

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA PEDIATRICA

TITULO

**DETERMINACION DE NECROSIS VS REMANENTE TUMORAL EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL A TRAVES
DE IMÁGENES DE PERFUSION, ESPECTROSCOPIA Y DIFUSION POR
RESONANCIA MAGNETICA.**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUROCIRUGÍA PEDIATRICA**

ALUMNO:

Dr. Guillermo De Alba Buenrostro.
Residente de Neurocirugía Pediátrica.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

TUTORES:

Dra. Irma Martínez Muñiz
Médico Adscrito al Departamento de Radiología.
Servicio de Resonancia Magnética
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

Dr. Enrique López Aguilar.
Médico Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

Dr. Guillermo Quintana Roldan.
Médico Adscrito al Departamento de Neurocirugía Pediátrica.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

ASESOR METODOLÓGICO.

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever.
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.



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.

**ACTA DE EXAMEN DE TESIS PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGIA PEDIÁTRICA.**

Tesis.

**DETERMINACION DE NECROSIS VS REMANENTE TUMORAL EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL A TRAVES
DE IMÁGENES DE PERFUSION, ESPECTROSCOPIA Y DIFUSION POR
RESONANCIA MAGNETICA.**

PRESIDENTE.

Dr. Guillermo Quintana Roldan.
Médico Adscrito al Departamento de Neurocirugía Pediátrica.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

SECRETARIO.

Dr. Héctor Jaime González Cabello.
Jefe De Educación En Salud.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

SINODAL.

Dra. Alma Griselda Ramírez Reyes.
Médico Adscrito al Departamento de Neurocirugía Pediátrica.
HP UMAE CMN SXXI-IMSS.

INDICE

SECCION	PAG
RESUMEN	4-5
INTRODUCCION	
ANTECEDENTES-----	6 -13
JUSTIFICACION-----	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	15
HIPOTESIS-----	16
OBJETIVOS-----	17
MATERIAL Y METODOS	
DISEÑO DEL ESTUDIO-----	18
LUGAR DEL ESTUDIO-----	18
CRITERIO DE SELECCIÓN DE MUESTRA-----	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA-----	19
DEFINICION DE VARIABLES-----	19- 20
DESCRIPCION DEL ESTUDIO-----	21 - 23
ANALISIS ESTADISTICO-----	24
ESPECTOS ETICOS-----	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
RESULTADOS	26-30
DISCUSION	31-33
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	36 - 38
ANEXOS	39 - 40

RESUMEN.

“DETERMINACION DE NECROSIS VS REMANENTE TUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL A TRAVES DE IMÁGENES DE PERFUSION, ESPECTROSCOPIA Y DIFUSION POR RESONANCIA MAGNETICA”.

Antecedentes. La RM convencional ha sido usada ampliamente en el diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos con tumores cerebrales. Se han reportado falsas positivas de remanente o recurrencia tumoral con Resonancia Magnética (RM) convencional con Gadolinio (Gd), ya que esta muestra reforzamiento de la lesión ya sea por actividad tumoral o cuando existe necrosis tumoral debido a que existe ruptura de la barrera hematoencefalica y que se ha utilizado generalmente este hallazgo de reforzamiento del tumor con Gd como sinónimo de recurrencia y actividad tumoral. La elevación de la Cho en la espectroscopia y la elevación del VSCr en forma cuantitativa en el borde externo del lecho tumoral son indicativas de tumor residual. La RM es muy útil al utilizar las técnicas de espectroscopia, perfusión y difusión con el propósito de seguimiento de estos tumores y poder diferenciar remanente o necrosis tumoral en los pacientes pediátricos.

Pregunta de investigación. ¿Cuál es la capacidad diagnóstica de la perfusión, espectroscopia y difusión medida por RM para diferenciar entre remanente tumoral y necrosis posterior a recibir tratamiento quirúrgico o quimioterapia o radioterapia en pacientes pediátricos con tumores del SNC?

Objetivos. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos de la perfusión (medición de VSCr), espectroscopia (Cho, Cho/Cr y Cho/NAA) y difusión (cuantificación de ADC) por RM de acuerdo al mejor valor de corte para diferenciar entre remanente tumoral y necrosis posterior a recibir tratamiento quirúrgico o quimioterapia o radioterapia en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

Material y métodos. El diseño de la investigación: evaluación de una prueba diagnóstica (observacional, longitudinal, comparativo y ambilectivo). Se les realizarán estudios de RM a pacientes pediátricos con tumores del SNC con diagnóstico histopatológico de astrocitoma, meduloblastoma y ependimoma al inicio y posterior a la 5ta semana después de haber terminado su tratamiento con cirugía o radioterapia o

quimioterapia. La RM será una RM convencional aunada a una perfusión o espectroscopia o difusión aplicadas en el sitio del realce con gadolínico.

Resultados. Se analizaron 36 pacientes, 18 hombres y 18 mujeres, mediana de edad de 10 años, con tumor mayormente astrocitoma en 24 pacientes. Todos recibieron quimioterapia y 17 radioterapia. Se detectó crecimiento tumoral solo en 13 pacientes, los cuales la mediana de Cho fue de 4.8, Cho/Cr 1.21 y Cho/NAA 1.6

Discusión. Aunque no se llevo los objetivos del protocolo de estudio, Los métodos de imagen complementarios en la evaluación de los tumores cerebrales (espectroscopia, difusión y perfusión) no deben de considerarse como métodos por separado si no deben de ser evaluados en forma conjunta y en comparación con métodos de imagen previamente tomados, aunada al conocimiento del tratamiento oncológico que presento el paciente en el momento de la realización del estudio para lograr un mejor diagnóstico por imagen en pacientes pediátricos con tumores del SNC

Conclusiones. Es necesario continuar la realización de estas secuencias de RM para diferenciar remanente vs necrosis aunadas a una RM convencional por parte del servicio de radiología, y reintervenir a los pacientes que se tenga duda de qué tipo de lesión es.

ANTECEDENTES

En el mundo industrializado la mortalidad infantil se debe a los accidentes de cualquier tipo y a las neoplasias. Los tumores del sistema nervioso central constituyen la segunda causa de muerte en los menores de 15 años, tan solo superada por la leucemia. En la última década se ha notado un aumento de la incidencia de los tumores del SNC en niños, que se están convirtiendo en el motivo más frecuente de mortalidad infantil, aunque quizás el aumento relativo en la incidencia se deba a la disponibilidad de métodos de diagnóstico más modernos. La incidencia anual de tumores del SNC en niños es de 2 a 5 por 100 000. Esta incidencia es relativamente uniforme en diferentes países. La distribución es similar para ambos sexos. Existen variaciones geográficas en la incidencia de tumores cerebrales infantiles. En los niños predominan los tumores infratentoriales (55%) sobre los supratentoriales (45%), excepto en los lactantes en los que predominan los supratentoriales.

La resonancia magnética nuclear es un método de diagnóstico ya que es mejor que la TAC en el sentido de que proporciona una mejor definición tumoral, hace visibles neoplasias que antes quedaban ocultas por estructuras óseas de la base del cráneo, y proporcionan imágenes en los tres planos del espacio, lo que permite una mejor planeación de la cirugía. Asimismo, está indicada en el seguimiento de los procesos expansivos, en la determinación de las recidivas, y en el diagnóstico diferencial de complicaciones (radionecrosis, diseminación, siembras espinales, etc.).

Las nuevas áreas de reforzamiento vistas en las imágenes estándar (T1) con medio de contraste después de la radioterapia son frecuentemente biopsiadas y su interpretación de estas es difícil. A veces en una misma muestra de un glioma radiado en el momento de recurrencia puede tener los siguientes patrones: neoplasia presumiblemente inactiva, necrosis por radiación, gliosis parenquimatosa y tumor marcadamente celular. Y de esta manera la identificación histopatológica de una neoplasia altamente maligna no puede ser interpretada como indicativa de que la tumoración entera está compuesta de un tejido similar. De igual forma la presencia de necrosis por radiación en un sitio de la lesión tumoral no da seguridad que la neoplasia entera no tenga datos de recurrencia activa, por eso es importante la imagen neurometabólica ya que ofrece la mejor penetración dentro de las características y pronóstico de los cambios morfológicos post-radiación dentro de un lecho tumoral completo y puede también predecir el total potencial maligno de la lesión.

