

Research Article

DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2022.09.01.002>

“EVALUACIÓN DE PARÁMETROS AVANZADOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL (ESPECTROSCOPIA Y DIFUSIÓN) EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON LESIONES GLIALES GRADO IV DE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2019”

ANA LILIA VÁZQUEZ MILLÁN

NEURORAD. CLAUDIA VIVIANA BAENA JIMÉNEZ.

PAT. ONCO. MIGUEL FERNANDO SALAZAR MORALES

RAD. ROBERTO RIVERA VILLANUEVA

RESUMEN

Los tumores en sistema nervioso central son causa frecuente de muerte en población adulta. La cuarta edición de la OMS los clasifican según las características fenotípicas y genotípicas. Los gliomas son los tumores primarios más frecuentes en cerebro, dentro de este grupo los gliomas de infiltración difusa son los más comunes, estos tumores son conocidos por mostrar poca respuesta al tratamiento y pronóstico malo a corto plazo. En los pacientes con tumores gliales de alto grado es imperativo realizar la resonancia magnética convencional y secuencias avanzadas, con el fin de aproximarse al diagnóstico, para valorar la respuesta al tratamiento y como parte del seguimiento, las secuencias convencionales brindan detalles anatómicos importantes, sin embargo los parámetros avanzados detallan características moleculares y fisiopatológicas del cerebro, se emplean frecuentemente y permiten valorar la carga tumoral. En el contexto de la respuesta terapéutica es pertinente realizar ciertas mediciones algunos meses posterior al inicio del tratamiento; por esta razón es imperativo contar con marcadores tempranos para valorar dicha respuesta así mismo predecir el pronóstico. En este estudio se incluyeron ocho pacientes en total con diagnóstico histopatológico de glioblastoma los cuales previamente fueron examinados por resonancia magnética convencional y secuencias avanzadas como espectroscopia y difusión lo cual permite demostrar características fisiopatológicas específicas. Esta investigación se discuten brevemente las técnicas avanzadas de RM y su relación con los diferentes mecanismos fisiopatológicos así como describir cual es la técnica de RM que denota de forma más certera su relación con la sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave:

Glioblastoma,
sobrevida,
RM,
espectroscopia,
Difusión.

I. INTRODUCCIÓN

Los tumores de cerebro representan el 2 % de neoplasias malignas que se diagnostican anualmente en Estados Unidos, las cuales a pesar del tratamiento oportuno se van a asociar a mal pronóstico. Los gliomas se encuentran dentro del tipo de neoplasia maligna primaria más frecuente, su origen se debe a la proliferación anormal de células gliales. Se sabe que el glioblastoma (GBM) es el tipo de glioma más frecuente, es considerado un tumor incurable, y a pesar del tratamiento agresivo presenta sobrevida media de apenas 15 meses. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un tumor grado IV, tratándose de la forma más agresiva de este tipo de tumores.⁽¹⁾ La mayoría se originan de novo o glioblastoma primario, el GBM secundario se origina de un glioma de menor grado.

El método de elección imagenológico para la evaluación de gliomas cerebrales es la resonancia magnética (RM). La evaluación estructural en cuanto a tamaño y localización de las lesiones se valoran mediante las técnicas convencionales de RM, pero no es información suficiente para lograr la caracterización extensa de los tumores. Para el seguimiento y la respuesta a tratamiento no es suficiente con el tamaño y el realce postcontraste. En los últimos 20 años, se han desarrollado técnicas avanzadas de RM como la difusión (Diffusion-Weighted Image, DWI), la perfusión cerebral y la espectroscopía por RM (ERM). La resistencia al tratamiento, las características moleculares de los gliomas, los mecanismos de adaptación así como la baja penetración de los agentes quimioterapéuticos en la barrera hematoencefálica (BHE) constituyen el fracaso para el desarrollo de fármacos nuevos para el tratamiento de este tipo de tumores. Uno de los principales obstáculos en el desarrollo de nuevas estrategias es la falta de variables de observación confiables para utilizar en ensayos clínicos. La sobrevida global se considera el Gold Standard para determinar la eficacia de un tratamiento, las tasas de respuesta y los períodos libres de enfermedad (PFS, por su sigla en inglés) son

critérios indirectos de evaluación de las terapias y se evalúan por RM.⁽²⁾

El objetivo de este trabajo de investigación, es revisar algunas de las técnicas avanzadas de RM más utilizadas en la práctica clínica y su relación con la sobrevida de los GB. Se discutirá la evidencia que sustenta el uso de estas técnicas en los escenarios clínicos y la importancia de su adecuada interpretación en neurooncología.

II. ANTECEDENTES

A. MARCO TEORICO

Los gliomas son el tipo de neoplasia maligna primaria cerebral más frecuente, en general los tumores del cerebro representan el 1.4% de los cánceres malignos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos.⁽¹⁾ Los Glioblastomas (GB), son de las neoplasias primarias malignas más frecuentes del sistema nervioso central, se consideran tumores incurables, con sobrevida media de 15 meses a pesar de recibir tratamiento agresivo;⁽²⁾ por su clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el GBM corresponde a un tumor grado IV, es decir la forma más agresiva de dichos padecimientos.⁽³⁾

Tradicionalmente los estudios de los Tumores del Sistema Nervioso Central en Europa y Estados Unidos se basan en registros nacionales, situación que no se repite en América Latina, en donde su reporte se obtiene de series de pacientes obtenidos en centros hospitalarios de segundo o tercer nivel.⁽⁴⁾ En el párrafo anterior se mencionó que los tumores del cerebro en general representan el 1.4% de los diagnósticos nuevos de cáncer, siendo responsables del 2.6% de las muertes por cáncer; en América Latina se estiman 1.1 millones de diagnósticos nuevos de cáncer anualmente de los cuales el 62.1% son tumores del sistema nervioso, correspondiendo a un 89% a gliomas.^{(5) (6)} En México el perfil epidemiológico de los GBM es poco explorado, en una serie de casos recientemente publicada se menciona que de los

tumores astrocíticos, el 56.3% de los tumores correspondieron a glioblastomas.⁽⁷⁾

El clasificar un glioma permite determinar la severidad y malignidad general del padecimiento, dentro de dicho ejercicio el graduar el tumor es una de las variables más importantes. Gliomas de bajo grado (OMS 1 o 2) suelen crecer lento y se asocian a un mejor pronóstico, mientras la presentación de alto grado (OMS 3 o 4) aumentan de tamaño a una mayor velocidad y suelen tener un pronóstico más sombrío.⁽³⁾ La adaptación y resistencia a los diferentes tipos de tratamiento, aunado a las características moleculares de los gliomas, así como la baja difusión a través de la Barrera Hemato-Encefálica (BHE), son barreras importantes para el desarrollo de nuevos fármacos destinados a tratar este tipo de tumores.⁽⁴⁾

El principal obstáculo para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es la ausencia de variables confiables para la valoración del éxito o fracaso de las opciones empleadas; debido a lo anterior, la sobrevida se considera actualmente como el Gold Standard en la determinación de la eficacia de un tratamiento, por lo que la evaluación por Resonancia Magnética (RM) de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y de las tasas de respuesta son criterios indirectos de evaluación.⁽⁴⁾

