad y angiogénesis; lo que permite diferenciarlos de procesos infecciosos.

H0 (Nula):

- El valor de rCBV no permite diferenciar un proceso neoplásico de uno infeccioso, debido a que no existe diferencia estadísticamente significativa de los valores obtenidos.

5) OBJETIVOS

GENERAL:

1. Determinar la importancia que existe en la cuantificación del rCBV entre los procesos neoplásicos e infecciosos mediante el uso de perfusión por RM, confirmando los hallazgos por respuesta a tratamiento o estudio histopatológico.

ESPECIFICOS:

1. Demostrar la importancia del sitio de colocación del ROI (centro, periferia o edema) para la cuantificación del rCBV en las lesiones estudiadas, para su caracterización etiológica.
2. Determinar si existe diferencia del valor del rCBV en los diferentes grados de los tumores gliales.

6) JUSTIFICACIÓN

La patología tumoral intracraneal e infecciosa son uno de los padecimientos con mayor morbi-mortalidad en nuestra Institución, por lo que un diagnóstico preciso es importante para definir la pauta de tratamiento a seguir.

La TC y la RM, son las modalidades de diagnóstico por imagen que se utilizan con más frecuencia en la evaluación de pacientes con lesiones intracraneales.

Los hallazgos por imagen pueden no ser específicos al momento de diferenciar lesiones tumorales de procesos infecciosos, lo cual representa un gran reto para el neurorradiólogo. Aun con el uso del medio de contraste, esta diferenciación puede ser difícil debido a que cualquier proceso que ocasione ruptura de la barrera hematoencefálica va a presentar reforzamiento.

Con la reciente adquisición del equipo de RM 3T en el INN y N MVS se ha dado la oportunidad de poder utilizar nuevas técnicas de imagen, como es la secuencia de Perfusión, la cual pudiera contribuir con el diagnóstico y evaluación de las lesiones intracraneales, siendo un método seguro y no invasivo. Es poca la experiencia que se tiene con el uso de esta secuencia en México; este estudio puede aportar ideas, recomendaciones o hipótesis a futuros estudios como realización de perfusión en pacientes operados para valoración de recidiva tumoral y/o eficacia de tratamiento.

El método de perfusión potencialmente nos ofrece un mecanismo diferente para poder diferenciar las variaciones en la vascularidad de estas lesiones, ya que permite estimar cuantitativamente el volumen sanguíneo cerebral que refleja la microvascularidad y angiogénesis subyacente. Puede ayudar en la decisión de un manejo apropiado, evitar una intervención quirúrgica no necesaria y permitir un tratamiento conservador cuando sea necesario.

7) METODOLOGÍA

a) Diseño

El presente estudio es observacional, comparativo de grupos paralelos y de tipo corte transversal analítico.

b) Población

Se incluyeron a los pacientes que acudieron al INNN MVS, con una lesión intracraneal por TC en la cual existe la duda diagnóstica entre un proceso neoplásico vs. Infeccioso; de cualquier edad y género; que fueron referidos al servicio de RM donde se les realizó estudio de perfusión, en el periodo comprendido entre Noviembre del 2003 hasta agosto 2004.

c) Criterios de selección del estudio

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes adultos, ambos géneros.
- Pacientes con lesión intracraneal detectada por TC en la cual existe la duda diagnóstica entre un proceso neoplásico vs. infeccioso.
- Pacientes que aceptaron la realización del estudio y firmaron la hoja de consentimiento informado del Instituto.
- Autorización firmada por el paciente o responsable legal.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con claustrofobia que no acepten sedación.
- Pacientes con dispositivos ferromagnéticos incluyendo marcapasos, prótesis metálicas y otros que impidan la realización de un estudio de RM.
- Paciente cuya condición clínica no permitió la realización del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Pacientes a los cuales no se les realice biopsia o exéresis de la lesión para estudio histopatológico y/o que no respondieron al tratamiento médico.

d) RECOLECCION DE DATOS Y SEGUIMIENTO

Se realizó estudio de RM de encéfalo con equipo GE 3 tesla Genesis, a todos los pacientes enviados de los servicios de urgencias y consulta externa del INN y N MVS, a quienes se les detectó una lesión intracraneal por TC y se quería diferenciar un proceso neoplásico de uno Infeccioso.

Previo al estudio se le dio a conocer y firmar la hoja de consentimiento informado en donde se explicó las características generales de este trabajo de investigación.