Cada uno de estos factores puede conducirnos a un rompimiento de la BHE. Cambios agudos aparecen como reforzamientos anormales con el medio de contraste ya sea en TC (tomografía computada) como en la imagen de T1 con medio de contraste (Gd) y estas modalidades no pueden distinguir entre radionecrosis y recurrencia tumoral.

Los efectos de la radioterapia son clasificados en tres categorías: agudo, tardío temprano (0 a 3 meses), tardío-tardío (9 meses a 2 años). Los efectos agudos de la radiación incluyen incremento de la presión intracraneal y exacerbación de los síntomas asociados con tumor, que generalmente causan edema y responden al tratamiento con esteroides. Las reacciones de radiación tardía temprana incluyen somnolencia y letárgica y generalmente ocurren entre la segunda y sexta semana después de completar la RT. La patogénesis de la reacción tardía temprana está asociada con la interrupción transitoria de síntesis de mielina producida por el daño por radiación a las células oligodendrogiales. El tiempo que ocurren los cambios en la mielina es de 5 semanas a 2 meses, y este periodo de latencia le sigue un tiempo de recuperación.

Las reacciones a radiación en la etapa tardía-tardía ocurren varios meses a años mas tarde. Estas generalmente son irreversibles y progresivas y los síntomas dependen de su localización de la lesión en el cerebro. Las manifestaciones clínicas tardías de la radiación pueden incluir estrechamiento de los grandes vasos, disfunción hipotálamo-hipofisiaria y neoplasia secundaria. La más frecuente y severa de las complicaciones de la radioterapia es la necrosis por radiación, que tiende a ocurrir uno o más años después.

La perfusión es el volumen de sangre que pasa a través de una masa de tejido por unidad de tiempo. La perfusión puede ser una medida indirecta de la actividad metabólica tisular porque la vascularización normal ajusta la perfusión para cumplir las demandas metabólicas del tejido.¹

Las unidades típicas de perfusión cerebral, o de flujo sanguíneo cerebral son medidas en ml/100g/min. Y el flujo sanguíneo medio normal del cerebro del adulto es de 40 a 60 ml./100g/min.

El cerebro humano necesita como promedio unos 150g. De glucosa y 72 lts de oxígeno, en todo el día, para poder cumplir con su intenso y continuo metabolismo. Para ello, necesita un aporte de 800ml de sangre arterial por minuto, aproximadamente. Las arterias carótidas internas contribuyen con 660ml y el vertebro-basilar, 140ml. Por minuto. Así el cerebro recibe el 15% del gasto cardíaco.²

El flujo sanguíneo cerebral relativo (FSCr) para la sustancia blanca del cerebro es de 20-25ml/100g/min. y de la sustancia gris es de 45-55ml/100g/min. El VSCr es de 2ml/100g en la sustancia blanca del cerebro y de 4-5 ml/100g para la sustancia gris o corteza. La relación de flujo entre sustancia gris con la blanca es de 2 a 2.5.²

La perfusión se mide a través del el volumen sanguíneo cerebral (VSC), el tiempo de tránsito (TTM) y flujo sanguíneo cerebral (FSC) y puede hacerse en forma cualitativa y cuantitativa. La forma cualitativa está diseñada para proporcionar un contraste diagnóstico útil con un mínimo de post-procesado de la imagen. La forma cuantitativa se dirige a obtener medidas absolutas o relativas de FSC, VSC o TTM.

Aunque los mapas de VSCr son buenos indicadores de regiones hipervasculares en las lesiones intracraneales, incluyendo los tumores. El cálculo de los valores de VSCr de los ROIs (regiones de interés) dentro de la lesión. Pero la forma cuantitativa del VSCr, proporciona el dato de que región del tumor está más perfundida o vascularizada, o que porción tiene menos vascularidad.

El mapa de VSCr es principalmente usado como un mapa guía y una evaluación cualitativa de la vascularización de la lesión. Para obtener los valores de ROIs del VSCr, múltiples ROIs son corridos para obtener una impresión cuantitativa del volumen sanguíneo. El tamaño de los ROIs es variado, dependiendo del tamaño de la lesión, pero generalmente es de 1 a 5 mm de diámetro.

Las mediciones de VSCr de las lesiones son generalmente calculadas en relación a los valores ROI en parénquima cerebral normal de preferencia la sustancia blanca y en caso de que la lesión esté en corteza cerebral, se puede medir de tal forma que no haya artefacto con el hueso craneal adyacente o bien aplicar el ROI en los núcleos basales y se aplica otro ROI en el sitio de la lesión donde se observe la lesión tumoral que es traducida como mayor intensidad de señal o menor intensidad de señal dependiendo de la integridad de la BHE.³

La utilidad de la perfusión que también se le ha llamado una técnica funcional ha sido demostrada en pacientes con tumores, por su sensibilidad selectiva a la microvasculatura de los tumores

Esta técnica puede evaluar dinámicamente la cantidad del medio de contraste que escapa al pasar la BHE en casos en que esta barrera se encuentra interrumpida.

En esta técnica el medio de contraste se detecta como disminución de la señal que se convierte a la curva de concentración del medio de contraste en el tejido. Estas curvas son expuestas como un mapa de VSCr.

Los mapas de VSCr de la perfusión pueden mas exactamente identificar recurrencia tumoral, por la identificación de vasos sanguíneos. Una escasez de neovascularidad en VSCr es más probablemente este asociada con necrosis por radiación.⁴

Erickson demostró que la perfusión cerebral por resonancia magnética a través del VSCr puede ser usada para detectar radionecrosis y poder diferenciarla de recidiva tumoral ya que la radionecrosis aunque rompe la BHE no muestra angiogenesis por lo tanto en la radionecrosis existe disminución del VSCr comparada con VSCr de tejido cerebral normal y mas aun en recidiva tumoral donde el VSCr es mayor. El VSCr también se ha usado para planeación del tratamiento radioterapéutico.⁴

Los mapas de volumen sanguíneo cerebral pueden evaluar en forma temprana los efectos de los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de tumores cerebrales, especialmente las nuevas clases de drogas que ayudan a suprimir el crecimiento de los vasos tumorales. Estos mapas pueden ser usados para localizar áreas de tumor que den mas probablemente resultados positivos cuando se utiliza la biopsia estereotaxica para diagnosticar de qué tipo de tumor se trata o para evaluar recidiva tumoral. Y para diferenciar en forma no invasiva necrosis por radiación de recidiva tumoral, situación que no puede ser diferenciada por las técnicas convencionales de RM. La recurrencia tumoral y la necrosis por radiación tienen ruptura de la BHE, y por eso muestran reforzamiento con el medio de contraste en las técnicas convencionales de RM, pero la recurrencia tumoral cursa con angiogenesis tumoral, hallazgo que es captado por la perfusión que muestra una zona hipervascular, a diferencia de la radionecrosis que no muestra hipervascularidad y al contrario muestra zona de hipovascularidad y que es demostrada con el VSCr.⁵

Hu et al. Reporto una sensibilidad del 91.7% y una especificidad del 100% para el diagnostico de base con el VSCr.⁶

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es un método que proporciona una revisión de los mayores componentes neuroquímicos observados en el cerebro y su potencial es significativo porque tiene aplicaciones practicas que tienen valor clínico y es útil para él diagnostico y/o monitoreo del tratamiento en múltiples condiciones que afectan al sistema nervioso central (SNC) incluyendo los tumores.⁷

Existen dos tipos de espectroscopia multivoxel y univoxel. La utilización de espectroscopia multivoxel de 1x1x1 cm. da una enorme ventaja debido a la heterogeneidad de los tumores, ya que con esta técnica puede discriminar en que

regiones existe tumor viable y necrosis y delimitar exactamente los bordes del tumor. La desventaja de espectroscopia univoxel de 2x2x2 cm. el tumor viable y la necrosis son promediados sobre el volumen de interés que generalmente es más grande que 1 cm. El crecimiento tumoral viable y la necrosis tienen diferente patrón espectral.

