



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN No. 3 DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

CMN SIGLO XXI

**CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS REPORTADOS POR RESONANCIA
MAGNÉTICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON EL RESULTADO
HISTOPATOLÓGICO EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI “DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA G”**

TESIS QUE PRESENTA

DR. JUVENTINO CABALLERO MARTÍNEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

RADIOLOGÍA E IMAGEN

R- 2017-3601-78

ASESOR

DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO

CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 2017



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.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS REPORTADOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

FE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

JE-

DR. FRANCISCO JOSÉ AVELAR GARNICA

FESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPEUTICA.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

PRO-
UMAE

DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO
DIRECTOR DEL ÁREA DE RESONANCIA MAGNÉTICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **29/05/2017**

DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO

P R E S E N T E

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

CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS REPORTADOS POR RESONANCIA MAGNETICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G "

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-2017-3601-78

ATENTAMENTE

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno	Caballero
Apellido Materno	Martínez
Nombre	Juventino
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Radiología e Imagen
No. De cuenta	505034186
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno	Martínez
Apellido Materno	Gallardo
Nombre (s)	Sergio
DATOS DE LA TESIS	
Título:	CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS REPORTADOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G".
No. de paginas:	29
Año:	2017
NÚMERO DE REGISTRO:	2017-3601-78

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	7
III. JUSTIFICACIÓN.....	16
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
V. HIPÓTESIS.....	17
VI. OBJETIVOS.....	17
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
X. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	19
XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	21
XII. RESULTADOS.....	22
XIII. DISCUSIÓN.....	23
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	25
XV. ANEXOS.....	27

I. RESUMEN

TÍTULO: CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS REPORTADOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G”

ANTECEDENTES: Glioblastoma multiforme GBM es la lesión más común de los tumores primarios, representando entre 15%-20% de todas las lesiones intracraneales y 50% de los gliomas cerebrales. Es uno de los tumores biológicamente más agresivo con una supervivencia media posterior al diagnóstico de 1 año. A pesar del mal pronóstico relativo de estos tumores, las condiciones cambian de paciente en paciente. Los principales cambios en la selección del tratamiento apropiado son la heterogeneidad y la naturaleza infiltrativa del tumor, tanto para realizar la identificación de los márgenes del tumor y carga tumoral. La imagen es un componente integral para la evaluación de estos pacientes y es utilizada para diagnóstico, planeación del tratamiento, seguimiento en la respuesta a la terapia.

OBJETIVO: Determinar la correlación existente entre los hallazgos por resonancia magnética y los resultados de histopatología del Glioblastoma Multiforme en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de la población que contó con el diagnóstico de Glioblastoma Multiforme y que se realizó estudio de resonancia magnética, contando con reporte histopatológico posterior a resección quirúrgica en pacientes adultos en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Enero de 2016. Se analizaron variables sociodemográficas, se documentaron los hallazgos por imagen de resonancia magnética en secuencias T1, T2, Difusión (B1000 - ADC) y T1 post contraste y la correlación con los resultados histopatológicos.

RESULTADOS: Se analizaron 69 pacientes de los cuales el 62 % (42 p) represento el sexo masculino y restante 38 % (24p) sexo femenino. La localización represento el lóbulo parietal el 68 % (47p) de la muestra seguido de temporal con el 22% (15 p), occipital 7% (4p) fosa posterior – cerebelo 2 % (2p) y frontal 1% (1p). El 78% (53 p) contó con extensión hacia otra región. De acuerdo al comportamiento en T1 el 75% se mostró hipointenso y el 25% de carácter isointenso. T2 el 100% se mostró hiperintenso así como en la restricción en la difusión. El análisis de Chi² de acuerdo a la variable si/no en la que se documentó la relación del reporte final de Glioblastoma o probable Glioblastoma o Glioma de alto grado considerándose como hallazgos positivos la relación con el resultado histopatológico fue de 85% (58p), el resto fue determinado a través de histopatología como Glioma de bajo grado y Metástasis.

CONCLUSIONES: La técnica de RM ha mostrado una mejoría en la detección del tumor y una evaluación prospectiva del grado tumoral así como las técnicas de RM avanzadas en grado II y grado III de los Astrocitomas. Sin embargo en los de grado IV predomina la necrosis, edema importante, restricción a la difusión y la infiltración meníngea y del cuerpo calloso.

II. MARCO TEÓRICO

Glioblastoma multiforme GBM es la lesión más común de los tumores primarios, representando entre 15%-20% de todas las lesiones intracraneales y 50% de los gliomas cerebrales. (1)

Es uno de los tumores biológicamente más agresivo con una supervivencia media posterior al diagnóstico de 1 año. Aun a pesar del mal pronóstico relativo de estos tumores, las condiciones cambian de paciente en paciente. Los principales cambios en la selección del tratamiento apropiado son la heterogeneidad y la naturaleza infiltrativa del tumor, tanto para realizar la identificación de los márgenes del tumor y carga tumoral. La imagen es un componente integral para la evaluación de estos pacientes y es utilizada para diagnóstico, planeación del tratamiento, seguimiento en la respuesta a la terapia. (2)

El diagnóstico histológico de GBM está basado sobre la observación del incremento de la celularidad y existencia de necrosis focal en muestras obtenidas durante la resección quirúrgica, o biopsia estereotáxica. La lesión anatómica de manera común surge en materia blanca y es de manera típica representada por anormalidad relativamente grande, irregular y única. Aun a pesar de su heterogeneidad inherente, estas lesiones son conocidas por la presencia de necrosis pseudocapsular y una hiperplasia vascular exuberante. (3)

Su tendencia a infiltrar a lo largo de los tractos de la materia blanca y espacio perivascular, con una diseminación distante con una mínima disyunción de la arquitectura cerebral. Las técnicas de imagen pueden visualizar la vascularidad e infiltración del tumor, son en extremo importantes para la caracterización de la lesión y monitoreo de la progresión de la enfermedad.

