



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

“DIFUSION CON ALTO VALOR DE b ($b=3000 \text{ mm}^2/\text{s}$) EN GLIOMAS CEREBRALES POST-TRATAMIENTO EN 3T: COMPARACIÓN VISUAL Y CUANTITATIVA CON $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ PARA LA DISCRIMINACIÓN DE RADIONECROSIS vs RECIDIVA TUMORAL”.

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA.

PRESENTA:
DRA. SILVIA GABRIELA MACIAS ARRIAGA.

TUTOR PRINCIPAL: DR. SERGIO MORENO JIMENEZ.

CO-TUTOR: DR. OSCAR MARRUFO MELENDEZ.

CO-AUTORES:

DRA. JOSEFINA SANDOVAL PAREDES.

DR. ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR

DR. JOSE RAMON ARELLANO CANO



MÉXICO, D.F.

ENERO, 2013.



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. NICASIO ARRIADA MENDICOA.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

DR. JESÚS RODRÍGUEZ CARBAJAL.

PROFESOR TITULAR CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

DR.SERGIO MORENO JIMENEZ.

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

DRA.SILVIA GABRIELA MACÍAS ARRIAGA.

AUTORA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Jesús Rodríguez Carbajal por esta oportunidad,
a las autoridades del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”, y a mis adscritos.

También a todos mis compañeros que me han proporcionado innumerables experiencias y han
generado la vitalidad necesaria para poder aprender.

Todos vosotros sois muy especiales para mí.

DEDICATORIA

*A mis **padres** que me animaron a luchar por mis sueños*

*A **Soren** que me animó a ver mis logros y a seguir luchando*

Contenido

INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	27
HIPÓTESIS	27
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	28
General	28
Específicos	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
Tipo de diseño.....	28
Muestra	28
Selección	28
Tamaño de la muestra	28
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	29
Variables.....	29
Consideraciones éticas.....	32
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	36
REFERENCIAS.....	37
ANEXOS.....	44

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales representan 2% de todas las neoplasias malignas, los gliomas representan el tumor cerebral primario más frecuente, estos son divididos en grado I-IV. Durante la evolución de estas neoplasias la recidiva se presentará en un 100% de los pacientes y su detección no siempre es fácil¹. Existen múltiples técnicas de Neuroimagen se han utilizado para distinguir la recidiva de la radionecrosis sin existir actualmente un gold estándar. Dentro de las secuencias más difundidas con la espectroscopia, perfusión e inclusive el PET comienza a tener un rol en la evaluación². La imagen por difusión ha sido considerada una medida para caracterizar y diferenciar hallazgos morfológicos, incluyendo edema, necrosis y el tejido tumoral, midiendo diferencias en el coeficiente de difusión aparente condicionado por las alteraciones en la movilidad de los protones de agua³. Esas diferencias resultan de los cambios en el balance entre el agua intra y extracelular y los cambios en la estructura de los dos compartimentos. La intensidad de señal y el ADC en el tejido neoplásico, edema peritumoral y el tejido cerebral normal se han reportado en gliomas de alto y bajo grado, meningiomas, y metástasis cerebrales⁴.

Los valores de ADC en neoplasias gliales de alto grado varía desde 1.1 a 1.37×10^{-3} mm/s². El ADC en el tejido peritumoral o la necrosis del lóbulo temporal después de la radiación del carcinoma nasofaríngeo se reportó como 1.29 y 2.88×10^{-3} mm/s² en dos estudios respectivamente^{5,6}.

La imagen por difusión y el valor de ADC han sido estudiadas en otras situaciones clínicas, incluyendo el diagnóstico diferencial y la estadificación de los tumores cerebrales^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18}. Sin embargo es conocido que la alta celularidad en los gliomas de alto grado resulta en mayor restricción a la difusión y en reducción de los valores de ADC, mientras que la baja celularidad en gliomas de bajo grado incrementa los valores de ADC ^{4,12,13,14,15,16,17}.

La difusión con un valor estándar de b ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) en 1.5 T discrimina escasamente entre radionecrosis y recidiva tumoral, por la superposición de las intensidades de señal en la imagen por difusión y en los mapas de ADC.

Teóricamente un valor de b alto en la difusión proporciona mejor contraste con mayor reflejo de la difusibilidad del tejido y menos efecto T2^{3,19}. Sin embargo en 1.5 T o en campos más bajos, los valores de b altos no se utilizan en la práctica clínica por la pobre calidad de la imagen, secundaria la disminución del cociente señal ruido (CSR)^{20,21,22,23}.

El propósito de este trabajo es evaluar la utilidad de la difusión con valor de $b = 3000\text{s/mm}^2$, e investigar si es superior que la de 1000s/mm^2 y si es útil como herramienta diagnóstica para distinguir radionecrosis de recidiva tumoral en gliomas de alto grado.

MARCO TEORICO

La difusión por resonancia magnética provee información única sobre la viabilidad del tejido cerebral.

Proporciona contraste en la imagen que es dependiente del movimiento molecular del agua, la cual puede ser sustancialmente alterada por la enfermedad.

Este método fue introducido dentro de la práctica clínica en la mitad de los 90's. La aplicación primaria

de la imagen por difusión ha sido en la imagen cerebral, principalmente por su exquisita sensibilidad al evento isquémico –una condición común que aparece en el diagnóstico diferencial de virtualmente todos los pacientes que se presentan con una queja neurológica–. Las aplicaciones clínicas están basadas en muchos tipos diferentes de contraste, tales como el contraste en los tiempos de relajación de las imágenes potenciadas en T1 o T2, angiorresonancia, resonancia magnética funcional y en el coeficiente de difusión aparente. La difusión molecular o movimiento Browniano, fue descrito formalmente por Einstein en 1905²⁴. El término difusión molecular se refiere a la noción de que cualquier tipo de molécula en un fluido (vgr. Agua) es desplazada aleatoriamente, como una molécula es agitada por la energía térmica. (Fig 1). En un vaso de agua, el movimiento de las moléculas de agua es completamente aleatorio y está limitado solo por los contornos del contenedor.

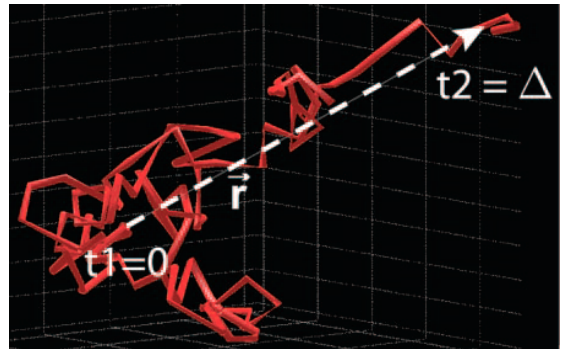


Fig. 1. Diagrama que muestra la trayectoria aleatoria de la difusión en una molécula de agua. La línea punteada (vector r) representa el desplazamiento molecular durante el intervalo de tiempo de la difusión, entre $t_1=0$ y $t_2=\Delta$.

Este movimiento errático está mejor descrito en términos estadísticos como una distribución de desplazamiento. La cual describe la proporción de las moléculas que experimentan desplazamiento en una dirección específica y en una distancia específica. Para ilustrar esa idea, se hará un experimento imaginario. Imagine que se liberan en el tiempo $t=0$, un número dado N de moléculas de agua marcadas en agua, y se mide su desplazamiento individual después de un intervalo de tiempo Δ (en lo sucesivo, intervalo de tiempo de difusión). Para cada distancia de desplazamiento r , contaremos el número n de moléculas marcadas que se han desplazado

en esa distancia. Usamos los datos resultantes para graficar un histograma del número relativo de moléculas marcadas (n/N) contra la distancia del desplazamiento (r) en una sola dirección. La mayoría de las moléculas viajan distancias cortas, y sólo unas pocas viajan más lejos. Típicamente, la distribución del desplazamiento para moléculas de agua libre es una función Gaussiana. A 37°C , con un intervalo de tiempo de difusión de $\Delta=50\text{ ms}$, la característica distancia típicamente es de $17\text{ }\mu\text{m}$, que significa que cerca del 32% de las moléculas se han movido al menos esta distancia, mientras que sólo 5% de ellas han viajado más lejos que $34\text{ }\mu\text{m}$ ²⁵.

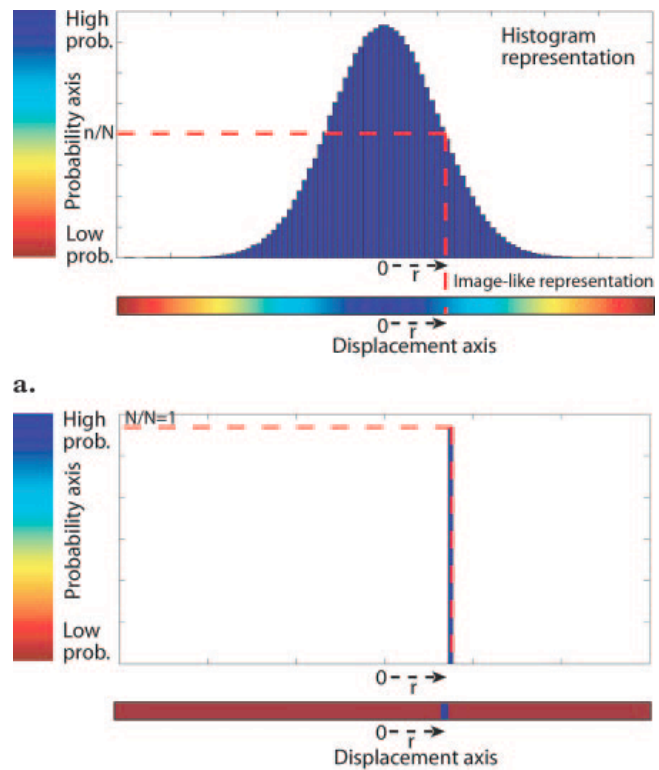
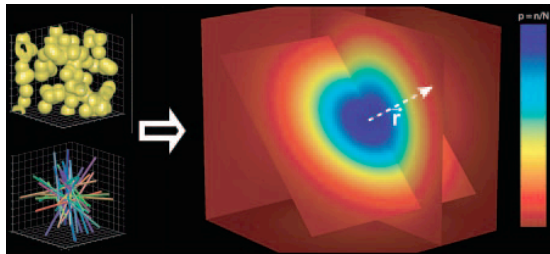
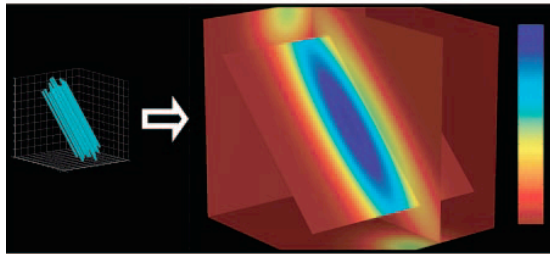


Fig. 2. (a) Histograma que muestra la distribución de desplazamiento típico de la difusión en un modelo unidimensional. Para cada distancia de desplazamiento r (eje x) hay una probabilidad correspondiente n/N (eje y), que es la proporción de las moléculas dentro de un voxel que fue desplazado cierta distancia en un intervalo de tiempo Δ . (b) Histograma que muestra un típico desplazamiento de la distribución secundaria al flujo. Todas las moléculas se han movido la distancia r , mostrado en $N/N = 1$

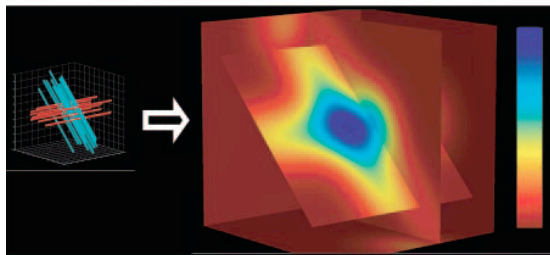
Un histograma como el de la figura 2 es adecuado para demostrar datos unidimensionales, pero no es práctico para visualizar desplazamientos en múltiples dimensiones. Un acercamiento útil es en lugar de



a.



b.



c.