Los componentes que pueden ser medidos incluyen N-acetil-aspartato (NAA), Creatina-fosfocreatina (Cr), la colina (Cho). Cada uno de los componentes individuales son identificados por la posición de su pico (o desviación química), que es una escala de frecuencias medidas en partes por millón (ppm).⁷

El NAA es un marcador neuronal y su concentración disminuye cuando existe daño al tejido cerebral y por lo tanto disminución de las neuronas. La Cr este neurometabolito contribuye a la fosfocreatina, ácido gama-amino-butírico, lisina y glutatión. Sirve como reserva para fosfatos de alta energía y como un buffer de ATP y ADP. Y puede incrementarse la Cr en estados hipometabólicos y disminuye en estados hipermetabólicos. Se usa como referencia ya que es el neurometabolito más estable. La Cho es un componente de los fosfolípidos de la membrana celular. Es un precursor para acetil-colina y fosfatidil-colina. También tiene contribución de glicerofosfato-colina y fosfocolina. El incremento de la Cho refleja el incremento en la síntesis de membrana o incremento en el número de células, este neurometabolito se eleva cuando existe tumor.

La Cho ha sido asociada con incremento en la celularidad, síntesis de membrana, actividad de proliferación. La Cho fue propuesta ser el indicador más confiable de los gliomas malignos, también ha mostrado su incremento en los tumores cerebrales benignos en niños.

En los pacientes sometidos a seguimiento se detectó que la Cho puede mostrar niveles elevados incluso antes de la aparición de reforzamiento con contraste, por lo que es indicador de ocurrencia tumoral. Aunque la Cho ha sido encontrada elevada poco tiempo después de que los pacientes han sido sometidos a radioterapia. Y esto ha sido atribuido a que hay ruptura de membrana de los lípidos con un nivel elevado de fosfocolina soluble en agua y con desmielinización del cerebro causada por destrucción de oligodendrocitos y/o mielina con liberación subsecuente de Cho.⁸

Tzika en su estudio publicado en niños con tumores del sistema nervioso central donde aplicó además de la RM convencional, las técnicas de espectroscopia multivoxel, perfusión y difusión en algunos pacientes previo a la intervención quirúrgica del tumor, inmediatamente después de la cirugía y en la etapa temprana de la radiación (0 a 3 meses). Este autor encontró que los valores de Cho en el borde externo del lecho

tumoral reforzado antes del tratamiento en tumores malignos se encontraban elevados y representaban áreas de extensión del tumor.⁸

La Cho/NAA es el mejor valor predictivo de una recurrencia tumoral con una sensibilidad del 86%, especificidad del 90%, valor predictivo, positivo del 92% y valor predictivo negativo del 88%.

Se ha observado que la Cho/NAA y la Cho/Cr son significativamente más altos en la recurrencia tumoral más que en la lesión por radiación, en donde la relación de NAA/Cr son mucho más bajos en la recurrencia tumoral que en la radiación.^{9,10}

Espectroscopia de metabolitos normales, lesión tumoral y daño por radiación			
Promedio de proporciones			
	Metabolitos normales	Lesión tumoral	Daño por radiación
Cho/ Cr	1.14	2.52 (1.30-4.26)	1.5 (0.72-2.70)
Cho/NAA	0.79 (0.56 -1.2)	3.48 (1.30-6.47)	1.31 (0.83-2.40)
NAA/Cr	1.39	0.79 (0.47-1.23)	1.22 (0.50-1.69)

11

La difusión se define como el movimiento aleatorio de las moléculas de agua debido a los cambios térmicos existentes en su microambiente.

La imagen de difusión se considera como una técnica funcional. Pero Symms considera a la difusión como una técnica estructural porque los índices de difusión así como el promedio de difusión son medidas del estado celular. El coeficiente de difusión es una medida del movimiento molecular del agua, y este puede ser determinado por técnicas de imagen de RM. Cada uno de los gradientes es típicamente aplicado por una duración de varias décimas de milisegundo, durante el cual el tiempo promedio la molécula de agua en el tejido cerebral puede migrar 10 o más micrómetros en una dirección aleatoria. La irregularidad del movimiento ocasiona una disminución de señal que puede ser usada para cuantificar la difusión constante. Las medidas de RM fallan en la diferenciación de la difusión del movimiento aleatorio relacionado al flujo sanguíneo, perfusión, el volumen del tejido, o pulsación de los tejidos relacionados al movimiento. Los mapas de ADC (evaluación cualitativa de la difusión) y los valores de ADC (evaluación cuantitativa de la difusión) se utilizaron inicialmente para diagnosticar en forma temprana isquemia cerebral, en la cual existe una falla del metabolismo energético celular, la adenosin-trifosfatasa sodio-potasio (NA-K ATPasa) dentro de la

membrana celular esta interrumpida y existe paso de sodio y potasio dentro de las células dando por resultado edema citotóxico y por lo tanto una difusión restringida en el espacio extracelular. Para que esto suceda tiene que haber una perfusión absoluta debajo de 15 a 20 c.c./100g/min. Y esto da por resultado una difusión restringida que puede evaluarse a través de los mapas de ADC y en la cuatificación de los ADC.¹²

La secuencia de difusión nos da una serie de imágenes principalmente las de DW (difusión potenciada) y del mapa ADC, esta ultima es la forma cualitativa de evaluar la difusión del agua intersticial, pero existe una forma cuantitativa que se realiza a partir del mapa ADC y es procesando las imágenes poniendo ROIs en el sitio de la lesión los cuales nos dan la difusión del agua en cifras y se compara con su control con la región contra lateral normal y en caso de que exista lesión bilateral se puede comparar con un control sano. Los valores del coeficiente de difusión aparente ADC varían de acuerdo a la sustancia blanca y gris y de acuerdo a la edad. Así en el adulto en la sustancia blanca el ADC es de 76×10^{-5} , en el neonato y el lactante es de 188×10^{-5} en la sustancia blanca.

La difusión a través de la imagen, de los mapas de ADC y de los valores de ADC desde entonces ha sido aplicada a diferentes tipos de patología del sistema nervioso central incluyendo los tumores.

Se reporta por Krabbe que los gliomas de alto grado típicamente son hiperintensos en las imágenes de DW (difusión potenciada) pero en los mapas de ADC muestran una disminución en la intensidad de señal. Los tumores alta malignidad tienen densidad celularidad alta y se ha detectado tienen una disminución de los valores de ADC, debido a que el espacio intersticial esta disminuido.

También se ha correlacionado que tumores con un área nuclear alta tienen también valores de ADC disminuido.

Se ha probado que existe una relación inversa ya que las áreas de disminución de los ADC se encuentran asociadas a niveles elevados de Cho en el estudio de espectroscopia.¹³

Biousse reporto que en los casos de recurrencia tumoral hay una alta perfusión y una disminución en la difusión. En necrosis tumoral hay una disminución en la perfusión y una disminución de la difusión.¹⁴

La imagen de difusión y las características del ADC nos proporcionan características biofísicas de la microestructura tisular y microdinamia de los tumores cerebrales.

Algunos han sugerido que los valores ADC pueden ser útiles para detección temprana de respuesta al tratamiento anti-cáncer, por un incremento en los valores de ADC que se han detectado después del tratamiento. Este hallazgo es consistente con un incremento en la fracción de agua intersticial debido al tratamiento.

El análisis de los hallazgos de estudios en curso revelan que el VSCr y los mapas de ADC contribuyen al diagnóstico, grado monitoreo de los tumores pediátricos.

Suahara concluye que la Cho fue detectada en el borde externo del lecho tumoral reforzado en imagen con RM convencional en pacientes antes del tratamiento, y este hallazgo probablemente representa el área de la extensión del tumor. Después del tratamiento la Cho y los valores de VSCr fueron detectados en el borde externo del lecho tumoral reforzado pueden representar tumor residual o recurrencia tumoral y esta información puede conducir a una terapia alternativa o adicional. DNET puede ser utilizada para diferenciar de un espectro normal y los valores altos de ADC ($116.25 \pm 6.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

El ADC puede ser usado para diferenciar de la sustancia blanca normal edema cerebral y crecimiento tumoral.¹⁵

JUSTIFICACION

Se han reportado falsas positivas en pacientes con tumores del SNC adultos de remanente o necrosis post-tratamiento con RM convencional, ya que esta muestra reforzamiento de la lesión ya sea por actividad tumoral o necrosis tumoral debido a que existe ruptura de la barrera hematoencefalica y que se ha utilizado generalmente este hallazgo de reforzamiento del Gd como sinónimo de actividad tumoral.