Las técnicas convencionales de RM ofrecen la oportunidad de obtener información estructural en cuanto a tamaño y ubicación de las lesiones, desgraciadamente esto no es suficiente para categorizar este tipo de tumores; sin embargo, en los últimos 20 años se han desarrollado múltiples técnicas de RM entre ellas la Espectroscopia (ERM), la perfusión cerebral (PRM), y la difusión (Diffusion-Weighted Image, DRM).⁽⁵⁾

La barrera hemato-encefálica, cuando el tejido cerebral se encuentra sano, impide el paso de medio de contraste al parénquima cerebral, lo que genera una acumulación del mismo en el espacio intersticial, disminuyendo el tiempo de relajación en T1; lo que permite utilizar el aumento de la señal como marcador de este fenómeno en la RM. El aumento de la vascularización en los procesos tumorales se considera un importante blanco terapéutico, por lo que la valoración no invasiva

de la respuesta vascular, por medio de técnicas de RM son de suma importancia.⁽⁶⁾

La Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) es extremadamente útil al intentar determinar la composición química de los tejidos utilizando la propiedad molecular de resonar a frecuencias ligeramente diferentes al ser sometidas a un determinado campo magnético, dependiendo del entorno en el que se encuentren.⁽⁷⁾ La ERM permite visualizar información de metabolitos intermedios que se encuentran en elevadas concentraciones relativas, como la colina (involucrada en la síntesis de las membranas), el N-acetilaspártato (marcador de bienestar neuronal), lípidos móviles (relacionados con procesos de apoptosis y necrosis) y mioinositol (marcador de integridad astrocitaria). Esta técnica tiene la limitante de presentar una resolución baja, debido principalmente a la baja concentración de estos metabolitos en relación a otros compuestos como los lípidos y el agua. La selección del área de interés generalmente se puede considerar como un voxel único o voxel múltiples, esta última técnica se considera de elección en neuro-oncología, ya que permite caracterizar las distintas áreas de lesiones que son frecuentemente heterogéneas.⁽²⁾

Utilizando la propiedad de cada molécula de resonar a frecuencias levemente diferentes al ser sometidas a un determinado campo magnético, dependiendo del entorno molecular en el que se encuentren, la ERM permite determinar la composición química de los diferentes tejidos;⁽⁸⁾ lo anterior significa que se puede obtener información sobre los metabolitos intermedios que se encuentran a altas concentraciones como la Colina (Cho), el N-acetilaspártato (NAA), lípidos móviles (asociado con procesos de muerte celular por apoptosis y necrosis), y mioinositol (marcador de integridad astrocitaria).⁽⁹⁾ Desgraciadamente la ERM presenta una resolución espacial baja, debido principalmente a la baja concentración de metabolitos en relación con otros compuestos como el agua y la grasa. La selección del área de interés, en términos generales, puede considerarse un voxel único o un voxel múltiple (llamado imagen por ERM o MRSI), siendo esta última la

técnica de elección en neuro-oncología, ya que permite caracterizar las distintas áreas de lesiones que son frecuentemente heterogéneas.⁽¹⁰⁾

Las técnicas de evaluación de la perfusión cerebral mediante RM se pueden clasificar en las que no requieren y las que sí requieren de medio de contraste; entre las segundas se encuentran la RM de Susceptibilidad Dinámica al Contraste (DSC) y las Series Dinámicas potenciadas en T1 (DCE). El Etiquetado de Spin Arterial (ASL) utiliza un pulso de radiofrecuencia proximal para modificar la señal de la sangre y posteriormente la utiliza como un trazador endógeno, actualmente no existe evidencia significativa de esta técnica en los gliomas cerebrales.⁽⁷⁾

La DSC se basa en la alteración del campo magnético generado por el primer paso de una gran cantidad de medio de contraste en el espacio intravascular, de esta forma se obtienen imágenes ponderadas de T2, evidenciando un decremento de la señal en relación con el paso del medio de contraste; este método permite calcular distintos parámetros relacionados con la perfusión cerebral, en especial el Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV) se utiliza en neuro-oncología, particularmente si este parámetro se estandariza en relación a la sustancia blanca aparentemente sana adyacente o contralateral, lo que se conoce como Volumen Sanguíneo Cerebral Relativo (rCBV).⁽²⁾

La DCE se basa en la interacción de los electrones desapareados del medio de contraste basados en gadolinio con el parénquima cerebral, y el acortamiento del tiempo de relajación de T1 que genera un aumento de señal al adquirir imágenes ponderadas en dicha ventana; mediante modelos matemáticos y la adquisición de múltiples imágenes pre/post administración del medio de contraste, esta técnica permite determinar el coeficiente de transferencia endotelial (k^{trans}), lo que representa la transferencia de medio de contraste desde el espacio intra-vascular hacia el parénquima cerebral o tejido tumoral. Un parámetro que también se puede determinar a partir de la DCE es el volumen de espacio

extracelular (Ve), el cual se correlaciona de forma inversa con la celularidad tumoral.⁽²⁾

La utilidad de las técnicas de perfusión por RM en la determinación del pronóstico de pacientes con gliomas cerebrales, por lo general se considera que aquellos pacientes con gliomas de alto grado y un rCBV menor a 1.75 presentan un mayor período libre de esta enfermedad, que los de pacientes con gliomas de bajo grado y un rCBV menor de 1.75 independiente del grado tumoral. La literatura ha demostrado que la disminución del rCBV post-quimio/radioterapia se relaciona con la sobrevida global a 1 año en pacientes con glioblastoma, mientras que el aumento precoz de la perfusión posterior a la administración de terapias anti-angiogénicas se relaciona con una mayor sobrevida global; de igual forma se plantea la posibilidad de una ventana de normalización vascular en la que el tratamiento con quimio-radioterapia podría ser más efectivo, lo que permitiría concentrar las dosis de temozolamida en los períodos de mayor susceptibilidad, disminuyendo la exposición y el riesgo de efectos adversos y de toxicidad.⁽¹¹⁾

El movimiento de difusión de las moléculas de agua a través de un campo magnético inhomogéneo altera las frecuencias de resonancia de los protones, lo que genera un desfase de señal, y por lo tanto una pérdida de la misma. A mayores desplazamientos de protones en un campo magnético inhomogéneo, mayor es la pérdida de señal, este es el principio básico de las técnicas de RM Ponderadas en Difusión (DWI), en la práctica clínica dichas técnicas normalmente utilizan 2 o más valores b de entre 0 y 1000 s/mm^2 . El parámetro clínico más utilizado es el Coeficiente de Difusión Aparente (ADC), el cual se calcula a partir de la pendiente de decaimiento mono-exponencial de la señal observada a medida que se aumentan los valores b; el valor ADC se calcula para cada punto en la imagen y refleja la tasa de difusión.⁽¹²⁾