Fig. 3. Difusión en un voxel único. (a). El diagrama muestra modelo 3D de la probabilidad de la función de densidad de la difusión en un voxel que contiene células esféricas o aleatoriamente orientada en estructuras tubulares que intersectan como los axones. (b) Diagrama que muestra la probabilidad de densidad de difusión dentro de un voxel en donde todos los axones están alineados en la misma dirección. (c) Diagrama que muestra la probabilidad de difusión dentro de un voxel que contiene dos poblaciones de fibras que se intersectan en un ángulo de 90° .

codificar en color la probabilidad. Con la representación, de un problema unidimensional puede ser visualizado como un desplazamiento coloreado en un eje (eje x) en donde los códigos azules para alta y rojo para baja probabilidad. De acuerdo con esta regla, podemos representar la difusión actual en tres dimensiones (3D) como una imagen 3D en donde la probabilidad de desplazamiento en tres planos intersectantes está codificada en color (Fig. 3). El voxel central de la imagen es el origen, y los códigos de valor para la probabilidad, o la proporción de las moléculas (n/N) que no experimentan desplazamiento entre $t = 0$ y $t = \Delta$. Este diagrama en 3D representa la distribución del desplazamiento. La difusión en un medio homogéneo está bien descrito que tiene una distribución Gaussiana. Dependiendo del tipo de molécula, la temperatura del medio, y el tiempo permitido para la difusión, la distribución puede ser más angosta o más amplia. La

extensión de la distribución Gaussiana está controlada por un parámetro único: la varianza (σ^2). La varianza depende de dos variables, así que $\sigma^2 = 2 \cdot D \cdot \Delta$, donde D, el coeficiente de difusión, caracteriza la viscosidad del medio o la facilidad con que las moléculas se desplazan.

Todas las moléculas exhiben el movimiento browniano a temperaturas mayores que el cero absoluto. En resonancia magnética clínica, se midieron las propiedades de la difusión de las moléculas de agua; en el cerebro humano, la difusión es más alta en los ventrículos, donde hay pocas barreras para la difusión de las moléculas de agua (similar a un vaso de agua). La difusión de agua en el parénquima cerebral es significativamente más lenta por la presencia de varias estructuras, como las membranas y las vainas de mielina, que impiden el desplazamiento de las moléculas de agua. Por lo tanto en las imágenes por difusión en el cerebro normal, los ventrículos aparecen hipointensos al parénquima porque la difusión de las moléculas de agua en los ventrículos es más alta que en el parénquima²⁶.

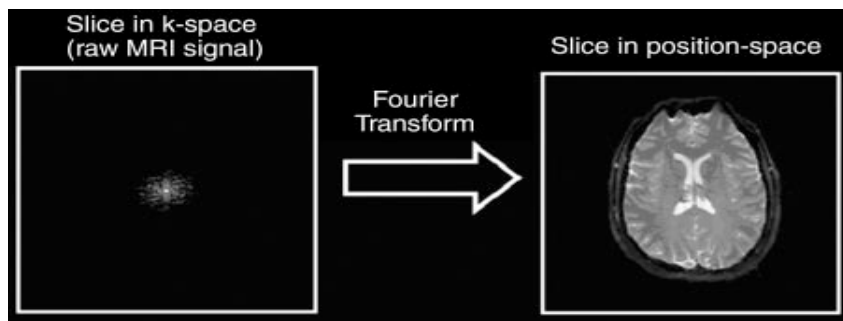


Fig. 4. Diagrama que muestra el proceso con que una imagen por RM en una posición codificada es obtenida. Primero la señal por RM que fue generada por la aplicación de fase y codificación de frecuencia de los gradientes es muestreado para llenar el espacio k (un sistema coordinado usado para organizar las mediciones de señal) Después los datos crudos (imágenes en el espacio K) son sujetas a una operación matemática conocida como transformación de Fourier para reconstruir una imagen en el espacio de posición estándar.

De acuerdo con los principios básicos de RM, la señal medida en la imagen convencional por RM está codificada por la fase y la frecuencia. Esto es el resultado de la aplicación de gradientes en diferentes direcciones y con diferentes intensidades en momentos específicos de la adquisición de la secuencia. Los valores de la señal medida son organizados en un sistema de coordenadas conocido como espacio K. La adquisición permite el llenado del espacio K. Para transformar los datos crudos de la imagen por RM desde el espacio k en una imagen con codificación visual de posición, se aplica una operación matemática conocida como transformación de Fourier^{27,28}. (Fig. 4).

El proceso de difusión es análogo. Nos permite inicialmente definir un espacio 3D, llamado espacio q , las coordenadas de lo que está definido por un vector q . La aplicación de un gradiente de pulso en la secuencia eco de Spin eco de Spin produce una imagen potenciada en difusión que corresponde a una posición en el posición específica de q para cada posición cerebral. La aplicación repetida de la secuencia con gradientes que varían en fuerza y dirección (vgr. con variaciones de q) permiten el muestreo de datos a través del espacio q . Al igual que los datos de la imagen por RM convencional, en donde la transformación de Fourier es aplicada a los datos en el espacio k , los datos del espacio q están sujetos a una transformación de Fourier en cada posición cerebral (vgr. voxel). En otras palabras, una

aplicación única de los pulsos de gradiente de la secuencia eco de Spin (SE) produce una imagen cerebral con una potenciación en difusión. Múltiples repeticiones de esta secuencia, cada una con una potenciación en difusión diferente, son necesarias para muestrear la totalidad del espacio q ; el resultado son centenares de imágenes cerebrales, cada una refleja la potenciación en difusión utilizada. Posteriormente se debe imaginar que los datos son organizados de modo que en cada posición cerebral existe una muestra de señal del espacio q que consiste en centenares de valores y que en cada posición cerebral una transformación de Fourier relaciona los datos

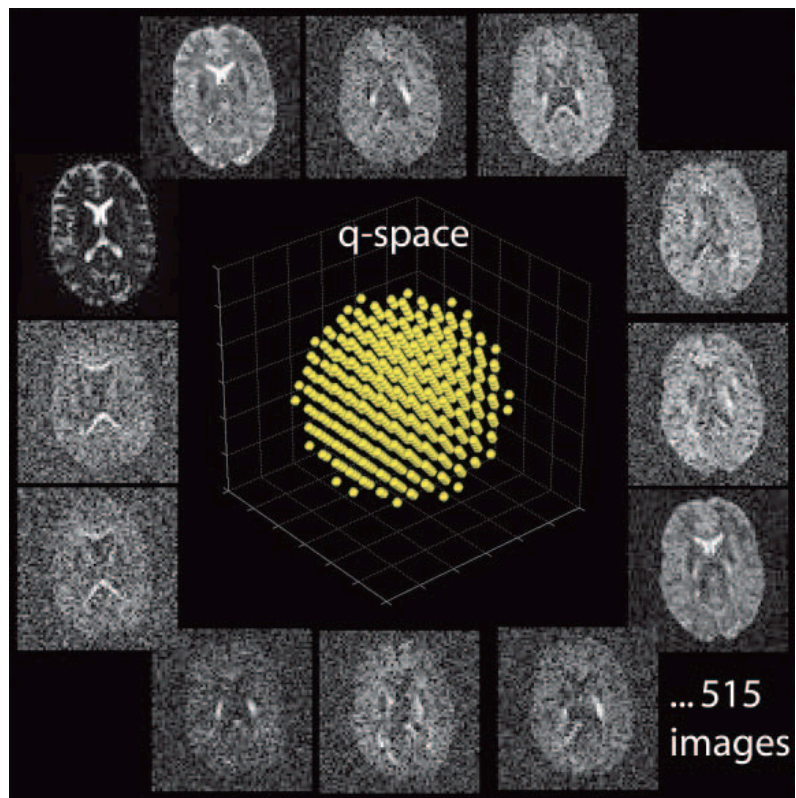


Fig. 5 Series de imágenes potenciadas en difusión con variaciones en la dirección y la fuerza de los gradientes de difusión en los gradientes de pulso de la secuencia SE. Cada imagen muestra la señal muestreada en un punto del espacio q (uno de los puntos amarillos). Cada punto de muestreo en el espacio q corresponde con una dirección específica y fuerza del gradiente de difusión.

crudos del espacio q con la función de densidad de la difusión. (Fig.5). El espacio q siempre es muestreado por un intervalo de tiempo específico Δ . Que está determinado por la duración del intervalo entre dos pulsos de gradiente. El tiempo del intervalo de difusión puede variarse para aumentar

propiedades diferentes. Por ejemplo, un intervalo largo produce mejor resolución direccional. Imagine la difusión dentro de un axón: con un intervalo de difusión muy corto, hay una cantidad similar de difusión en cada dirección. Cuando el intervalo es más largo, la difusión perpendicular a la dirección de los axones se detiene cuando las moléculas contactan la pared axonal, mientras la difusión a lo largo del eje largo de los axones continúa. Por lo tanto, un intervalo más largo incrementa la distinción entre las señales en las diferentes direcciones; esto también permite un menor cociente señal-ruido. Para describir los parámetros aplicados en una muestra del espacio q , el término “valor de b ” es usado frecuentemente. El valor de b es proporcional al producto del intervalo de tiempo de la difusión y el cuadrado de la fuerza del gradiente de difusión. Todas las imágenes en difusión deben ser comparadas con una imagen de referencia que no está potenciada en difusión (una imagen estándar en SE), –en otras palabras, una en la cual, la fuerza del gradiente de difusión es cero ($q=0$ y $b=0$)²⁹.