La imagen es de manera normal utilizada para la resección quirúrgica y la selección de muestras de tejido para el diagnóstico histológico. La resección completa de GBM es rara debido a la naturaleza infiltrativa del tumor y la posibilidad del daño cerebral. La radiación es requerida para tratar la enfermedad residual y esta depende para la planeación del tratamiento y la identificación del tumor recurrente. (4)

Las modalidades de imagen que son utilizadas para el diagnóstico y caracterización de GBMs incluye los exámenes invasivos, como lo es la angiografía por catéter, estudios no invasivos como la tomografía computada CT, y la resonancia magnética MR. Avances recientes en la MR han permitido la evaluación de cambios hemodinámicos, arquitectura

del tejido y metabolismo celular. Estudios de medicina nuclear como técnicas de SPECT y tomografía con emisión de positrones PET pudieran ser utilizados como una herramienta para poder diferenciar un tumor activo de cambios relacionados por la terapia. (5)

Los Glioblastomas son tumores del sistema nervioso central y son la quinta neoplasia primaria más común, con un promedio de incidencia de 5 a 10 casos / 100 000 pacientes año.

Aproximadamente 50% de estos tumores son astrocitomas, de los cuales 50% son clasificados como GBM. Aunque representa solamente 1-2% de todas las malignidades, los GBM son diagnosticados en 15, 000-20, 000 pacientes por año los cuales murieron por este motivo. (6)

Múltiples estudios han sugerido que existe un incremento en la prevalencia de las neoplasias primarias cerebrales en todos los tipos, aun a pesar de un diagnóstico debido a los avances tecnológicos.

Los GBM se han reportado en pacientes de todos los grupos, es común en adultos de edad avanzada, con un pico de prevalencia entre los 65 y 75 años de edad. Con una ligera predicción hacia el sexo femenino (1.6:1) y de la misma manera en personas de raza blanca. (7)

La presentación clínica de un paciente con GBM varía dependiendo de la localización del tumor y de las estructuras que afecta, desde la invasión directa, destrucción o invasión o indirectamente debido al efecto de masa y edema. Pacientes pudieran presentar con algunos signos como déficit neurológicos, convulsiones, síntomas que simulen un evento vascular cerebral, cefalea, si las áreas del cerebro que son afectadas son no elocuentes. Los tumores del lóbulo temporal pudieran manifestarse con actividad convulsiva no motora, o cefalea, los tumores del lóbulo frontal pudieran manifestarse con cambios personalidad. (8)

Los GBM pudieran involucrar la corteza motora, resultando en convulsiones generalizadas tónico-clónicas. De manera ocasional las crisis Jacksonianas pudieran ocurrir. Estas convulsiones focales motoras pueden comenzar con una actividad tónica-clónica de una parte específica del cuerpo (dedo, labio) las cuales pudieran progresar a otros grupos musculares.

De manera poco el GBM es detectado como un hallazgo incidental, a manera de ejemplo en la tomografía computada cerebral en un paciente con trauma. La diseminación ocurre generalmente a través de diseminación local, líquido cerebroespinal en menos del 2% de los casos. Las metástasis hematógenas son vistas de manera menos común en pacientes con cirugía previa. (9)

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La clasificación de tumores del grupo de Glioma en base a Histogenética con una correlación en el estudio de progresión, Harvey Cushing y Percival Bailey sugieren el término de Glioblastoma Multiforme (reemplaza al término spongioblastome unipolare) el cual previamente utilizado para describir al tumor primario cerebral más común. El término GBM fue nombrado en relación a surgir de celular primitivas precursoras o células estromales (glioblastos) y su morfología compleja. Aunque sus observaciones morfológicas, teorías comunes neuropatológicas del GBM surgen de una diferenciación progresiva de células maduras. Esto ocurre de manera común con un astrocitoma existente de bajo grado. Los datos histopatológicos y genéticos soportan el concepto de un incremento en el grado de malignidad de un glioma de bajo grado a uno de alto grado culminando en GBM. (10)

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

Mayores avances en el campo de la biología molecular han conducido a la identificación de un número de anomalías genéticas que predisponen al desarrollo de GBM. Aunque solo un pequeño porcentaje de neoplasias del sistema nervioso central ocurren en un cuadro de síndrome, existe evidencia de que los factores genéticos en su desarrollo han existido. Dos ejemplos bien conocidos son los síndromes de Turcot (pólipos adenomatosos coloniales, meduloblastoma y glioma maligno) y neurofibromatosis tipo 1 (incrementa la prevalencia de múltiples tumores, incluyendo gliomas en todos los grados y cáncer de mama). Otros ejemplos menos conocidos es Li Fraumeni el cual involucra neoplasias en varios órganos (mama, hueso, sangre, tejidos blandos y cerebro).

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

La WHO World Health Organization fue pionero en el esfuerzo para alcanzar una clasificación reproducible, uniforme, para clasificar y graduar los componentes de neoplasias. Culminando en 1993 en la publicación de WHO II sistema. Incorporando un sistema de graduación que aplica a los astrocitomas así como otras neoplasias del sistema nervioso

central. Esta escala combina criterios histopatológicos con información clínica y pronóstica sobre el componente biológico y correlación en parte con las características histológicas del tumor (11).

Criterios utilizados para distinguir lesiones de un grado IV incluyen neovascularidad marcada, actividad mitótica variable, incremento en la celularidad, pleomorfismo nuclear y evidencia microscópica de necrosis. Otras de las características de alto grado del astrocitoma es que contiene de manera frecuente múltiples áreas de características variables. Este concepto es importante por múltiples razones. Por lo cual en la imagen la apariencia del tumor es esencial agregarla a la información patológica. Otra consecuencia importante de la variación histología vista dentro de los astrocitomas infiltrativos es la ausencia de correlación entre la radiología o aun el margen grueso patológico del tumor y el margen verdadero del área de la infiltración neoplásica. Un astrocitoma es visto en imágenes radiológicas debido a que produce un efecto de masa, edema, necrosis o hemorragia. Estas características se correlacionan bien con los cambios histopatológicos vistos en tumores de alto grado que conducen a una alta hipercelularidad y neovascularidad. Estos tumores muestran transmutación de fluidos y proteínas dentro del espacio extracelular que pudiera ser detectado radiológicamente como edema vasogénico. La MR en particular es extremadamente sensible para detectar valores anormales entre tejidos-agua, tanto intra o ex-

