



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ABORDAJE MOLECULAR DE LESIONES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON
SPECT/CT Y 201TALIO COMO FACTOR PREDICTIVO DE MALIGNIDAD EN
NEOPLASIAS PRIMARIAS.**

TESIS QUE PRESENTA

DR. EMMANUEL ALEJANDRO CENICEROS TORRES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA NUCLEAR

ASESORES: DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
DRA. ROSA MARIA VILLANUEVA PEREZ
DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

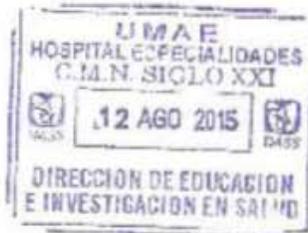


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' and 'G' followed by 'Menez Díaz'.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rosa Ma. Villanueva P.'.

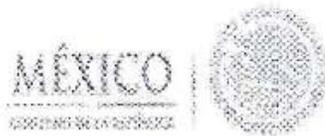
DRA. ROSA MA. VILLANUEVA PÉREZ.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, identical to the one above.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ.

ASESOR DE TFSIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 21/07/2015

DRA. ROSA MARIA VILLANUEVA PÉREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Abordaje Molecular de Lesiones en Sistema Nervioso Central con SPECT/CT y 201Tallio Como Factor Predictivo de Malignidad en Neoplasias Primarias

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-157

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido paterno	Ceniceros
Apellido materno	Torres
Nombre (s)	Emmanuel Alejandro
Teléfono	54401051
Correo electrónico	emmanuel_ceniceros@hotmail.com
Universidad	Matricula : 98376036 Universidad Autonoma de Ciudad Juarez.
Facultad o escuela	Facultad de medicina.
Carrera	Médico Cirujano
No. De cuenta	513230358
2. Datos de asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	Menez
Apellido materno	Díaz
Nombre (s)	Diana Graciela
Teléfono	56 276900 extensión 21462
Correo electrónico	diana.menez@imss.gob.mx
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	ABORDAJE MOLECULAR DE LESIONES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON SPECT/CT Y 201TALIO COMO FACTOR PREDICTIVO DE MALIGNIDAD EN NEOPLASIAS PRIMARIAS.
No. Paginas	31
Año	2015
No. de registro	R-2015-3601-157

RESUMEN

ABORDAJE MOLECULAR DE LESIONES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON SPECT/CT Y ²¹⁰TALIO COMO FACTOR PREDICTIVO DE MALIGNIDAD EN NEOPLASIAS PRIMARIAS.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT y SPECT/RMN con ²⁰¹Talio en pacientes con diagnóstico de lesión neoplásica intracerebral primaria y su papel como predictor de alta potencial de malignidad así como diferenciar procesos no neoplásicos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Este estudio retrospectivo se llevó a cabo en el departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido entre Enero del 2012 a julio del 2015.

Los datos cualitativos fueron analizados mediante porcentajes y se presentaron en tablas y los datos cuantitativos se analizaron con promedios y desviación estándar. Se realizó prueba de concordancia entre el SPECT /CT y SPECT/RM con ²⁰¹Talio con el reporte histopatológico. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

RESULTADOS: 24 casos que cumplieron sus con los criterios de inclusión , 13 pertenecen al sexo femenino (54%) y 11 son del género masculino (46%). La sensibilidad y especificidad calculada en este estudio fue: 93.8% y 75%. El valor predictivo positivo(VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) calculado fue de: 93.75% y 75%.

CONCLUSIÓN: Los Gliomas son los tumores primarios más frecuentes en el sistema nervioso central. Nuestro estudio demuestra que en nuestra institución el abordaje morfo funcional con SPECT/CT y/o SPECT/RM con ²⁰¹Talio muestra un alto valor diagnostico como herramienta de diagnóstico morfo funcional y no invasiva principalmente, por lo que recomienda ampliamente ante la sospecha de esta entidad.

INDICE

ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEORICO.....	8-11
JUSTIFICACIÓN... ..	12
PLEGUNTA DE INVESTIGACION.....	13
OBJETIVOS.....	14
HIPÓTESIS.....	15
DISEÑO DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16-18
CRITERIOS DE SELECCIÓN Y ELIMINACIÓN.....	19-20
ANÁLISIS DE DATOS ESTADISTICOS.....	21
DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	22-26
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	27
ASPECTOS ETICOS.....	28
RECURSOS, CRONOGRAMMA.....	29
ANALISIS DE RESULTADOS.....	30-33
DISCUSIÓN.....	34-36
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38-39

ANTECEDENTES

Los tumores del sistema nervioso central ocupan a nivel mundial en hombres y mujeres la causa número 14 de cáncer, así como una incidencia del 1.8%, una mortalidad del 2.3% con una prevalencia a 5 años de 1.1% según estadísticas del Globocan 2012.⁽⁷⁾

Según la sociedad americana de cáncer los tumores cerebrales se encuentran entre las primeras causas de mortalidad, su pico de incidencia es en la sexta década de la vida principalmente.⁽⁶⁾ Los gliomas corresponden al 45% de los tumores cerebrales, de los cuales 25% son de alto grado (astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas, tumores de grado III (astrocitoma anaplasico) y IV (glioblastoma multiforme) según la clasificación de la OMS)^(4,2). La más alta incidencia y mortalidad para hombres y mujeres se presenta tanto en la parte norte y sur de Europa que es 6 y 4 por cada 100,00 habitantes. En américa central es menor, 4 y 2 por cada 100,000 habitantes ⁽⁷⁾. Existen varias modalidades de imagen que predicen el diagnostico histopatológico, la Tomografía computada, la resonancia magnética y la medicina nuclear desde la década de los 60s con radiotrazadores como el Pertecneciato, posteriormente la técnica SPECT con ²⁰¹Talio que es el más utilizado en la gammagrafía convencional junto con el ^{99m}Tc-MIBI y actualmente con técnica PET-CT ⁽⁹⁾