El ADC se ha correlacionado inversamente con la densidad celular debido a una menor difusión del agua intracelular y un menor volumen de espacio extracelular. Un elemento fundamental en la

evaluación del crecimiento tumoral en respuesta a cualquier tratamiento, particularmente en el caso de las terapias antiangiogénicas, es la estimación de la densidad celular ya que el crecimiento tumoral se podría ver enmascarado por la normalización de la BHE. Es necesario mencionar que también existen factores que confunden la interpretación del ADC en los gliomas de alto grado, ya que mientras la mayor densidad celular disminuya en el ADC, el edema peri-tumoral y la necrosis se encuentran aumentadas; por lo anterior se ha propuesto el uso de técnicas como la RM con Restricción de espectro (RSI), permitiendo diferenciar la señal de los distintos compartimientos intra-tumorales, mejorar la interpretación de los cambios post-terapéutica antigénica y favorecer la construcción de tractografías en regiones hiper-intensas en FLAIR.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

La arquitectura cerebral en especial las fibras de sustancia blanca de tractos neuronales, determina una difusión anisotrópica de las moléculas de agua, lo que se traduce en una difusión dependiente de la dirección del movimiento que sea evaluada; debido a que el movimiento del agua se encuentra menos restringido en el sentido de los axones, es posible determinar vectores propios de mayor movimiento (eigen vectores), cuya magnitud constituye los eigen valores y permite cuantificar la presencia de una dirección dominante en cada punto, lo que se interpreta como Anisotropía Fraccional (FA); esta aplicación de DWI se le conoce con el nombre de Tensor de Difusión (DTI). La FA permite estimar la integridad de los tractos axonales, siendo un valor 0 equivalente a una máxima isotropía y un valor de 1 a una máxima anisotropía, y se puede codificar en un mapa de colores donde la interrupción de los trazados es equivalente a una pérdida de anisotropía.⁽¹⁵⁾

Respecto a las técnicas de RM ponderadas en difusión, esta descrito que valores bajos de ADC se relacionan con un peor pronóstico independientemente del grado tumoral.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ En relación a la predicción de respuesta a tratamiento, se ha visto que aquellos pacientes con menores valores de ADC, sometidos a

tratamiento con bevacizumab, presentan un menor período libre de enfermedad que los con mayores valores de ADC; por otra parte, un aumento del ADC posterior al tratamiento con quimio-radioterapia en comparación con el valor previo se ha reportado como predictor de una respuesta favorable.⁽¹⁸⁾

La RM es un elemento fundamental en la evaluación de la respuesta al tratamiento de los tumores cerebrales y se han propuesto distintos criterios de respuesta durante los últimos años. Los criterios de Macdonald, propuestos inicialmente en 1990, han sido los más utilizados en la evaluación de los pacientes con tumores cerebrales; si bien, estos criterios fueron desarrollados para la Tomografía Computada (TC), su uso se extrapola a la RM y clasifican la respuesta tumoral en cuatro categorías: respuesta completa, respuesta parcial (disminución mayor o igual a 50% de la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes de contraste, que se mantengan estables por al menos cuatro semanas), enfermedad estable, y progresión de la enfermedad (aumento menor o igual al 25% de la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes de contraste). Es necesario mencionar que los criterios de Macdonald presentan limitaciones importantes en la evaluación de respuesta a tratamiento, las que incluyen dificultad en la medición de tumores de forma irregular, alta variabilidad interobservador y la falta de medición de las áreas no captantes, entre otras.⁽²⁾⁽¹⁹⁾

El grupo de trabajo para la Evaluación de Respuesta en Neuro-Oncología (RANO), debido a las limitantes mencionadas en el párrafo anterior, propuso en 2010 nuevos criterios en los que se incluyen por primera vez secuencias ponderadas en T2 y la medición de áreas tumorales sin capacitación de contraste. En los criterios RANO se considera además de las imágenes, la evolución clínica de los pacientes y el uso de corticoides, de igual forma, se definen los conceptos de pseudorespuesta y pseudoprogresión (Tabla 01). Al igual que los criterios de Macdonald, RANO tiene sus limitaciones, como es la dificultad para

diferencias las áreas de infiltración tumoral que no captan contraste del edema vasogénico u otras causas no tumorales de señal T2 perilesional. ⁽²⁰⁾
⁽²¹⁾

Tabla 01: Resumen de los Criterios de RANO (Response Assesment in Neuro-Oncology)				
Criterio	Completa	Parcial	Estabilidad	Progresión
T1Gd Impregnación	No	50%	<50% - <25%	25% *
T2/Flair	Estable o	Estable o	Estable o	*
Nueva lesión	No	Estable o	Estable o	Presente *
Corticoesteroides	No	Estable o	Estable o	No aplica **
Estado clínico	Estable o	Estable o	Estable o	*
Requerimiento para respuesta	Todos	Todos	Todos	Cualquiera *

* Progresión de la enfermedad cuando este criterio está presente.

** Incremento en las dosis de corticoides no son criterios de progresión de enfermedad en ausencia de deterioro clínico.

B. MARCO DE REFERENCIA

A pesar del importante avance en técnicas imagenológicas en las últimas décadas, la RM convencional continúa siendo el abordaje estándar para la medicina neuro-oncológica; los objetivos del abordaje inicial por RM incluyen el determinar la localización de la lesión, extensión de los tejidos involucrados, y efecto de masa resultante sobre el cerebro, sistema ventricular y/o vascularidad. ⁽²²⁾

Diferentes técnicas para la valoración de la perfusión por RM se emplean en la actualidad,

siendo la DSC aquella mejor estudiada y más comúnmente aplicada; se basa en la detección de la susceptibilidad de pérdida de la señal en secuencias de T2 tras la administración de un medio de contraste basado en gadolinio, se genera una curva de intensidad en el tiempo de la que se pueden calcular el Volumen Sanguíneo Cerebral Relativo (rCBV) y otros parámetros de perfusión. Al ser un indicador de angiogénesis el rCBV se eleva ante la presencia de tumores, asociándose positivamente con gliomas de bajo grado, de igual forma ha resultado útil para mejorar el reconocimiento de tejido diana para toma de biopsias, y como predictor de supervivencia. ⁽²⁾⁽¹¹⁾

La MRS permite obtener información sobre el perfil bioquímico de tejido cerebral bajo estudio, el espectro de los tumores cerebrales reflejan una pérdida de los metabolitos neuronales normales, lo que permite establecer la graduación de los gliomas en virtud de haberse correlacionado positivamente con los ratios de Colina/N-acetilaspártato (Cho/NAA) y de Colina/Creatinina (Cho/Cr); igualmente la elevación de los radios antes descritos se ha observado en situaciones de edema infiltrativo al compararse con edema vasogénico, reflejando aumento en la celularidad y permitiendo así diferenciar los gliomas de otros tumores no infiltrativos (como metástasis), para establecer tejidos diana para la toma de muestra, y para diseñar un tratamiento adecuado.^{(8) (9) (10)}

Una aplicación avanzada de la imagenología por difusión es DTI, donde se examina la forma tridimensional utilizando valores y vectores eigen, las medidas que se obtienen son difusividad promedio y anisotropía fraccional, lo que permite valorar la integridad de la materia blanca y determinar si se trata de un tumor invasivo o que desplaza las fibras de materia blanca adyacentes; así mismo se ha observado periodos libres de progresión en pacientes que la anomalía detectada por DTI fue reseca, pues permite una mejor delimitación del tumor.⁽¹⁵⁾

II. JUSTIFICACIÓN

Los tumores de sistema nervioso central son de los cánceres más mortales, responsables de una elevada morbimortalidad de manera global. Relativamente la supervivencia a 5 años para tumores malignos en general ha aumentado en pacientes jóvenes, no así en pacientes de mayor edad con glioblastoma donde apenas aumento del 4 al 7%, además de pocos avances desde la prevención, detección temprana y tratamientos en las últimas décadas. El Glioblastoma es de los tumores cerebrales primarios más común, además de ser muy agresivo como se demuestra en la literatura, los datos disponibles sobre el comportamiento de dicha neoplasia a nivel nacional son muy limitados; es relevante mencionar que a nivel institucional solo se encontró un antecedente sobre el tema donde se

observo que los inmunomarcadores pueden determinar cambios en el grado de las neoplasias del SNC y ser de valor pronóstico relevante para este tipo de neoplasias.