WHO II Grading of Astrocytomas: 1993		
Grade	Name	Characteristics
I	Circumscribed astrocytoma	Generally benign, well-circumscribed astrocytic tumor; specific histologic features are unique to each tumor; most common example, juvenile pilocytic astrocytoma
II	Astrocytoma	Diffusely infiltrating ; well-differentiated neoplastic astrocytes; minimal pleomorphism or nuclear atypia; no vascular proliferation or necrosis
III	Anaplastic astrocytoma	Vascular proliferation and necrosis are absent; increased cellularity; pleomorphism and nuclear atypia ; mitotic activity
IV	Glioblastoma multiforme	Increased cellularity; anaplasia and pleomorphism; cell type may be poorly differentiated, fusiform, round, or multinucleated; prominent vascular proliferation or necrosis ; variable mitotic activity

Note.—Characteristics shown in boldface are essential for the histologic diagnosis. Adapted from reference 32.

tracelular. (12)

TABLA 1. Clasificación de acuerdo a la OMS de los astrocitomas.

CORRELACIÓN RADIOLÓGICA-PATOLÓGICA

Como el nombre lo implica, los GBMs son notorios para una variedad de apariencias, tanto por localización y características. Los componentes primarios celulares del tumor son frecuentemente de baja atenuación en TC sin contraste y de baja intensidad en T1 MR, de manera primaria debido al exceso de agua en el compartimento intra y extracelular. La presencia de hemorragia y necrosis rodea a áreas de tejido neoplásico, de cualquier manera, se crea un patrón heterogéneo mixto, el cual es claramente demostrado en imágenes de MR. Esta heterogeneidad pudiera ser causado por productos sanguíneos en varias etapas de líquido y oxidación por colecciones complejas de líquido mezcladas con material proteico. (13)

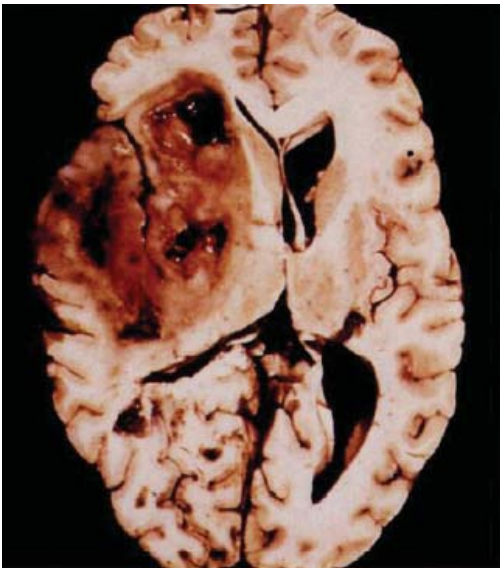


Imagen 1.- Corte macroscópico de encéfalo que muestra las áreas de necrosis de un GBM.

La CT y RM han sido utilizadas para la valoración de GBM. Las lesiones son generalmente hipointensas comparadas con la materia blanca adyacente en imágenes de CT y la presencia de edema moderado a severa que condiciona un efecto de masa y condiciona desviación de la línea media. La complejidad y heterogeneidad de los GBMs son más claro demostrados en imágenes de RM debido a su mayor capacidad de resolución. Estas secuencias son hipointensas en T1, hiperintensas en densidad protones y T2. Mejoría en la definición de la heterogeneidad del tumor pudiera ser posible utilizando secuencias tipo FLAIR, que elimina la señal del líquido cerebroespinal y muestra la lesión hipertensa comparada con materia blanca y gris de manera normal. (14)

La administración del material de contraste en conjunto con CT o MR provee la capacidad para caracterizar regiones donde existe disrupción de la barrera hematoencefalica y donde el contraste es capaz de penetrar.

Imagen vascular. La angiografía cerebral, el GBM es usualmente presente como una masa con un alto valor vascular, y éstasis. Estas características reflejan una vascularidad rica y distorsionada dentro del tumor. El shunt intra tumoral arterioveosa y llenado temprano de venas de drenaje cerebral debido a su neovascularización.

Recientes avances en tecnología han permitido la adquisición de imágenes ultra rápidas que pueden ser utilizadas en la evaluación microvascular a través de cambios dinámicos en el reforzamiento del contraste. La perfusión resultante provee un mapa que refleja variaciones en la microcirculación y permeabilidad. (15)

La perfusión cerebral es estrictamente definido como un estado de liberación de nutrientes y oxígeno vía sanguínea a través del parénquima cerebral por unidad de volumen o masa y es típicamente medido en mL/100 g de tejido /min.

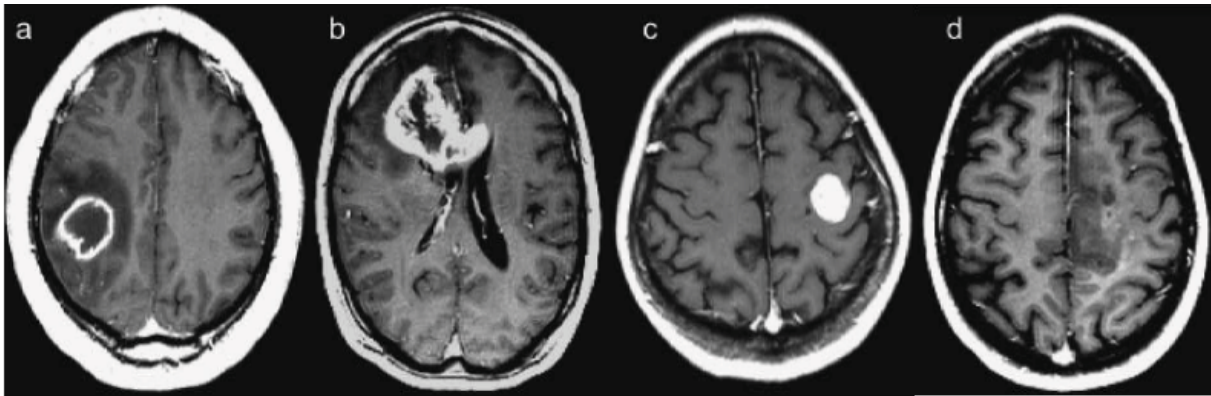


Imagen 2.- Lesiones localizadas en la materia blanca supratentorial con necrosis central.