MARCO TEORICO

Los tumores malignos de sistema nervoso central son los más temidos no solo por su pronóstico, sino también por las repercusiones que tiene en la calidad de vida de los pacientes sino por el deterioro cognitivo que implica ⁽¹⁸⁾. En el 2010 en EU se diagnosticaron 138,054 pacientes con una incidencia de 5.26 por cada 100,000 habitantes. El proceso de carcinogénesis en los tumores cerebrales esta en relación a una mala respuesta al stress genético y epigenetico, esto provee ventajas de proliferación de astrocitos y oligodendrocitos des diferenciados ⁽³⁾. Simmons y colaboradores en el 2001 descubrieron que existen marcadores moleculares relacionados con menor sobrevida en pacientes jóvenes que tengan sobreexpresión del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), mutación del gen P53 y CD133+ (el cual está asociado en la vascularidad) ^(6,3,15), expresión del índice de proliferación celular ki67, EGFR (receptor del crecimiento epidermoide) y la MGMT (O6 -methylguanine-DNA methyltransferase) , los cuales están en relación a pronostico del paciente. Los factores de riesgo relacionados son: síndromes hereditarios, historia familiar el cual confiere un riesgo relativo de 1:10, polimorfismo cromosómico que impiden reparación del ADN, traumatismos craneoencefálicos, infecciones virales, alergias, crisis convulsivas, tabaquismo, alcohol, radiación ionizante así como productos derivados del petróleo refinado. ^(6,4)

Clasificación de los tumores gliales según la OMS

TUMORES NEUROEPITELIALES. Tumores Gliales

Tumores astrocíticos

Astrocitoma Pilocítico (Grado I)

Astrocitoma difuso (Grado II): Protoplásmico, Gemistocítico y Fibrilar

Astrocitoma anaplásico (Grado III)

Glioblastoma multiforme (Grado IV): Glioblastoma de células gigantes y Gliosarcoma

Astrocitoma subependimario de células gigantes

Xantastrocitoma pleomórfico

TUMORES OLIGODENDROGLIALES

Oligodendroglioma

Oligodendroglioma Anaplásico

GLIOMAS MIXTOS

Oligoastrocitoma mixto

Oligoastrocitoma Anaplásico

TUMORES EPENDIMARIOS

Ependimoma: Celular, Papilar, Epitelial, Células claras y Mixto

Ependimoma Anaplásico

Ependimoma Mixopapilar

Subependimoma

TUMORES GLIALES DE ORIGEN INCIERTO

Glioma angiocéntrico, Astroblastoma y Glioma Coroide del III Ventrículo

Las metástasis son los tumores cerebrales más frecuentes en el adulto, pero son excepcionales en niños. Se localizan generalmente a nivel de la unión cortico-subcortical de los hemisferios cerebrales (80%) y, menos frecuentemente, en los hemisferios cerebelosos (15%, procedentes sobre todo del tracto digestivo y aparato genitourinario). Aun así representan el tumor más frecuente en la fosa posterior del adulto, frecuentemente son múltiples. El mayor porcentaje son de origen pulmonar (aproximadamente un 50%), siendo más habituales en el carcinoma de células pequeñas u “*oat cell*” que en el resto de tumores broncogénicos. Le siguen en frecuencia los provenientes de la mama (10-15%), riñón, melanoma y tracto digestivo; siendo hasta un 10% de origen desconocido e incluso primario multicéntrico. El tumor que tiene más tendencia a dar metástasis en el cerebro es el Melanoma. ⁽³¹⁾

El cuadro clínico es inespecífico encontrándose desde cefalea matinal, síntomas motores inespecíficos, crisis convulsivas, datos de hipertensión intracraneal, cambios cognitivos, incontinencia urinaria, afasia, cambios en la personalidad ^(4,18).

El diagnóstico por imagen como primera opción es la tomografía computada. La resonancia magnética es la técnica de imagen que presenta mejor sensibilidad y resolución espacial.⁽¹³⁾ La evaluación por medicina nuclear (SPECT/CT con ²⁰¹Talio) es una técnica no invasiva en la diferenciación de lesiones primarias intraxiales así como herramienta de predicción del comportamiento a futuro de las mismas. Los radiofármacos utilizados: ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-Tetrofosmin y ²⁰¹Talio los cuales actúan como análogos catiónicos, este último es introducido a la célula específicamente por mecanismo activo mediante la bomba Na-K-ATPasa y retenido en el citosol, siempre dependiente de flujo sanguíneo y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, tiene una alta sensibilidad y especificidad para los tumores de alto grado además de evaluar respuesta al tratamiento y recurrencia ⁽¹⁵⁾.

El manejo de estas neoplasias en primera instancia es la resección quirúrgica en especial para los gliomas de bajo grado, los tumores inoperables se tiene que realizar biopsia por estereotaxia para el diagnóstico histológico del mismo. Específicamente para el glioblastoma multiforme y el astrocitoma anaplasico la primera línea de adyuvante de tratamiento después de la cirugía es la radioterapia y quimioterapia (Temozolomida, Bevacizumab, Carmustina, Vincristina, Carboplatino e Irinotecan). Los Oligodendrogliomas grado III suelen responder mejor a la terapia. Hoy en día existen nuevas líneas de tratamiento para estos tumores como los inhibidores de la Tirosin Kinasa, antiangiogénicos, terapia génica e inmunoterapia.