El conocimiento cada vez más profundo de la diferenciación celular en el sistema nervioso central, avances en genómica permiten mayor entendimiento de las características biológicas de estos tumores con la posibilidad de mejorar el pronóstico calidad de vida de los pacientes y diseñar tratamientos más eficaces.

Sin embargo al tratarse de una patología con pocas alternativas de tratamiento, con una sobrevida promedio de 15 meses y con calidad de vida pobre siendo dependientes de un cuidador primario, se convierte en imperativo el realizar investigaciones con el fin de delimitar el problema, y ante el vacío del conocimiento referido, que sirvan como punto de partida para futuros análisis que permitan establecer a nivel institucional protocolos y las mejores prácticas con el fin de ofrecer una sobrevida con la calidad y calidez que los usuarios de este CEMENAV se merecen, ya que en este establecimiento se atienden pacientes militares y sus derechohabientes con este tipo de patología y contando con todas las herramientas para brindar una atención complementaria.

En este CEMENAV actualmente se cuenta con una sala para Resonancia Magnética de 1.5 T, así como con aplicaciones con las que pueden obtener diferentes secuencias avanzadas de RM (Difusión, Espectroscopia, Perfusión, Tensor de difusión, entre otras) que sirven para diagnóstico, seguimiento, pronóstico en este tipo de pacientes. Así mismo se cuenta con varios especialistas en RM con amplia experiencia en esta área, también se cuenta con una especialista en Neuro-imagen quien se encuentra tanto del diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS el cáncer corresponde a una de las principales causas de muerte en el mundo: causando el fallecimiento en el 2020 de casi 10

millones de personas. La incidencia aumenta con la edad probablemente debido al acumulo de factores de riesgo combinado con la perdida de la eficiencia de mecanismos reparativos a nivel celular. Del 30-50% de los canceres se pueden evitar, reduciendo factores de riesgo y aplicando estrategias preventivas basadas científicamente. La detección precoz de la enfermedad, el tratamiento oportuno y dirigido y cuidados adecuados son parte importante de la prevención

Los tumores cerebrales presentan hasta el 2% de las neoplasias malignas en los Estados unidos, los gliomas son la neoplasia cerebral primaria más frecuente con un mal pronóstico y el glioblastoma es el tumor mas frecuente presente en adultos de mediana y avanzada edad. El presente trabajo de investigación se debe considerar como una aproximación inicial a este problema, ya que no se encontró información previa que haga referencia en CEMENAV; considerando lo anterior resulta imperativo realizar un análisis a profundidad descriptivo que permita delimitar las características particulares en los usuarios que son diagnosticados, su respuesta al tratamiento instaurado por el cuerpo médico naval, así como la respuesta a las medidas terapéuticas empleadas.

Con base en lo anterior mencionado se plantea lo siguiente el patrón de espectroscopia esperado es el de tumor de alto grado con elevado pico de colina y disminución en el pico de NAA, restricción a la difusión y valores de ADC complejos de interpretar (generalmente son valores bajos). Se pretende realizar protocolos completos para el diagnostico y seguimiento en estos pacientes que incluya espectroscopia, difusión, perfusion, tractografía entre otras.

IV. HIPÓTESIS

La técnica avanzada de resonancia magnética que más se aproxima como predictor de la sobrevida de los pacientes es la espectroscopia con sus picos elevados de Colina así como el descenso del N-Acetil Aspartato.

V. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Identificar cuál de los parámetros avanzados de RM que se evaluaron en los pacientes con GB presentó mayor frecuencia.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Describir como se comportan los principales metabolitos en la espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con GB.
- b. Analizar la supervivencia de los pacientes con GB respecto del coeficiente de difusión.
- c. Calcular la mortalidad con respecto al tratamiento que se recibió (quimioterapia, radioterapia, resección quirúrgica o alguna combinación).
- d. Cálculo de la sobrevida de los pacientes con GB.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO

A. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal de tipo exploratorio.

B. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

El presente estudio se llevó a cabo en las instalaciones (servicio de patología y radiología) del Centro Médico Naval.

C. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron los expedientes de pacientes que se atendieron en el CEMENAV en el periodo de tiempo de enero del 2015 a enero del 2019.

D. TIPO DE MUESTREO

Se incluyeron la totalidad de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

E. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo para sacar el tamaño de muestra debido a que se incluyeron la totalidad de los expedientes de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en el periodo de enero 2015 a enero 2019.

F. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Expedientes de pacientes con diagnóstico de GBsin doble primario.
- b. Expedientes de pacientes que hayan llevado un abordaje inicial en este CEMENAV.
- c. Expedientes de pacientes que lleva control y seguimiento en esta unidad médica.

I. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES (VARIABLES DEL ESTUDIO)

G. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Diagnóstico de tumores del sistema nervioso central histológicamente diferente a los tumores gliales.
- b. Expedientes de paciente con seguimiento mixto (CEMENAV y otra institución)

H. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a. Expedientes de pacientes que no cuenten con secuencias avanzadas completas de RM necesarias para el estudio (secuencias básicas, así como espectroscopía y difusión.
- b. Expedientes de pacientes con tumores gliales de grado diferentes al IV.

Nombre de lavariable	Descripción	Naturaleza	Relación	Operacionalización
Edad	Edad en años cumplidos del sujeto de estudio	Cuantitativa ordinal	Independiente	Años cumplidos
Genero	Genero de los sujetos de estudio	Cualitativa ordinal	Independiente	0 = Femenino 1 = Masculino
Comorbilidades	Patologías con las que se cuanta al momento del diagnóstico de glioblastoma	Cualitativa Nominal	Independiente	Según la Clasificación Internacional de las Enfermedades
Afiliación de seguridad social	Categoría en la que se encuentran para tener derecho a los servicios de Sanidad Naval otorgados por el CEMENAV	Cualitativa nominal	Independiente	0 = Militar en el activo 1 = Derechohabiente de militar 2 = Militar retirado 3 = Otro
Tratamiento Quirúrgico	Opción terapéutica que involucra la remoción del tumor en un procedimiento quirúrgico	Cualitativa dicotómica	Independiente	0 = No recibió tratamiento quirúrgico. 1 = Sí recibió tratamiento quirúrgico.