La RM incluyó secuencias convencionales y de Perfusión dinámica, en 12 cortes axiales en la secuencia Eco Gradiente con técnica Eco Planar, en un tiempo aproximado de 57 segundos, adquiriéndose un total de 480 imágenes, con un TR= 1399, un TE= 33; administrando medio de contraste exógeno "Gadobutrol" a una dosis de 0.3 ml/kg de peso corporal de la

solución 1.0 mmol/l, que será administrado mediante un inyector (Spectris Solaris "Medrad") a una velocidad de 3 ml/seg.

Los pacientes se colocaron en posición supina y se les colocó antena de cráneo, el tiempo estimado del estudio fue de aproximadamente 30 a 40 minutos.

La determinación de rCBV se realizó integrando los valores de la concentración del radiotrazador en el tiempo que correspondió al área debajo de la curva.

Para la determinación del rCBV se colocaron ROI's, en 4 zonas específicas, asignadas como: Zona I, en el centro de la lesión; Zona II, en la periferia de la lesión; Zona III, en el edema perilesional; Zona IV en el tejido sano del hemisferio contralateral al mismo nivel (sustancia gris o blanca) de la lesión, como control. Esto nos permitió realizar comparaciones intra e intersujetos. Estos datos fueron procesados en la estación de trabajo con el software Functool versión 2000. La información obtenida en unidades de Resonancia Magnética se vació en una hoja de datos de informática (SPSS 10 para Windows).

Las imágenes de Resonancia Magnética fueron interpretadas por dos neurorradiólogos, dando un diagnóstico probable para valorar la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos antes del estudio de perfusión.

Dependiendo del manejo empleado con cada paciente se obtuvieron los resultados histopatológicos de las biopsias o de las resecciones tumorales, o respuesta al ensayo terapéutico.

e) ANALISIS ESTADÍSTICO

1.- Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas.

2.- Se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov- Smirnov).

3.- Se realizó una comparación entre ambos grupos, infeccioso y neoplásico. Para comparar la edad y el valor de rCBV, se emplearon pruebas de t de student; para comparar el género, se realizó una prueba X^2 de Pearson, y para la variable del valor de rCBV en el centro y edema de la lesión, se usaron pruebas de Mann-Whitney.

4.- Se realizaron curvas ROC para valorar el punto de corte en el que en relación a los valores de rCBV tenemos mayor sensibilidad y especificidad para discriminar entre lesiones neoplásicas o infecciosas, dicotomizando la variable por encima y por debajo de estos valores.

10) RESULTADOS

Se incluyeron 61 pacientes, 37 hombres y 24 mujeres con edad promedio de 41 ± 15 (18-79) (tabla 1), para estudios de perfusión en 42 procesos neoplásicos (68.9%) y 19 infecciosos (31.1%) del sistema nervioso cerebral (tabla 2).

Tabla 1. Estadística Descriptiva

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación E.
EDAD	61	18.00	79.00	41.6393	15.9029

Tabla 2. Clasificación

	Frecuencia	Porcentaje
Infeccioso	19	31.1
Neoplasia	42	68.9
Total	61	100.0

De los 61 casos, 49 (80.3%) pacientes fueron sometidos a cirugía para resección de la lesión y confirmación histológica y 12 (19.7%) casos se definieron por su respuesta a el tratamiento médico. Todas las lesiones incluidas fueron intra-axiales. (tabla 3).

La comparación entre grupos (infeccioso y neoplásico) para edad, género, y valores de rCBV de periferia, edema y centro, está resumida en la tabla 4. Cómo puede observarse, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad y género, lo cual significa que ambos grupos son comparables en tales medidas. Por otra parte, encontramos diferencias significativas con respecto a los valores de rCBV en el centro, el edema y la periferia de la lesión. La gráfica 1 muestra la diferencia notable entre grupos con respecto a los valores de rCBV en la periferia de la lesión.

Tabla 3. Diagnóstico definitivo de las patologías intra-axiales incluidas en el estudio de perfusión por RM.

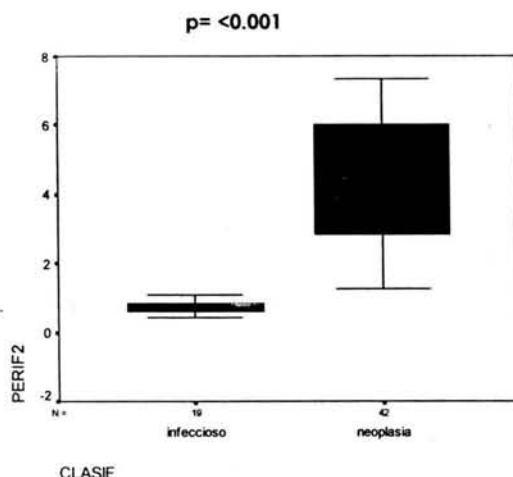
NEOPLASICOS	PRIMARIOS	(astrocíticos)	Astrocitoma difuso (Grado II)	5
			Astrocitoma Anaplásico (Grado III)	13
			Glioblastoma Multiforme (Grado IV)	11
		(gliomas mixtos)	Oligoastrocitoma (Grado II)	2
			Oligoastrocitoma Anaplásico (Grado III)	3
		Tumores Embrionarios	Meduloblastoma	1
		Otros	Hemangioblastoma	1
			Linfoma	2
	SECUNDARIOS		Metástasis	4
INFECCIOSO			Tuberculoma	4
			Toxoplasmosis	6
			Absceso Piógeno	9
			TOTAL	61

Tabla 4. Comparación entre grupos (infeccioso y neoplásico).

