



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

MENINGIOMAS: CORRELACIÓN DE LOS VALORES DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y DE LA FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA POR IMAGEN DE TENSOR DE DIFUSIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA CON EL GRADO HISTOLÓGICO.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:
THANIA KARINA GUTIÉRREZ ANCHONDO

TUTOR: DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Mauricio Di Silvio López
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez
Jefe de Servicio

Dra. Beatriz Mariana Navarro Estrada
Asesor del Protocolo

Dr. José Alfredo Merino Rajme
Director CMN 20 de Noviembre

1. TITULO DEL PROTOCOLO.

MENINGIOMAS: Correlación de los valores del Coeficiente de Difusión Aparente y de la Fracción de Anisotropía por Imagen de Tensor de Difusión en Resonancia Magnética con el grado histológico

2. RESUMEN.

ANTECEDENTES: Los meningiomas se reportan hasta en 33.8% de los tumores primarios del SNC en el extranjero. En México los datos reportados concuerdan con la literatura; se tienen registros de hasta 21% del total de los tumores intracraneales, siendo los más frecuentes los grado I con (88%) con el subtipo histológico más común dado por el transicional, los grado II (8%) y grado 3 (3%). La determinación del coeficiente de difusión aparente (CDA) y la fracción de anisotropía (FA) medidos por tensor de difusión en resonancia magnética (RM), presentan una relevante importancia respecto al diagnóstico y manejo de estos pacientes. Existen estudios donde se confirma su correlación entre el valor del CDA y el grado histológico de meningioma lo cual tiene implicación terapéutica. Asimismo, también se ha estudiado el valor de la FA respecto al grado histológico. Sin embargo, existe escasa información respecto al grado de correlación que pueda existir entre ambas mediciones, lo cual podría tener implicación en la aproximación diagnóstica del grado histológico y la valoración del tipo de cirugía a elegir en cada paciente.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo de correlación entre dos pruebas diagnósticas y el grado histológico del meningioma. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de meningioma a quienes se realizó RM con Gadolinio en el Servicio de Imagenología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se excluyeron aquellos que no tengan diagnóstico histológico con reporte del grado histológico del meningioma. Se determinaron los valores de CDA y FA medidos por tensor de difusión en la RM. Se describió el grado histológico del meningioma reportado por patología. Se utilizó estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar para las variables continuas; y frecuencias con porcentajes para las variables

categorías. Se evaluó el comportamiento de los datos mediante pruebas de normalidad para las variables de desenlace y se determinarán los coeficientes de correlación para CDA; FA y grado histológico del meningioma, respectivamente; por las pruebas de Pearson o Spearman, según corresponda. El análisis estadístico se realizó en el software SPSSv21. Una $p > 0.05$ se consideró significativa.

RESULTADOS: Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una tendencia a lo encontrado con la literatura en cuanto a los valores de ADC y su correlación con el grado de malignidad, no así con los valores de FA.

CONCLUSION: Las imágenes en tensor de difusión cualitativas y cuantitativas muestran más información respecto a la patología estudiada que los estudios morfológicos habituales; hasta el momento no se ha encontrado literatura que compare ambas pruebas funcionales en el diagnóstico y grado tumoral quirúrgico, estableciendo un precedente para estudios posteriores. Las imágenes de Resonancia Magnética funcional en especial las técnicas de ADC y FA, cada día cobran más peso en el manejo actual de los pacientes con patología neurológica; debiendo considerarse pilares fundamentales en las evaluaciones pretratamiento.

PALABRAS CLAVE: Resonancia Magnética, Coeficiente de Difusión Aparente, Fracción de Anisotropía.

3. INDICE

<u>1.</u>	<u>TITULO DEL PROTOCOLO.</u>	<u>2</u>
<u>2.</u>	<u>RESUMEN.</u>	<u>2</u>
<u>4.</u>	<u>ABREVIATURAS.</u>	<u>5</u>
<u>5.</u>	<u>INTRODUCCION.</u>	<u>5</u>
<u>6.</u>	<u>ANTECEDENTES.</u>	<u>5</u>
<u>7.</u>	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	<u>12</u>
<u>8.</u>	<u>JUSTIFICACIÓN.</u>	<u>13</u>
<u>9.</u>	<u>HIPÓTESIS.</u>	<u>14</u>
<u>10.</u>	<u>OBJETIVO GENERAL.</u>	<u>14</u>
<u>11.</u>	<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.</u>	<u>14</u>
<u>12.</u>	<u>METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION</u>	<u>14</u>
<u>13.</u>	<u>ASPECTOS ÉTICOS.</u>	<u>20</u>
<u>14.</u>	<u>RECURSOS.</u>	<u>22</u>
<u>15.</u>	<u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.</u>	<u>23</u>
<u>16.</u>	<u>RESULTADOS.</u>	<u>23</u>
<u>17.</u>	<u>DISCUSION</u>	<u>26</u>
<u>18.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>26</u>
<u>19.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.</u>	<u>27</u>

4. ABREVIATURAS.

CDA Coeficiente de Difusión Aparente

RM Resonancia Magnética

TD Tensor de Difusión

FA Fracción de Anisotropía

ROI Región de Interés.