Espectro de la imagen por difusión

El espectro de la imagen por difusión puede ser descrita como el estándar de referencia para la imagen por difusión ya que es la implementación práctica de los principios derivados inicialmente y es la difusión una técnica de imagen que sentó las bases en la teoría física. Adecuada para la aplicación in vivo, esta proporciona una señal en el espacio q suficientemente densa desde donde se puede derivar una distribución de desplazamiento con el uso de la transformación de Fourier. La técnica fue descrita inicialmente por Wedeen et al³⁰.

Si se sigue la práctica establecida, se adquieren 515 imágenes potenciadas en difusión sucesivamente, cada una corresponde a un vector q diferente, que está localizado en una lattice cúbica dentro de una esfera con un radio de cinco unidades de lattice. Las unidades de lattice corresponden con valores diferentes de b (o q), desde $b=0$ (que corresponde con el punto central de la esfera) hasta, típicamente, $b=12\ 000$ s/mm² (que es un valor de b muy alto). La transformada de Fourier es calculada sobre los datos del espacio q . Si el tamaño de la matriz de la imagen es $128 \times 128 \times 30$, el mismo número de las operaciones de la transformación de Fourier serán necesarias como la función de densidad de probabilidad de la difusión para computar cada localización cerebral.

Coefficiente de difusión aparente (ADC)

El problema de la imagen potenciada en difusión es que la interpretación de las imágenes resultantes no es intuitiva. Para resolver este problema, se asume que la difusión no tiene restricciones y que su distribución de desplazamiento por lo tanto puede ser descrito con un modelo físico de difusión libre, que es in 3D isotrópico con distribución Gaussiana. En este modelo, el coeficiente físico de difusión D es remplazado por el ADC, que está derivado de la ecuación $ADC = -b \ln (DWI / b_0)$, donde DWI es la intensidad de la imagen potenciada en difusión para un valor específico de b y la dirección del gradiente de difusión, y b_0 es una imagen de referencia sin potenciación en difusión. Por lo tanto, para obtener una imagen de los valores de ADC, son necesarias dos adquisiciones. El ADC es muy dependiente de la codificación de la dirección de la difusión. Para mejorar esa limitación, se puede realizar tres mediciones ortogonales y promediar el resultado para obtener una mejor aproximación del coeficiente de difusión.

La difusión clásica proporciona una estimación estadística para el desplazamiento promedio al azar de las moléculas de agua en un intervalo de tiempo dado. A temperatura corporal las moléculas de agua migran alrededor de $30 \mu\text{m}$ en un intervalo de 50 milisegundos, pero sólo si están totalmente libres de obstáculos. El intervalo de 50 milisegundos fue elegido porque es típico representante de la imagen ponderada en difusión (DWI) tiempo de eco (TE). La molécula de agua es probable que tenga muchas interacciones con grandes obstáculos en el intervalo de medición de la difusión. La reducción de la movilidad del agua en los tejidos es un reflejo de la presencia y densidad de los componentes del agua, tales como las membranas celulares, organelos y macromoléculas. Teniendo en cuenta que el agua se mueve dentro y fuera de los dominios intracelular y extracelular, el agua también se encuentra con los obstáculos presentados por la tortuosidad en el intersticio extracelular³¹. El hardware de gradiente es esencial para localizar la señal del tejido en la imagen convencional y también sirve para codificar las localizaciones iniciales de los constituyentes en un ensamble de moléculas de agua en el medio.

Después de un intervalo corto el mismo gradiente decodifica las localizaciones moleculares. Si hay cualquier desplazamiento de los constituyentes del ensamble en el intervalo, la decodificación es incompleta, permitiendo el desfase del spin o pérdida de señal. El desfase es más pronunciado en proporción a la distancia transcurrida entre los pulsos codificar/decodificar de los gradientes de difusión. Las moléculas altamente móviles tienden a perder señal, mientras que el tejido inmóvil tiene relativamente más fuerza en las secuencias potenciadas en difusión. La determinación cuidadosa del grado de pérdida de señal en varios gradientes de difusión permite calcular la movilidad molecular en el medio, esto es, el coeficiente de difusión es medible precisamente en fluidos simples. En sistemas más complejos, como los tejidos compuestos por múltiples compartimentos intra y extracelulares separados por membranas semipermeables, el concepto de un coeficiente de difusión único ya no es válido. Un remedio a esta situación compleja es simplemente medir el “coeficiente de difusión aparente” (ADC) mientras se realizan secuencias sensibles a la difusión en los tejidos^{32,33}.

El uso del ADC permite a una miríada de efectos que impiden los movimientos moleculares, tales como membranas celulares, empaquetamiento celular e interacción con macromoléculas, así como también, procesos que aumentan la movilidad vía transporte activo, movimiento convectivo y perfusión. La teoría clásica predice que el promedio de la distancia del desplazamiento molecular con difusión libre es $6\sqrt{DT}$, donde D es el coeficiente de difusión y T en el intervalo de tiempo de la difusión molecular. En la imagen por resonancia magnética, el hardware y otros factores típicamente muestran un intervalo de medición alrededor de los 50 a 100 ms. El agua pura a temperatura corporal tiene un coeficiente de difusión de $D \approx 3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, por lo tanto las moléculas de agua libre normalmente migran con un desplazamiento de 0.03mm. La asociación transitoria del agua con macromoléculas de lento movimiento es un impedimento para las membranas y otras estructuras que reducen efectivamente la movilidad del agua a un ADC más bajo que la difusión de agua libre. La gran densidad de estructuras que impiden la movilidad del agua, disminuyen el ADC. Por esta razón, el ADC es considerado un indicador no invasivo de la celularidad o la

densidad celular. Sin embargo, no es decir solamente que entre dos tejidos con valores diferentes de ADC, el tejido con ADC más bajo necesariamente tiene el mayor número de células por unidad de volumen, ya que otros factores, tales como el tamaño celular, el volumen intra o extracelular relativo y la permeabilidad de la membrana, quienes afectan la movilidad del agua y el ADC. El ADC es útil como un indicador de la celularidad relativa, tales como en la evolución de un tumor posterior al tratamiento. Las alteraciones celulares secundarias a enfermedad o intervención, así como los cambios en la organización celular o la integridad de los elementos celulares, están disponibles para el estudio por imagen por difusión³⁴.

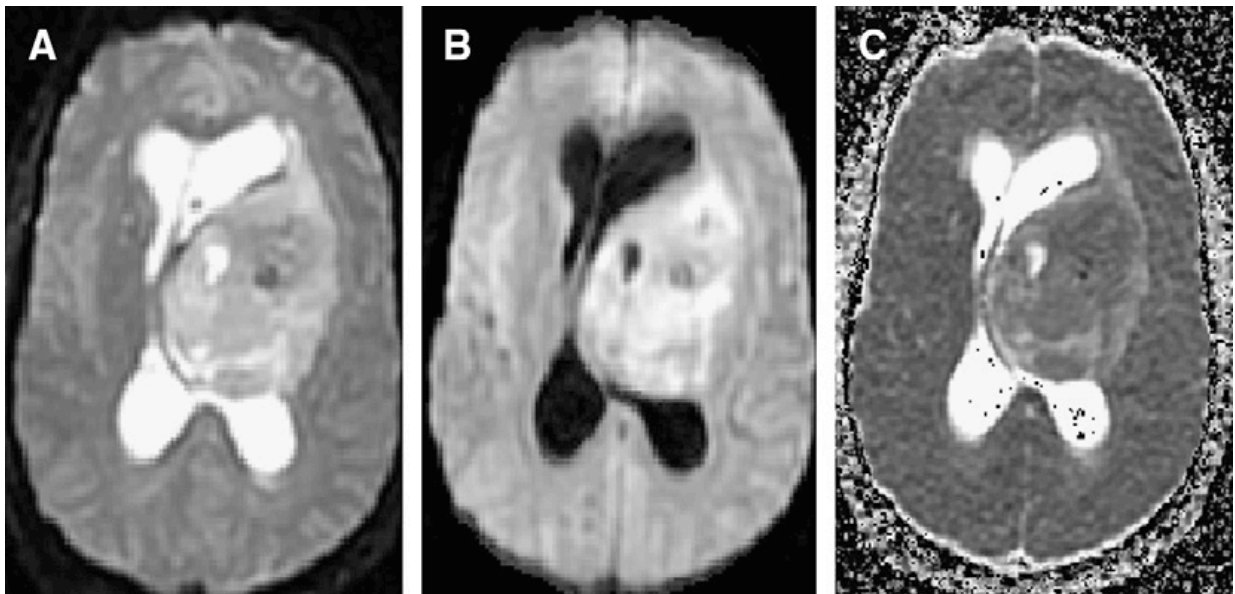


Fig.6. DWI realizada en un hombre de 29 años con un glioma de alto grado. (A)DWI con baja sensibilidad a la difusión, valor de $b \approx 0$ y (B) con un valor de $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ muestra que el tumor es hiperintenso, sugestivo de tejido denso. El mapa de ADC calculado (C) también indica que la movilidad de agua es baja, consistente con alta celularidad (Chenevert 2006).

La sensibilidad de la secuencia de imágenes de RM para la movilidad del agua es determinada por la fuerza, duración y dirección del gradiente de pulsos intercalados dentro de la secuencia de imágenes^{31,35}. El parámetro más importante seleccionado por el operador para obtener imágenes de la difusión es el

"valor de b", que se calcula con base en el gradiente de amplitud de la onda y las propiedades de duración.

A medida que el "valor de b" aumenta, la fuerza de la señal decae a causa del giro de desfase secundario al azar por desplazamientos moleculares. La resultante DWI exhibe los tejidos donde el menor movimiento del agua aparece hiperintenso en comparación con los tejidos hipointensos donde el agua es más móvil. La marcada sensibilidad en los eventos isquémicos agudos, donde inicialmente el edema citotóxico se manifiesta como hiperintensidad en DWI, es un ejemplo clásico de este principio^{36,37}. Aunque el contraste basado en la difusión aumenta con el valor b, hay limitaciones de señal-ruido y de hardware, tales como un valor de b en un rango razonable, que está bien establecido cada aplicación particular. Por ejemplo, la mayoría de las DWI clínicas del cerebro humano se realiza en el rango de "valor de b" 0-1000 s/mm²³¹. Aparte de la interpretación cualitativa de la DWI (vgr. B=1000 s/mm²) la combinación de al menos dos DWIs permite el cálculo cuantitativo del coeficiente de difusión aparente, $ADC = 1 / (B_2 - B_1) \log_e S_1 / S_2$ ³⁵.