Sin embargo cuando se utiliza la espectroscopia, difusión y perfusión podemos discriminar cuando existe actividad tumoral o cuando existe necrosis post-tratamiento oncológico.

En este grupo de pacientes pediátricos la cantidad de agua en el cerebro es mayor, el flujo sanguíneo se encuentra disminuido y los neurometabolitos se encontraron en diferentes proporciones a los de un adulto.

Estos factores nos darán resultados diferentes a los encontrados en los adultos y es necesario el conocimiento de los valores normales en cuestión de la perfusión, la espectroscopia, la difusión en este grupo de pacientes para poder determinar remanente VS necrosis en los pacientes pediátricos con tumores del SNC.

De demostrar esto su utilidad la perfusión, la espectroscopia, la difusión se podría utilizar como método de seguimiento en los pacientes pediátricos con tumores del SNC que hayan recibido un tratamiento oncológico a base de cirugía o quimioterapia o radioterapia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La RM convencional ha sido usada ampliamente en el diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos con tumores cerebrales, debido a su habilidad de dar detalles anatómicos, pero esta modalidad no da información bioquímica del tumor y finalmente la interpretación de la imagen de RM convencional aun con medio de contraste conduce a una confusión cuando un paciente pediátrico es sometido a tratamiento oncológico a base de quimioterapia o radioterapia y el resultado de la RM muestra una lesión que realza con gadolinio.

El oncólogo pediatra o neurocirujano pediatra al ver esta imagen se preguntara ¿esta lesión que refuerza con gadolinio es efecto del tratamiento oncológico o será un crecimiento tumoral nuevamente?

Se han identificado pocos artículos referentes a la utilidad de la espectroscopia de difusión y espectroscopia en pacientes pediátricos con tumores del SNC por medio de RM^{8, 18}, con limitaciones en cuanto a su diseño y número de pacientes. Por lo anterior, surgen las siguientes:

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la capacidad diagnóstica de la perfusión medida por RM para diferenciar entre remanente tumoral y necrosis posterior a recibir tratamiento quirúrgico o quimioterapia o radioterapia en pacientes pediátricos con tumores del SNC?
2. ¿Cuál es la capacidad diagnóstica de la espectroscopia medida por RM para diferenciar entre remanente tumoral y necrosis posterior a recibir tratamiento quirúrgico o quimioterapia o radioterapia en pacientes pediátricos con tumores del SNC?
3. ¿Cuál es la capacidad diagnóstica de la difusión medida por RM para diferenciar entre remanente tumoral y necrosis posterior a recibir tratamiento quirúrgico o quimioterapia o radioterapia en pacientes pediátricos con tumores del SNC?

HIPÓTESIS

1A. Valores de perfusión por RM 137 – 729 identificarán remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC con una sensibilidad del 91% y especificidad del 100%.

1B. Valores de perfusión por RM 1 - 70 identificarán necrosis post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC con una sensibilidad del 91% y especificidad del 100%.

2A. Valores de Cho/NAA entre 1.30-6.47 por espectroscopia en la RM identificarán remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC con una sensibilidad del 86% y especificidad del 90%.

2B. Valores de Cho/NAA entre 0.83-2.40 por espectroscopia en la RM identificarán necrosis post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC con una sensibilidad del 86% y especificidad del 90%.

3A. Cuando la difusión por RM está aumentada se identificará remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC con una sensibilidad del 70% y especificidad del 50%.

3B. Cuando la difusión por RM está disminuida se identificará remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC con una sensibilidad del 60% y especificidad del 50%.

OBJETIVOS

1A. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos en la medición del VSCr de forma cuantitativa en la perfusión por RM de acuerdo con el mejor valor de corte para identificar remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

1B. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos en la medición del VSCr de forma cuantitativa en la perfusión por RM de acuerdo con el mejor valor de corte para identificar necrosis post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

2A. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos en la medición de los metabolitos (Cho, Cho/Cr y Cho/NAA) por espectroscopia por RM de acuerdo con los mejores valores de corte para identificar remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

2B. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos en la medición de los metabolitos (Cho, Cho/Cr y Cho/NAA) por espectroscopia por RM de acuerdo con los mejores valores de corte para identificar necrosis post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

3A. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos en la cuantificación de ADC por difusión en la RM de acuerdo con el mejor valor de corte para identificar remanente tumoral post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

3B. Determinar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos en la cuantificación de ADC por difusión en la RM de acuerdo con el mejor valor de corte para identificar necrosis post-tratamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicios de Oncología, Neurocirugía y Radiología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, que es un hospital de tercer nivel, y proporciona atención médica de la zona sur del Distrito Federal, y de algunos estados de la República Mexicana como son: Querétaro, Morelos, Guerrero y Chiapas. En este Hospital, gran parte de su población es atendida para diagnosticar y tratar padecimientos oncológicos.

Diseño de la investigación: evaluación de una prueba diagnóstica: observacional, longitudinal, comparativo y ambilectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con tumores del SNC atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI entre enero a julio del 2011.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes pediátricos de 1 mes de edad a 17 años de edad.
- b) Hombre y mujeres.
- c) Con diagnóstico histopatológico de glioma, ependimoma o meduloblastoma.
- d) Que hayan sido sometidos o programados para tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia.
- e) Que tengan una RM convencional, además de la medición de perfusión o espectroscopia o difusión.
- f) Que tengan una RM posterior a la quinta semana de haber recibido tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia.

Criterios de exclusión

- a) Que los estudios de RM no puedan ser interpretados adecuadamente.

Tamaño de la muestra:

Se calculó con base a fórmula para estudios de prueba diagnóstica, con los siguientes supuestos:

1. Sensibilidad 55% – 99%
2. Especificidad 60% – 91%
3. Relación enfermos (con remanente tumoral o necrosis) y sanos, 1:1.
4. Nivel de confianza: 95%.
5. Potencia: 80%

Resultado:

N = 30 casos con necrosis

N = 30 casos con remanente tumoral

N = 30 casos sin remanente o necrosis

Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Remanente tumoral	Remanente tumoral por visualización en estudio de RM de acuerdo a seguimiento radiológico que en la RM de control muestre aumento de tamaño o por estudio de histopatología.	Independiente	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia.
Necrosis	Reforzamiento anormal, pero en ausencia de tumoración por visualización en estudio de RM de acuerdo a seguimiento radiológico, y que en la RM de control no muestre aumento de tamaño. O bien, que por histopatología se defina como necrosis	Independiente	Cualitativa nominal	Presencia o ausencia.
Valores de perfusión	Medición de flujo sanguíneo cerebral mediante VSCr por RM. ^{5,6}	Dependiente	Cuantitativa intervalo	Valores de VSCr en ml/100gr
Valores de espectroscopia por colina	Medición de metabolitos cerebrales mediante RM. ^{16,17}	Dependiente	Cuantitativa intervalo	Valores de colina en partículas por millón
Valores de espectroscopia por relación colina/creatina	Medición de metabolitos cerebrales mediante RM. ^{16,17}	Dependiente	Cuantitativa intervalo.	Valores de la relación de colina/creatina en partículas por millón