Radioterapia	Abordaje médico que utiliza radiación con la finalidad de disminuir/ desaparecer un tumor.	Cualitativa dicotómica	Independiente	0 = No recibió radioterapia. 1 = Sí recibió radioterapia.
Quimioterapia	Empleo de diversos fármacos para destruir células cancerígenas y/o reducir/ eliminar completamente la enfermedad.	Cualitativa dicotómica	Independiente	0 = No recibió quimioterapia. 1 = Sí recibió quimioterapia.
Recaída	Cantidad de meses después sin síntomas después del tratamiento en un paciente con cáncer.	Cualitativa Ordinal	Independiente	Meses
Espectroscopía (Cho)	Técnica de evaluación de RM. Metabolito que resuena a 3.22 ppm al someterse a un campo magnético comparado con el pico de creatina. (3.02ppm)	Cualitativa ordinal	Independiente	0 = Sin variaciones 1 = Disminuido 2 = Elevado
Espectroscopía (lactato)	Técnica de evaluación de RM. Metabolito que resuena a 1.33 ppm al someterse a un campo magnético comparado con el pico de creatina. (3.02ppm)	Cualitativa ordinal	Independiente	0 = Sin variación 1 = Disminuida 2 = Elevada

<p>Espectroscopía (Naa)</p>	<p>Técnica de evaluación de RM. Metabolito que resuena a 2.02 ppm al someterse a un campo magnético comparado con el pico de creatina. (3.02ppm)</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Independiente</p>	<p>0 = Sin variación 1 = Disminuida 2 = Elevada</p>
<p>Espectroscopía (Lípidos)</p>	<p>Técnica de evaluación de RM. Metabolito que resuena a 1.33 ppm al someterse a un campo magnético comparado con el pico de creatina. (3.02ppm)</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Independiente</p>	<p>0 = Sin variación 1 = Disminuida 2 = Elevada</p>
<p>Difusión</p>	<p>Movimiento de difusión de las moléculas de agua a través de un campo magnético inhomogéneo.</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Independiente</p>	<p>0= > 0.5 1= < 0.5</p>
<p>Sobrevida</p>	<p>Cantidad de meses que sobrevivió el paciente posterior a recibir el diagnóstico de cáncer.</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p>	<p>Independiente</p>	<p>Meses</p>

I. DISEÑO ESTADÍSTICO

En la presente investigación para realizar el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se implementaron medias de tendencia central (media, mediana, moda, desviación estándar, mínimos y máximos).

Para el cálculo de la mortalidad con respecto a los tipos de tratamiento se utilizó el análisis de frecuencias y porcentajes.

En cuanto al análisis de supervivencia y periodo de recaída se utilizaron curvas de Kaplan Meier.

Finalmente se realizó un análisis bivariado para asumir dependencia a las variables con respecto a la probabilidad de recaída utilizando tabla de productos cruzados con la prueba de ajuste de exacta de Fisher, tomando como valores significativos un $p \leq 0.05$.

Estos análisis se realizaron en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 25, así como también Microsoft Excel para la integración de la base de datos.

J. MATERIAL

a. En cuanto al recurso humano en este trabajo de investigación participaron un total de 4 personas de las cuales; un residente de la especialidad de imagenología diagnóstica y terapéutica Ana Lilia Vázquez Millán, un especialista en el área de Neuroradiología la Dra. Claudia Viviana Baena Jiménez, el Dr. Roberto Rivera Villanueva y un especialista en el área de patología oncológica el Dr. Miguel Fernando Salazar Morales.

b. En cuanto a los recursos materiales se utilizaron los expedientes electrónicos y de los pacientes seleccionados, se utilizó también material de papelería (hojas, lápiz, escuadra, etc. lo cual fue proporcionado por el investigador principal), así como una computadora y un paquete Estadístico SSPS STATISTICS versión 25.

c. En cuanto al recurso financieros no se requirieron recursos financieros extras a los que previamente se implementaron para el diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes con dicha patología.

K. MÉTODOS

a. El presente estudio fue aceptado por el comité de bioética e investigación de este CEMENAV

b. Revisé un listado de diagnósticos histopatológicos proporcionado por el servicio de patología de varios años y de ese listado separé los ID de cada paciente que cumplieran con las características para ser incluidos en el presente estudio.

c. Una vez seleccionados los pacientes acudí a revisar el expediente electrónico de cada uno para corroborar características clínicas, comorbilidades, tratamientos recibidos, el seguimiento entre otros hallazgos pertinentes de nuestros pacientes para el presente estudio.

d. Posteriormente realice una revisión del sistema PACS donde identifique los diferentes estudios con los que se contaba en el expediente de cada paciente.

e. Una vez identificados los estudios de los pacientes seleccionados y viendo que contaban con las secuencias incluidas en este estudio revisé los reportes emitidos por los médicos radiólogos en su momento, así mismo cotejé la información con la especialista en neuroimagen.

f. La información obtenida se vació en una hoja de Excel donde se recolectaron las variables y hallazgos clínicos de interés de cada paciente para su posterior análisis.

g. Al mismo tiempo se realizó una revisión sistematizada de la bibliografía usando palabras clave.

h. Se obtuvieron los resultados correspondientes y se hizo la comparación.

i. Se hicieron las recomendaciones y conclusiones.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se salvaguardo el anonimato de los pacientes a los que pertenecieron los expedientes revisados para la presente investigación.

X. RESULTADOS

La presente investigación se efectuó en ocho pacientes con el diagnóstico de Glioblastoma mismos que fueron atendidos por el servicio de Radiología e Imagen como parte del abordaje multidisciplinario que reciben. Dentro de las variables analizadas tenemos a la edad, la recaída, supervivencia, género, comorbilidad, afiliación

social, tratamiento, topología o localización, parámetros avanzados de espectroscopía: colina, NAA, lactato, lípidos, Cr, Difusión y periodo libre de enfermedad.

Para la edad se obtuvo un promedio de 47 años con una desviación estándar de ± 21.01 , con un valor mínimo de 20 años y un máximo de 77 años. Respecto al tiempo que transcurrió antes de presentar la recaída se obtuvo un promedio de 13.50 meses con una desviación estándar de 10.79, con un mínimo de 1 mes y con un máximo de 36 meses. La supervivencia presento una media de 18.5 meses con una desviación estándar de 15.08, con un tiempo mínimo de supervivencia de un mes y un tiempo máximo de 36 meses. Como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables numéricas

Estadísticos

		EDAD	RECAIDA	SUPERVIVENC IA
N	Válido	8	8	8
	Perdidos	0	0	0
Media		47.00	13.50	18.50
Error estándar de la media		7.431	3.817	5.332
Mediana		53.50	12.00	12.00
Moda		20	12	12 ^a
Desv. Desviación		21.017	10.797	15.081
Varianza		441.714	116.571	227.429
Asimetría		-.212	1.262	.343
Error estándar de asimetría		.752	.752	.752
Curtosis		-1.351	2.504	-1.995
Error estándar de curtosis		1.481	1.481	1.481
Rango		57	35	35
Mínimo		20	1	1
Máximo		77	36	36

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables numéricas. Para la variable edad la unidad de medida fueron años, para tiempo de recaída y tiempo de supervivencia fueron meses.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Por otra parte, las variables cualitativas fueron analizadas con estadística descriptiva a razón de frecuencias y porcentajes obteniendo para el

género un porcentaje del 62% para masculino (n:5). Como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis de frecuencias para la variable género

GÉNERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	3	37.5	37.5	37.5
	2	5	62.5	62.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

comorbilidades a evaluar como obesidad, sobrepeso, Neurofibromatosis tipo I y EPOC, teniendo cada una de estas la misma frecuencia de 12.5%, el resto no presento ninguna. (como se muestra en la tabla 3)

La variable comorbilidad arrojó que soló el 50% de los pacientes presentaron alguna de las

Tabla 3. Análisis de frecuencias para la variable comorbilidad.

COMORBILIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	1	12.5	12.5	12.5
	2	1	12.5	12.5	25.0
	3	1	12.5	12.5	37.5
	4	1	12.5	12.5	50.0
	5	4	50.0	50.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Con respecto a la variable derechohabiencia se obtuvo que el 75% de los pacientes son derechohabientes. (como se muestra en la tabla 4)

Tabla 4. Análisis de frecuencias de la variable derechohabiencia.

DERECHOHABIENCIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	2	25.0	25.0	25.0
	2	6	75.0	75.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV..

En cuanto la variable tratamiento se encontró que el 75% recibieron como tratamiento quimioterapia, radioterapia y cirugía. (como se muestra en la tabla 5)

Tabla 5. Análisis de frecuencias para la variable tratamiento.

		Tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	6	75.0	75.0	75.0
	2	1	12.5	12.5	87.5
	3	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Al evaluar la topografía del tumor el 50% de los pacientes presento afectación del lado izquierdo del cerebro. (como se observa en la tabla 6)

Tabla 6. Análisis de frecuencias de la variable topografía.
TOPOGRAFIA O LOCALIZACION

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	2	25.0	25.0	25.0
	2	4	50.0	50.0	75.0
	3	2	25.0	25.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

La variable parámetros avanzados de resonancia magnética se analizó de acuerdo a la frecuencia de los metabolitos de espectroscopía y con el coeficiente de difusión obteniendo los siguientes hallazgos: con respecto a la Colina el 62.5% mostró elevación (ver tabla 7), el NAA se encontró en el 50% disminuido (ver tabla 8), el

lactato se encontró en un 37.2% de los pacientes con elevación (como se muestra en tabla 9), los Lípidos se encontraron en el 75% sin cambios (como se observa en la tabla 10) y la Creatina se mostró sin cambios en el 50% de los pacientes (como se observa en tabla 11). Con respecto a la difusión en 75% de los pacientes no restringió. (como se muestra en tabla 12).

Tabla 7. Análisis de frecuencias para el metabolito colina.
COLINA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	5	62.5	62.5	62.5
	2	1	12.5	12.5	75.0
	3	2	25.0	25.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Tabla 8. Análisis de frecuencias para el metabolito N-Acetil-Aspartato (NAA).

NAA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	1	12.5	12.5	12.5
	2	4	50.0	50.0	62.5
	3	3	37.5	37.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Tabla 9. Análisis de frecuencias para el metabolito Lactato.

LACTATO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	3	37.5	37.5	37.5
	2	2	25.0	25.0	62.5
	3	3	37.5	37.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Tabla 10. Análisis de frecuencias para el metabolito Lípidos.

LIPIDOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	1	12.5	12.5	12.5
	2	1	12.5	12.5	25.0
	3	6	75.0	75.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CCEMENA V.

Tabla 11. Análisis de frecuencias para el metabolito Creatina (Cr).

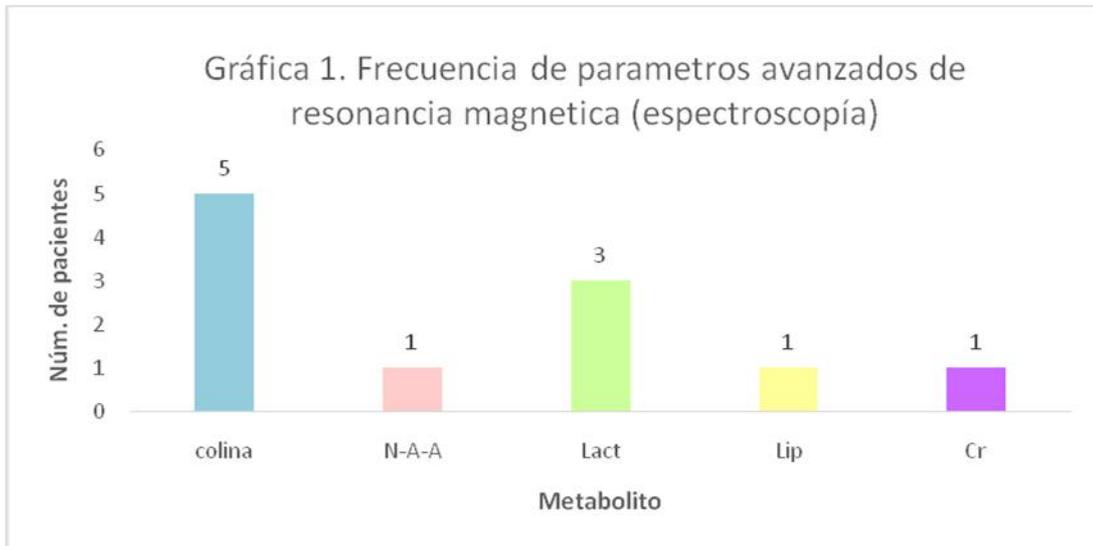
CREATINA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	1	12.5	12.5	12.5
	2	3	37.5	37.5	50.0
	3	4	50.0	50.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENA V.

Para analizar cuál de los parámetros avanzados de la resonancia magnética se presento con mayor frecuencia en la población de estudio se observo que el metabolito de Cho se elevó en 62.5% de los

pacientes con respecto a los demás que se incluyen en el análisis a través de espectroscopía. (como se muestra en la gráfica 1)



Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Tabla 12. Análisis de frecuencias para el Coeficiente de difusión.

DIFUSIÓN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	2	25.0	25.0	25.0
	2	6	75.0	75.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Con respecto a la variable recurrencia, esta se presenta en el 87.5% de los pacientes. (como se observa en la tabla 13)

Tabla 13. Análisis de frecuencias para la variable recurrencia.

RECURRENCIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	7	87.5	87.5	87.5
	2	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Con respecto a la sobrevida esta estuvo presente en el 50.0% de la población analizada. (como se muestra en la tabla 14)

Tabla 14. Análisis de frecuencias de la variable sobrevida.

SOBRE VIDA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	4	50.0	50.0	50.0
	2	4	50.0	50.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Para evaluar la mortalidad con respecto a los tipos de tratamientos que recibieron los pacientes se obtuvo que el 75% de los pacientes fallecieron y recibieron los tres tipos de tratamiento, esto es quimioterapia, radioterapia y quirúrgico, sin embargo, esto puede estar determinado a que la

mayor cantidad de pacientes recibieron estos tipos de tratamiento y no se establece una causalidad entre las variables, para poder establecerla se recomienda incrementar el tamaño de la muestra. (como se puede observar en la tabla 15)

Tabla 15. Análisis de la mortalidad con respecto al tipo de tratamiento.