SNC Sistema Nervioso Central

DWI Imágenes en difusión

OMS Organización Mundial de la Salud

5. INTRODUCCION.

Desde su introducción en la práctica médica la resonancia magnética, ha logrado posicionarse como la exploración por estudios de imagen más utilizada en el estudio de la patología del sistema nervioso central, principalmente en patología tumoral. Su papel tan importante e indiscutible, se relaciona en gran medida ya que la resonancia magnética nos permite en ocasiones determinar el grado de malignidad tumoral, cuando son empleadas las técnicas de resonancia funcional.

6. ANTECEDENTES.

Las neoplasias del sistema nervioso central pueden ser divididas en neoplasias primarias y metastásicas, aunque son estas segundas las de mayor prevalencia, las lesiones primarias representan una alta morbimortalidad. Son divididas en seis grupos la más grande y conocida son los tumores del tejido neuroepitelial, seguida por los tumores de las meninges.

Todos los tumores encefálicos, deben tener una clasificación y gradación.

Esta gradación histológica es una herramienta para predecir el comportamiento biológico de los tumores encefálicos, y proporciona una guía importante para la

toma de decisiones terapéuticas. Aunque se han propuesto muchos sistemas de gradación, el sistema OMS es el más aceptado a nivel mundial. (1)

Los tumores meníngeos son la segunda mayor categoría de neoplasias primarias del SNC, se subdividen en Meningiomas y tumores mesenquimatosos no meningoteliales

Nacen de las células meningoteliales. Conectadas en su mayoría a la dura madre; existiendo casos en los que crezcan en diferente situación como los plexos coroideos y los ventrículos laterales. (1)

Según la OMS existen diferentes subtipos histológicos, reconoce 15 variantes que se agrupan en tres grados: el grado I corresponde a las formas clásicas o benignas e incluye nueve subtipos siendo el Meningotelial, Fibroso, Transicional, Psamomatoso, Angiomatoso, Microquístico, Secretor, el rico en Linfoplasmocito y el Metaplásico, el grado II y el grado III, cada una con tres subtipos que incluyen las formas atípicas y las malignas; Coroide, Células Claras y Atípico los grado II, y Papilar, Rabdoide y Anaplásico (2,3); siendo la mayoría benignos o grado I. Los meningiomas atípicos, incluyendo las variantes de tipo coroide y celular claras se consideran grado II; el tipo anaplásico corresponde a un grado III. (2).

La nueva clasificación de la OMS en 2016 introduce el criterio de invasión cerebral para el diagnóstico de meningiomas atípicos o grado II. Este criterio se reconoce desde tiempo atrás en los meningiomas grado I, confiere mayores tasas de recurrencia y mortalidad, los cuales son similares a los de un meningioma grado II. (2)

Clasificaciones previas de la OMS consideraban la invasión cerebral como característica de clasificación más que de gradación. En esta nueva clasificación se una a el conteo mitótico de 4 o más, como criterio histológico suficiente para el diagnóstico de meningioma atípico; o puede diagnosticarse con tres criterios que son aditivos de cinco en total siendo: necrosis espontanea, laminas (o también

conocida como pérdida de espirales o la arquitectura fascicular), nucléolos prominentes, alta celularidad y células pequeñas. (2)

Los meningiomas se reportan hasta en 33.8% de los tumores primarios del SNC en estados unidos (4), 20 % de los tumores intracraneales en hombres y 38% en mujeres (5). Su incidencia varía entre 1.85, 2.3 y 13.27 por 100,000 habitantes. (5)

En México se tienen registros de hasta 21% del total de los tumores intracraneales, siendo los más frecuentes los grado I con (88%) con el subtipo histológico más común dado por el transicional, los grado II (8%) y grado 3 (3%). En cuanto a géneros se mantiene lo reportado por la literatura siendo las mujeres (66%) las más afectadas (3), ya que se han encontrado receptores de estrógenos y progesterona en estos tumores. (4)

Su comportamiento por imagen en tomografía es ligeramente hiperintenso en fase simple al parénquima cerebral, y hasta un 30% tienen calcificaciones. (6). Los meningiomas de base de cráneo suelen presentar más comúnmente hiperostosis. Tras la administración de medio de contraste presentan un realce intenso y homogéneo; las variantes atípicas o malignas suelen tener realces más heterogéneos y en ocasiones menos ávidos. (6)

En las diferentes secuencias de Resonancia Magnética aparecen típicamente como masas extra axiales con una base dural amplia. Suelen ser homogéneas y bien circunscritas, aunque se encuentran muchas variantes; muestran un comportamiento isointenso en T1 y T2; y tras la aplicación de gadolinio presentan un realce ávido y homogéneo. Las secuencias de Difusión y CDA únicamente se observa restricción a la difusión en los tipos de alto grado; por espectroscopia, aunque no es una herramienta común, generalmente puede ayudar a diferenciar lesiones similares presentando aumento de alanina, glutamina y colina; con ausencia de N-acetil aspartato y creatina por ser un tumor no neuronal. (6)

Resonancia Magnética.

Se están empleando nuevas técnicas complementarias en el estudio de RM para la realización de un diagnóstico adecuado, dentro de estas técnicas está el DTI.