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Valores de espectroscopia por relación colina/N-acetil aspartato	Medición de metabolitos cerebrales mediante RM. ^{16,17}	Dependiente	Cuantitativa intervalo.	Valores de la relación de colina/N-acetil aspartato en partículas por millón
Valores de difusión	Movimiento aleatorio de las moléculas de agua (ADC) debido a los cambios térmicos existentes en su microambiente. ^{12,14}	Dependiente.	Cuantitativa intervalo	Moléculas de ADC en $\times 10^{-3}$ mm ² /s
Tamaño de la lesión que realza con gadolínico.	Medición del tamaño de la lesión que realza con gadolínico en su diámetro más grande.	Dependiente	Cuantitativa discontinua	Milímetros
Tiempo de la RM de control	Número de semanas después de primera RM	Independiente	Cuantitativa intervalo	Número de semanas
Dosis de radioterapia	Radiaciones ionizantes utilizadas como terapia para el tratamiento de los tumores cerebrales	Independiente	Cuantitativa discontinua.	Radiaciones en cGy
Tipo de quimioterapia	Esquemas de tratamiento utilizado como terapia para el tratamiento de los tumores cerebrales	Independiente	Cuantitativa continua	Esquema de QT
No. de sesiones de quimioterapia	Numero de sesiones de quimioterapia utilizado como terapia para el tratamiento de los tumores cerebrales	Independiente	Cuantitativa continua	Numero de dosis
Edad	Edad del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento del diagnóstico.	Universal.	Cuantitativa continúa	Meses/años
Sexo	Genero que se encuentra registrado en el expediente.	Universal.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Estirpe tumoral	Estirpe tumoral del que se trate de acuerdo con el reporte de Patología.	Independiente	Cualitativa nominal.	Glioma Ependimoma Meduloblastoma

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Proceso de selección de los pacientes

Se seleccionarán paciente pediátricos con tumores del sistema nervioso central con diagnóstico de astrocitoma, ependimoma o meduloblastoma. La edad comprendida de estos pacientes es de entre el mes de edad y los 17 años. Que hayan sido tratados de forma quirúrgica y que se sometieron a quimioterapia o radioterapia posterior a la cirugía.

El investigador responsable captará los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Al cumplir con estos requisitos se anotaran los datos relevantes del tratamiento (anexo 1).

Realización de Resonancia Magnética

Todos los pacientes deben de tener una vena permeable con un catéter de calibre entre 18 a 20G para pueda realizarse la inyección en bolo con el medio de contraste, a una dosis de 0.1mmol/Kg (0.2ml/Kg.) de Gd a razón de 1 a 2 ml/s. mediante un inyector marca Medrad.

Se utilizará un aparato de resonancia magnética marca Siemens, de 1.5 tesla, con una bobina de cabeza, el estudio será realizado en posición de decúbito dorsal. El protocolo consiste en: ^{5, 6, 12, 14, 16, 17}

- 1) RM convencional con la secuencias de T2, FLAIR, T1 en el plano axial sin anulación; en el plano coronal T2 y T1 y, en el plano sagital T1.
- 2) Posterior a la perfusión se realizarán secuencias T1 en el plano axial, coronal y sagital con medio de contraste. ^{5, 6, 12, 14, 16, 17}
- 3) La perfusión será realizada con 50 volúmenes, 11 cortes, factor de distancia de 30% (1.5mm), grosor de corte de 5 mm, FOV de 230x230, TR 1400, TE de 51, promedio 1, dirección de fase AP, concatenaciones de 256x256. La perfusión con medio de contraste será evaluando las imágenes en escala de grises antes del procesamiento, con la finalidad de no aplicar ROIs en los sitios de los grandes vasos. Posteriormente al procesar las imágenes se crea un mapa a color en forma estandarizada. Los valores de VSC entre el umbral del valor de VSCr desde 1.25 y un máximo de 5 (con relación a la apariencia normal de la materia blanca contra lateral normal) y se exhibe en una escala de color que va de azul a rojo; este último es el valor máximo ^{5, 6}.

4) La espectroscopia univoxel de 2x2x2 se realizará con un TR de 1500 TE de 135 mseg con un voxel de 2x2x2 cm. Que será posicionado en el lecho tumoral principalmente en los sitios donde se observe en las imágenes en crudo de la perfusión una mayor vascularidad, que también se localice si es posible en el borde tumoral, debe también realizarse un espectro en el sitio contralateral para una evaluación adecuada de las integrales de los neurometabolitos, con la finalidad de decir con mayor exactitud se encuentran elevados o disminuidos los neurometabolitos ^{16,17}.

5) La imagen de difusión será realizada previo a la secuencia de perfusión. Los parámetros que se utilizaran son TR 3300, TE 94, grosor de corte de 5 mm, factor de distancia de 30% (1.5 mm), FOV de 230 x 230, promedios 3, dirección de fase AP, concatenaciones 256 x 256 interpolada, plano: axial con dirección de fase AP ^{12,14}.

Evaluación de las imágenes de Resonancia Magnética

Perfusión

Al aplicar este color a las imágenes en crudo en escala de grises nos representa los mapas de VSCr, de tal manera que el sitio donde existe una mayor vascularidad o angiogénesis tumoral se representa en color rojo, mientras que cuando hay necrosis se observa con un color azul oscuro o negro, de esta manera se puede diferenciar que es actividad tumoral y que es necrosis tumoral de manera cualitativa.

También se medirá la perfusión de cuantitativa con los valores de VSCr, al aplicar ROIs en la lesión, tanto en los sitios de color rojo como en los sitios de color azul o negro. La evaluación se realiza utilizando los ROIs en un número de 4, colocados donde considera que exista los valores más altos de VSCr basado en el mapa de VSCr, si el tumor fue heterogéneo y estos cuatro valores fueron inconsistentes, se recomienda aplicar uno o dos ROIs mas para un total de cinco o seis ROIs. Los valores más altos serán registrados. La aplicación de los ROIs nos da una cifra del VSCr, si el valor es de 137 - 729 se trata de remanente tumoral, y si la cifra del VSCr es de 1 - 70 entonces es necrosis. ^{5,6}

Espectroscopia

La espectroscopia se evaluara tomando en cuenta los metabolitos resultantes de la lesión con realze anormal con gadolinio.

Los metabolitos tomados en cuenta serán: Ch, Cho/Cr y Cho/NAA.

Los niveles de Ch la relación de Cho/Cr y Cho/NAA se resumen en la siguiente tabla para considerar que el realce con gadolinio de forma anormal se trata de un remanente tumoral o necrosis.^{16, 17}

Espectroscopia de metabolitos normales, lesión tumoral y daño por radiación			
Promedio de proporciones			
	Metabolitos normales	Lesión tumoral	Daño por radiación
Cho	0.5	0.7	0.9
Cho/ Cr	1.14 (0.56 -1.2)	2.52 (1.30-4.26)	1.5 (0.72-2.70)
Cho/NAA	0.79	3.48 (1.30-6.47)	1.31 (0.83-2.40)

Difusión

En la difusión se revisarán principalmente las imágenes obtenidas con valor b:0 que son las de DW, con la finalidad de detectar alteraciones en las intensidades, ya que esta se presenta con una intensidad de señal alta o baja en las imágenes de DW.

La forma cuantitativa de evaluar la difusión se aplicaran los ROIs en los sitios donde se observe en los mapas de ADC un aumento o disminución en la difusión y se compararan estos ADC con los ADC del lado contra lateral.^{12, 14}

Estándar de oro

El estándar de oro será del reporte de histopatología de la biopsia de la lesión que realza con gadolinio. De acuerdo con el resultado, se considerará tumoral residual o necrosis.

En caso de no contar con biopsia, entonces el segundo estudio de RM será el estándar de oro; se considerará remanente tumoral cuando en el segundo estudio se determine que hubo aumento de la lesión observada en, el estudio inicial, o bien, que permanece con las mismas dimensiones.

Lesión por necrosis se considerará cuando la lesión observada en el estudio disminuya o tienda a disminuir en la(s) RM subsecuentes.

Confiabilidad de la interpretación de las imágenes

Las evaluaciones de la RM se realizarán de forma ciega y por un sólo radiólogo. De esta forma, el radiológico al momento de la interpretación de cada estudio desconocerá el reporte de histopatología, el tratamiento oncológico recibido, las condiciones del paciente y los resultados de las RM previas.

Todos los estudios se evaluarán por un solo radiólogo para evitar la variabilidad de la interpretación de las RM.