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias primarias en sistema nervioso central son de alto grado en la mayoría de los casos, esto está en relación a su alta mortalidad y recurrencia por lo que requiere un abordaje inicial multidisciplinario, los estudios de gabinete como son la resonancia magnética nuclear y la tomografía helicoidal son de gran utilidad en la evaluación morfológica de esta entidad nosológica, sin embargo existen situaciones en las que su papel es limitado ya que no valora características funcionales de la lesión como son: la vascularidad, tasa metabólica, extensión de la lesión y valoración de recurrencia después del tratamiento. El papel de la medicina nuclear permite una evaluación funcional de la lesión, esto permite predecir el comportamiento de la misma. En nuestra institución es posible realizar la evaluación morfo funcional mediante las técnicas de SPECT/CT y SPECT/RM con ²⁰¹Talio, las cuales ofrecen un diagnóstico más exacto y temprano a los pacientes, además de ser un estudio no invasivo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las lesiones primarias cerebrales muestran un comportamiento directamente proporcional entre la avidéz del radioisótopo y su potencial de malignidad?

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT y SPECT/RMN con ²⁰¹ Talio en pacientes con diagnóstico de lesión neoplásica intracerebral primaria y su papel como predictor de alto potencial de malignidad.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar la sensibilidad y especificidad del radioisótopo para diferenciar lesiones neoplásicas intracerebrales primarias de otros procesos no neoplásicos cerebrales.

HIPÓTESIS

Las lesiones primarias intracerebrales con alto grado de malignidad se relacionan con una elevada afinidad por el $^{201}\text{Talio}$.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE DISEÑO:

Retrospectivo, transversal, observacional y analítico.

Periodo del estudio: De enero de 2012 a julio de 2015.

Límite geográfico: Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México Distrito Federal.

Universo del estudio: Todos los pacientes derechohabientes del IMSS a quienes se les haya realizado estudio cerebral con ²⁰¹Talio SPECT/CT y/o SPECT/RMN en el servicio de medicina nuclear en el periodo comprendido de enero de 2012 a julio de 2015.

Tipo de la muestra: Series de casos consecutivos, no probabilístico.

Instrucciones de obtención de los datos y procesamiento de los mismos:

- 1. Se realizara cronograma de actividades para la realización de este protocolo.**
2. El médico residente de tercer año recabo los estudios de medicina nuclear de SPECT/CT y/o SPECT/RMN con 201 Talio de hombres y mujeres mayores de 18 años realizados en el servicio de medicina nuclear del hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI , adquiridos en el periodo de tiempo del mes de enero de 2012 al mes de julio del 2015, así como su expediente clínico completo y el reporte de patología con número de folio asignados a los mismos previa autorización. Todos los estudios contaron con al menos con un estudio de imagen neuroestructural realizado en este hospital.
3. Todos los datos obtenidos fueron acotados y recolectados en la hoja de recolección de datos creada para este protocolo de investigación cuyo encargado fue el médico residente de tercer año en medicina nuclear.
4. El universo fue expresado en números arábigos, los pacientes seleccionados se agruparon según género y edad, expresando en edad en promedio por cada género, posteriormente fueron agrupados en dos grupos: **hombres y mujeres con lesión intracerebral primaria, y hombres y mujeres con lesión intracerebral primaria, confrontándose con los pacientes que muestren afinidad positiva para 201 Talio y los que no muestren afinidad para el radioisótopo.**

5. Los datos obtenidos para las variables fueron asignados y analizados mediante pruebas estadísticas y expresadas en tabla de contingencia y graficas de barra. (fig. 5).
6. El análisis estadístico se expresó en porcentaje reportando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Otras estadísticas:

- Los tumores fueron agrupados según su estirpe histológica (figura 4).
- Todos los tumores fueron analizados para su representación mediante número y graficas de barra para su valor en referencia a frecuencia.

Las lesiones intracerebrales no primarias corroboradas con diagnóstico de patología fueron agrupadas por grupo (metástasis y/o proceso infeccioso), expresadas en número y graficas de barra (figura 2).

Todas las variables cualitativas fueron analizadas en porcentajes y proporciones y serán representadas en graficas de barra y/o pastel.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS INCLUSIÓN.

Pacientes derechohabientes del instituto mexicano del seguro social adscritos al hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda en CMNSXXI.IMSS.

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de sospecha o de lesión ocupante de espacio intracerebral.

Pacientes tratados por el servicio de neurología y/o neurocirugía de este hospital en un intervalo de tiempo comprendido entre 2012 - 2015

Todos los pacientes contaron con algún tipo de imagen neuroestructural (Resonancia magnética Nuclear y/o Tomografía helicoidal multidetector) realizada en hospital.

Contaron con SPECT/CT o SPECT/RMN con ²⁰¹Talio realizado en el servicio de Medicina Nuclear del hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez UMAE CMN SXXI en el intervalo de tiempo comprendido entre enero de 2012 a julio del 2015.

Contaron con expediente clínico completo.

Contaron con estudio histológico y el diagnóstico patológico.

Criterios de exclusión.

Pacientes que no contaron con expediente clínico.

Pacientes que no contaron con estudio histopatológico.