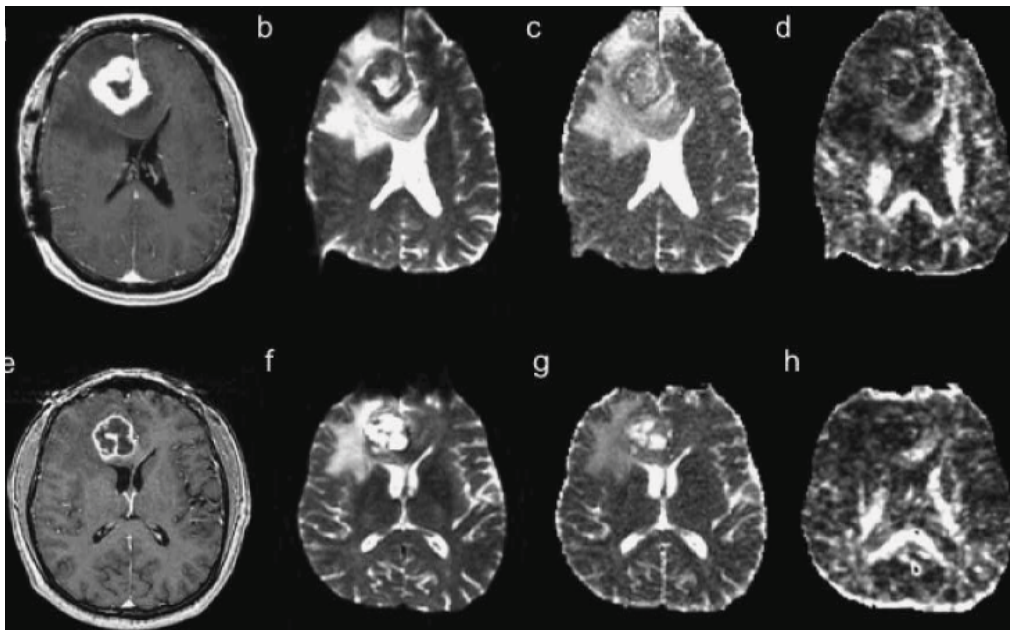
GBM HEMISFÉRICO

La imagen más común de apariencia de GBM es una masa grande localizada en la materia blanca supratentorial, de manera común en centros semi ovals. El GBM es de manera típica heterogéneo, con áreas centrales de necrosis rodeados por paredes gruesas irregulares de tejido sólido, neoplásico. El grueso del tumor es rodeado por un edema vasogénico perilesional extensivo (dedos de edema) y generalmente se comporta por efecto de masa. (16)

Las imágenes de apariencia en estos casos se correlacionan bien con hallazgos patológicos y un diagnóstico correcto en base a las características por imagen, consideraciones de manera adicional incluyen las metástasis solitarias, lesiones desmielinizantes tumefactas y absceso atípico. En la angiografía existe neovascularidad irregular, generalmente durante la fase temprana considerada típica del GBM. Estas características vasculares también pueden ser correlacionadas con hallazgos en PET. Aunque el GBM cuenta con paredes gruesas, irregulares de manera ocasional el patrón de necrosis resulta en una estructura delgada de pared con edema, condicionando como diagnóstico diferencial absceso, metástasis necróticas, gliomas quísticos de bajo grado, hematoma resuelto o encefalomalacia focal por infarto.(17)

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Los tres patrones de diseminación más comunes vistos en GMB. Frecuentemente pudieran metastatizar de un origen local por extensión directa, comúnmente a través de tractos de sustancia blanca. En un ejemplo clásico es una diseminación de un tumor primario en el lóbulo temporal al frontal a través del fascículo uncinado.



Ima-

gen 3.-Comportamiento por difusión del GBM.

Menos común el GMB como otra neoplasia del sistema nervioso central, puede diseminarse a través de vías de líquido cerebroespinal. Menos del 2% de GBMs muestran diseminación cerebroespinal, dentro del fluido cerebro espinal o dentro del sistema nervioso central o a través de fístulas ventriculoperitoneales o ventrículo pleurales. (18)

La diseminación subependimaria del GBM es otra forma poco común pero con un patrón de diseminación de peor pronóstico.

GBM FOSA POSTERIOR

El astrocitoma más común en la fosa posterior es el astrocitoma pilocítico, el cual ocurre comúnmente en el cerebelo, hipotálamo, tractos del nervio óptico. Los astrocitomas juveniles pilocíticos son distintos de los astrocitomas difusos y no progresan de bajo grado a glioma de alto grado. (19)

La prevalencia de GBM primario del cerebelo es extremadamente pequeño, especialmente comparado con la prevalencia de esta lesión en localización supratentorial. Las características por imagen de este tumor, son relativamente similares al GBM en otras localizaciones. El diagnóstico diferencial incluye las metástasis, hemangioblastoma o meduloblastoma atípico.

El astrocitoma del tallo cerebral es clásicamente visto en niños y de manera común es un tumor difuso, fibrilar de bajo grado histológico. Este tumor pudiera progresar a GBM, esta tendencia pudiera estar presente posterior a la radioterapia. (20)

GBM EXTRA AXIALES

Neoplasias benignas y malignas de manera ocasional se manifiestan como un proceso difuso leptomenígeo, generalmente como resultado de diseminación a través de fluidos de un tumor intra axial primario. La glioblastomatosis leptomenígea es una condición neoplásica rara, condición que pudieran originar focos estoicos de células neurogliales dentro de la pía madre y aracnoides. Las características de glioblastomatosis leptomenígea consisten en un engrosamiento difuso o focal de las leptomeninges, usualmente con reforzamiento de material de contraste. El diagnóstico diferencial para las condiciones patológicas la apariencia es amplia, enfermedad inflamatoria, infecciosa (tuberculosis) y no infecciosa (Langerhans o sarcoidosis). Depósitos de metástasis (mama, linfoma), diseminación líquido cerebro espinal del sistema nervioso central como el meduloblastoma, germinoma, pineoblastoma. (21)

GBM Espinal

El Glioma más común del cordón espinal es el ependimoma, de cualquier manera GBM puede surgir dentro de tractos del cordón espinal. La localización más común reportada es la región cervical, cual es más frecuente localización de astrocitomas de bajo grado como neoplasias astrocíticas, incluyen el astrocitoma juvenil pilocítico. El examen radiológico es visco como masa intramedular en el cordón espinal.