Los resultados obtenidos de las diferentes mediciones en los estudios de perfusión o espectroscopia o difusión se recabaran en el Anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo. Se calcularán medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas, frecuencia simple y porcentajes; para las variables cuantitativas promedio o mediana como medida de tendencia central, y desviación estándar o límites inferior e superior, de acuerdo con el tipo de distribución.

Análisis inferencial. Se calculará sensibilidad, especificidad y los valores predictivos al comparar el estándar de oro con las imágenes de RM iniciales. Para la difusión y espectroscopia estos cálculos se basarán en el mejor valor de corte al realizar curvas operantes del receptor (COR).

RECURSOS MATERIALES

Características del recurso	Cantidad
RMN de cráneo	Igual a la cantidad de pacientes
Material de papelería	Un lote
Computadora personal	Una

RECURSOS HUMANOS

Función en el proyecto	Categoría laboral
Director del proyecto	Médico residente VI año de Neurocirugía Pediátrica. Medico Radiólogo. Medico Oncólogo pediatra. Medico Neurocirujano.
Asesor metodológico	Médico Investigador.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo establecido en el Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el artículo 17 fracción I se considera al presente proyecto de investigación es sin riesgo ya que solo se revisaron los estudios por Resonancia Magnética consecuencia en T1, T2, Gadolinio, Espectroscopia, Difusión y Perfusión ya realizados y el expediente clínico. Y por lo que en el artículo 23 de esta Ley menciona que los estudios sin riesgo se dispensara el consentimiento de informado.

Consideraciones de la Norma de instituciones e instrucciones en materia de Investigación Científica.

Se realizó por el personal calificado adscrito al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y se solicitó la autorización del Comité de Investigación de esta unidad hospitalaria para la evaluación del proyecto.

Resultados.

Se analizaron 36 pacientes con tumores del SNC que cumplen los criterios de selección. Fueron 18 masculinos y 18 femeninos, con edades comprendidas de 1 año a 17 años de edad, con una mediana de 10 años. El diagnóstico histopatológico más frecuente fue pacientes con astrocitoma en 24 pacientes, de los cuales 14 astrocitomas fueron masculinos.

Las manifestaciones clínicas de los 36 pacientes se enumeran en la cuadro No1.

Cuadro No1 Características clínicas de los 36 pacientes con tumor del SNC.

<u>Manifestaciones clínicas</u>	<u>%</u>
Afección cerebelosa	36%
Hemiparesia	54%
Afección a pares craneales	39%
Exploración normal	50%

Todos los pacientes recibieron quimioterapia, mientras que la radioterapia se administro en: 11/24 pacientes con astrocitoma, 2/6 meduloblastoma y 4/6 ependimoma, la dosis de radiación fue variable de acuerdo con el tipo de tumor como se muestra en el cuadro 2.

Cuadro No 2. Características de los 36 pacientes con tumores del SNC.

<u>Estirpe histológica.</u>	<u>No casos</u>	<u>Sexo</u> <u>(H:M).</u>	<u>Quimioterapia.</u>	<u>Radioterapia.</u>	<u>Dosis de radiación.</u>
Astrocitoma.	24	14/10	24	11	26 a 65 cGy
Meduloblastoma.	6	3/3	6	2	56 cGy
Ependimoma.	6	1/5	6	4	20 a 56 cGy
Total.	36	36	36	17	

El tratamiento oncológico inicialmente es a base de quimioterapia posteriormente se enviaron los paciente al servicio de radioterapia en donde el radioterapeuta decidió el tratamiento a base de radiaciones y la cantidad según el resultado de patología como se pudo observar en el cuadro No 2.

El tiempo transcurrido entre la primer RMN y la segunda RMN fue de: 1 mes a 22 meses con una mediana de 5 meses.

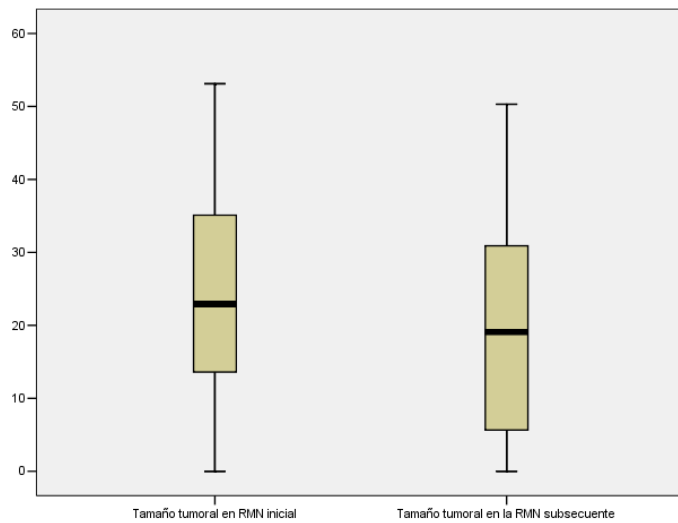
Los estudios de RMN fueron interpretados por medico radiólogo demostrando por espectroscopia, difusión o perfusión; necrosis, remanente tumoral o sin necrosis o remanente tumoral, en la mayoría de los casos se identifico remanente tumoral como se resume en el cuadro 3.

Cuadro No 3. Interpretación del radiólogo.

	Primer resonancia			Segunda resonancia		
	Sin necrosis o remanente	Necrosis	Remanente	Sin necrosis o remanente	Necrosis	Remanente
Astrocitoma	2	2	20	4	2	18
Meduloblastoma	2	0	4	1	0	5
Ependimoma	2	1	3	3	1	2
TOTAL	6	3	27	8	3	25

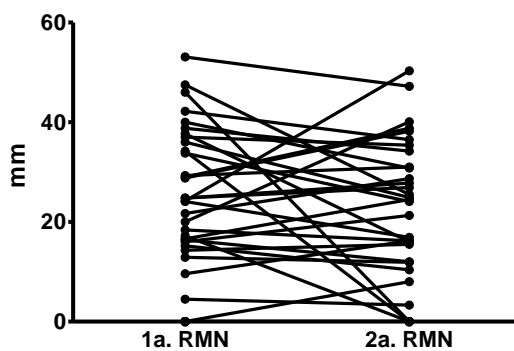
La mediana de los valores en el tamaño de la lesión que realzo con el gadolineo en la primer RMN fue de: 22.9 cm (min. 0 cm, max. 53.1 cm) y en la segunda RMN fue de: 19.1 cm (min. 0 cm, max. 50.3 cm). Grafica No1.

Grafica No1. Tamaño tumoral por RMN.



Analizando los casos según el crecimiento o decremento en el tamaño de la lesión que realzo con gadolinio podemos observar que en 3 casos en la primer RMN presento un realce de la lesión y en la segunda RMN fue de 0mm, los demás casos se pueden observar en la grafica 2.

Grafica No2. Modificación en el tamaño tumoral entre 1ª y 2ª RMN.



Los resultados cuantitativos de ADC tumoral y control, VSCr, Cho, Cho/Cr y Cho/NAA se observan en la cuadro No 4.

Los valores en el cuadro No4 son muy dispersos y en algunos casos incompletos en los 36 pacientes como se observa mayormente en las secuencias de perfusión. Pero se mantiene en su mayoría en las secuencias de espectroscopia y de difusión.