Las imágenes en difusión de la Resonancia magnética han logrado impulsar una gran parte de los éxitos que se han obtenido en el área clínica en el neuro diagnóstico en los últimos años, además de nuevas aplicaciones en el estudio de la anatomía del cerebro, que representan un área muy importante de la investigación en las últimas décadas. (8)

Las mayores aplicaciones clínicas se basan en diversos tipos de secuencias, entre las que destacan el uso de medio de contraste, los tiempos de relajación de T1 y T2, secuencias de Angio y Venografía resonancia, flujos y niveles de oxígeno en resonancia funcional, secuencias de difusión aparente, y la espectroscopia.

Todas estas nuevas y no tan nuevas bases teóricas, de las imágenes de resonancia magnética en difusión, han logrado comprenderse de formas más claras y mejor, gracias a la simplificación de conceptos, sin embargo, los métodos de adquisición de datos se han vuelto cada vez más complejos con el desarrollo de las tecnologías (8).

La práctica clínica actual o la investigación, requiere una comprensión adecuada de todas estas bases y nuevas formas de adquisición para el empleo adecuado y preciso que ayude a resolver todas las interrogantes presentadas.

Las secuencias de resonancia magnética potenciadas en difusión (DWI, Diffusion Weighted Imaging) logran estimar el movimiento de las moléculas de agua en un medio biológico. Los estudios basados en difusión permiten valorar cualitativa y cuantitativamente dicho grado de movimiento, y aportan información anatómica y funcional de los tejidos. La secuencia DWI ha demostrado una gran utilidad para el estudio de patología del SNC. (9)

Gracias a los avances tecnológicos, las secuencias de difusión se han logrado perfeccionar; consiguiendo menores tiempos de adquisición y disminución de artefactos mejorando la relación señal ruido.

La difusión por RM se basa en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Si tenemos un recipiente con agua, y por consecuencia de la agitación térmica, las moléculas tendrán un movimiento browniano, esto es, al azar. Este movimiento browniano es equivalente a difusión libre. En cambio, las moléculas de agua en el organismo tienen difusión restringida, dada la presencia de macromoléculas y membranas celulares. Es importante destacar que la RM es el único método capaz de detectar y medir la difusión molecular in vivo. (10)

Esta técnica se basa en la aplicación de dos gradientes de difusión que sean idénticos en magnitud y duración sobre una secuencia spin-eco (SE), el grado de gradiente de difusión es referido como valor de b.

El primer gradiente aplicado desfasará las moléculas de agua y, transcurrido un determinado espacio de tiempo, el segundo gradiente refasará dichas moléculas en la misma proporción que fueron desfasadas, y aquellas moléculas que se mantengan estacionarias, tras el segundo gradiente recuperarán por completo su estado inicial energético, lo cual se traducirá en una alta intensidad de señal en valores b altos de la secuencia de difusión, fenómeno que se denomina “restricción de la difusión”. Por otra parte, las moléculas que experimenten movimiento en el tiempo transcurrido entre ambos gradientes perderán su posición y no podrán recuperarla por completo, con lo cual su estado energético será menor y tendrá lugar una atenuación de su intensidad de señal de manera proporcional al grado de movimiento, lo que se denomina “difusión libre o facilitada (9)

La señal de difusión obtenida en tejidos in vivo se obtiene a partir de movimiento molecular en tres compartimentos: el espacio extracelular e intracelular y el espacio intravascular. De estos tres intravascular es el que muestra una mayor difusión,

dada por el flujo sanguíneo. Es por esta razón, que los tumores con importante vascularización muestran alta señal en difusión (10)

Por otra parte, el grado de restricción a la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas; así los tejidos tumorales tienen restricción a la difusión si es que son celularmente densos.

La difusión puede considerarse en dos tipos isotrópica o anisotrópica en función de la dirección de movimiento del agua en un medio. Consideraremos difusión isotrópica cuando el movimiento del agua ocurre con igual probabilidad en todas las direcciones del espacio; y anisotrópica cuando existe una dirección dominante de movimiento del agua en un determinado tejido, el ejemplo más común es el movimiento del agua dentro de los axones y entre las vainas de mielina, donde la dirección dominante de movimiento será en el eje mayor del axón (9).

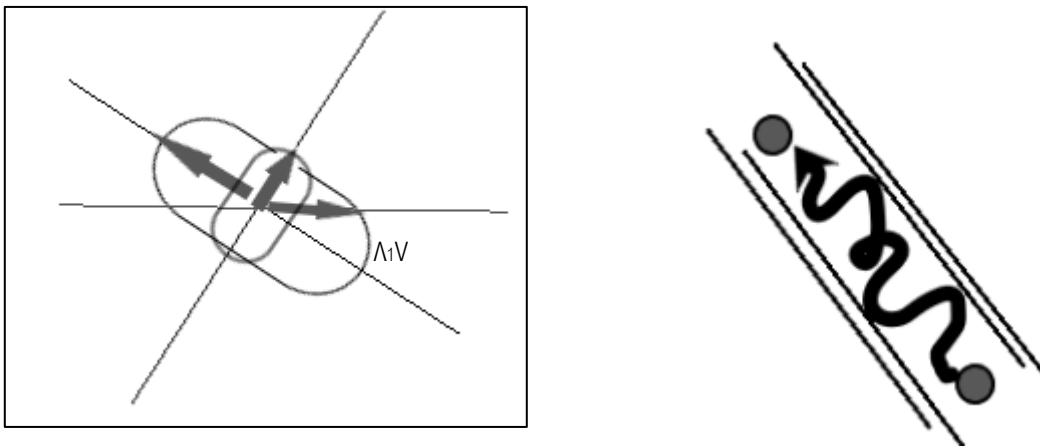


Imagen 1. Los movimientos presentes del agua en un medio determinado, que dependiendo de su dirección y sentido dará los tipos de difusión isotrópica o anisotrópica. Modificado de “Oscar Alejandro Contreras Lizardo, Secuencias funcionales en Resonancia Magnética (difusión, DTI, espectroscopia” (11)