GBM PEDIÁTRICO Y CONGÉNITO

Aunque GBM ocurre de manera frecuente en pacientes con una edad de 65-75 años, existen reportes en todas las edades incluyendo recién nacidos. Las características por imagen y de patología de GBM en pacientes pediátricos son similares aquellos en pacientes adultos con GBM. (22)

La patogénesis de GBM congénito aun es controversial, en este caso pudiera ser requerido mayor tiempo para la maduración y subsecuente desdiferenciación de estas células dentro del GBM.

METABOLISMO CELULAR

Es una técnica que combina la especificidad química con la capacidad de localización de la imagen por resonancia. Esta técnica es denominada Espectroscopia. Los picos de colina reflejan la síntesis y recambio e incluyen la contribución de colina, glicerofosocolina y fosfocolina. El pico de creatina, describe el estatus energético de las células y corresponde a la creatina y fosfocreatina. El NAA ha sido utilizado en anticuerpos etiquetados para confinar las neuronas y de manera común es asumido para ser un marcador de función neuronal. (23)

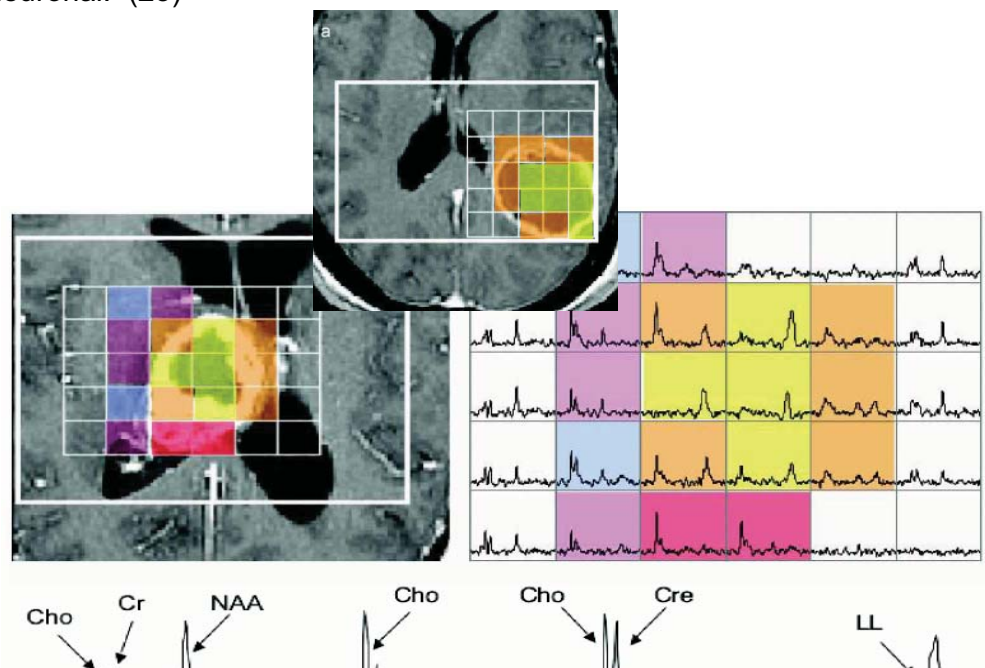


Imagen 4.- Espectroscopia multivoxel mostrando los picos de aminoácidos presentes en el GBM.

III. JUSTIFICACIÓN

Los Glioblastomas son tumores del sistema nervioso central y son la quinta neoplasia primaria más común, con un promedio de incidencia de 5 a 10 casos / 100 000 pacientes año.

Aproximadamente 50% de estos tumores son astrocitomas, de los cuales 50% son clasificados como GBM. Aunque representa solamente 1-2% de todas las malignidades, los GBM son diagnosticados en 15, 000-20, 000 pacientes por año los cuales murieron por este motivo.

Es uno de los tumores biológicamente más agresivo con una supervivencia media posterior al diagnóstico de 1 año. A pesar del mal pronóstico relativo de estos tumores, las condiciones cambian de paciente en paciente. Los principales cambios en la selección del tratamiento apropiado son la heterogeneidad y la naturaleza infiltrativa del tumor, tanto para realizar la identificación de los márgenes del tumor y carga tumoral. La imagen es un componente integral para la evaluación de estos pacientes y es utilizada para diagnóstico, planeación del tratamiento, seguimiento en la respuesta a la terapia.

Ante lo propuesto se pretende realizar la presente tesis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Glioblastoma multiforme GBM es la lesión más común de los tumores primarios, representando entre 15%-20% de todas las lesiones intracraneales y 50% de los gliomas cerebrales.

Múltiples estudios han sugerido que existe un incremento en la prevalencia de las neoplasias primarias cerebrales en todos los tipos, aun a pesar de un diagnóstico debido a los avances tecnológicos.

Los GBM se han reportado en pacientes de todos los grupos, es común en adultos de edad avanzada, con un pico de prevalencia entre los 65 y 75 años de edad. Lo gran incapacidad física posterior al procedimiento quirúrgico es una de las principales necesidades en relación si la correlación es adecuada entre los hallazgos por imagen y el resultado histopatológico.

Actualmente en nuestro país no se cuenta con reportes en relación a las características del Glioblastoma multiforme, ante lo propuesto consideramos la realización de la presente tesis.

V. HIPÓTESIS

La hipótesis que se propone es el demostrar los hallazgos por imagen del Glioblastoma Multiforme por resonancia magnética y su correlación con los hallazgos por histopatología en pacientes adultos de la UMAE de Especialidades Bernardo Sepúlveda CMN SXXI.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación existente entre los hallazgos por imagen del Glioblastoma Multiforme por resonancia magnética y los resultados histopatológicos, en población mexicana en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”?