Cuadro No 4. Datos cuantitativos de los hallazgos de RMN de acuerdo con interpretación de radiólogo

	SIN NECROSIS O REMANENTE TUMORAL		NECROSIS		REMANENTE	
	1ª. RMN (n =6)	2ª. RMN (n = 8)	1ª. RMN (n = 3)	2ª. RMN (n = 3)	1ª. RMN (n = 27)	2ª. RMN (n = 25)
ADC tumoral	138.7 (43.2–383.6)	224.6 (33 – 296)	386.2 (218.6 – 465.2)	321.6 (159 – 544)	145.2 (67 – 465.4)	170.5 (91 – 473)
ADC control	86.2 (69 – 265)	92.2 (73.4 – 259.4)	224.2 (87 -234)	173 (111.4 – 229.6)	86 (64 – 234)	83.4 (65 – 301.5)
VSCr	--	--	--	57.1*** (55 – 68)	268.2 (140.2 – 52.6)	330.8***** (199 – 531)
Cho	5.07* (3.92 – 7.34)*	4.4** (3.1 – 8.1)**	2.92 (1.16 – 4.58)	2.92 (2.75 – 12.3)	4.78 (.035 – 52.62)	9.2***** (1.3 – 19.3)
Cho/Cr	0.73 (0.57 – 1.15)	1.04** (0.45 . 2.04)	0.68 (0.1 – 1.09)	1.41 (1.09 – 1.66)	1.32 (0.25 – 8.9)	1.5***** (0.5 – 16.3)
Cho/NAA	0.59* (0.51 – 1.20)	0.72** (0.57 – 8.74)	1.08 (0.74 – 1.42)	3.21 (0.74 – 4.29)	1.84 (0.48 – 89.1)	2.5***** (0.3 – 7.9)

(Los datos se presentan en medianas y entre paréntesis, valores mínimos y máximo)
* n = 5, ** n = 6, *** n = 7, **** n = 3, ***** n = 24

La evolución de los pacientes entre las dos RMN según la interpretación del radiólogo solo se identificaron 13 pacientes con aumento del tamaño de la lesión que realzo con gadolínico, el resto de los pacientes se describe en el cuadro 5.

Cuadro No. 5. Evolución de los 36 pacientes con tumores del SNC de acuerdo con la interpretación de la RMN inicial

Evolución de los pacientes	Interpretación de la RMN inicial por parte del radiólogo			
	Sin necrosis ni remanente	Necrosis	Remanente	TOTAL
Sin cambio en el tamaño tumoral	5	0	0	5
Aumento del tamaño tumoral	1	0	12	13
Disminución del tamaño tumoral	0	3	15	18
TOTAL	6	3	27	36

Tomando en cuenta que ningún paciente conto con biopsia de la lesión que realizaba con gadolneo y el criterio para determinar si es necrosis o actividad tumoral fue el crecimiento de la lesión quedaron solo 13 paciente los cuales cumplían con este criterio.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes que presentaron crecimiento tumoral fueron empeoramiento de su déficit previo además de datos acompañados de craneohipertensivo y descontrol de las crisis convulsivas.

Cuadro No 6 características clínicas de los 13 pacientes con incremento en el tamaño de la masa tumoral en la segunda RMN

Manifestación clínica	%
Afección cerebelosa	38%
Hemiparesia	91%
Afección a pares craneales	91%
Exploración normal	23%

En el cuadro 7 se pude observar los valores de los 13 pacientes con crecimiento tumoral aunque no correspondan a los valores de referencia. Los valores de espectroscopia que dieron nuestros casos son inferior a los de lesión tumoral esto puede ser influenciado por qué nuestros valores corresponden a los de pacientes pediátricos y no de adultos.

Cuadro No. 7. Valores* obtenidos en los 13 pacientes en quienes se documentó incremento en el tamaño de la masa tumoral en la segunda RMN.

	Valores obtenidos 1 ^a . RMN (n = 13)	Valores obtenidos 2 ^a . RMN (n = 13)	Valores de referencia**		
			Normal	Lesión tumoral	Daño por radiación
ADC Tumoral	132.3 (67.0 – 429.6)	144.4 (110 – 340)	xx	xx	xx
ADC Control	78.7 (64 – 211)	82.0 (669 – 301.5)	xx	xx	xx
VSCr (n = 2)	292.7 (268.2 – 317.2)	430.7 (331 – 531)	xx	xx	xx
Cho	4.8 (0.5 – 15.8)	6.8 (1.7 – 37)	0.5	0.7	0.9
Cho/Cr	1.21 (0.32 – 7.14)	1.13 (0.53 – 16.38)	1.14	2.52 (1.30 – 2.70)	1.5 (0.72 – 2.70)
Cho/NAA	1.6 (0.58 – 11.4)	1.77 (0.32 – 7.97)	0.79 (0.56 – 1.2)	3.48 (1.30 – 6.47)	1.31 (0.83 – 2.40)

* Los valores se presentan en mediana y valores mínimo y máximo.

** 16, 17

Los valores de referencia tomados de las citas bibliográficas son de pacientes adultos ya que se observa que los metabolitos por espectroscopia no son iguales para los pacientes pediátricos que en los adultos.

Discusión.

Los objetivos de nuestro estudio no se cumplieron y no podemos evaluar nuestra prueba diagnóstica para determinación de necrosis vs remanente tumoral, debido a que los valores encontrados corresponden principalmente a lesiones que aumentaron de tamaño y no se pueden diferenciar de la necrosis aunque se obtuvieron 3 pacientes estos datos no serían confiables.

Otra de las limitaciones son que no todos los pacientes cuentan con todas las secuencias de RMN (perfusión, espectroscopia y difusión) ya que el estudio fue realizado por un técnico en RMN con apoyo de médico radiólogo el cual es el que decide cuáles secuencias de RMN se le realizaron al paciente.

Las secuencias de RMN realizadas en el paciente son seleccionadas por el radiólogo en base a los hallazgos en la secuencia con gadolinio y las características de la lesión en las secuencias como T1, T2 y FLAIR.

Aunque no se calculó la concordancia inter-observador los 13 pacientes que aumentaron de tamaño coincidió con la interpretación del radiólogo con el incremento en la segunda RMN del tamaño de la lesión.

Debido a lo anterior se discuten los 13 casos que cumplieron los criterios de inclusión para determinar remanente tumoral.

Los estudios de RMN convencionales en tumores del SNC pueden mostrar un realce con gadolinio esto ocurren debido a que la barrera hematoencefálica se encuentra rota y este hallazgo coincide con cambios hemodinámicos, bioquímicos y de movilidad de las moléculas de agua, que pueden estar relacionadas con actividad tumoral, necrosis o un estado post cirugía temprano.^{8,18}

Los hallazgos difieren de los establecidos en los estudios anteriormente realizados, ya que estos fueron realizados en pacientes adultos y las características metabólicas, de vascularidad cerebral y contenido de agua en el tejido cerebral varían de acuerdo a la edad del paciente. Por lo anterior los valores de referencia deben de diferir de los adultos.^{8,18}

Los parámetros bioquímicos de los tumores SNC detectados mediante una espectroscopia ayudaran a determinar sobre el crecimiento tumoral, lo cual fue corroborado con la Cho. Este metabolito se ha asociado con un incremento en la celularidad tumoral, y se ha propuesto como marcador de malignidad ante las lesiones tumorales, pero también se ha visto un incremento en las lesiones tumorales de bajo grado en los pacientes pediátricos. En nuestros pacientes este valor se encontró aumentado en comparación con el valor de aquellos pacientes que se consideraron sin enfermedad como se muestra en el cuadro 4 y 5. Se ha visto además que este metabolito indica áreas de recurrencia tumoral o transformación maligna más que áreas de necrosis por radiación, por otra parte se ha observado que existe una elevación posterior a un tratamiento por radiación en el tejido cerebral normal en un periodo corto de tratamiento, pero después de 3 meses de haber recibido la radiación la Cho tiende a ser normal.^{8,18}

Un incremento en la proporción de Cho/NAA durante el tratamiento oncológico nos ayuda a distinguir de una enfermedad estable o de una progresión tumoral. La progresión tumoral va paralelamente a un incremento en la proporción de Cho/NAA. Debido a que los componentes de Cho como son los metabolitos de fosfolípidos, fosfocolina, glicerosfosfocolina y colina libre se encuentran aumentados en el crecimiento tumoral. Y en una enfermedad no progresiva el tumor puede mostrar un decremento en la proporción de Cho/NAA debido al poco metabolismo de membrana celular, pocas células tumorales o apoptosis. Aunque los valores propuestos por Tzika para progresión tumoral son de 3.01 (0.16-23.73) difieren de los de nosotros 1.77 (0.32–7.97) pero se observa que si existe un aumento en esta proporción de metabolitos en contra posición de los paciente que se consideran que no tienen enfermedad como se observa en el cuadro 4 y 5.^{8,18}