Para el estudio de la difusión anisotrópica se ha desarrollado, el tensor de difusión (DTI) siendo una de las mayores actualizaciones técnicas de la secuencia de DWI; esta herramienta ha revolucionado la valoración de la sustancia blanca en el sistema nervioso central y sus patologías. (9)

La anisotropía se mide de varias maneras. Una de ellas es por una proporción conocida como "Fracción de Anisotropía". Una anisotropía de "0" corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión linear ideal (12)

La FA es el índice cuantitativo para la medición de difusión anisotrópica. La FA disminuirá en muchas patologías del sistema nervioso central incluyendo los tumores cerebrales. (7)

Opuesto a la caracterización de Difusión donde cada vóxel tiene un único coeficiente de difusión aparente, en DTI la difusión se mide en múltiples gradientes de dirección (tres, seis o más gradientes de dirección) En la sustancia blanca, la difusión anisotrópica es alta debido, a como ya se dijo, sigue el eje mayor del axón. Por lo tanto, el vector principal delinea el trayecto de una fibra nerviosa dada. Las imágenes resultantes se mostrarán como mapas de estos vectores que reflejan la dirección del tracto nervioso en la materia blanca, pueden codificarse por colores lo que permitirá una mejor visualización de los tractos de fibras nerviosas.

También es útil en la planificación de resección quirúrgica para mostrar la relación anatómica de la lesión resecable a los tractos de fibra adyacentes, evitando o reduciendo así la lesión quirúrgica a vías críticas (13)

Algunas de las mediciones que se han encontrado como base de los valores normales en la sustancia gris y blanca a nivel cerebral se pueden observar a continuación.

LOCALIZACION DE LA MEDIDA			VALORES DE ADC
SUSTANCIA	GRIS	CORTICAL	
SUPRATENTORIAL			
LOBULO PARIETAL			0.71 ± 0.01
LOBULO FRONTAL			0.76 ± 0.01
LOBULO TEMPORAL			0.78 ± 0.01
LOBULO OCCIPITAL			0.74 ± 0.01
SUSTANCIA BLANCA SUPRATENTORIAL			
LOBULO PARIETAL			0.75 ± 0.01
LOBULO FRONTAL			0.78 ± 0.01
LOBULO TEMPORAL			0.77 ± 0.01
LOBULO OCCIPITAL			0.75 ± 0.01

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los métodos de resonancia magnética funcional han tenido una importante evolución desde su comienzo en el área de la radiología, en especial en el diagnóstico y seguimiento de la patología a nivel del sistema nervioso central, en específico las imágenes en DWI y DTI, y sus parámetros de medición como el coeficiente de difusión y fracción de anisotropía han mostrado tener relación con los grados de celularidad y potencial de proliferación. Aunque existen estudios que evalúan la correlación entre CDA, FA y el grado histológico del meningioma, aún hay escasa información respecto a la correlación que pudiera existir entre ambas mediciones (CDA y FA), lo cual puede tener implicación respecto al grado histológico y la elección de la estrategia quirúrgica para estos pacientes. Por lo cual nos planteamos el siguiente problema a investigar:

¿Cuál es el grado de correlación que existe entre el CDA, FA y el grado histológico de los pacientes con meningioma evaluados en el Servicio de Imagenología del CMN 20 de Noviembre?

8. JUSTIFICACIÓN.

Los meningiomas representan una de las principales neoplasias intracraneales primarias tanto en hombres como mujeres. En México representan hasta un 26% de las tumoraciones primarias intracraneales

La optimización de recursos hospitalarios, en la actualidad económica y política del país, es sin duda un tema fundamental en la salud pública en México. El empleo rutinario de secuencias de resonancia magnética funcional en el diagnóstico de los pacientes puede ayudar a reducir tiempos de inicio de tratamiento o en su lugar la utilización de mejores procedimientos quirúrgicos o médicos.

El conocer desde el inicio del estudio del paciente, si la lesión que se quiere tratar implica un mayor grado de malignidad sin tener que esperar a un resultado de patología postquirúrgico, podría ayudar en la aplicación de nuevas y mejores tecnologías, o procedimientos un poco más agresivos en el tratamiento médico y quirúrgico de las neoplasias intracraneales. En este sentido, conocer el grado de correlación que existe entre el CDA, FA y el grado histológico de los pacientes con meningioma evaluados en el Servicio de Imagenología del CMN 20 de Noviembre puede ayudar a mejorar la aproximación diagnóstica del grado histológico del meningioma y a plantear una mejor estrategia quirúrgica en el tratamiento de estos pacientes.

9. HIPÓTESIS.

Ho: La correlación de CDA, FA y el grado histológico en los pacientes con meningioma es igual o menor a 0.4; respectivamente.

H1: La correlación de CDA, FA y el grado histológico en los pacientes con meningioma es mayor a 0.4; respectivamente.