Variable	Infeccioso	Neoplásico	P
Edad	36.7 ± 13.79	43.8 ± 16.4	P= 0.110 (*)
Genero	5 (26%) femenino	19 (45%) femenino	P=0.161 (**)
Periferia	Media= 0.743 DS= 0.17	Media= 4.4 DS= 1.8	P= < 0.001 (*)
Centro	Mediana= 0.27 Rango (0 - 1)	Mediana= 1.07 R (1 - 8.59)	P= 0.001 (***)
Edema	Mediana= 0.49 R (0.18 – 0.95)	Mediana= 0.86 R (0.21 – 3.39)	P= 0.001 (***)

(*) t de Student; (**) Prueba X2 de Pearson; (***) U. Mann-Whitney.

Gráfica 1. Comparación entre grupos (infeccioso y neoplásico).



- VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PERFUSIÓN:

Mediante la realización de curvas ROC, encontramos que los valores de rCBV en la periferia de la lesión son los más útiles para discriminar entre lesiones neoplásicas e infecciosas, con respecto a los valores de rCBV en el centro y el edema.

Se encontró una sensibilidad y especificidad del 100% con un punto de corte de 1.18 unidades rCBV; en donde una cifra igual o mayor a 1.18 unidades se señala un proceso neoplásico y menor a este de proceso infeccioso.

Ahora bien, con el propósito de comparar la técnica de perfusión con respecto al diagnóstico radiológico con las imágenes convencionales por RM mediante análisis visual; se realizó la interpretación de los estudios mediante análisis visual por dos Neurorradiólogos del servicio, se muestran los resultados de sensibilidad y especificidad en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados del análisis visual de las IRM convencionales por dos Neurorradiólogos.

Neurorradiólogo 1:	Sensibilidad: 88%
	Especificidad: 73%
Neurorradiólogo 2:	Sensibilidad: 92%
	Especificidad: 52%

- COMPARACIÓN ENTRE GLIOMAS DE ALTO Y BAJO GRADO:

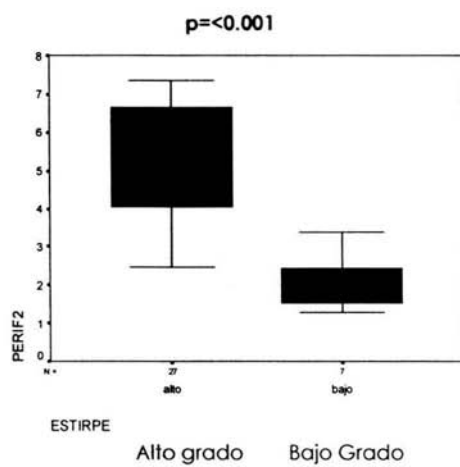
La comparación entre gliomas (alto y bajo grado) para los valores de rCBV de periferia, edema y centro, está resumida en la tabla 6. Encontrando diferencias significativas con respecto a los valores de rCBV en la periferia de la lesión.

La gráfica 2 muestra la diferencia notable entre los gliomas de alto y bajo grado con respecto a los valores de rCBV en la periferia de la lesión.

Tabla 6. Comparación entre gliomas (alto y bajo grado). Valores de rCBV.

Variable	Sujetos con gliomas de alto grado (n=27)	Gliomas de Bajo grado (n=7)	p
Edema	M= 0.84 DS= 0.76	M= 0.89 DS= 0.41	p=0.482
Centro	M= 1.10 DS= 2.37	M= 1.53 DS= 0.44	p=0.815
Periferia	M= 5.49 DS= 1.48	M= 1.75 DS= 0.77	p=<0.001