Donde S_1 y S_2 representan la intensidad de señal de las imágenes adquiridas con un bajo valor de b, b_1 , y con un alto valor de b, b_2 respectivamente. La simplicidad de la ecuación 1 implica decaimiento monoexponencial de la señal con el incremento del valor de b; sin embargo, la difusión de agua en el tejido exhibe un comportamiento no monoexponencial observado en valores de b altos ($b > 3000 \text{ s/mm}^2$)^{38,39,40,41}.

La existencia de un comportamiento no monoexponencial no es sorprendente considerando la compleja naturaleza de los dominios intra y extracelular, aunque con un modelo biofísico y medios para interpretar datos multiexponenciales in vivo permanece siendo objeto de debate⁴².

Además las limitaciones del cociente señal-ruido y tiempos largos de adquisición para rangos amplios de valores de b, necesarios para demostrar las características multiexponenciales han obstaculizado el uso

clínico de este fenómeno. La figura 1 ilustra la pérdida y la ganancia del contraste potenciado en difusión de los tejidos normales y un glioma con valor de b alto. El comportamiento no monoexponencial es demostrado en los gráficos de señal contra el valor de b para las regiones de interés (ROI) definidas en el cerebro normal y el glioma. Dos formas funcionales propuestas para ajustar esas características de decaimiento de señal son un modelo bi-exponencial³⁸ y el modelo exponencial alargado⁴³.

El ajuste de los parámetros de valores del modelo y su forma funcional son ilustrados en los gráficos para esos ejemplos del tumor y la sustancia gris normal. Nótese el compartimento dominante representado por $f > 0.5$ tiene un coeficiente de difusión más alto que el compartimento minoritario (vgr. $D_1 > D_2$). Este hallazgo es consistente con otros estudios e indica que una asignación conceptual simple de difusión más baja en el compartimento intracelular dominante y la alta difusión en el compartimento extracelular más pequeño, no es válida y que se requieren modelos más complejos⁴⁴.

El índice α del exponencial alargado se relaciona con la heterogeneidad de la difusión intravoxel. Un α más bajo en un tumor sólido sugiere una mayor diseminación de los valores de difusión relativos intravoxel en la sustancia gris⁴⁵.

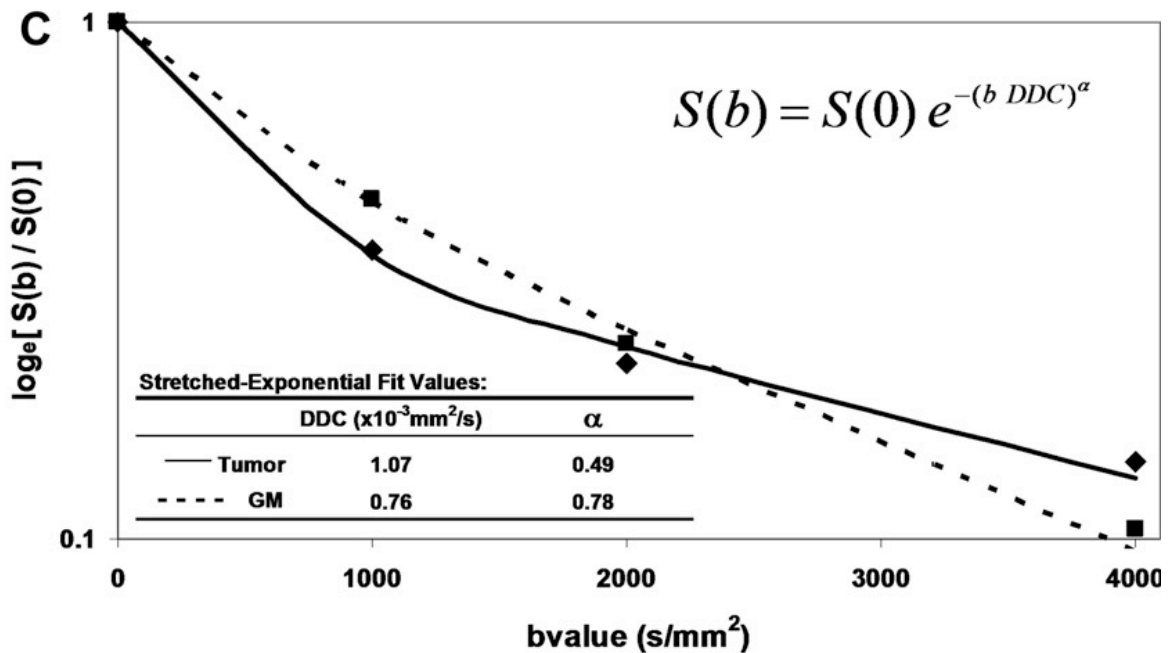
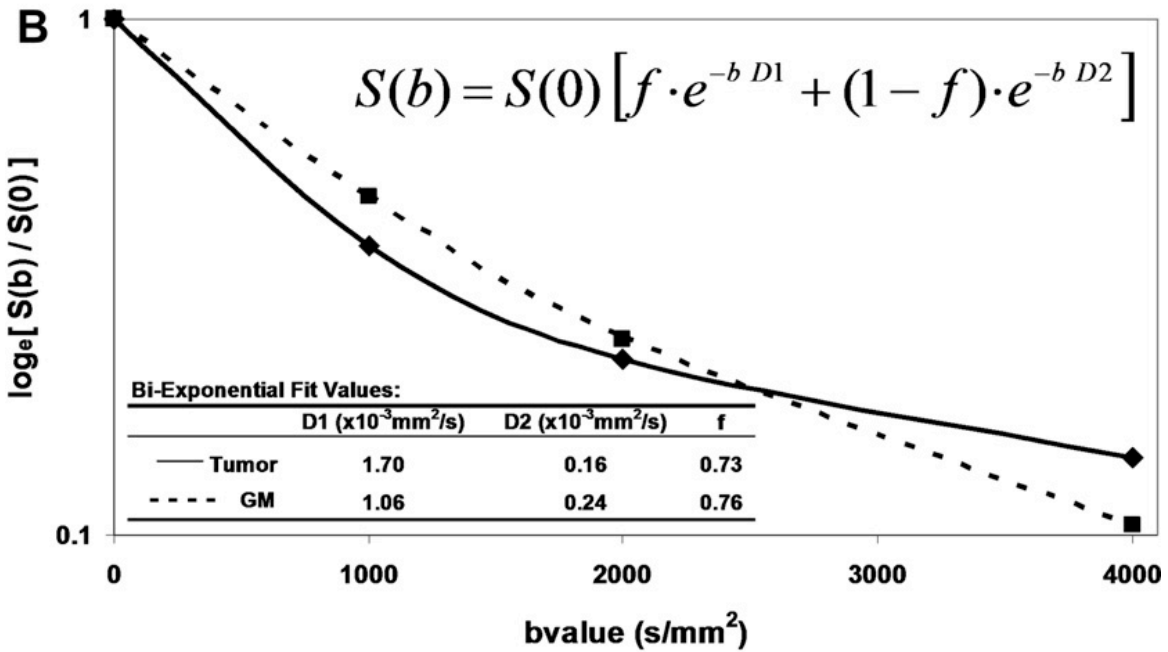
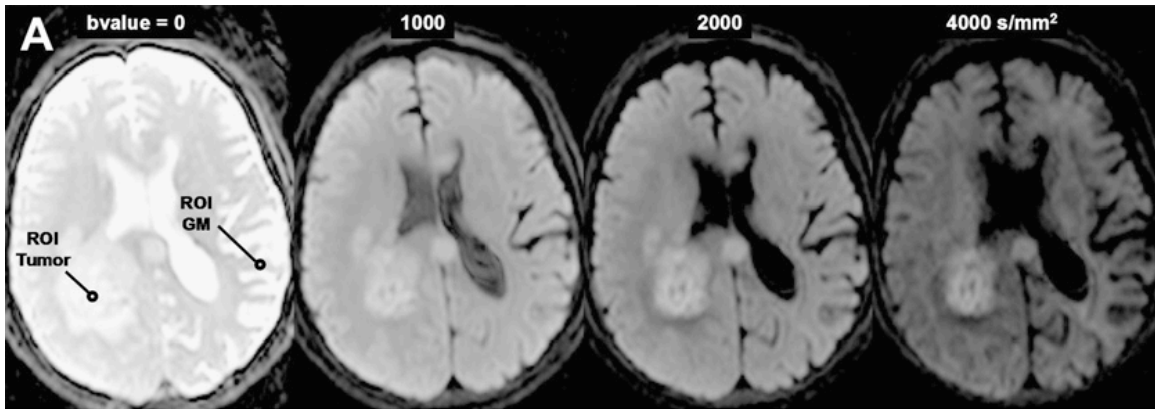


Fig. 7. Contraste de la difusión con un valor alto de b en un paciente de 61 años con GBM. (A) DWI del cerebro con realizada típicamente con valores de $b = 0, 1000 \text{ s/mm}^2$, aunque la conspicuidad de la densidad celular central del tumor incrementa con valores de b altos. ROI, región de interés. (B) el tejido tiene propiedades de decaimiento multiexponencial de la difusión, como es evidente en la curvatura de \log (señal) contra el valor de b , que puede ajustarse con una función bi-exponencial para producir los coeficientes de la difusión rápida $D1$, y la difusión lenta $D2$, y una fracción relativa del componente de difusión rápida f . (C) El alargamiento exponencial es una forma alternativa funcional para ajustar el decaimiento multiexponencial, donde DDC es el coeficiente de difusión distribuida y un valor más bajo indica mayor heterogeneidad de las contribuciones de la difusión en la curva. Ambos, el ajuste bi-exponencial y el alargamiento exponencial indican que hay una mayor propagación en los valores de difusión en la sustancia gris relativa tumoral y la sustancia gris normal para este paciente.

Alto “valor de b ” en la secuencia de difusión.