Los valores de ADC menores pueden significar un alto grado de malignidad en el tumor o también nos está informado que la lesión tiene una alta celularidad. Un incremento de estos valores se muestra al inicio de una terapia anti cáncer para posteriormente aumentar o disminuir. También se ha observado un incremento mayor en estos valores debido a la muerte celular, ya que hay una fracción mayor de espacio intersticial con agua. En nuestros resultados podemos observar que los valores de ADC son menores que los valores de ADC para aquellas lesiones diagnosticadas sin

tumoración o necrosis pero no son menores que nuestro control en el parénquima normal como se observa en el cuadro 4 y 5. ^{8,18}

Los valores de VSCr pueden ser usados clínicamente para ver el comportamiento en la perfusión tumoral durante el tratamiento y puede proveer un indicador de respuesta ante el tratamiento de radioterapia más que una simple RMN convencional. Los valores que encontramos en nuestros pacientes corresponden a los propuestos por el software que utilizamos para procesar la imagen, los valores de las lesiones son mayores que la normalidad del encéfalo como podemos observarlo en el cuadro 4 y 5. El uso combinado de los valores de VSCr y espectroscopia nos pueden ayudar a seleccionar los pacientes para el uso de un tratamiento antiangiogenico y la vigilancia en el crecimiento tumoral y aporte sanguíneo. ^{8,18}

Los métodos de imagen complementarios en la evaluación de los tumores cerebrales (espectroscopia, difusión y perfusión) no deben de considerarse como métodos por separado si no deben de ser evaluados en forma conjunta y en comparación con métodos de imagen previamente tomados, aunada al conocimiento del tratamiento oncológico que presento el paciente en el momento de la realización del estudio para lograr un mejor diagnostico por imagen en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

^{8,18}

Conclusiones.

El cumplimiento de los objetivos del protocolo de estudio no se llevo a cabo debido a que el número de pacientes no son suficientes para determinar la no enfermedad así como el estado de necrosis.

Se propone que al evaluar una lesión que realce con gadolinio en pacientes con tumores del SNC las secuencias deben de ser además de las convencionales la de perfusión, difusión y espectroscopia. Para continuar tomando experiencia ante estas lesiones los resultados en los estudios realizados en pacientes pediátricos son pocos el denominador en ambos estudios es la espectroscopia.

Los valores de referencia tomados en este estudios difieren a los encontrados por nosotros esto puede está influenciado por el resonador y el grupo étnico. Además que nuestro equipo no cuenta con el software para procesar la perfusión cerebral en comparación con el estudio tomado como referencia.

La realización constante de estas secuencias de RM nos llevara a tener un mejor diagnostico radiológico de estas lesiones y la familiarización por parte del radiólogo ya que una de las limitantes en este protocolo fue el número de pacientes ya que no en todos los estudios realizados se contaban con estas secuencias de RM además de lo anterior se propone que en caso que se tuviera duda de la lesión considerar la reintervencion quirúrgica cuando el paciente lo amerite.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mar 11	Abr 11	May 11	Jun 11	Jul 11	Ago 11	Sep 11	Oct 11	Nov 11	Dic 10	Ene 11	Feb 11
Identificación del problema, consulta bibliográfica para marco teórico.										X	X	X
Integración del equipo de trabajo, protocolo terminado.										X	X	X
Aprobación del protocolo por el comité de investigación.	X	X										
Recolección de datos.			X	X	X	X						
Procesamiento y análisis final.							X	X				
Reporte final y entrega de tesis.									X			

Referencias bibliográficas

- 1 Imagen de RM de perfusión Capítulo 8. Scout Atlas.
- 2 Castro C, Mosto F, Díaz M. Perfusión Cerebral Por Resonancia Magnética. Rev Neuropsiquiatr 2002; 65:63-69.
- 3 Soonmee C, Edmon A. Knopp, Gly J, Stephan G. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echo-planar Perfusion MR Imaging. Radiology 2002; 223:11-29.
- 4 Erickson J. K. Advanced Neuroimaging Techniques To Distinguish Brain Tumor Recurrence From Post-Radiation Necrosis. P&S Medical Review: Spring 1997, Vol. 4, No1.
- 5 Petrella J, Provenzale J. MR Perfusion Imaging of the Brain. Am J Roentgenol 2000; 175: 207-219.
- 6 Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzki L Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. Folia Neuropathol 2010; 48 (2): 81-92.
- 7 Castillo M, Kwocł L, Mukherji S. Clinical applications of MR spectroscopy. Am J Neuroradiol 1996; 17:1-15.
- 8 Tzika AA, Zarifi MK, Goumnerova L, Astrakas LG, Zurakowski D. Neuroimaging in pediatric Brain Tumors: Gd-DTPA-enhanced, Hemodynamic, and Difusión MR Imaging Compared with spectroscopic Imaging. Am J Neuroradiol 2002; 23:322-333.
- 9 Sundgren P MR Spectroscopy in Radiation Injury American Journal of Neuroradiology 30:1469-1476, September 2009.
- 10 Majós C, Aguilera C, Alonso J, Julià-Sapé M, Castañer S, Sánchez J, et al Proton MR Spectroscopy Improves Discrimination between Tumor and Pseudotumoral Lesion in Solid Brain Masses American Journal of Neuroradiology 2009; 30:544-551.

11 Smith E, Carlos R, Junck L, Tsien C, Elias A et al. Developing a Clinical Decision Model: MR Spectroscopy to Differentiate Between Recurrent Tumor and Radiation Change in Patients with New Contrast-Enhancing Lesions. *AJR* 2009; 192:W45-W52.

12 Pierpaoli C, Righini A, Linfante I, Tao-Cheng JH, Alger JR, et al. Histopathologic correlates of abnormal water diffusion in cerebral ischemia: diffusion-weighted MR imaging and light and electron microscopic study. *Radiology* 1993; 18:439-448.

13 Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C. MR difusión imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 1997; 39: 483-489.

14 Biousse V, Newman N, Hunter, Hudgins S. Difusión weighted imaging in radiation necrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:382-384.

15 Nail Bulakbasi, Murat Kocaoglu, Fatih Örs, Cem Tayfun, Taner Üçöz. Combination of Single-Voxel Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Calculation in the Evaluation of Common Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:225-233.

16 Schlemmer H, Wenke M, HerFarth K, Bachert P, Debus M-V. Differentiation of Progressive Brain tumor from Radiation Injury: Utility of H MR Spectroscopy. Knopp, Hawighorst H. German Cancer Research Center, Research Program Radiological Diagnostics and Therapy, 69120 Heidelberg, Germany.

17 Dowling C, Bollen A, Noworolski S et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: Correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR* (2001); 22:604-612.

18 Tzika A, Astrakas L, Zarifi M, Zurakowski D, Poussaint T et al. Spectroscopic and Perfusion Magnetic Resonance Imaging Predictors of Progression in Pediatric Brain Tumors. *Cancer* 2004;100:1246–56.

19 Smith JK, Castillo M, Kwock L. MR spectroscopy of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003; 11: 415-429.

Instrumentos de recolección (anexo1).

Hoja No. _____

Nombre. _____

Numero de afiliación. _____

Edad. _____

Sexo. Masculino _____ Femenino _____

Reporte de patología. _____

Quimioterapia. Si _____ no _____

Medicamentos. _____

Radioterapia. Si _____ no _____

Numero de sesiones y dosis en cGy. _____

PRIMERA RESONANCIA MAGNETICA.

Fecha _____

Difusión. Cuantificación de ADC _____

Perfusión. Cuantificación de VSCr _____

Espectroscopia de metabolitos				
Metabolitos	Integral		Relación	
	lesión	control		
NAA			Cho/ Cr	
Cr			Cho/NAA	
Cho				
Lac				
Ins				

Tamaño tumoral. _____

Necrosis. NO _____ SI _____

Remanencia. NO _____ SI _____

SEGUNDA RESONANCIA MAGNETICA.

Fecha _____

Difusión. Cuantificación de ADC _____

Perfusión. Cuantificación de VSCr _____

Espectroscopia de metabolitos				
Metabolitos	Integral		Relación	
	lesión	control		
NAA			Cho/ Cr	
Cr			Cho/NAA	
Cho				
Lac				
Ins				

Tamaño tumoral. _____

Necrosis. NO _____ SI _____

Remanencia. NO _____ SI _____