**Grafica 2. Comparación entre gliomas (alto y bajo grado)
en la zona de la periferia.**



11) DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró que mediante la determinación del valor del rCBV se puede diferenciar los procesos infecciosos y neoplásicos, siendo esto estadísticamente significativo, menor de 0.001 para la zona de la periferia, con media de 0.743 (± 0.17) en los procesos infecciosos y una media de 4.4 (± 1.8) en los procesos neoplásicos, mediante el análisis con t de Student. A diferencia de que en la zona central encontramos una mediana de 0.27 (rango 0-1) para los procesos infecciosos y una mediana de 1.07 (rango 0-8.59) para procesos neoplásicos, con una significancia de 0.001 usando el método de Mann-Whitney. Para la zona de edema encontramos una mediana de 0.49 (rango 0.18-0.95) para los procesos infecciosos y una mediana de 0.86 (rango 0.21-3.39) para procesos neoplásicos y una significancia de 0.001 con Mann-Whitney. De acuerdo a lo anterior se demuestra que la zona de la periferia de las lesiones es el mejor sitio para la colocación de nuestro ROI, ya que aportó datos más concluyentes para la identificación del valor de rCBV, siendo que la zona central debido a la necrosis o cambios por degeneración quística, la microvascularidad estaba reducida; y en la zona de edema debido a la presencia de alto contenido hídrico, también reducía proporcionalmente la microvascularidad.

Consideramos que los valores altos del rCBV en procesos neoplásicos está dado a la angiogénesis ya descrita por los estudios histopatológicos y que se toman como un factor de malignidad, a diferencia que un proceso infeccioso o un tumor de bajo grado de malignidad no se lleva a cabo importante formación de microcirculación.

Realizamos un análisis del grado de malignidad en los procesos gliales y encontramos que igualmente la periferia muestra una zona de mayor sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 3.42 unidades rCBV. En esta encontramos una media de 5.49 ± 1.48 en los gliomas de alto grado y una media

de 1.75 ± 0.77 en los gliomas de bajo grado, con una $p = < 0.001$ con la prueba t de Student. Estos resultados fueron similares a los encontrados por Ji Hoon Shin et al. (13) donde evaluó a 17 pacientes (11 gliomas de alto grado con una media de 4.91, y 6 gliomas de bajo grado con una media de 2.0 unidades rCBV).

Mediante la revisión de las imágenes convencionales de RM llevado a cabo por dos médicos Neurorradiólogos del servicio, se alcanzó una sensibilidad de 90% y especificidad de 62% promedios (tabla 5); estos incrementaron al 100% su sensibilidad y especificidad con la ayuda de los valores de rCBV en perfusión por RM. Estos resultados de sensibilidad y especificidad bajos en la IRM convencional fueron dados por la dificultad en la diferenciación en las lesiones que presentaron reforzamiento de tipo anular.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

12) CONCLUSION

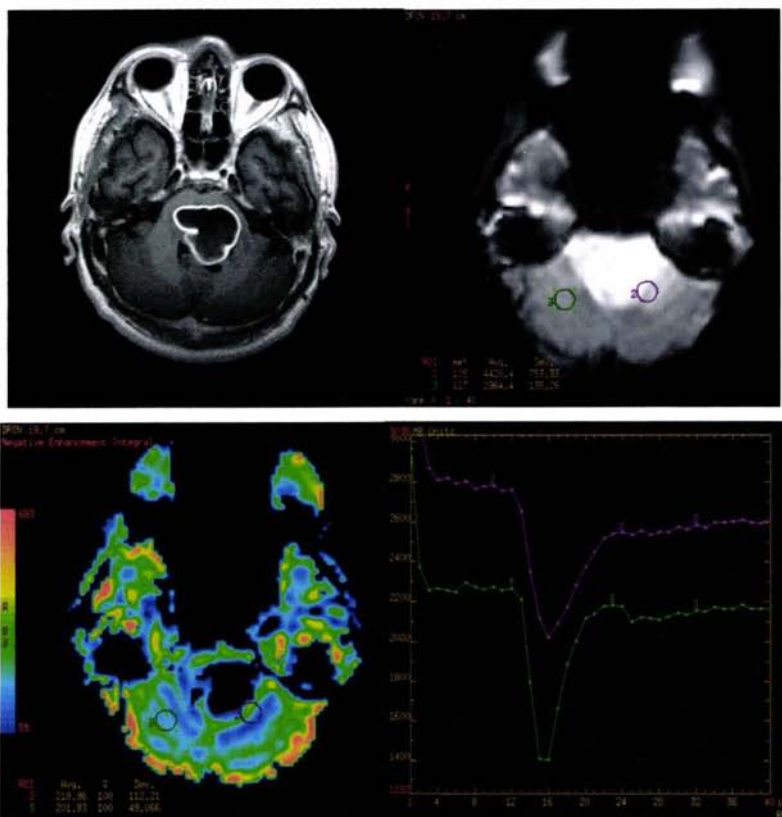
La cuantificación del volumen sanguíneo cerebral (rCBV) permite diferenciar un proceso neoplásico de uno infeccioso y mejora el diagnóstico aportado por la RM convencional.