Existen varios parámetros que pueden modificarse para aumentar la sensibilidad de la difusión o la ponderación de la secuencia de difusión. Por lo general, mayor amplitud de gradiente se implementan para permitir un mayor “valor de b ”. A medida que el “valor de b ” es mayor, la sensibilidad de la difusión es mayor, tanto el aumento de la ponderación de la difusión y la pérdida de señal se deben en gran parte por intensidad de la señal baja con el aumento de “valor $-b$ ”. Tanto el aumento de la ponderación de la difusión y la pérdida de señal se deben en gran parte por intensidad de la señal baja con el aumento de valor- b . Un valor- b de 1000 s/mm^2 se puede obtener con un tiempo de eco de 72 milisegundos (ms). Las imágenes con un valor- b superior pueden ser adquiridas con un tiempo de eco largo (por ejemplo, 98 ms para un valor- b de 3500 s/mm^2 y 125 ms para el b -los valores de 8000 s/mm^2). El uso clínico de una secuencia de difusión con los valores- b de mayor magnitud puede ser aún más comprometida por el movimiento del paciente mayor que tiende a ocurrir con las secuencias de mayor duración. Las técnicas de difusión pueden producir imágenes de alta calidad a los valores de b muy altos, pero están limitados en el número de corte y requiere mayores tiempos de exploración²⁶.

En la física, la difusión se define por un coeficiente conocido como D . En las imágenes clínicas, sin embargo, la difusión se define por la ADC. Esto se debe a que en las imágenes clínicas, es imposible

separar el desplazamiento de traslación de las moléculas de agua causada por la difusión de otras fuentes de movimiento, tales como el movimiento normal del cerebro fisiológicos, el flujo sanguíneo normal, el movimiento de la cabeza del paciente, y otros. El movimiento en el cerebro que no sea de difusión contribuye sólo en un grado menor al ADC, excepto en voxeles que contienen grandes arterias, por lo que el ADC puede ser considerado como una buena estimación del coeficiente de difusión actual³¹.

Cuando la atenuación se mide desde la serie de imágenes con diferentes magnitudes conocidas valor - b (por lo menos dos diferentes valores de b-), el coeficiente de difusión D en cada voxel se puede calcular. Debido a que hay un movimiento browniano puro de las moléculas de agua (difusión), y también otros movimientos incoherentes (la microcirculación de la sangre en la red capilar) en la imagen voxel, lo que puede ser medido se denomina coeficiente de difusión aparente (ADC). La ADC a lo largo de la dirección de la aplicación de gradiente difusión-sensibilización se puede medir. La sensibilización de la difusión se lleva a cabo mediante uno de los dispositivos equipados gradientes en X, Y, y Z de un imán, o mediante la combinación de ellos, que se aplica en cualquier dirección deseada.

Imagen por difusión en la caracterización de tumores

La movilidad de agua es extremadamente sensible a las interacciones con los constituyentes no líquidos en los tejidos, que proporciona el contraste en la difusión y el contenido diagnóstico. En efecto, DWI es usada extensamente en la práctica clínica por su marcada sensibilidad al estatus celular, edema citotóxico versus vasogénico, densidad celular, y organización direccional de tejidos. En la aplicación a los tumores, varios estudios han demostrado una relación clara entre el ADC y la celularidad del tejido tumoral por la histología^{4,46,47,48}.

Generalmente se ha demostrado que valores bajos de ADC están asociados con zonas de celularidad densa en la histología; el ADC y la densidad celular están relacionados inversamente. Esos estudios sugieren que los valores más bajos de ADC medidos en los elementos sólidos del tumor pueden ser evaluables para caracterizar y estadificar un tumor en analogía al muestreo histológico de la porción con mayor malignidad del tumor^{4,46,48,49}.

La heterogeneidad tumoral continua siendo problemática, no obstante, permite el traslape entre los grupos estratificados únicamente por el ADC. Una concentración alta de colina en la espectroscopia es indicativo de disrupción de la membrana; colina tiende a ser alta en la porción sólida de los tumores cerebrales. Combinando esto con el conocimiento de la relación existente entre el ADC y la celularidad, podría esperarse que la colina y el ADC estuvieran inversamente relacionados como fue demostrado en un estudio de 20 pacientes con glioma⁵⁰.

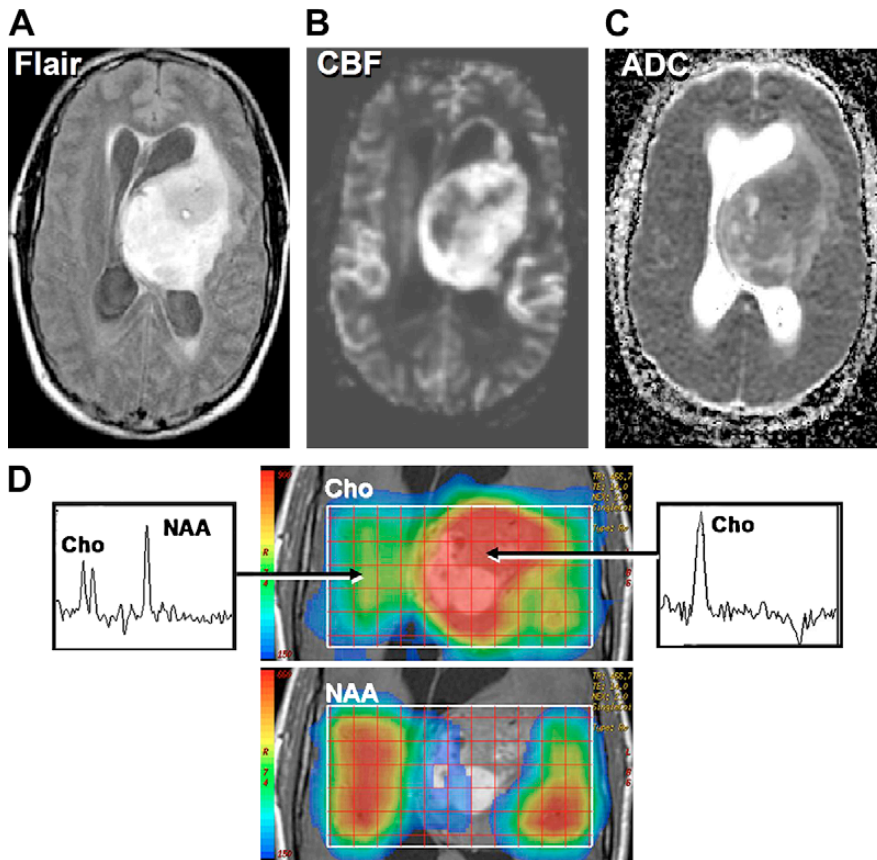


Fig.8. Representación multimodal de un glioma en un paciente de 29 años. (A) Secuencia FLAIR muestra una imagen central grande. (B) Mapa del Flujo sanguíneo cerebral (CBF) indican que el tumor está bien perfundido. (C) El ADC relativamente bajo sugiere una alta densidad celular en el tumor. (D) Los mapas de colina y NAA con espectro que indica alto recambio membranar dentro del tumor. Alto contenido de colina, alto CBF y bajo ADC son mutuamente consistentes y apoyan el diagnóstico de un tumor maligno de celularidad densa.

La figura 8, ejemplifica esto en un paciente con un glioma de alto grado donde el tumor está altamente perfundido como se ve en el mapa de flujo sanguíneo, y tiene colina alta con NAA disminuido, lo que sugiere tumor viable y producción de membrana. Este tumor también tiene un ADC relativamente bajo, lo que respalda un microambiente celular denso consistente con una caracterización por espectroscopia. Los mapas de ADC han sido evaluados en la distinción de la porción sólida del tumor que realza, el tumor que no realza, el edema peritumoral, y el tumor necrótico quístico de la tejido cerebral normal circundante. Algunos estudios indican que los valores de ADC pueden ser útiles para discriminar el edema del tumor^{51,52} pero también hay estudios opuestos^{14,53}. Esto se nota en una explicación contradictoria de los resultados en la variabilidad metodológica en la adquisición de las imágenes y en el post procesamiento incluyendo los criterios de definición del ROI. Algunos concluyeron que es improbable que los valores de ADC solos puedan diferenciar de manera confiable entre edema

peritumoral y neoplasias sin realce post-contraste en pacientes individuales⁵⁴, aunque varios estudios han demostrado regiones quísticas o necróticas que consistentemente tienen valores altos de ADC relativo con porciones viables de tumor con realce post contraste^{12,52,55}.

Los tumores cerebrales representan 2% de todas las neoplasias malignas, los gliomas representan el tumor cerebral primario más frecuente, estos son divididos en grado I-IV¹. El tratamiento de este tipo de tumores dependerá del grado de malignidad pero independientemente del grado de malignidad necesitarán radioterapia sola o en combinación con quimioterapia siendo la Temozolamida el fármaco con más uso en estos tumores. La progresión estará presente en todos los gliomas y a pesar del mejoramiento de las técnicas de neuroimagen, su detección no siempre es fácil. Un problema extra es que con la llegada de los antiangiogénicos (Bevacizumab) los patrones de progresión en forma infiltrativa sin captación del medio de contraste son más frecuente⁵⁶. La presencia de la recidiva marca la falta de eficacia del tratamiento que indica al clínico a cambiar la línea de tratamiento pero el no identificar esta progresión de forma eficaz, se podría caer en el error de cambiar la quimioterapia cuando no fuese necesario. Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes es la radionecrosis, el uso concomitante de la Temozolamida junto con la radioterapia ha aumentado la frecuencia de radionecrosis de un 5% a un 15%. Para poder tenerla certeza de este diagnóstico, el gold estándar sería el resultado histopatológico⁵⁷, pero en la práctica diaria esto es muy poco frecuente por lo que se trata de mejorar las secuencias de Neuroimagen para correlacionar mejor con el estudio histopatológico. El estándar de neuroimagen es la secuencia de espectroscopia junto con la perfusión para el diagnóstico de recidiva aunque no hay consenso acerca de cuáles son los valores de estas secuencias, se acepta que la presencia de un aumento del pico de colina, disminución del NAA junto con una perfusión con aumento del rCBV (relative cerebral blood volume) confirma el diagnóstico de recidiva.

Las neoplasias gliales de alto grado son representadas por áreas de células viables con núcleo pleomorfo y una red densa de procesos citoplásmicos. En tanto que la necrosis post-tratamiento muestra la falta de células viables.