Pacientes que no contaron con estudios de imagen neuroestructural.

Criterios de eliminación:

Pacientes que no contaron con estudio completo de ^{201}Tl realizado en este hospital.

ANÁLISIS DE DATOS ESTADÍSTICOS:

Desarrollo de tabla de contingencia (Confrontación de datos).

Los datos se expresaron del a siguiente forma:

Nota: Los resultados obtenidos del SPECT/CT o SPECT/RMN con ²⁰¹ Talio fueron agrupados en lesión captante o no captante.

Todos los datos obtenidos fueron confrontados con el método de diagnostico estándar de oro: Biopsia de tejido de la lesión cerebral.

Pacientes H/M	Lesión Captante	Lesión No Captante	Total.
Biopsia Cerebral (+)Neoplasia Cerebral			
Biopsia Cerebral(-)Neoplasia Cerebral			
Total.			

Fig5. Tabla de contingencia de datos.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

AFINIDAD POR ²⁰¹ TALIO:

- Definición conceptual: Capacidad del tejido neoplásico cerebral para concentrar el radioisótopo.
- Definición operacional: forma de localización anatómica del tejido por el radioisótopo, de otras estructuras circundantes.
- Escala de medición: Variable cualitativa. Dicotómica
- Parámetro de medición: Concentra. No Concentra.

PREDICTOR:

- Definición conceptual: capacidad del radioisótopo para determinar el potencial de malignidad de la lesión intracerebral primaria.
- Definición operacional: categorizador de malignidad de tejido neoplásico cerebral corroborado por estudio histopatológico.
- Escala de medición: Variable cualitativa. Dicotómica.
- Parámetro de medición: Alta malignidad. Baja malignidad.

SPECT/CT con ²⁰¹ Talio:

- Definición conceptual: método diagnóstico de imagen de medicina nuclear con reconstrucción tomográfica y con fusión de imágenes morfológicas con tomografía helicoidal computada de cráneo en fase simple, obtenida posterior a la administración endovenosa del radioisótopo.

- Definición operacional: método que identifica desde el punto de vista morfo-funcional lesiones intracerebrales hipercaptantes
- Escala de medición. Variable cualitativa nominal, dicotómica.
- Parámetro de medición: Lesión Captante , Lesión No Captante.

SPECT/RMN con ²⁰¹Talio:

- Definición conceptual: Método diagnóstico de medicina nuclear con reconstrucción de imágenes radiológicas y con fusión de imágenes morfológicas con resonancia magnética nuclear en fase contrastada de encéfalo obtenida a través del servicio de imagenología posterior a la administración endovenosa del radioisótopo.
- Definición operacional: método que identifica desde el punto de vista morfo-funcional lesiones intracerebrales avidas o no por el radioisótopo.
- Escala de medición: Variable cualitativa, nominal, dicotómica.
- Parámetro de medición: Lesión Captante . Lesión No Captante.

Biopsia de Tejido de la Lesión Cerebral :

- Definición conceptual: Método diagnóstico histológico obtenida tras la realización de biopsia de tejido cerebral y realizado por el servicio de Patología.

- Definición operacional: Método que identifica desde el punto de vista de morfológico, microscópico y molecular la estirpe benigna o maligna de los tejidos cerebrales.
- Escala de medición: Variable cualitativa. Nominal , dicotómica.
- Parámetro de medición: Lesión Neoplásica. Lesión no Neoplasica.

SENSIBILIDAD:

- Definición operacional: Capacidad del método diagnóstico para corroborar el diagnostico de sospecha.
- Definición operacional: fórmula matemática que agrupa los diagnósticos verdaderamente positivos entre los todos casos positivos, sean verdaderos o falsos negativos, y expresado en porcentaje.
- Escala de medición: Variable cuantitativa. Discreta.
- Parámetro medición: expresión numérica en porcentaje de 0 a 100%

ESPECIFICIDAD:

- Definición conceptual: Capacidad del método diagnóstico para excluir el diagnostico de sospecha.
- Definición operacional: fórmula matemática que agrupa los diagnósticos verdaderamente negativos entre todos los casos negativos, sean verdaderos negativos o falsos positivos y expresado en porcentaje.
- Escala de medición: Variable cuantitativa, discreta.
- Parámetro de medición: Expresión numérica en porcentaje de 0 a 100%

LESIÓN NEOPLÁSICA INTRACEREBRAL PRIMARIA.

- Definición conceptual: Tipo de tejido de rápida proliferación celular localizado en el parénquima cerebral.
- Definición operacional: estirpe de tumor cerebral reportado y diferenciado en un estudio histopatológico.
- Escala de medición: Variable cualitativa. Dicotómica.
- Parámetro de medición: Benigno. Maligno

PROCESO NO NEOPLÁSICO CEREBRAL.

Definición conceptual: Tejido intracerebral no neoplásico de etiología infecciosa y/o tejido necrótico post-radiación.

Definición operacional: Tipo de tejido reportado y diferenciado en un estudio histopatológico.

Escala de medición: Variable cualitativa. Dicotómica.

Parámetro de medición: proceso infeccioso, otro proceso no neoplásico.

SEXO:

- Definición conceptual. Condición orgánica, anatómica y morfológica que distingue al hombre y mujer en los seres humanos
- Definición operacional: Género descrito en la solicitud y reporte del estudio de medicina nuclear.

- Escala de medición. Variable cualitativa, nominal, dicotómica.
- Parámetro de medición: Género masculino y género femenino.