Se demostró que la zona de elección para el análisis del valor de rCBV en perfusión por RM es la periferia, por su excelente sensibilidad y especificidad.

También puede ayudar a orientar sobre el grado de malignidad de un tumor glial, aunque se recomienda la realización de un estudio a futuro.

13) CASOS ILUSTRATIVOS

CASO 1: TUBERCULOMA PONTINO

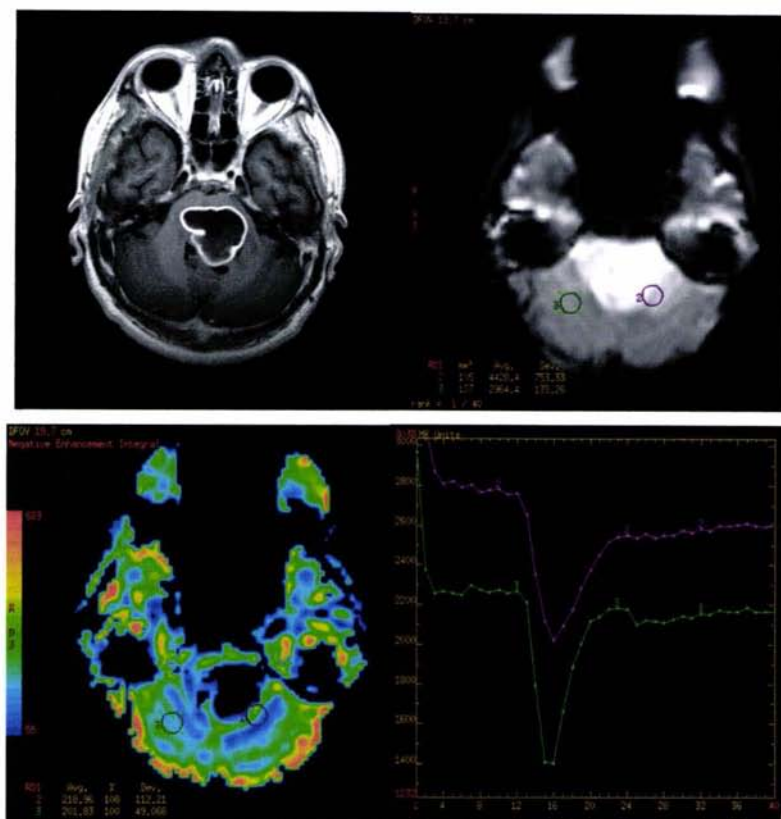


Masculino de 21 años, con lesión pontina, de aspecto quístico, con pared delgada, su interior es isointenso al líquido cefalorraquídeo; presenta un reforzamiento intenso de su pared posterior a la administración del contraste endovenoso.

En la imagen de perfusión se identifica disminución de la caída de la curva en el ROI colocado en la pared de la lesión (lila, 2), en comparación con ROI colocado en el parénquima cerebeloso derecho (verde, 3). La zona de la periferia presentó un valor de rCBV de 0.92 u.