10. OBJETIVO GENERAL.

Determinar el coeficiente de correlación de CDA y FA medidos por el tensor de difusión en resonancia magnética entre el grado histológico del meningioma; asimismo, determinar el grado de correlación que pudiera existir entre CDA y FA.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar los valores de Fracción de anisotropía de meningiomas.

Determinar los valores de CDA en meningiomas.

Describir el grado histológico del meningioma reportado por patología a partir de la pieza quirúrgica.

Describir las características demográficas de los pacientes.

12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

12.1 Diseño y tipo de estudio.

Se realizó estudio retrospectivo de correlación entre dos pruebas diagnósticas y el grado histológico del meningioma.

12.2 Población de estudio.

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de meningioma atendidos en el Servicio de Imagenología del CMN 20 de Noviembre.

12.3 Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes ISSSTE atendidos en CMN 20 de noviembre.

12.4 Tiempo de ejecución.

Durante tres meses a partir de su aprobación por el comité de ética.

12.5 Esquema de selección.

12.5.1 Definición del grupo control.

No existió grupo control.

12.5.2 Definición del grupo a intervenir.

Se revisaron expedientes de pacientes sometidos a Resonancia Magnética con Gadolinio, con diagnóstico imagenológico de meningioma, comprobado por histopatología.

12.5.3 Criterios de inclusión.

- Paciente con diagnóstico de meningioma por estudios de imagen y comprobado por histopatología a partir de la pieza quirúrgica.
- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Ser derechohabiente ISSSTE, atendido en CMN 20 de Noviembre.

12.5.4 Criterios de exclusión.

- Con tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia previa a la resonancia magnética
- Con datos incompletos en el expediente respecto al diagnóstico imagenológico e histológico.
- Con diagnóstico no concluyente por imagenología o histología.
- Artefacto en el estudio de resonancia magnética que no permita determinar los valores de CDA y FA.

12.5.5 Criterios de eliminación.

- Diagnóstico de tumor cerebral distinto de meningioma.

12.6 Tipo de muestreo.

12.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica

12.6.2 Muestreo no probabilístico.

Consecutiva retrospectiva (todos los pacientes con diagnóstico de meningioma atendidos en el Servicio de Imagenología durante mayo 2018 a mayo 2019.

12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se utilizó la tabla para el cálculo del tamaño de muestra para detectar un coeficiente de correlación estadísticamente significativo (tomado de Machin D, Cambell M, et al. Samle Size Tables for Clinical Studies, 3rd ed, Willey-Blackell, British Library 2009).

Probabilidad de correlación estimada: 0.4

Valor de alfa a dos colas: 0.05

Valor de Beta: 90% (0.9)

Calculado a partir de:

$$u_{\rho}^0 = \frac{1}{2} \log \left[\frac{1+\rho}{1-\rho} \right]. \quad N = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{u_{\rho}^2} + 3.$$

$$u_{\rho} = \frac{1}{2} \log \frac{1+\rho}{1-\rho} + \frac{\rho}{2(N-1)},$$

12.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	VARIACION (codificación y medición)
<i>Sexo</i>	Condición orgánica, masculina o femenina	Categorica/Dicotómica	1- Masculino 0- Femenino
<i>Edad.</i>	Edad biológica a partir del nacimiento.	Continua	Años (números enteros)
<i>Comorbilidades</i>	Antecedentes de comorbilidades incluyendo comorbilidades neurológicas	Categorica	Enumerar las comorbilidades (por definir el día del estudio)
<i>Indicación del procedimiento</i>	Motivo de referencia para resonancia	Categorica	Indicaciones por definir al revisar el expediente

<i>Tipo de hallazgos resonancia</i>	Masas extra axiales con una base dural amplia. Homogéneas y bien circunscritas, realce ávido y homogéneo	Categórica	1 = Base dural 2 = Localización 3 = Realce: Homogénea 4 = Realce: Heterogénea 5 = Calcificaciones 6 = Destrucción ósea 7 = Quiste 8 = Realce: Intenso 9 = Realce: Moderado
<i>Diagnóstico final por resonancia (tipo de meningioma)</i>	Definir el diagnóstico final por RM	Categórica	1 meningioma 2 otro tumor 3 sin neoplasia
<i>CDA</i>	Representa una medición cuantitativa de la disminución de la difusión de moléculas de agua en los tejidos.	Continua	0 – 1 mm/segundox10-3
<i>FA</i>	Valor que representa el tipo de movimiento predominante de las moléculas de hidrogeno en un tipo de tejido o región, puede ser de tipo	Continua	0 – 1 0= isotrópica 1= anisotrópica.

	isotrópico o anisotrópico.		
<i>Diagnóstico histológico (tipo de meningioma)</i>	Subtipos histológicos reconocidos por la OMS.	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Meningotelial 2. Fibroso 3. Transicional 4. Psamomatoso 5. Angiomatoso 6. Microquístico 7. Secretor 8. Linfoplasmocitos 9. Metaplásico 10. Coroide 11. Células Claras 12. Atípico 13. Papilar 14. Rabdoide 15. Anaplásico.
<i>Grado histológico</i>	<p>Grado I, menos de 4 índices mitóticos.</p> <p>Grado II: mayor de 4 mitosis.</p> <p>Grado III: invasión cerebral.</p>	Numérica /Ordinal	<p>1= I</p> <p>2 = II</p> <p>3 = III</p>