La imagen por difusión usa potentes gradientes de campo magnético para hacer que la intensidad de señal de RM sea sensible al movimiento molecular del agua³⁴. La información refleja la viabilidad y la estructura del tejido en un nivel celular. La imagen por difusión ha probado ser útil clínicamente en la evaluación de isquemia, infección, y algunos tumores³. La habilidad de la imagen por difusión para evaluar el entorno intracelular permite distinguir la neoplasia de tejido necrótico no neoplásico. Resultados de estudios previos en los que los autores evaluaron tumores gliales con difusión sugieren que diferentes valores de ADC corresponden a diferentes grados de tumores⁵⁸. Los valores absolutos de ADC en el grupo de recurrencia son similares en estudios previos. Los valores previamente reportados varían desde 1.1 a $1.37 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ para neoplasias gliales de alto grado incluyendo las características de realce el tejido en primarios así como en gliomas residuales o recurrentes tratados con radioterapia. El valor de ADC es un parámetro cuantitativo en gliomas de alto grado calculado en una media de $1.68 \pm 0.48 \text{ mm/s}^2$ ^{5,49}.

Los valores de ADC en tejido biológico son determinados por múltiples factores. El movimiento de los protones está restringido por diversas barreras como membranas, organelos, cito esqueleto y macromoléculas dentro de los diferentes compartimentos del tejido. El tamaño y el número de protones móviles en esos compartimentos pueden variar. Por ejemplo la transferencia de agua desde el espacio extracelular al intracelular es responsable en gran parte del descenso en los valores de ADC observados en la isquemia cerebral aguda. En los tumores cerebrales, la celularidad juega un rol importante. Con la alta difusibilidad encontrada en el volumen extracelular, el incremento del espacio intracelular por el tejido altamente celular es acompañado por un descenso del ADC. La alta celularidad en neoplasias recurrentes contribuyen con los valores de ADC bajos. La celularidad es solo un factor importante que

puede influenciar el ADC después de la terapia. Las diferentes contribuciones de otros componentes (necrosis, gliosis, tejido fibroso o de granulación) al ADC del parénquima cerebral después de la terapia no ha sido determinada en valores absolutos. Por tal razón sólo podemos especular acerca de los altos valores medios de ADC en tejido realzado que son inducidos por lesión post-radiación por la diferente fracción relativa y por la influencia de esos componentes en la media del ADC⁵⁹.

Los mecanismos exactos de lesión post-radiación no se han comprendido completamente. La influencia de múltiples variables, incluyendo la dosis total de radiación, campo y número fraccionario y tamaño, combinando radiación y quimioterapia, y estatus clínico o la edad del paciente, en los efectos inducidos por el tratamiento del cerebro es desconocido. Además, varía el tiempo de ocurrencia de reacciones de tipo inmediato o retardado. En el primer año después de completar la radioterapia, el daño vascular y glial son mecanismos que se han postulado como los efectos por radiación en ese momento.

La adquisición de la imagen por difusión con valor de b alto amplifica la sensibilidad de las propiedades de difusión del agua y permite la separación de señales provenientes del tejido necrótico y del tumoral.

La difusión con un valor estándar de b ($b=1000$ s/mm²) en 1.5 T discrimina escasamente entre radionecrosis y recidiva tumoral, por la superposición de las intensidades de señal en la imagen por difusión y en los mapas de ADC⁶⁰.

El valor de b es proporcional al producto del cuadrado de la fuerza del gradiente q y el intervalo del tiempo de difusión.

Teóricamente un valor de b alto en la difusión proporciona mejor contraste con mayor reflejo de la difusibilidad del tejido y menos efecto T2^{3,19}. Sin embargo en 1.5 T o en campos más bajos, los valores de b altos no se utilizan en la práctica clínica por la pobre calidad de la imagen, secundaria un cociente señal-ruido inferior²⁰.

El cociente señal-ruido (CSR) es una relación importante que sirve para describir el desempeño de un sistema de IRM y las antenas de radiofrecuencia (RF). El CSR también es usado para la evaluación de

la imagen, como medición de la mejora del contraste, medición de la secuencia de pulso, comparación de las antenas RF y como una medición de calidad⁶⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tiene utilidad aumentar el valor de b a 3000 s/mm^2 en la difusión para la discriminación de radionecrosis vs. recidiva tumoral en tumores gliales?

JUSTIFICACIÓN

La difusión es una secuencia de fácil y rápida adquisición que puede orientar en la naturaleza del daño tisular observado en sujetos tras el tratamiento por gliomas cerebrales. Los valores de b altos en este caso $b=3000 \text{ s/mm}^2$ disminuyen el efecto T2, ofrecen mayor contraste de la imagen y reflejan mejor la difusibilidad del tejido.

HIPÓTESIS

¿La difusión con un valor de b alto ($b=3000 \text{ s/mm}^2$) es superior que la difusión con valor de b estándar ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) para evaluar radionecrosis versus recidiva tumoral?

Ho. $P1=P2$

Ha. $P1>P2$

$P1$ =valor de b alto

$P2$ =valor de b estándar

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

General

Comparar la difusión con alto valor de b ($b=3000$ s/mm²) contra $b=1000$ s/mm² para la discriminación de radionecrosis vs. recidiva tumoral.

Específicos

Determinar la utilidad de la difusión con valor b alto y bajo para detectar radionecrosis de recidiva tumoral.

Cuantificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la difusión con $b=3000$ para la detección de radionecrosis y recidiva tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño

Transversal analítico.

Muestra

Selección

Pacientes que actualmente estén en seguimiento en el INNN posterior a tratamiento de gliomas cerebrales, en los que haya duda de recidiva tumoral vs radionecrosis.

Tamaño de la muestra

Por conveniencia.

Criterios de inclusión

Pacientes con confirmación histopatológica de glioma grado III o IV.

Pacientes que hayan recibido radioterapia.

Pacientes que hayan recibido Quimioterapia

Pacientes que pesen menos de 120 kilogramos

Pacientes con estudio de Neuroimagen previo con espectroscopia, perfusión y/o PET.

Criterios de exclusión

Pacientes que tengan marcapasos o prótesis óseas de más de 20 años de haber sido aplicadas.

Implantes metálicos de cualquier tipo.

Menos de 90 días posteriores al tratamiento con Radioterapia

Variables

Variable	Definición operacional	Escala de Medición
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Numérica
Género	Sexo del paciente	Dicotómica
Índice de Karnofsky	Escala funcional del paciente 0-100%	Ordinal
Valor de <i>b</i>	Valor del gradiente de difusión (1000 ó 3000 s/mm ²)	Nominal dicotómica
Rango del valor del coeficiente de difusión aparente	Valor del coeficiente de difusión aparente con $b= 1000 \text{ s/mm}^2 (< 6 \times 10^{-3} \text{mm/s}^2)$ $b=3000 \text{ s/mm}^2 (< 3 \times 10^{-3} \text{mm/s}^2)$	Numérica
Quimioterapia	Tratamiento del paciente	Nominal
Radioterapia	Tratamiento del paciente	Nominal
Intensidad de señal		
Localización de la lesión	Localización por lóbulos cerebrales	Nominal

METODOLOGIA

Adquisición de las imágenes

Se realizaron todos los estudios utilizando un equipo de resonancia magnética de 3T (HDX Signa 3T (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wis) con una antena circular de 8 canales para cráneo.

Todos los pacientes que fueron incluidos en este estudio se les realizó estudio de resonancia magnética

estructural, la cual contaba con secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y Difusión. Se obtuvieron ambas difusiones usando la técnica de eco planar spin eco con los siguientes parámetros: valor $b=1000\text{s/mm}^2$, matriz de 128×128 , NEX de 1, FOV de 24 cm, grosor del corte 1 mm, distancia entre los cortes 5 mm, TR 10 000 ms, TE 88.9 ms. Difusión con valor de $b=3000\text{s/mm}^2$, matriz de 128×128 , FOV de 24 cm, grosor de corte de 1 mm, espacio entre los cortes 5 mm, TR 10 000 ms, TE 109.8 ms, para ambos valores de b se codificaron los gradientes de difusión en tres planos ortogonales para generar la DWI. Posteriormente se realizó el postprocesamiento de la secuencia de difusión para la obtención de los mapas de ADC y el cálculo de valores de ADC mediante la colocación manual de regiones de interés (ROI's) circulares 20mm^2 de área, los cuales fueron localizados de manera sistemática en diferentes regiones de la lesión tumoral sólida, evitando las áreas quísticas, hemorrágicas, necróticas y edematosas. Se utilizó la estación de trabajo Advantage Workstation 4.4 de General Electric con el software Functool.

Procesamiento de las imágenes en ImageJ

ImageJ es un software libre que permite el procesamiento de cualquier formato de imágenes incluido el formato DICOM. Es posible manipular imágenes bajo este formato y realizar reconstrucciones en diferentes modalidades de Imagenología como tomografía computarizada y resonancia magnética. En este caso, ImageJ fue empleado para obtener las intensidades de señal desviación estándar, el área, el valor medio, mínimo y máximo de la intensidad de señal. Una vez que se obtuvieron todos los datos de intensidad de señal para cada secuencia, se exportaron los datos para su análisis en formato Excel.

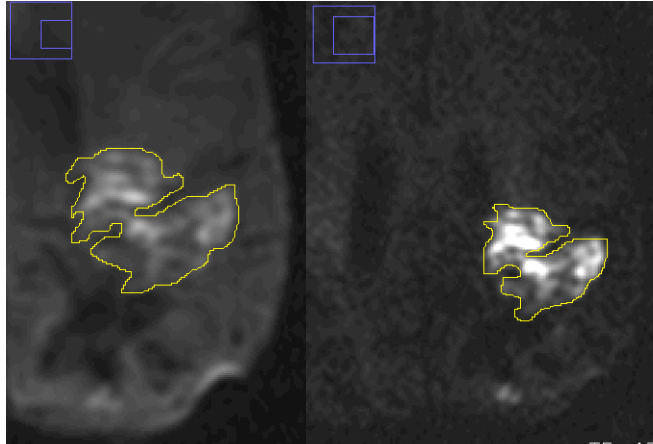


Fig. Medición del área de las lesiones mediante el trazo de un ROI a manos alzadas. La imagen de la izquierda es la DWI con valor de $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ y la de la izquierda es el valor de $b = 3000 \text{ mm}^2/\text{s}$.

Adicionalmente se obtuvieron mediciones de la sustancia blanca frontal del hemisferio contralateral a la lesión en cada difusión, con el fin de obtener los cocientes de intensidad de señal (IS). Los cuales se calcularon mediante la división de la intensidad de señal más alta del tumor por la intensidad de señal de la sustancia blanca subcortical del hemisferio contralateral.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico usando el paquete estadístico SPSS 18.0. (Statistical Package for Social Sciences).

Para los valores de ADC se consideró restricción a la difusión en valores por debajo de 0.0006 con un valor de $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$, y valores por debajo de .0003 con un valor de $b = 3000 \text{ mm}^2/\text{s}$.