13) CASOS ILUSTRATIVOS

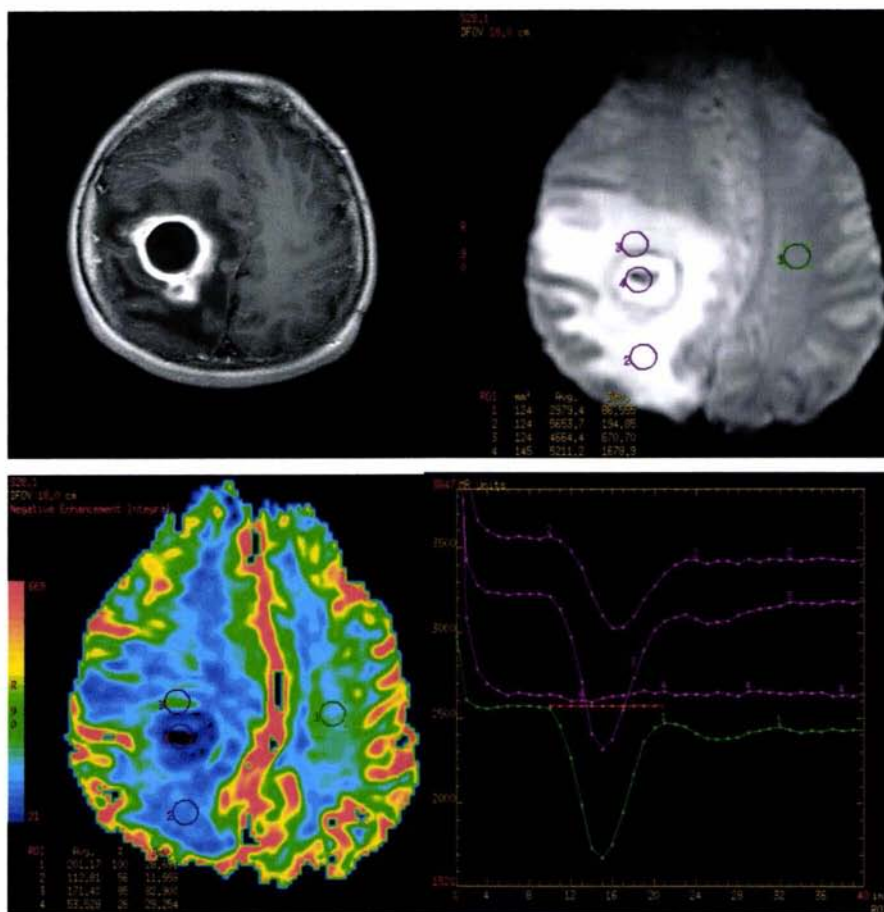
CASO 1: TUBERCULOMA PONTINO



Masculino de 21 años, con lesión pontina, de aspecto quístico, con pared delgada, su interior es isointenso al líquido cefalorraquídeo; presenta un reforzamiento intenso de su pared posterior a la administración del contraste endovenoso.

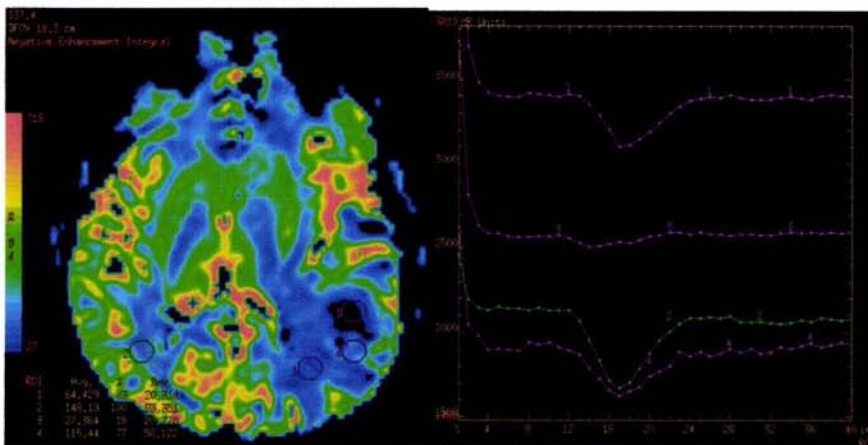
En la imagen de perfusión se identifica disminución de la caída de la curva en el ROI colocado en la pared de la lesión (lila, 2), en comparación con ROI colocado en el parénquima cerebeloso derecho (verde, 3). La zona de la periferia presentó un valor de rCBV de 0.92 u.

CASO 2: ABSCESO PIÓGENO



Femenino de 18 años, con lesión anular en el lóbulo frontal derecho, con pared gruesa, con reforzamiento en anillo y edema perilesional. En las imágenes de perfusión existe disminución de la caída de la curva en la periferia y edema de la lesión (2 y 3 lila), así como ausencia de curva en su interior (4 lila), en comparación con la sustancia blanca frontal del lado izquierdo "control" (1 verde). Los valores de rCBV en la periferia son de 8.85 u.