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Revisión de los estudios realizados por RMN de los pacientes con diagnóstico de meningioma, realizados en el resonador superconductor de 3 teslas en

secuencias T1, T2, FLAIR, DWI y DTI en quienes se haya administrado medio de contraste gadolinio a una dosis de 0.1 mmol/kg y se haya realizado el cálculo de coeficiente aparente de difusión y fracción de anisotropía a partir de su consulta en las bases de datos del Servicio de Imagenología. Se colocaron las regiones de interés (ROI) en el centro y periferia del tumor, la sustancia blanca adyacente al tumor aparentemente sana y en el hemisferio contralateral, con la ayuda de un experto en Neuroradiología. Además, consultas al expediente clínico para las variables demográficas. Asimismo, consulta en las bases de datos de patología para confirmar y describir el diagnóstico histológico. Los datos se almacenarán en el programa de Excel y una vez completada la base se trasladará al programa SPSS para su análisis.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar para las variables continuas; y frecuencias con porcentajes para las variables categóricas. Se evaluó el comportamiento de los datos mediante pruebas de normalidad para las variables de desenlace y se determinaron los coeficientes de correlación para CDA; FA y grado histológico del meningioma, respectivamente; por las pruebas de Pearson o Spearman, según corresponda. El análisis estadístico se realizó en el software SPSSv21. Una $p > 0.05$ se consideró significativa.

13. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio se ajustó a las pautas éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, a la Declaración de Helsinki, así como a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y por la Institución en materia de investigación clínica.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente protocolo de investigación se sometió a evaluación por los comités de investigación,

ética y bioseguridad del CMN 20 de Noviembre e iniciará el estudio hasta obtener la aprobación por dichos comités y autorización por las autoridades correspondientes del ISSSTE.

El estudio por ser de tipo retrospectivo no requirió consentimiento informado, ya que no se realizó alguna intervención en el paciente, y únicamente se analizaron los resultados de los estudios realizados en forma rutinaria para su diagnóstico, ya que las secuencias usadas no representaron mayor tiempo ni estudio, que una resonancia convencional de cerebro.

El investigador principal garantizó que los pacientes incluidos en el estudio no se identificaron en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con el presente estudio se manejaron con absoluta confidencial para cumplir lo anterior, el investigador utilizó para la creación de la base de datos, número de folio para identificarlo y de esta forma conservar el anonimato de estos, salvaguardando la confidencialidad de los datos personales de los participantes

13.1 Consentimiento informado.

No aplica porque el estudio fue retrospectivo y se realizó revisión de expediente y bases de datos.

13.2 Conflicto de intereses.

Los autores declararon que no existió conflicto de intereses.

13.3 Consideraciones De Bioseguridad.

No aplica.

14. RECURSOS.

14.1 Recursos Humanos.

Médico especialista en Neuro radiología

Dra. Navarro Estrada Beatriz Mariana – Investigador principal

Médico residente de Radiología e Imagen.

Dra. Gutiérrez Anchondo Thania Karina – Investigador adjunto.

Médico especialista en Radiología e Imagen.

Dra. Orozco Vázquez Julita del Socorro – Investigador adjunto.

Técnico radiólogo del área de Resonancia Magnética.

Personal de enfermería.

14.2 Recursos Materiales.

Estación de trabajo y software para procesar imágenes DTI y FA.

Computadora con sistema PACS.

Memoria USB y discos DVD-R para guardar estudios.

Computadora portátil para análisis de datos obtenidos.

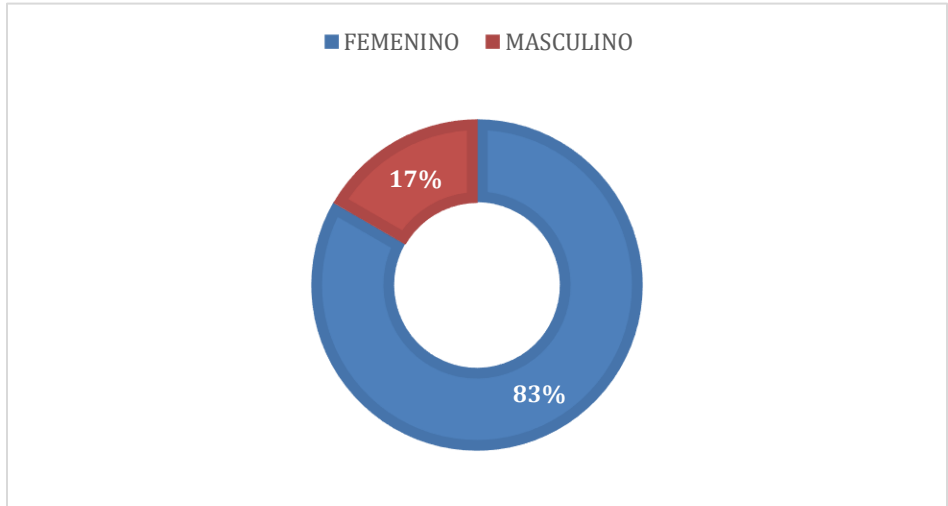
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

<i>Actividades</i>	es 1	es 2	es 3	es 4	es 5	es 6
<i>Selección del tema de investigación</i>						
<i>Búsqueda de información bibliográfica, elaboración, revisión y aprobación del protocolo de investigación.</i>						
<i>Selección y estudio de pacientes.</i>	X	X				
<i>Recolección de Datos</i>		X	X			
<i>Análisis de datos y correlación de variables</i>			X			
<i>Elaboración de informe final y presentación de Tesis</i>			X			