EDAD.

- Definición conceptual: Tiempo de existencia de la vida humana desde el nacimiento hasta la muerte.
- Definición operacional: tiempo existencia en años al momento del estudio.
- Escala de medición: Variable cuantitativa. Discreta.
- Parámetro de medición: años cumplidos al realizarse el reporte del estudio.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Abordaje molecular de lesiones en sistema nervioso central con SPECT/CT y ²⁰¹Talio como factor predictivo de malignidad en neoplasias primarias.

Nombre del paciente _____

Afiliación _____

Edad al momento del estudio _____

Genero _____

Cuenta con estudio de imagen neuroestructural de este hospital : (SI) (NO)

Fecha _____

Diagnostico del estudio de imagen _____

Cuenta con estudio cerebral de medicina nuclear con ²⁰¹Talio completo : (SI) (NO)

Fecha _____

La lesión intracerebral es ávida por el radioisótopo: (SI) (NO)

Diagnostico _____

Cuenta con expediente clínico completo en este hospital:(SI) (NO)

Cuenta con reporte de patología de la lesión intracerebral : (SI) (NO)

Folio de la muestra _____

Diagnostico _____

La lesión intracerebral no es primaria : (Si) (NO)

Diagnostico por patología _____

ASPECTOS ETICOS

Este estudio cumple con las disposiciones y acuerdos promulgados por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki, y su revisión en la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en octubre del año 1975⁽²⁸⁾.

Conforme a lo establecido en el Título Quinto de la Investigación para la Salud en su Capítulo Único, artículos 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, así como apegado al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo número 17 esta investigación **es de tipo I** : Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta⁽²⁹⁾.

Recursos humanos y materiales:

Dos (2) médicos nucleares adscritos al servicio de medicina nuclear del Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez.

Un (1) médico residente de tercer año de la especialidad de medicina nuclear.

Cien hojas (100) de recolección de datos impresas y en formato electrónico en Microsoft® Excel .

Una (1) computadora personal con paquete de editor de textos y de procesamiento estadístico IBM SPSS®.

Se contó con acceso al archivo de reportes impresos de estudios del servicio de medicina nuclear.

No se contó con financiamiento monetaria externo.

ANALISIS DE RESULTADOS

De 64 pacientes que se les realizo SPECT/CT y/o SPECT /RM solo 24 cumplieron con los criterios de inclusión, 54% pertenecen al género femenino y 46% al género masculino. Figura 1. El promedio de edad fue de 52.5 años.

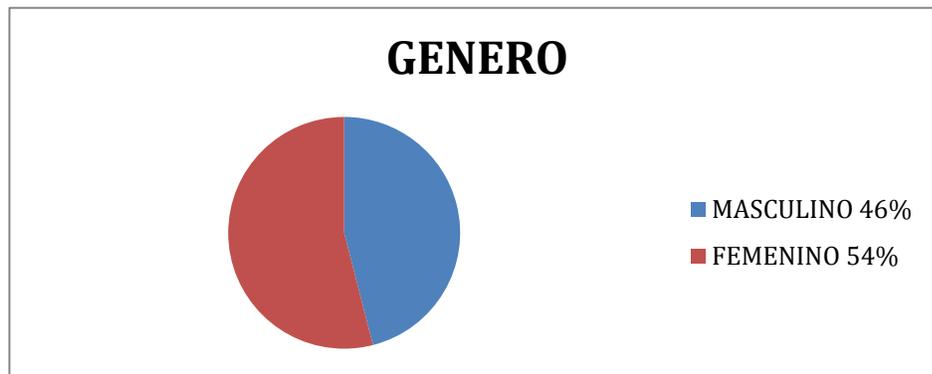


Figura 1

De los 24 resultados por histopatología, 16 de ellos fueron neoplasias cerebrales, 3 procesos infecciosos, 3 infartos subagudos y 2 entidades desmielinizantes. Figura 2. En las entidades infecciosas y vasculares se complementaron con estudios de SPECT cerebral con ^{99m}Tc - ciprofloxacino (1) y ^{99m}Tc - ECD(1).

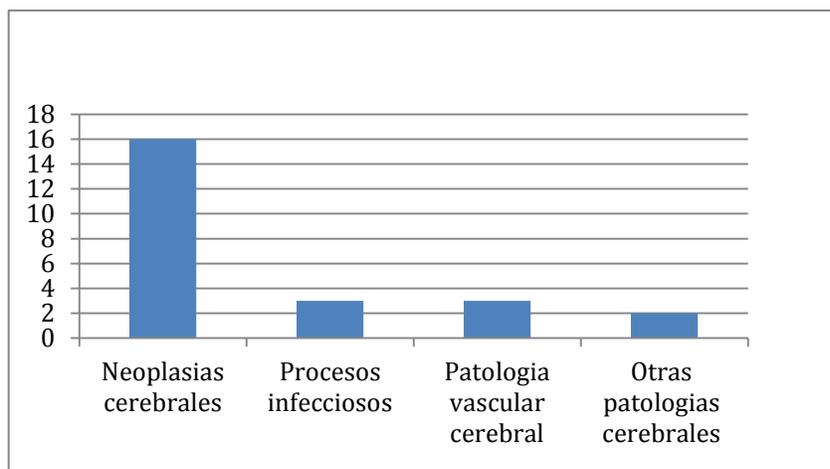


Figura 2.