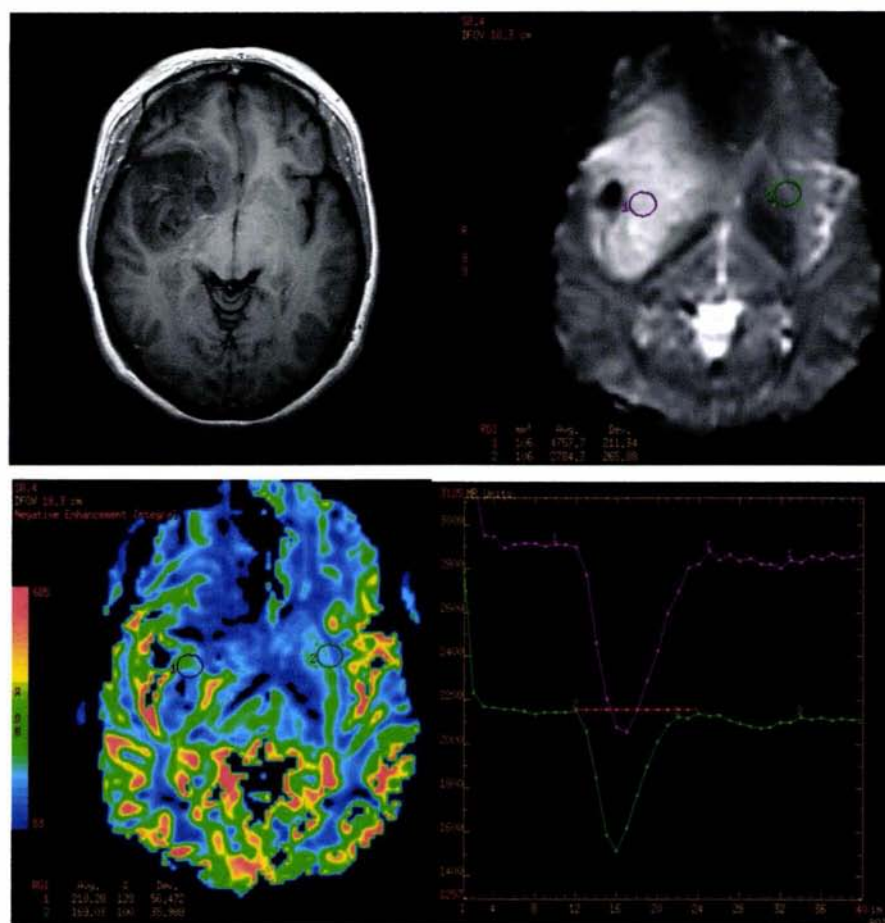
CASO 3: TOXOPLASMOSIS



Masculino de 24 años, con lesión intra-axial en el lóbulo temporal izquierdo, de morfología redondeada, edema perilesional y reforzamiento anular.

En la perfusión existe disminución de la caída de la curva en la periferia, edema e interior de la lesión (lila 1,3 y 4), en comparación con la sustancia blanca del lóbulo temporal derecho "control" (verde 2). Presenta un valor de rCBV de 0.77 u, en la periferia de la lesión.

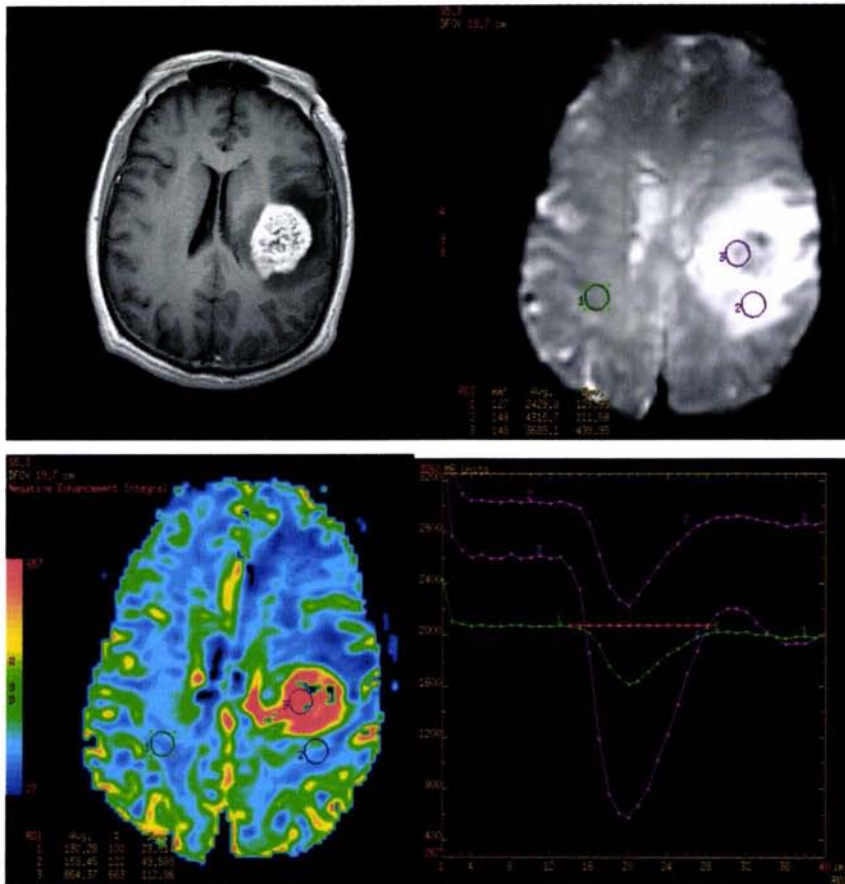
CASO 4: ASTROCITOMA DE BAJO GRADO



Femenino de 35 años lesión intra-axial insular derecha, hipointensa al parénquima cerebral, presenta mínimo reforzamiento posterior a la administración del contraste endovenoso.