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar los hallazgos por imagen en pacientes con Glioblastoma Multiforme por resonancia magnética y la correlación existente con los hallazgos histopatológicos, en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G” en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Enero de 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Registro de los datos clínicos y demográficos de los pacientes.
- Analizar los hallazgos por imagen del Glioblastoma Multiforme a través de técnicas de imagen como lo es la resonancia magnética.

- Determinar la correlación existente entre los hallazgos del Glioblastoma Multiforme a través de imagen de resonancia magnética y los resultados histopatológicos (tamaño, edema, necrosis, infiltración).

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo. Se trató de un estudio retrospectivo.

De carácter. Observacional

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional en el servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI analizando estudios de imagen de resonancia magnética en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Enero de 2016. En pacientes adultos mayores a 18 años, derechohabientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI que contaron con estudio de resonancia magnética de encéfalo y con expediente clínico, con el diagnóstico de Glioblastoma Multiforme.

Las variables sociodemográficas que se registraron fueron: género y edad. Las variables clínicas son presencia de datos histopatológicos como lo es el tamaño del tumor, presencia de necrosis, edema, localización y áreas afectadas reportadas.

Se analizó a través de búsqueda en el sistema IMPAX las resonancias magnéticas de encéfalo con diagnóstico de Glioblastoma multiforme, se evaluó localización, tamaño, extensión e infiltración a través de secuencias de resonancia T1, (pre y post aplicación intravenosa de Gadolinio), T2, FLAIR, Difusión, Espectroscopia (evalúa componente metabólico).

Los resultados se expresaron en promedio, desviación estándar o en medianas y rangos y frecuencias dependiendo de la distribución de los datos. Las pruebas estadísticas que se utilizaron: Chi² para la determinar una relación entre los hallazgos reportados por imagen (tamaño, extensión, edema, etc) y lo reportado en histopatología (tamaño, edema, necrosis).

MARCO MUESTRAL

POBLACIÓN FUENTE

Pacientes de la UMAE de Especialidades del CMN SXXI del IMSS, México DF. Que contaron con el diagnóstico de tumor de glándulas salivales y que contaron con reporte histopatológico así como estudio de resonancia magnética. En el periodo comprendido de Enero de 2010 a Enero de 2016.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo se efectuó tomando en cuenta las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los parámetros establecidos por la SSA para la investigación biomédica en la República Mexicana en 1982. El estudio fue revisado para su aprobación por el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pruebas estadísticas que se utilizaron fueron en base a la obtención de frecuencias, medianas y rangos intercuartiles dependiendo de la distribución de los datos. Se realizó Chi² para determinar la relación existente entre los datos proporcionados de resonancia magnética de las características del Glioblastoma multiforme y los datos reportados en el

estudio histopatológico. Se consideró una significancia con una $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SSPS v20.

X. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- **Glioblastoma Multiforme.** Los Glioblastomas son tumores del sistema nervioso central y son la quinta neoplasia primaria más común, con un promedio de incidencia de 5 a 10 casos / 100 000 pacientes año. **Cualitativa. Nominal.**
- **Estudio de resonancia magnética de encéfalo.** Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición cerebral. Aquí no se utiliza radiación, sino campos magnéticos para alinear los núcleos de hidrogeno del agua en el cuerpo. **Cualitativa. Nominal.**
- **Sexo.** Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. **Cualitativa Ordinal.**
- **Edad.** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, se calcula en años. **Cuantitativa Continúa.**
- **Secuencias de resonancia magnética.** En resonancia magnética se llama secuencias de adquisición a la combinación de pulsos de radiofrecuencia y gradientes de forma ordenada capaces de brindar información por imagen. **Cualitativa. Ordinal**
- **T1** Las imágenes potenciadas en T1 se obtienen usando tiempos de repetición y tiempos de eco cortos. Aquí la información se adquiere antes de la relajación transversal, proporcionando un excelente detalle de la anatomía. **Cualitativa. Nominal.**
- **T2** Aquí los tiempos de repetición son y relajación son largos, aquí las diferencias en el tiempo de relajación transversal aparecen como las diferencias en el contraste en las imágenes, eliminando el efecto T1. **Cualitativa. Nominal.**

- **FLAIR** En la secuencia FLAIR el tiempo de inversión es prolongado, aquí se elimina o atenúa las señales de estructuras de alto contenido de agua como lo es LCR líquido cefalorraquídeo es útil para valorar lesiones en las que exista un alto contenido de agua o edema. **Cualitativa. Nominal.**
- **Difusión** Es una técnica basada en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Obtenido por secuencias de Spin Echo. **Cualitativa. Nominal.**
- **Espectroscopia.** Es una técnica de resonancia magnética que a través de un ROI (mapa detector) le es permitido cuantificar a través de curvas de sensibilidad el componente metabólico de la lesión a estudiar. **Cualitativo Nominal.**
- **Resultado Histopatológico.** A través de una técnica de histopatología, con un corte anatómico de la lesión, caracterización del microscopio se pueden determinar componente celular, necrosis, líquido (edema), datos que pudieran ser compatibles con los encontrados en estudios de imagen. **Cualitativo. Ordinal.**

XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

RECURSOS MATERIALES

1.- Equipo de resonancia magnética de encéfalo, SIEMENS Symphony 1.5 Teslas.

3.- Protocolo de adquisición de resonancia magnética de encéfalo-cráneo; definidos en el departamento de imagenología de la UMAE de especialidades Bernardo Sepúlveda Siglo XXI.

a) Grosor de corte 5 mm, FOV 350

b) Secuencias T1, T2, Eco gradiente, FLAIR, T1 post contraste, Difusión, Espectroscopia. Adquisición en Coronal, Sagital y Axial.

3.- Sistema de archivo de imagen IMPAX

4.- Expediente clínico del paciente.

RECURSOS MATERIALES

Propios del residente.

RECURSOS HUMANOS:

Servicio de Radiología.

- Dr. Francisco J. Avelar Garnica. Jefe de servicio de Imagenología.
- Dr. Sergio Martínez Gallardo. Médico radiólogo, Jefe del área de Resonancia magnética.