16. RESULTADOS.

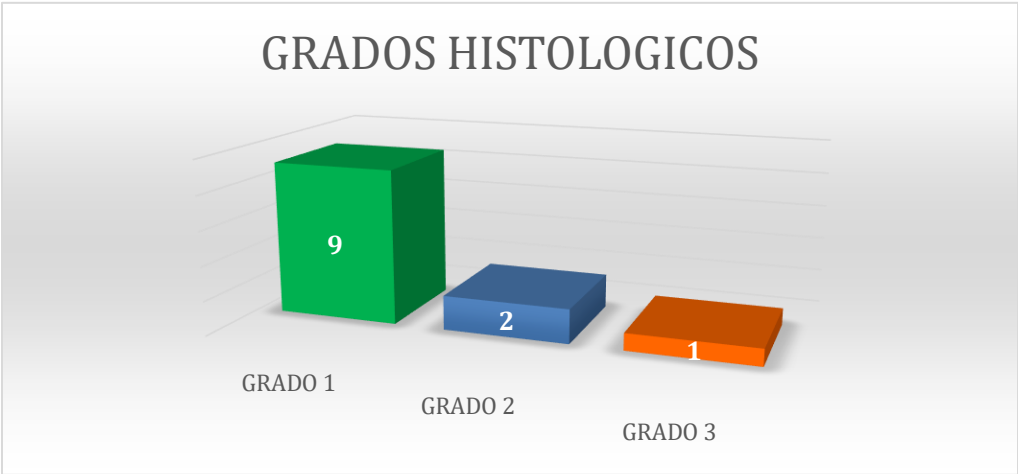
Esperando estos puedan proporcionar nuevas líneas de diagnóstico, que sean aplicadas con mejor y mayor eficiencia y eficacia, en los tratamientos quirúrgicos o médicos en las neoplasias cerebrales.

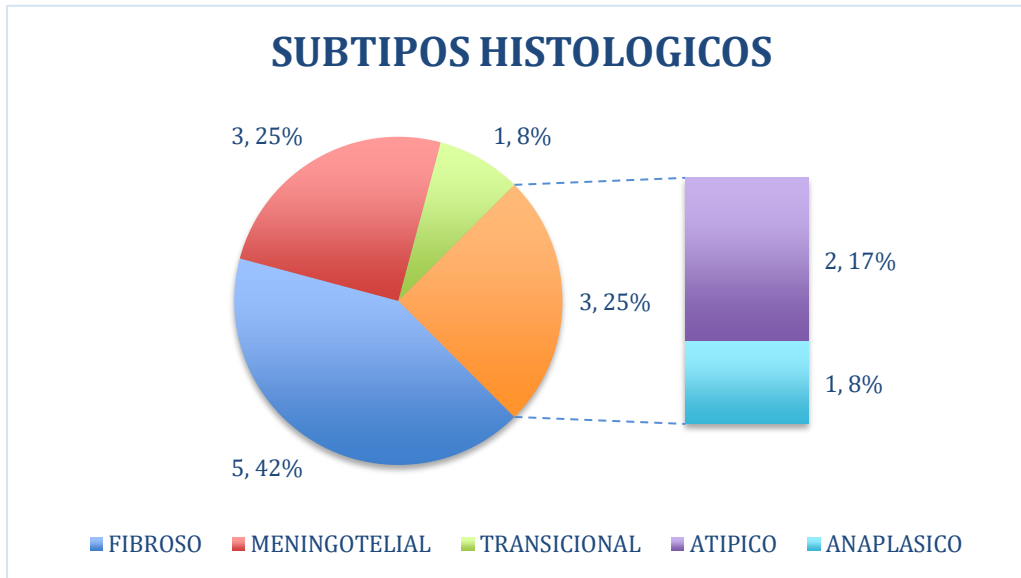
En los datos obtenidos actualmente se pueden reportar 12 pacientes seleccionados que han logrado cumplir los criterios mencionados anteriormente, de los cuales 2 ha sido del sexo masculino y 10 del sexo femenino representando el 17% y el 83% de la muestra actual.



Todos los pacientes se encuentran entre los rangos de edad de los 30 a los 70 años, con una mediana de 50 años.

Las características histológicas reportados hasta el momento que se han encontrado han sido en el grado I con un total 9, con los tipos histológicos que destacan son el tipo fibroso con 5 pacientes, Meningotelial con 3 y transicional con 1 paciente. En el grado II con 2 pacientes reportados y el subtipo histológico encontrado de tipo atípico en ambos; y por último solo se ha obtenido un paciente con un grado 3 anaplásico.





En cuanto a las características imagenológicas presentadas por los tumores se tomaron en la evaluación, el tipo de reforzamiento presentado por los tumores si este se encontraba de una forma moderada o intensa, y si su patrón era homogéneo o heterogéneo.