Figura 3

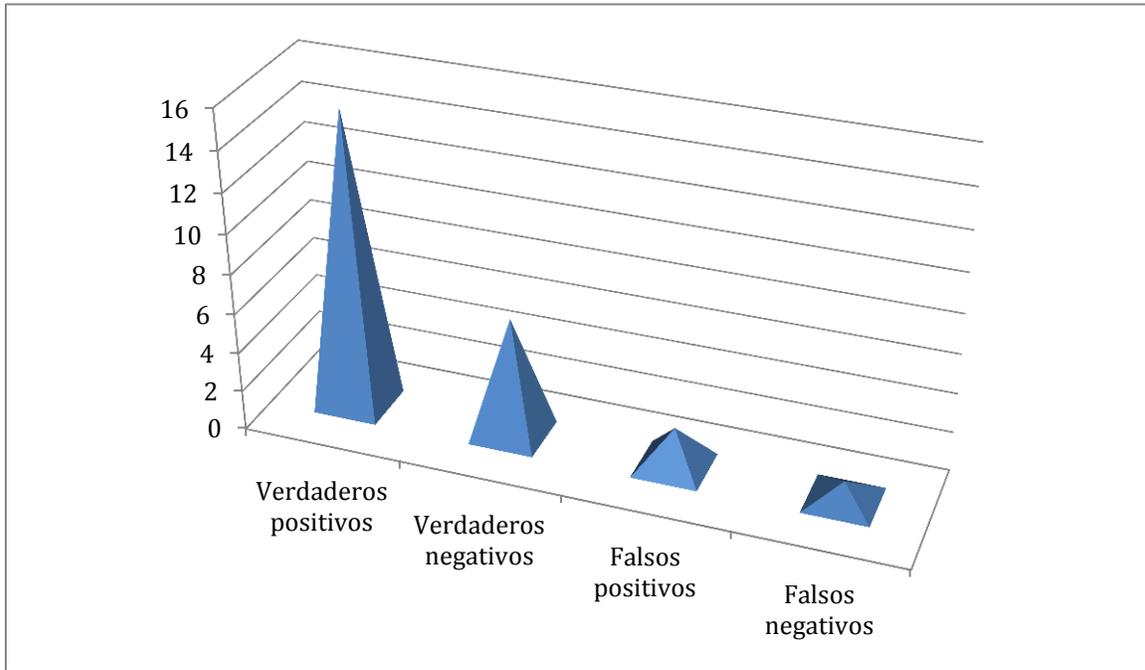


Figura 3. Verdaderos positivos; 15, falsos positivos; 2, verdaderos negativos; 6, falsos negativos; 1. Los dos casos falsos positivos correspondieron un caso de toxoplasmosis y una patología desmielinizante.

Diagnostico histopatológico por estirpe tumoral de las 16 biopsias obtenidas: 3 Glioblastoma multiforme, 1 Astrocitoma grado I, 2 Astrocitomas grado II, 3 Astrocitomas grado III, 4 Linfomas no Hodgkin, 1 ependimoma mixopapilar y 1 carcinoma moderadamente diferenciado. Fig4.

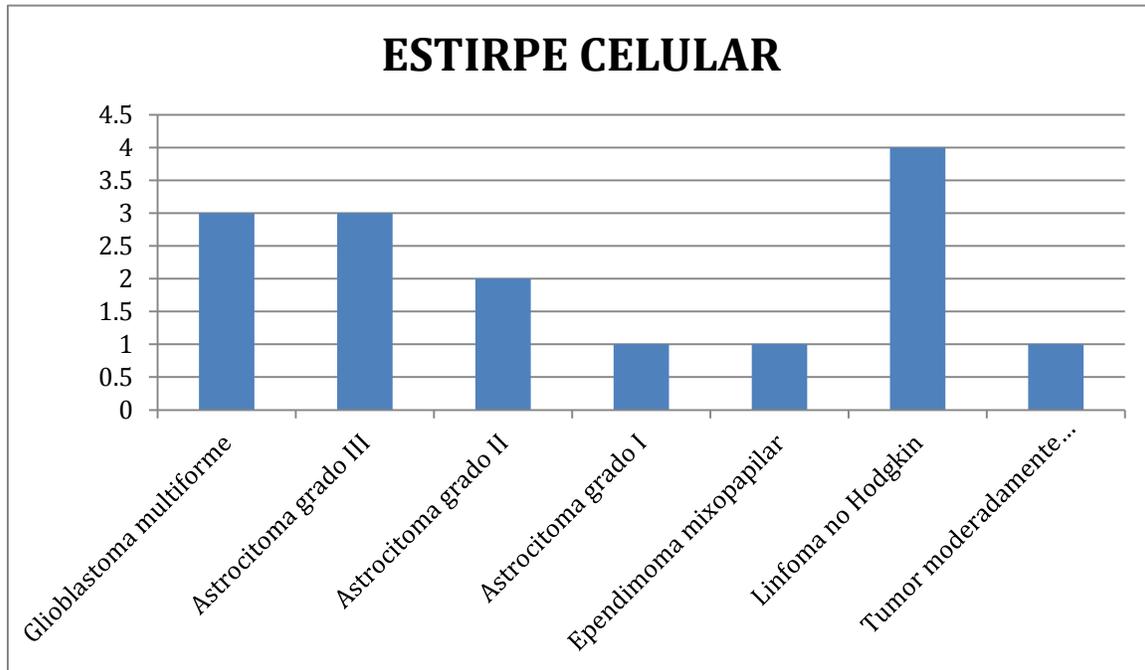


Figura 4.