XII. RESULTADOS

Se analizaron 69 pacientes de los cuales el 62 % (42 p) represento el sexo masculino y restante 38 % (24p) sexo femenino. El tumor registrado tuvo una media de tamaño de 5.2 +- 1.4 cms. Se consideró la lesión más representativa, ya que en algunos casos existía más de una lesión.

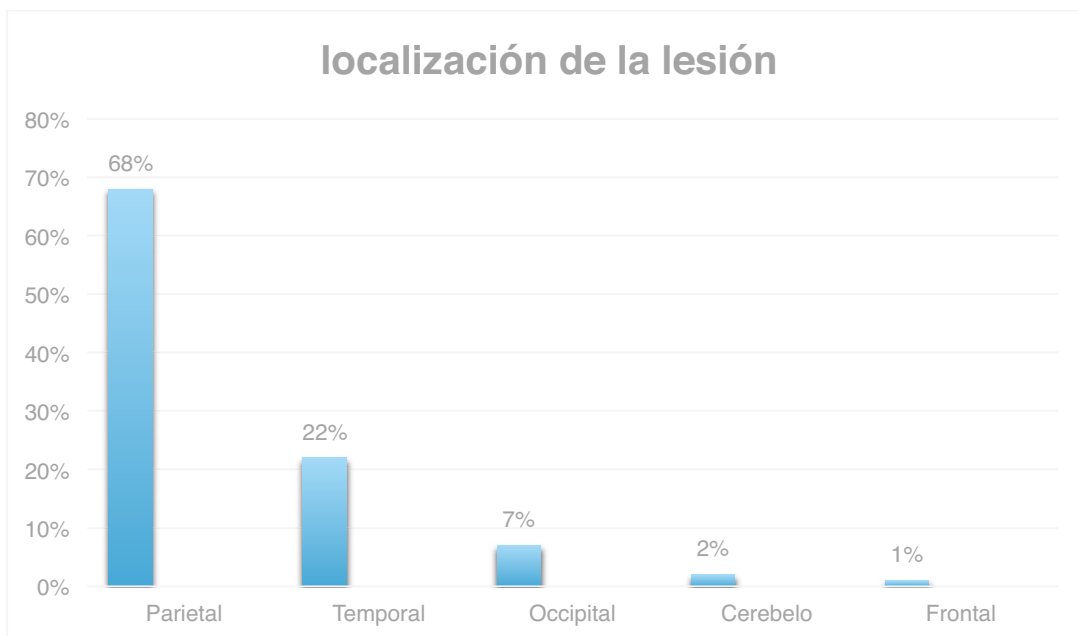
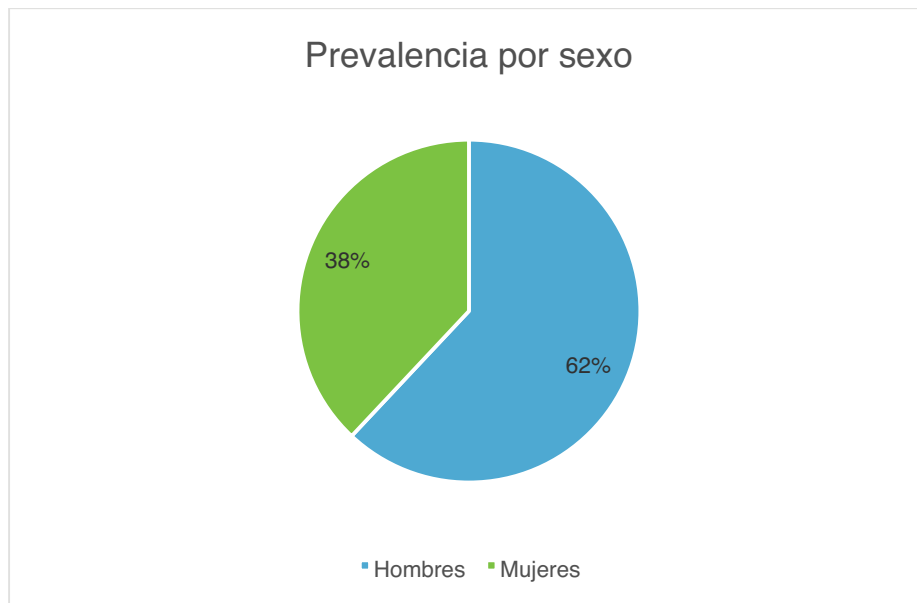
La localización represento el lóbulo parietal el 68 % (47p) de la muestra seguido de temporal con el 22% (15 p), occipital 7% (4p) fosa posterior – cerebelo 2 % (2p) y frontal 1% (1p).

El 78% (53 p) contó con extensión hacia otra región. La presencia de infiltración meníngea se mostró en un 87% (60%) en la que cuerpo calloso y meninges representaron los principales grupos de infiltración (50% y 45%) de manera respectiva.

De acuerdo al comportamiento en T1 el 75% se mostró hipointenso y el 25% de carácter isointenso. T2 el 100% se mostró hiperintenso así como en la restricción en la difusión.

El comportamiento en metabolitos no se registró ya que solo el 15 % (10 p) contaron con espectroscopia.

El análisis de Chi2 de acuerdo a la variable si/no en la que se documentó la relación del reporte final de Glioblastoma o probable Glioblastoma o Glioma de alto grado considerándose como hallazgos positivos la relación con el resultado histopatológico fue de 85% (58p), el resto fue determinado a través de histopatología como Glioma de bajo grado y Metástasis.



XIII. DISCUSIÓN.

El glioblastoma multiforme (Grado IV OMS) es el tumor primario cerebral maligno, representa del 12%-15% de todas las neoplasias. El pronóstico es incierto. Dependiendo de tratamientos estandar, en los cuales es incluida la resección quirúrgica, terapia post operativa de radiación, múltiples tratamientos de radioterapia, en la que los pacientes fallecen en los siguientes 18 meses hasta un 75%. Lo anterior no ha cambiado desde 1970.

Los Gliomas ocurren de manera común en el hemisferio cerebral del adulto entre 45 y 70 años de edad, en cerebelo y cordón espinal son raros y menos del 10% afectan a los niños.