Se colocaron los ROI en el centro y periferia de las lesiones (centro=1, periferia=1, periferia =2), obteniendo mediante el cálculo simultaneo de fracción de anisotropía y ADC. Los valores de ADC en el centro van de 0.78 a 1.34 mm²/s y en la periferia de 0.069 a 2.82. En cuanto a la FA en el centro van de 0.15 a 0.31. obteniendo mediante el análisis estadístico menor significancia a nivel de los valores del centro, esto puede ser debido a las degeneraciones quísticas o calcificaciones que pueden presentar estos tumores y modificar el resultado. Aun no se puede dar conclusión a estos resultados puesto la limitación de la muestra de población hace que estos no muestren una significancia estadística, aunque los valores de ADC muestran una tendencia hacia la aceptación de la hipótesis principal.

17. DISCUSION

Con el advenimiento de los nuevos métodos de resonancia magnética funcional han tenido una importante evolución desde su comienzo en el área de la radiología dando más información que los estudios morfológicos convencionales, en especial en el diagnóstico y seguimiento de la patología a nivel del sistema nervioso central, en específico las imágenes en DWI y DTI, y sus parámetros de medición como el coeficiente de difusión han mostrado tener relación con los grados de celularidad y potencial de proliferación.

Alexey Surov et al, en su estudio "*Whole lesion histogram analysis of meningiomas derived from ADC values. Correlation with several cellularity parameters, proliferation index KI 67, nucleic content, and membrane permeability*", encontraron que, a mayores valores de b, usados en la adquisición de secuencias de difusión se correlacionaron mejor con el grado histológico de los meningiomas. El mismo Alexey Surov incluso pudo describir un punto de corte para los meningiomas de bajo y alto grado usando secuencias de resonancia magnética funcional en su estudio "*Use of Diffusion Weighted Imaging in differentiating between malignant and benign meningiomas. A multicenter analysis*"

18. CONCLUSIONES

Las imágenes en tensor de difusión cualitativas y cuantitativas muestran más información respecto a la patología estudiada que los estudios morfológicos habituales; hasta el momento no se ha encontrado literatura que compare ambas pruebas funcionales en el diagnóstico y grado tumoral prequirúrgico, estableciendo un precedente para estudios posteriores.

Las imágenes de Resonancia Magnética funcional en especial las técnicas de ADC y FA, cada día cobran más peso en el manejo actual de los pacientes con patología neurológica; debiendo considerarse pilares fundamentales en las evaluaciones pretratamiento.

19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Sinopsis de las neoplasias. En: Osborn, Diagnóstico por imagen: Cerebro. Segunda Ed. Madrid, España. Marbán Libros 2011.p 440-444.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* (2016); 131: p803-20.
3. Miranda-Maldonado IC, Larralde-Contreras L, Niderhauser-García A, Barboza-Quintana O, Ancer-Rodríguez J: Clasificación morfológica de meningiomas en una casuística del Hospital Universitario Dr. José E González, *Patología Rev Latinoam* (2011), 49: p188-195.
4. Joseph Wiemels, Margaret Wrensch, Elizabeth B. Claus: Epidemiology and etiology of meningioma; *J Neurooncol* (2010) 99: p307–314
5. Luis Alberto Ortega-Porcayo, Paola Ballesteros-Zebadúa, Oscar René Marrufo-Meléndez, Juan José Ramírez-Andrade, Juan Barges-Coll, Alberto Tecante, Mariana Ramírez-Gilly, Juan Luis Gómez-Amador: Prediction of Mechanical Properties and Subjective Consistency of Meningiomas Using T1-T2 Assessment Versus Fractional Anisotropy. *World neurosurgery* (2015) 84 [6]: 1691-1698.
6. Dr Rohit Sharma, A.Prof Frank Gaillard et al., Meningioma, *Radiopaedia*. (consultado el 6 enero 2019) disponible en : <https://radiopaedia.org/articles/meningioma?Lang=us>
7. Carrillo Novia D. “Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme: Diferencia de los valores del Coeficiente de Difusión Aparente y de la Fracción de

Anisotropía por Imagen de Tensores de Difusión en Resonancia Magnética” [dissertation] Ciudad de México (cdmx): Universidad autónoma de México; 2012

8. Sanchez fernandez jj. Análisis de las tumoraciones intracraneales mediante tensor de difusión [dissertation] Barcelona; Universidad Autónoma de Barcelona, 2013

9. T. Martín Noguerol, J.P. Martínez Barbero, RM-Difusión avanzada y biomarcadores en el sistema nervioso central: un nuevo enfoque Radiología. (2017); 59(4): p273-285

10. Dr. Pablo Soffia S. Et al.;.DIFFUSION-WEIGHTED MRI TECHNIQUE: FUNDAMENTALS AND ONCOLOGICAL APPLICATIONS IN EXTRACRANIAL ORGANS Rev Chil Radiol (2009) 15 (1): p17-s24.

11. Oscar Alejandro Contreras Lizardo, Secuencias funcionales en Resonancia Magnética (difusión,DTI, espectroscopia); Arch Neurocién (Mex) (2009); 14(1); p 58-68

12. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. En: Atlas of tumor pathology. Washington D.C. Armed Forces Institutes of Pathology, 1994:25-161

13. Robert B. Daroff; Bradley's Neurology in Clinical Practice Vol. II; 7ma edición, Elseiver, 2015.

14. Departments of Neuroradiology, Neurosurgery an Neuropathology, University of Hamburg, Germany. Low-Grade and Anaplastic Gliomas: Differences in Architecture Evaluated with Diffusion – Tensor MR Imaging. Radiology 2006; 239: 217-222