Consideraciones éticas

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron informados sobre el presente estudio, sus objetivos y protocolos. Cada paciente accedió de forma verbal y por escrito, si así fue su deseo de participar en la investigación. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la persona que proporcionó los datos. La información obtenida se utilizó únicamente para los fines que autorizó el sujeto de estudio. Se aseguró la calidad de los datos, tanto de aquéllos obtenidos a través de entrevistas o cuestionarios como de los correspondientes a mediciones. Una vez recolectados los datos, su manejo, análisis e interpretación se realizaron de acuerdo con el protocolo de estudio.

RESULTADOS

En la difusión con $b=1000 \text{ s/mm}^2$, todos los gliomas fueron hiperintensos. En la DWI con $b= 3000 \text{ s/mm}^2$ los tumores fueron marcadamente hiperintensos (Fig x). Los valores medios y los rangos de los ratios de la intensidad de señal (IS) para la DWI con $b=1000 \text{ s/mm}^2$ fueron 1.74 ± 0.33 con un valor mínimo de 1.15 y máximo de 2.31. El tipo histológico que mostró un IS más alto fue el oligodendroglioma anaplásico.

En la DWI con $b=3000 \text{ s/mm}^2$ el valor medio del ratio de intensidad de señal fue 1.64 ± 0.45 con un valor mínimo de 1.09 y un máximo de 2.63. El astrocitoma anaplásico fue el tipo histológico que mostró una media de IS mayor para este valor de b.

La media de los ADC de los valores de los tumores cerebrales en esta muestra fue significativamente más baja en la $b=3000 \text{ s/mm}^2$ que la $b=1000 \text{ s/mm}^2$. Para la b de 3000 s/mm^2 fue de 0,00023 y en la de 1000 s/mm^2 fue 0.0007735.

La media del ADC con $b=1000 \text{ s/mm}^2$ en glioblastomas multiformes fue de 0.0006977 y con $b=3000 \text{ s/mm}^2$ fue de 0.0002198. Tabla 1.

Tipo Histológico	ADC $b=1000$ s/mm ²	ADC $b=3000$ s/mm ²
GBM	0.0006977	0.0002198
Astrocitoma anaplásico	.000986	.000259
Oligoastrocitoma anaplásico	0.0007375	0.0002131
Oligodendroglioma anaplásico	.000868	.000348

Tabla 1. Comparación del valor medio de los coeficientes de difusión aparente entre los valores de $b=1000$ s/mm² y $b=3000$ s/mm² entre los diferentes tipos histológicos.

Tipo Histológico	Ratio de intensidad de Señal $b=1000$ s/mm ²	Ratio de intensidad de Señal $b=3000$ s/mm ²
GBM	1.764	1.692
Astrocitoma anaplásico	1.660	1.761
Oligoastrocitoma anaplásico	1.827	1.692
Oligodendroglioma anaplásico	1.84	1.25

Tabla 2. Comparación de los valores medios de los ratios de intensidad de señal en los gliomas cerebrales, para cada valor de b .

En la DWI con $b=1000 \text{ s/mm}^2$ se encontró que las mediciones mostraron restricción a la difusión en 7 pacientes, se correlacionó con el grado histológico y no se encontró una asociación significativa. Con la $b=3000 \text{ s/mm}^2$, 15 pacientes mostraron restricción a la difusión; se comparó con el grado histológico donde se encontró un valor de Chi-cuadrada de 0.099.

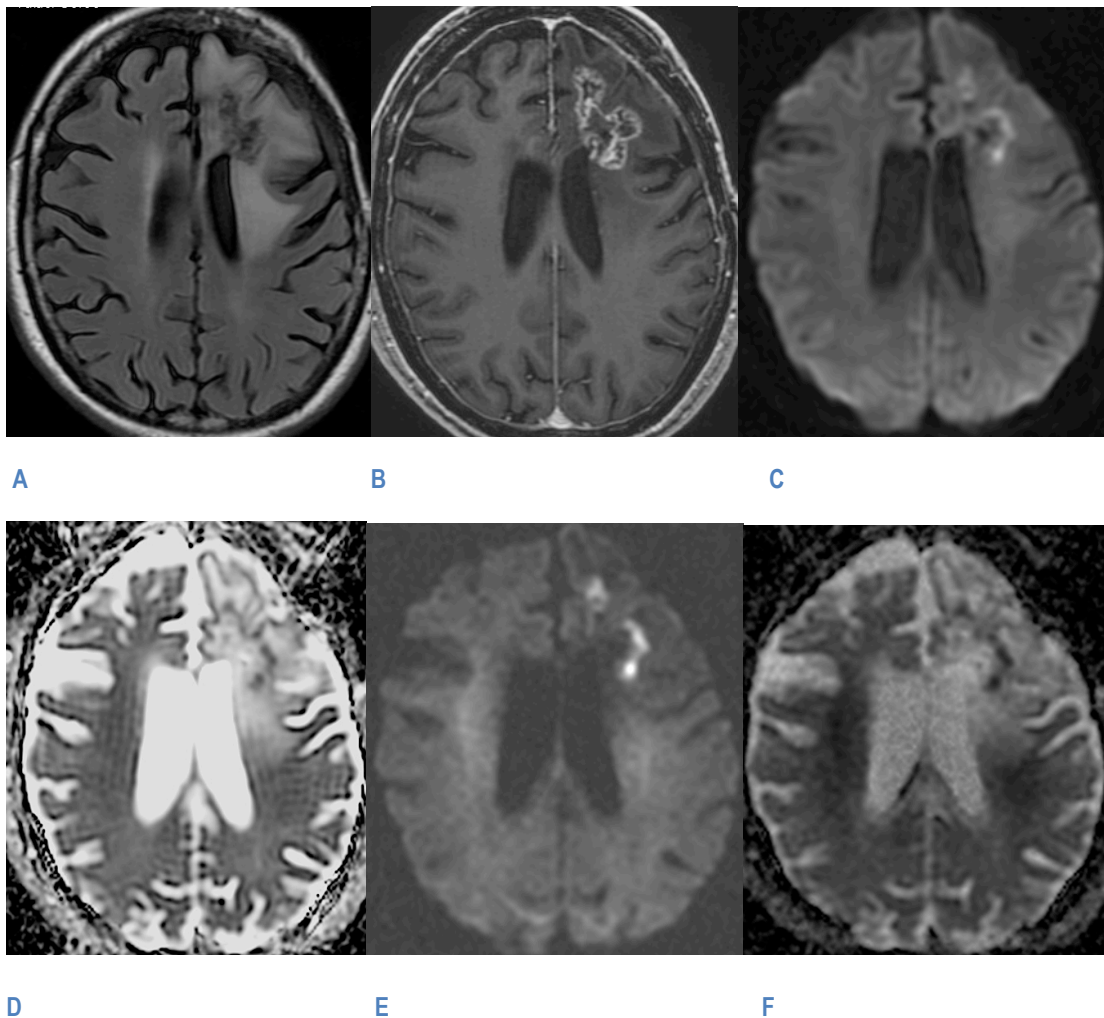
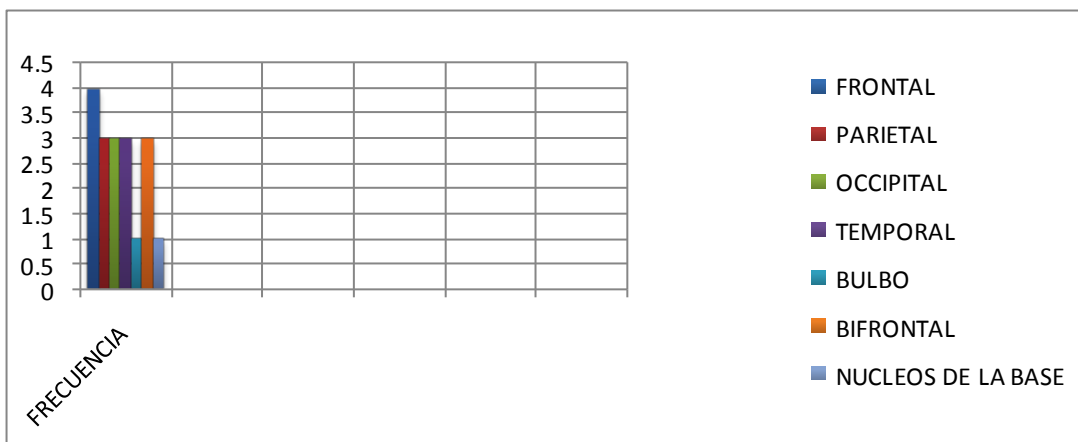


Fig. Oligoastrocitoma anaplásico. A. Imagen axial en FLAIR que muestra una lesión heterogénea en el lóbulo frontal izquierdo. B. Imagen potenciada en T1 post contraste que muestra realce heterogéneo de la lesión. C. DWI axial con $b= 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ que muestra ligera hiperintensidad del tumor con algunos focos hipointensos. D. Mapa de ADC con $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ que muestra escasa hipointensidad del tumor. E. DWI axial con $b= 3000 \text{ mm}^2/\text{s}$ que muestra una masa hiperintensa conspicua. F. Mapa de ADC con $b=3000 \text{ mm}^2/\text{s}$ muestra marcada hipointensidad de la lesión.



DISCUSIÓN

La celularidad es una de las más importantes determinaciones del grado tumoral^{48,61}. El incremento en la celularidad en los tumores de alto grado restringe el movimiento microscópico del agua en el tejido^{47,48}, por lo tanto los valores de ADC son más bajos que en aquellos de menor grado, los cuales tienen relativamente menor celularidad. Como resultado, los tumores de alto grado tienen una intensidad de señal mayor.

Los valores de ADC disminuyen cuando se aumentan los valores de b, más allá de 1000 mm²/s^{3,38,40,62,63,64}. DeLano et al³ reportaron que los valores de ADC disminuyen aproximadamente desde un 30% hasta 35% cuando los valores de b se incrementaron desde 1000 mm²/s hasta 3000 mm²/s para algunos ROI's. Si la relación entre las señales de RM y los valores de b fueron monoexponenciales, los valores de ADC podrían continuar constantes para el cálculo en 2 puntos cuando los valores de b fuesen incrementados. El decremento del ADC observado con el incremento de los valores de b puede ser explicado por el decaimiento biexponencial de la intensidad de señal. Los componentes rápidos y lentos de han sido descritos en modelos cerebrales humanos, y con un valor de b relativamente bajo, la intensidad de señal está dominada por la difusión rápida, mientras que con un valor de b alto la intensidad de señal está dada por la difusión lenta. El agua intra y extracelular está considerada que

corresponde, pero no exactamente igual, con los componentes lentos y rápidos de la difusión respectivamente⁶².