ANÁLISIS DE DATOS ESTADÍSTICOS

Con el uso del paquete informático estadístico SPSS® se calculó la sensibilidad y especificidad del método en comparación con el método estándar de oro (biopsia con histología obteniendo los siguientes resultados:

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Biopsia Cerebral * SPECT/CT 201Talo	24	100.0%	0	0.0%	24	100.0%

Tabla de contingencia Biopsia Cerebral * SPECT/CT 201Talo

			SPECT/CT 201Talo		Total
			Lesion captante	Lesion no captante	
Biopsia Cerebral	Positivo a Neoplasia	Recuento % dentro de Biopsia Cerebral	15 93.8%	1 6.3%	16 100.0%
	Negativo a Neoplasia	Recuento % dentro de Biopsia Cerebral	2 25.0%	6 75.0%	8 100.0%
Total		Recuento % dentro de Biopsia Cerebral	17 70.8%	7 29.2%	24 100.0%

Figura 5.

Tablas de cálculo de sensibilidad y especificidad.

Sensibilidad calculada del método: 93.8%
Especificidad calculada del método: 75%
Valor Predictivo Positivo (VPP): (a/a+b) 93.75%
Valor Predictivo Negativo (VPN): (d/c+d) 75%

DISCUSION:

Los tumores cerebrales primarios están dentro de las diez primaras causas de muerte. La esperanza de sobrevida a 5 años es de 20%.⁽⁶⁾ Aunque la biopsia sea el standard de oro para el diagnóstico, la evaluación morfológica es esencial inicialmente, ya sea con tomografía computada, resonancia magnética, etc, sin embargo la evaluación neuro- funcional con medicina nuclear: EL SPECT/CT y/o RM con ²⁰¹Talio y la técnica PET/CT con ¹⁸F-FDG, estos nos proporciona un valor complementario a la imagen estructural. Se sabe que en el ²⁰¹Talio tiene menor resolución espacial y presenta mayor dosimetría comparada con otros radiofármacos aunque comparado con el ¹⁸F-FDG no existen diferencias significativas ya que la sensibilidad y especificidad reportada para estos dos métodos es muy similar aunque el mecanismo de captación sea distinto, por disrupción de la barrera hematoencefalica, el flujo vascular y la actividad de la bomba Na/K ATP^{ASA} para el ²⁰¹Talio y para el ¹⁸F-FDG(Fluor-Desoxi-Glucosa), por la actividad del metabolismo glucolítico el cual se encuentra elevado en tumores de alto grado⁽⁸⁾, o bien rutas de metabolismo alternativo como la vía de los Acidos Grasos Libres, valorado con ¹¹C-Acetato (carbono once acetato) y más específicamente radiotrazadores que pueden medir la proliferación celular directamente por su unión a las cadenas de DNA con ¹⁸F-Timidina (Flúor- Timidina):

Es de importancia saber que estos son también de alto valor en la evaluación post tratamiento ya sea por cirugía, radioterapia o quimioterapia ya que permiten distinguir entre radio necrosis y/o recurrencia, siendo aún más específico si en la interpretación de los estudios el observador agrega una valoración semi cuantitativa, es decir con el uso de áreas de interés (ROI) tanto en el área de la lesión así como el área contralateral obteniéndose un índice <1.5 para descartar probable origen neoplásico y/o metástasis. ^(1,5,9,15). En este estudio la edad media de presentación de esta neoplasia es de 52.5 años, la cual concuerda con la edad de mayor incidencia (6ta década de la vida).

La captación de ^{201}Tl no es indicativo de proliferación celular pero si se encuentra en relación con el grado de daño a la barrera hematoencefálica, esto es directamente proporcional al grado tumoral según lo reportado ya que este radionúclido es más sensible a neoplasias de alto grado^(15,27), en nuestro instituto la sensibilidad y la especificidad encontrada en este estudio fue 93.8% y 75%. Un paciente con resultado falso negativo el diagnóstico histopatológico fue glioma de bajo grado (II) lo cual concuerda con lo reportado en la literatura que el ^{201}Tl es menos sensible a neoplasias intracerebrales de bajo grado. Solo dos pacientes fueron reportados con resultados falsos positivos (desmielinización focal y Toxoplasmosis), por lo que se debe especificar o vigilar la indicación exacta debido a que es un estudio con una sensibilidad alta, entonces es importante que se individualice cada paciente y que el

abordaje de estudio sea multidisciplinario con una correlación clínica, morfológica y funcional.

Solo un paciente presento reporte de índice de proliferación celular Ki⁶⁷ menor al 2% con reporte histopatológico como glioma de bajo grado, esto se relaciona con un mejor pronóstico al tratamiento, por lo que se debería incluir de rutina en el estudio de histopatología.

El valor predictivo positivo y negativo calculado fue de 93.75% y 75% respectivamente por lo que se debe promover el uso de ésta técnica de diagnóstico de SPECT-RM o SPECT-CT con ²⁰¹Talio, para la valoración integral de pacientes con lesiones intracerebrales de características malignas en el Hospital de Especialidades del C.M.N. Siglo XXI.

CONCLUSIONES:

Los Gliomas son los tumores primarios más frecuentes en el sistema nervioso central. Nuestro estudio demuestra que en nuestra institución el abordaje morfo funcional con SPECT/CT y/o SPECT/RM con ²⁰¹Talio muestra un alto valor diagnóstico para la predicción de malignidad en lesiones primarias en sistema nervioso central y procesos no neoplásicos. Este método se recomienda ampliamente como abordaje morfo funcional y no invasivo principalmente.