La mayoría de los glioblastomas surgen aun sin evidencia, de un tumor precursor de bajo grado, lesión con un curso clínico corto de aproximadamente 3 meses. La media de pacientes quienes presentan un glioblastoma es de 55 años. Los glioblastomas pueden surgir de un astrocitoma como lesión pre existente.

La resonancia magnética con gadolinio es la técnica estándar ideal para la evaluación de un glioblastoma y de manera típica demuestra una masa grande, heterogénea en el hemisferio cerebral, con necrosis hemorragia y reforzamiento. El diagnóstico diferencial incluye las metástasis y el absceso, aunque la metástasis pudiera contar con una amplia forma de aparición.

Las técnicas de RM avanzadas han mostrado una mejoría en la detección del tumor y una evaluación prospectiva del grado tumoral. En un estudio de grado II y grado III de los Astrocitomas, el desgarramiento periférico de las fibras en el tensor de difusión ha mostrado una correlación con el alto grado. Aquí la espectroscopia para RM y perfusión han mostrado ser útiles en la determinación prospectiva de un tumor. La espectroscopia ha mostrado elevación de Colina con disminución del NAA sugiere tumor, la relación entre los metabolitos (colina, creatina, colina NAA, mioniositol creatina) permite demostrar la relación del grado tumoral. La perfusión muestra si el volumen relativo de flujo sanguíneo es incrementado y mayor en los Astrocitomas. Estudios recientes han demostrado una relación directa entre el coeficiente de transferencia K y la longitud en la supervivencia de los Astrocitomas de alto grado. La imagen también permite determinar la evaluación post tratamiento del tumor, combinaciones en el reforzamiento, la presencia de múltiples lesiones con involucro en cuerpo calloso han mostrado ser más común que hallazgos individuales para distinguir la necrosis de una progresión tumoral. Es una regla que el diagnóstico inicial en el glioblastoma exhibe necrosis tanto en examen radiológico como histológico, es la regla inicial en el diagnóstico del glioblastoma multiforme.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5213–18 CrossRef Medline
2. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol* 2005;6:167–75 CrossRef Medline
3. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, et al. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:817–24 CrossRef Medline
4. Calli C, Kitis O, Yunten N, et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394–403 CrossRef Medline
5. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005;235:985–91 CrossRef Medline
6. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, et al. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology* 2006;66:1899–906 CrossRef Medline
7. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology* 2013; 55:135–43 CrossRef Medline
8. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;228:523–32 CrossRef Medline
9. Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000;47:93–100 CrossRef Medline
10. Chalela JA, Alsop DC, Gonzalez-Atavales JB, et al. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke* 2000;31:680–87 CrossRef Medline
11. Detre JA, Alsop DC, Vives LR, et al. Noninvasive MRI evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Neurology* 1998;50: 633–41 CrossRef Medline

12. Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling: correlation with histopathologic vascular density. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:688–93
CrossRef Medline
13. Yoshiura T, Hiwatashi A, Noguchi T, et al. Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2009;19:2819–25 CrossRef Medline
14. Tournias T, Rodrigo S, Oppenheim C, et al. Pulsed arterial spin labeling applications in brain tumors: practical review. *J Neuroradiol* 2008;35:79–89 CrossRef Medline
15. Kim HS, Kim SY. A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1693–99 CrossRef Medline
16. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1081–88 Medline
17. Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 2006;239:632–49 CrossRef Medline
18. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, et al. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:671–77 CrossRef Medline
19. Higano S, Yun X, Kumabe T, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology* 2006;241:839–46 CrossRef Medline
20. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170:1445–53 CrossRef Medline
21. Ichimura K, Pearson DM, Kocalkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009;11:341–47 CrossRef Medline
22. Myung JK, Cho HJ, Park CK, et al. IDH1 mutation of gliomas with long-term survival analysis. *Oncol Rep* 2012;28:1639–44 Medline
23. Ducray F, Marie Y, Sanson M. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:2248–49; author reply 2249 Medline

XIII. ANEXOS

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre del paciente _____ NSS _____

de RESONANCIA MAGNETICA _____

LESION PATOLOGIA	Bordes	Extensión	Infiltración	Localización

T1	T2	Flair	T1 Cont.	Difusión

Dr. Juventino Caballero Martínez

Radiología

Protocolo de Tesis

I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS REPORTADOS POR RESONANCIA
MAGNETICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON EL RESULTADO
HISTOPATOLÓGICO EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA G "**

Lugar y fecha:	CD DE MEXICO, MARZO DE 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO ES VER DEMOSTRAR LAS CARACTERISTICAS POR IMAGEN DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME POR RESONANCIA MAGNETICA EN ESTE HOSPITAL Y SU CORRELACION HISTOPATOLOGICA.
Procedimientos:	SU PARTICIPACION CONSISTE EN QUE NOS PERMITA LA REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS Y DE ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNETICA REALIZADOS.
Posibles riesgos y molestias:	USTED NO TENDRA NINGUNA MOLESTIA.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	CONTAR CON REPORTES DE ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNETICA QUE ESTEN VALIDADOS POR UN MEDICO ESPECIALISTA
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	EL OBJETIVO DE ESTE PROTOCOLO NO MODIFICA LOS TRATAMIENTOS QUE RECIBIRA O YA HA RECIBIDO.
Participación o retiro:	USTED SE PUEDE RETIRAR DE ESTE ESTUDIO EN EL MOMENTO QUE LO DECIDA.
Privacidad y confidencialidad:	USTED TENDRA LA SEGURIDAD QUE LA INFORMACIÓN OBTENIDA DEL EXPEDIENTE CLINICO NO SERA DIVULGADO O HARA MAL USO DE ELLA.
En caso de colección de material biológico (No aplica):	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (no aplica):	SI USTED NO ACEPTA PARTICIPA NO AFECTARA EN SU TRATAMIENTO Y EN LOS SERVICIOS QUE RECIBA EN EL HOSPITAL
Beneficios al término del estudio:	CONTAR CON UN REPORTE DE ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNETICA DE ENCEFALO VALIDADOS POR UN MEDICO ESPECIALISTA.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	DR. CABALLERO MARTINEZ JUVENTINO RADIOLOGO CEL7445071781
Colaboradores:	DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO TEL 5556276900 EXT 21313 CMN SXXI
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013