La ventaja de usar un valor de b alto es la reducción del cociente señal ruido (CSR)^{22,23}. En este estudio en 3T, la media del CSR con $b= 3000$ s/mm² y con 1 NEX fue de aproximadamente un tercio de la media del CSR con $b = 1000$ s/mm² y con un NEX de 1. Por lo tanto con CSR menor en $b= 3000$ s/mm y con 1 NEX no se observó ningún problema diagnóstico en este estudio.

Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra, ya que en la regresión ordinal donde se intentó asociar el grado de restricción a la difusión con $b=3000$ s/mm² y el tipo histológico se encontró un valor de 0.099, lo cual posiblemente si se aumentara el tamaño de la muestra se tomaría un resultado significativo.

CONCLUSIONES

La DWI con $b= 3000$ s/mm² es más hiperintensa que la DWI con $b=1000$ s/mm² en la comparación cualitativa, pero en la comparación cuantitativa resultó con ratio de IS ligeramente menor comparado con la DWI con $b=1000$ s/mm². Sin embargo, todos los pacientes se encontraban en un estado post tratamiento, en el cual es difícil cuantificar o discriminar entre el tejido tumoral viable y el necrótico, lo cual puede generar variaciones en la intensidad de señal. Pero se demostró que la DWI con $b=$ de 3000 s/mm² disminuye el efecto T2 y tiene una sensibilidad mayor que la DWI con $b= 1000$ s/mm².

REFERENCIAS

1. Wen P, Macdonald D, Reardon D, Cloughesy T, Sorensen G, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*. 2010; 1-10.
2. Cha S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology. *Am Neuroradiol*. 2006; 27: 475-487.
3. DeLano MC, Cooper TG, Siebert JE, Potchen J, Kuppusamy K. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: image contrast and apparent diffusion coefficient map features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(10):1830–1836.
4. 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(6):1081–1088.
5. Tsui EY, Chan JH, Ramsey RG, et al. Late temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: evaluation with combined multi-section diffusion weighted and perfusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2001;39:133–138
6. Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:60–64.
7. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443–49.
8. Romano A, Bozzao A, Bonamini M, et al. Diffusion-weighted MR imaging: clinical applications in neuroradiology. *Radiol Med (Torino)* 2003;106:521–48.
9. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, Hirai T, Baba Y, Makino K, et al. Diffusion Weighted Imaging of Radiation Induced Brain Injury for Differentiation from tumor recurrence. *Am J Neuroradiol* 2005, 26(6):1455-1460.

10. Gaviani P, Schwartz RB, Hedley-Whyte ET, et al. Diffusion-weighted imaging of fungal cerebral infection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1115–21.
11. Hein P, Eskey C, Dunn J, Hug E. Diffusion-Weighted Imaging in the Follow-up of Treated High-Grade Gliomas: Tumor Recurrence versus Radiation Injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25(2):201-209.
12. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, et al. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 1997;39(7):483–9.
13. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, et al. Appearance of meningiomas on diffusion- weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:65–72.
14. Stadnik T, Chaskis C, Michotte A, Shabana Wael, Rompaey K, Luybaert R, et al. Diffusion-weighted MR Imaging of intracerebral Masses:comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(5):969–76.
15. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, et al. Combination of single-voxel protonMR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:225–33.
16. Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol* 2000;10:1342–50.
17. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005;235:985–91.
18. Maeda M, Kato H, Sakuma H, et al. Usefulness of the apparent diffusion coefficient in line scan diffusion-weighted imaging for distinguishing between squamous cell carcinomas and malignant lymphomas of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1186–92
19. Burdette JH, Durden DD, Elster AD, Yen YF. High *b*-value diffusion-weighted MRI of normal brain. *J Comput Assist Tomogr*. 2001; 25(4):515–519.

20. Kim HJ, Choi CG, Lee DH, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hyperacute ischemic stroke at 1.5T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:208–15.
21. Tha KK, Terae S, Yamamoto T, et al. Early detection of global cerebral anoxia: improved accuracy by high-b-value diffusion-weighted imaging with long echo time. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1487–97.
22. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1821–29.
23. Burdette JH, Elster AD. Diffusion-weighted imaging of cerebral infarctions: are higher B values better? *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:622–27.
24. Einstein A. *Investigations on the theory of the brownian movement*. New York, NY: Dover, 1956.
25. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:469–480.
26. Holodny A, Ollenschleger M. Diffusion imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*.2002;12(1):107-124.
27. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, Mc-Kinsty RC, Li T. Principles and applications of investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*
28. Glockner JF, Hu HH, Stanley DW, Angelos L, King K. *Parallel MR imaging: a user's guide*. RadioGraphics
29. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J, Wedeen Van, Meuli R. *Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond*. Radiographics. 2006; 26(1):205–223.
30. Wedeen V, Reese T, Tuch D, et al. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with Fourier-transform diffusion MR [abstract]. In: *Proceedings of the Eighth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2000; 82.

31. Chenevert T, Sundgren P, Ross B. Diffusion Imaging: Insight to Cell Status and Cytoarchitecture. *Neuroimag Clin N Am*. 2006;16:619–632.
32. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497–505.
33. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7:1–30.
34. Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45:169–84.
35. Ito R, Mori S, Melhem E. Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2002;1.
36. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1996;199(2):391–401.
37. Warach S, Gaa J, Siewert B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37(2):231–41.
38. Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 2000;44(6):852–859.
39. Le Bihan D. The wet mind: water and functional neuroimaging. *Phys Med Biol* 2007;52(7):57–90.
40. Mulkern RV, Gudbjartsson H, Westin CF, et al. Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. *NMR Biomed* 1999;12:51–62.
41. Mulkern RV, Haker SJ, Maier SE. On high b diffusion imaging in the human brain: ruminations and experimental insights. *Magn Reson Imaging* 2009;27(8):1151–62.
42. Lee JH, Springer CS Jr. Effects of equilibrium exchange on diffusion-weighted NMR signals: the diffusigraphic shutter-speed. *Magn Reson Med* 2003; 49(3):450–458.
43. Bennett KM, Schmainda KM, Bennett RT, et al. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model. *Magn Reson Med* 2003;50(4):727–34.

44. Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 2000;44(6):852–859.
45. Kwee TC, Galbán CJ, Tsien C, et al. Intravoxel water diffusion heterogeneity imaging of human high grade gliomas. *NMR Biomed* 2009, in press.
46. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(2):449–454.
47. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002;224(1):177–183.
48. Sugahara T, Karogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9(1):53–60.
49. Castillo M, Smith JK, Kwok L, et al. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(1):60–4.
50. Gupta RK, Sinha U, Cloughesy TF, et al. Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human glioma. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;41:2-7.
51. Bastin ME, Sinha S, Whittle IR, et al. Measurements of water diffusion and T1 values in peritumoural edematous brain. *Neuroreport* 2002;13(10):1335–40.
52. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, et al. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas.

AJNR Am J Neuroradiol 2002;23(4):520–527.

53. Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, et al. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: Investigation with isotropic diffusion –weighted MR imaging and diffusion Tensor MR imaging. Radiology.2004;232 (2):451-60.

54. Field AS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging in cerebral tumor diagnosis and therapy. Top Magn Reson Imaging. 2004; 15 (5):315-24.

55. Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE, et al. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16(2):361–71.

56. Gallego J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, Gonzalez A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacuzimab:comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST+F criteria.Neuro-Oncology.2012;14(5):667-663.

57. Price S, Green H, Dean A, Joseph J, Hutchinson P, Gillard J. Correlation of MR Relative Cerebral Blood Volume Measurements with Cellular Density and Proliferation in High-Grade Gliomas: An Image-Guided Biopsy Study. Am J Neuroradiol. 2011, 32(3):501-506.

58. Wang W, Steward C, Desmond P. Diffusion Tensor Imaging in Glioblastoma Multiforme and Brain Metastases: The Role of p, q, L, and Fractional Anisotropy. AJR Am J Neuroradiol. 2009;30:203-208.

59. Hein P, Eskey C, Dunn J, Hug E. Diffusion-Weighted Imaging in the Follow-up of Treated High-Grade Gliomas: Tumor Recurrence versus Radiation Injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25(2):201-209.
60. Seo H, Chang K, Na D, Kwon B, Lee D. High b-Value Diffusion ($b=3000\text{s/mm}^2$) MR Imaging in Cerebral Gliomas at 3T: Visual and Quantitative Comparisons with $b=1000\text{s/mm}^2$. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29(3):458-463.
61. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer.* 2000;88:2887.
62. Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, et al. Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* 1996;36:847–57.
63. Brugieres P, Thomas P, Maraval A, et al. Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:692–98.
64. Maier SE, Bogner P, Bajzik G, et al. Normal brain and brain tumor: multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging. *Radiology* 2001;219:842– 849.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente _____ Edad _____
Domicilio _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **“DIFUSION CON ALTO VALOR DE b ($b=3000 \text{ mm}^2/\text{s}$) EN GLIOMAS CEREBRALES POST-TRATAMIENTO EN 3T: COMPARACIÓN VISUAL Y CUANTITATIVA CON $b=1000\text{mm}^2/\text{s}$ PARA LA DISCRIMINACIÓN DE RADIONECROSIS vs RECIDIVA TUMORAL”.**

Registrado ante el comité local de investigación con el número: **54-12**

El objetivo es: **Determinar la utilidad de las secuencias de difusión y coeficiente de difusión aparente en el diagnóstico recidiva tumoral versus radionecrosis.**

DECLARO

Que el médico me ha explicado en qué consiste el procedimiento – Resonancia Magnética con secuencias anatómicas, y funcional en Difusión y ADC - que se me realizará y que la información obtenida a través de éste formará parte de los resultados de una investigación donde solo se manejarán como datos estadísticos sin revelar identidades.

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no, lleva implícito complicaciones mayores o menores que pueden no estar directamente relacionados con el procedimiento.

He comprendido que las explicaciones se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el médico me ha aclarado todas las dudas. Por ello manifiesto que estoy satisfecho(a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del procedimiento.

Los efectos adversos que comprende el estudio son: Ansiedad, irritabilidad durante la realización del estudio. Dicho estudio no requiere administración de medios de contraste.

AUTORIZO

En que se me realice “Resonancia Magnética con secuencias anatómicas, y funcional en Difusión y ADC”

Me reservo expresamente el derecho de revocar mi consentimiento en cualquier momento antes del procedimiento.

México, D.F. a los _____ días del mes de _____ del año 20____

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y firma de Testigo

Nombre y firma de Testigo