Bibliografía:

1. Källén, K., Heiling, M., Andersson, A. M., Brun, A., Holtås, S., Ryding, E., & Rosén, I. (1997). Evaluation of malignancy in ring enhancing brain lesions on CT by thallium-201 SPECT. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(5), 569-574.
2. Bénard, F., Romsa, J., & Hustinx, R. (2003, April). Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 33, No. 2, pp. 148-162). WB Saunders.
3. Jandial, R., Hoisang, U., Levy, M. L., & Snyder, E. Y. (2008). Brain tumor stem cells and the tumor microenvironment. *Neurosurgical focus*, 24(3-4), E27.
4. Sinning, M. (2009). Gliomas de alto grado en adultos. *Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile*, 20(3), 215-220.
5. Vos, M. J., Berkhof, J., Postma, T. J., Hoekstra, O. S., Barkhof, F., & Heimans, J. J. (2006). Thallium-201 SPECT: the optimal prediction of response in glioma therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 33(2), 222-227.
6. Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., & Berger, M. S. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*, 4(4), 278-299.
7. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
8. Gómez-Río, M., Rodríguez-Fernández, A., Ramos-Font, C., López-Ramírez, E., & Llamas-Elvira, J. M. (2008). Diagnostic accuracy of 201Thallium-SPECT and 18F-FDG-PET in the clinical assessment of glioma recurrence. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35(5), 966-975.
9. Oriuchi, N., Tamura, M., Shibasaki, T., Ohye, C., Watanabe, N., Tateno, M., ... & Endo, K. (1993). Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 34(12), 2085-2089.
10. Kim, K. T., Black, K. L., Marciano, D., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Grafton, S., ... & Becker, D. P. (1990). Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 31(6), 965-969.
11. Kaplan, W. D., Takvorian, T., Morris, J. H., Rumbaugh, C. L., Connolly, B. T., & Atkins, H. L. (1987). Thallium-201 brain tumor imaging: a comparative study with pathologic correlation. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 28(1), 47-52.
12. Hemm, S., Vayssiere, N., Zanca, M., Ravel, P., & Coubes, P. (2004). Thallium SPECT-based stereotactic targeting for brain tumor biopsies. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 82(2-3), 70-76.
13. Chen, W., & Silverman, D. H. (2008, July). Advances in evaluation of primary brain tumors. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 38, No. 4, pp. 240-250). WB Saunders.
14. Herholz, K., Langen, K. J., Schiepers, C., & Mountz, J. M. (2012, November). Brain tumors. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 42, No. 6, pp. 356-370). WB Saunders.
15. Bombardieri, E., Buscombe, J., Lucignani, G., & Schober, O. (Eds.). (2007). *Advances in Nuclear Oncology:: Diagnosis and Therapy*. CRC Press.
16. Jakovlevs, A., Vanags, A., Balodis, D., Gardovskis, J., & Strumfa, I. (2014). Heterogeneity of Ki-67 and p53 Expression in Glioblastoma. *Acta Chirurgica Latviensis*, 14(1), 11-14.
17. Mabray, M. C., Barajas, R. F., & Cha, S. (2015). Modern Brain Tumor Imaging. *Brain tumor research and treatment*, 3(1), 8-23.
18. Omuro, A., & DeAngelis, L. M. (2013). Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama*, 310(17), 1842-1850.
19. Hricak, H., Adelstein, S. J., & Conti, P. S. (2007). Advancing nuclear medicine through innovation. *Committee on State of the Science of Nuclear Medicine, National Research Council*.
20. Israel, O., & Goldsmith, S. J. (Eds.). (2006). *Hybrid SPECT/CT imaging in clinical practice*. Taylor & Francis.
21. Wernick, M. N., & Aarsvold, J. N. (2004). *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. Academic Press.

22. Warwick, J. M. (2004). Imaging of brain function using SPECT. *Metabolic brain disease*, 19(1-2), 113-123.
23. Altrocchi, P. H., Brin, M., Ferguson, J. H., Goldstein, M. L., Gorelick, P. B., Hanley, D. F., ... & vandenNoort, S. (1996). Assessment of brain SPECT-Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 46(1), 278-285.
24. Amthauer, H., Wurm, R., Kuczer, D., Ruf, J., Michel, R., Eisenacher, J., ... & Plotkin, M. (2006). Relevance of image fusion with MRI for the interpretation of I-123 iodo-methyl-tyrosine scans in patients with suspected recurrent or residual brain tumor. *Clinical nuclear medicine*, 31(4), 189-192.
25. Clasificación de tumores gliales, Organización Mundial de la Salud OMS (<http://www.who.int/en/index.html>)
26. Schillaci, O., Filippi, L., Manni, C., & Santoni, R. (2007, January). Single-photon emission computed tomography/computed tomography in brain tumors. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 37, No. 1, pp. 34-47). WB Saunders.
27. Carrió, I., González, P., & Estorch, M. (2003). *Medicina nuclear: aplicaciones clínicas*. Elsevier España.
28. Mundial, A. M. (2013). Declaración de Helsinki de la AMM. *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, Brasil: Asamblea General de la AMM*.
29. Protección de la Salud. (1987). Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.
30. Hu, X., Miao, W., Zou, Y., Zhang, W., Zhang, Y., & Liu, H. (2013). Expression of p53, epidermal growth factor receptor, Ki-67 and O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human gliomas. *Oncology letters*, 6(1), 130-134.
31. Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., & Hauser, S. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th edition*. McGraw-Hill Professional.