En las imágenes de perfusión se observa aumento de la caída de la curva (1 lila) en comparación con la insula del lado izquierdo (2 verde), presentando un valor de rCBV en el centro y periferia de la lesión de 1.3 u.

CASO 5: GLIOBLASTOMA MULTIFORME



Masculino de 25 años, con lesión intra-axial, entre la 2da y 3ra circunvolución frontal izquierda, con reforzamiento intenso y ligero edema perilesional.

En la perfusión existe aumento de la caída de la curva en el interior y periferia de la lesión (línea 3), en comparación con la sustancia blanca del lóbulo parietal derecho "control" (verde 1), encontrándose un valor de rCBV de 6.63 u y de 1.22 u (línea 2).

13) Referencias

- (1) Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, Rosenblum ML. **Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach.** *Neurosurgery* 1995;36:76-85.
- (2) Habib AA, Mozaffar T. **Brain abscess.** *Arch Neurol* 2001; 58:1302-1304.
- (3) Osenbach RK, Loftus CM. **Diagnosis and management of brain abscess.** *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3:403-420.
- (4) Chaudhry R, Dhawan B, Laxmi BVJ, Mehta VS. **The microbial spectrum of brain abscess with special reference to anaerobic bacteria.** *Br J Neurosurg* 1998; 12:127-130.
- (5) Shukla-Dave A, Gupta RK, Roy R, et al. **Prospective evaluation of in vivo proton MR spectroscopy in differentiation of similar appearing intracranial cystic lesions.** *Magn Reson Imaging* 2001; 19:103-110.
- (6) Haimes AB, Zimmerman RD, Morgello S, et al. **MR Imaging of brain abscesses.** *Am J Neuroradiol* 1989; 10:279-291.
- (7) Edmond A, Knoop, MD, et al; **Glial Neoplasms: Dynamic Contrast-enhanced T2*-weighted MR Imaging;** *Radiology*, June 1999, Vol 211:791-798.
- (8) Lammertsma AA, Cunningham VJ, Deiber MP, et al. **Combination of dynamic and integral methods for generating reproducible functional CBF images.** *J Cerebr Blood Flow Metab* 1990; 10:675-686.
- (9) Peled S, Jolesz FA, Tseng CH, et al. **Determinants of tissue delivery for X-129 magnetic resonance in humans.** *Magn Reson Med* 1996; 36:340-344.
- (10) Scott W. Atlas, MD. **Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine**, 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, Page 565-689.
- (11) Jeffrey R. Petrella and James M. Provenzale. **MR Perfusion imaging of the brain: Techniques and applications.** *AJR*:175, July 2000.
- (12) David D. Adley Jr, **Resonancia Magnética**, Editorial Mosby 2000, volumen I y III.
- (13) Ji Hoon Shin, Ho Kyu Lee, Byung Duk Kwun, et al. **Using Relative Cerebral Blood Flow and Volume to Evaluate the Histopathologic Grade of Cerebral Gliomas: Preliminary Results;** *AJR*:179, September 2002. pag 783-789.
- (14) Wen-Chau Wu, Cheng-Yu Chen, Hsiao-Wen Chung, et al. **Discrepant MR Spectroscopic and Perfusion Imaging Results in a Case of Malignant Transformation of Cerebral Glioma.** *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1775-1778, November/December 2002.
- (15) Jimmie C. Wong, James M. Provenzale, Jeffrey R. Petrella. **Perfusion MR Imaging of Brain Neoplasms.** *AJR*:174, April 2000, pag 1147-1157.
- (16) Stephan G. Wetzel, Dr Soonmee Cha, MD Glyn Johnson, et al. **Relative Cerebral Blood Volume Measurements in Intracranial Mass Lesions: Interobserver and Intraobserver Reproducibility Study.** *Radiology*, September 2002, vol 224, No.3; pag. 797-803.
- (17) Soonmee Cha. **Perfusion MR Imaging: Basic Principles and Clinical Applications;** *Magn Reson Imaging Clin N Am*, Vol. 11 (2003), pag 403-413.
- (18) Anne G. Osborn; **Neuroradiología Diagnóstica;** Editorial Harcourt Brace, Reimpresión Noviembre 1998.
- (19) Paul Kleihues, Webster K. Cavenee; **World Health Organization Classification of tumours, Pathology and Genetics of tumours of the nervous system.** Lyon, France 1999.
- (20) Beth Dawson, Robert G. Trapo. **Bioestadística Médica**, Editorial Manual Moderno, 3ra Edición.
- (21) Adel K. Afifi, MD; Ronald A. Bergman Ph. D. **Neuroanatomía Funcional**, Editores S.A. de C. V.