		Mortalidad		Total
		0	1	
Tratamiento	1	3 (75%)	3 (75%)	6 (75%)
	2	0 0.0%	1 (25.0%)	1 (12.5%)
	3	1 (25.0%)	0 0.0%	1 (12.5%)
	total	4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 100.0%

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Con respecto al análisis de sobrevivida se obtuvo una media de 21.250 meses con una desviación

estándar de ± 5.34 , con una mediana de 12 meses. (como se observa en la tabla 16 y gráfica 2)

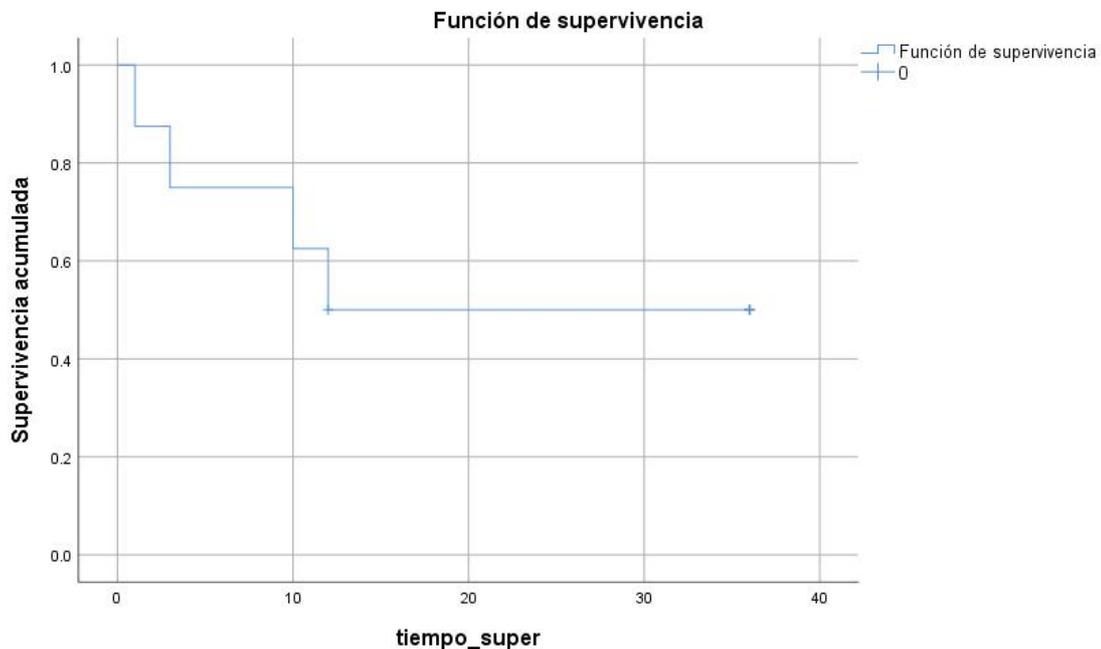
Tabla 16. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Media ^a		Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Mediana	
	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Desv. Error		Límite inferior	Límite superior
21.250	5.341	10.782	31.718	12.000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Gráfica 2. Curva de supervivencia de los pacientes con glioblastoma



Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del Centro Médico Naval.

Al evaluarse la supervivencia con respecto a la variable coeficiente de difusión se obtuvo que la media en meses para los pacientes que fallecieron está determinada por el periodo libre de la enfermedad de manera particular esto puede

deberse al número de pacientes analizados; se realizó ajuste con prueba de Mantel-Cox, sin embargo, no fue estadísticamente significativa con un valor de M-Cox=1.88, $p=0.17$. (como se puede observar en las tablas 17, 18 y gráfica 3)

Tabla 17. Análisis de supervivencia con respecto al coeficiente de difusión.

difusión	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Desv. Error			
1	1	12.000	1	.	0	1	
2	1	1.000	2	.833	.152	1	5
	2	3.000	2	.667	.192	2	4
	3	10.000	2	.500	.204	3	3
	4	12.000	2	.333	.192	4	2
	5	36.000	1	.	.	4	1
6	36.000	1	.	.	4	0	

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

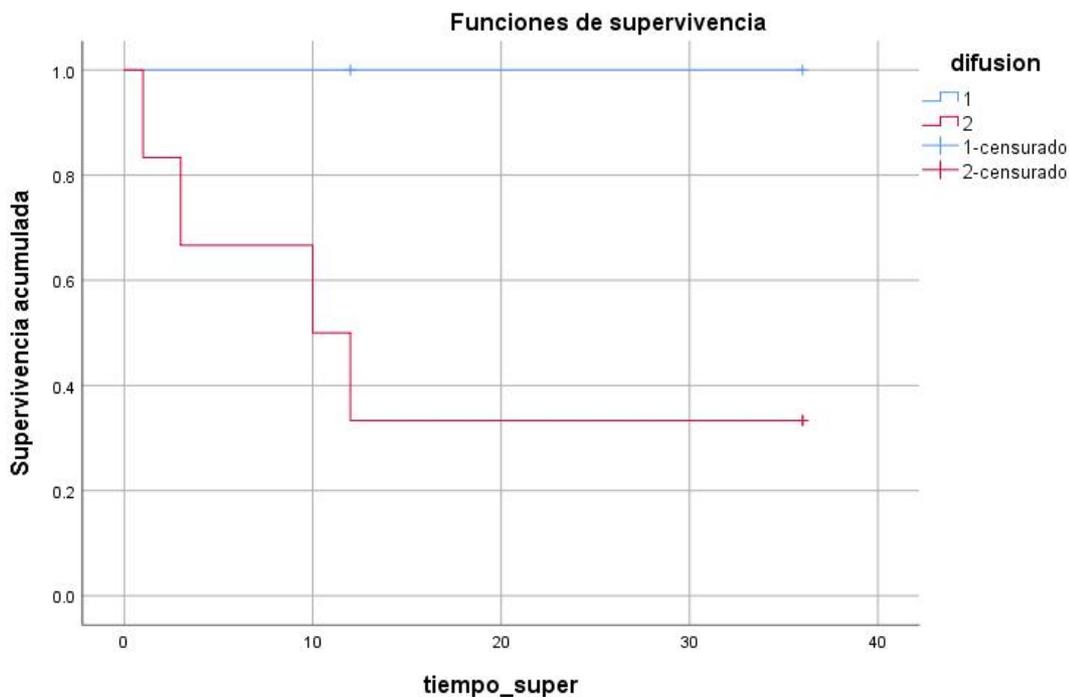
Tabla 18. Prueba de ajuste de Mantel-Cox para Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.886	1	.170

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de difusión.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Grafica 3. Curva de supervivencia con respecto al coeficiente de difusión.



Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Se realizó un análisis bivariado con la finalidad de establecer dependencia entre las variables cualitativas y la recaída de los pacientes, encontrando significancia estadística con valores menores a $p \leq 0.05$ en la derechohabiencia

$X^2 = 8.00$, $p = 0.046$, con lo que podemos inferir que aquellos pacientes que son derechohabientes tienen 8.00 veces más la probabilidad de presentar recaída de la enfermedad. (como se muestra en la tabla 19)

Tabla 19. Análisis de productos cruzados entre la variable derechohabiencia y recaída.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.000 ^a	3	.046
Razón de verosimilitud	6.028	3	.110
N de casos válidos	8		

a. 8 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .13.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Para la variable tipo de tratamiento se encontró que el valor de $X^2 = 8.00$, $p = 0.018$, con lo que podemos inferir que los pacientes tiene 8.00 veces más probabilidad de presentar recaída si reciben un tipo de tratamiento específico (en este caso este resultado no es determinante, ya que el tipo de tratamiento que recibieron la mayoría de los

sujetos de estudio fue combinado, recibiendo quimioterapia, radioterapia y quirúrgico, por lo tanto el que exista un mayor riesgo no se atribuye a una causalidad de la variable si no por el contrario a la distribución de los pacientes hacia este tipo de tratamiento). (como se muestra en la tabla 20)

Tabla 20. Análisis de productos cruzados entre la variable tipo de tratamiento y recaída.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.000 ^a	2	.018
Razón de verosimilitud	6.028	2	.049
N de casos válidos	8		

a. 5 casillas (83.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .13.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

En cuanto al metabolito NAA y la probabilidad de recaída se obtuvo un valor de $X^2=8.00$ con un valor de $p=0.018$, por lo que se puede inferir que existe 8.0 veces mayor probabilidad de recaída en

los pacientes que al realizarse un parámetro avanzado de resonancia magnética y presentan elevación de este metabolito. (como se muestra en la tabla 21)

Tabla 21. Análisis de productos cruzados para la variable parámetros avanzados de resonancia magnética con elevación del metabolito N-acetil-aspartato y la recaída.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.000 ^a	2	.018
Razón de verosimilitud	6.028	2	.049
N de casos válidos	8		

a. 6 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .13.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

Finalmente el parámetro avanzado de resonancia magnética con el metabolito creatina se obtuvo un valor de $X^2=8.00$ y valor de $p=0.018$, por lo que

podemos asumir que los pacientes que presente elevación de este metabolito tienen 8.0 veces mayor probabilidad de presentar recaída. (como se observa en la tabla 22)

Tabla 22. Análisis de productos cruzados para la variable parámetros avanzados de resonancia magnética con elevación del metabolito creatina y recaída.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.000 ^a	2	.018
Razón de verosimilitud	6.028	2	.049
N de casos válidos	8		

a. 6 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .13.

Elaboración: propia. Fuente: expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en el servicio de Radiología e Imagen del CEMENAV.

XI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio vimos que el promedio para la edad del diagnóstico fue de 47 años, y el rango de variabilidad va de 20 a 77 años. Un estudio publicado por Ahmad Faleh Tamimi y Malik Juweid menciona que la mediana de edad que ellos encontraron fue de 64 años al momento del diagnóstico, también encontraron que la incidencia aumenta con la edad con pico máximo de los 75 a 84 años.

En diciembre del 2019 Haley Gittleman y cols encontrando una supervivencia del género femenino en pacientes con GB con una media de 20.1 meses (IC de 95%) versus del 17.8 meses para los hombres (IC de 95%). En el estudio actual se observó un tiempo de supervivencia promedio de 18.5 meses con un rango que va de 1 mes hasta 36 meses (se debe considerar que en el presente estudio los pacientes se siguieron únicamente por 36 meses).

En agosto del 2021 Gi-Ming Wang y colaboradores observaron que la incidencia de gliomas malignos se presentó con mayor frecuencia en los hombres aumentando conforme a la edad con picos de entre 50-59 años. Con una supervivencia peor de manera global excepto en el grupo de 20 a 29 años. En mi estudio también se demuestra una mayor incidencia en el género masculino siendo de 62.5%.

En nuestro estudio observamos comorbilidades en el 50% de nuestros pacientes las cuales fueron Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neurofibromatosis tipo I, Obesidad y Sobrepeso. Sin embargo encontramos en el estudio publicado por Ahmad Faleh Tamimi y Malik Juweid menciona como factores de riesgo la menor sensibilidad a las alergias, factores inmunes y genes inmunes y algunos pleomorfismos de nucleótidos. El menor riesgo se observó en pacientes con asma y algunos genotipos que aumentan el riesgo de atopias, eccema o psoriasis. En un estudio publicado en 2017 por Mariana Sinning y colaboradores identificaron algunos síndromes genéticos por la presencia familiar de un oncogén específico con tendencia a desarrollar tumores primarios del sistema nervioso central,

En el presente estudio se observó que en cuanto al tratamiento, el 75% de los pacientes recibió terapia con tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia con un pronóstico aún desfavorable (se debe considerar que la población incluida en este estudio es de ocho pacientes y puede repercutir en los resultados). El estudio por Ahmad Faleh Tamimi y Malik Juweid menciona la sobrevida de solo 3 meses sin ningún tipo de tratamiento. Comenta también que la cirugía es un componente importante en el tratamiento debido a que disminuye el efecto de compresión en el cráneo con citoreducción ofreciendo una mayor supervivencia con la resección completa. También la terapia combinada de radioterapia y quimioterapia son eficaces que demostraron prolongar la supervivencia posterior a la resección quirúrgica. La radioterapia seguida de TMZ produjeron una sobrevida prolongada en comparación con la radioterapia sola.

Un estudio publicado por Ahmad Faleh Tamimi y Malik Juweid refiere la localización predominantemente supratentorial (en pacientes mayores 62 a 64 años) con mayor frecuencia en lóbulo frontal seguido del temporal y parietal. Rara vez se presenta en el cerebelo o médula espinal con comportamiento tumoral diferente en estos sitios siendo más frecuente en pacientes jóvenes (50 a 56 años). En nuestros pacientes el sitio de mayor presentación fue supratentorial, en el 50% de lateralidad izquierda principalmente en lóbulo frontal y en segundo lugar lóbulo temporal.

En un estudio realizado por Cecilia Okuma y cols en 2017 identificaron que el aumento en las relaciones de colina y creatina así como colina y Naa eran sugerentes de progresión tumoral. En el presente estudio se observó elevación de CHO en el 62.5% de los pacientes así como una disminución del NAA en el 50% de los pacientes y no se observaron cambios en la creatina en el 50% de la población.

En un estudio realizado por Cecilia Okuma y cols en 2017 identificaron pacientes con peor pronóstico según los niveles aumentados de lípidos. También mencionaron cambios metabólicos precoces post quimio-radioterapia observando disminución de la colina con mayor periodo libre de enfermedad.

Un estudio realizado en octubre del 2020 por Valentina Brancato y colaboradores concluyeron que aún faltan trabajos para optimizar los métodos de adquisición y análisis de la difusión por RM y podrían mejorar los resultados de predicción de supervivencia en pacientes con GB, y se deben usar en combinación con parámetros clínicos, así como otras técnicas de RM. En nuestro caso observamos la secuencia de Difusión con restricción en apenas el 25%. En un estudio realizado por Cecilia Okuma y cols en 2017 menciona que aún no existe evidencia actual para recomendar el uso de la Difusión para la detección de radionecrosis, sin embargo describe que menores valores en mapa de ADC se asocian con progresión tumoral, a esto se debe considerar la gliosis reactiva e hipoxia secundario al tratamiento recibido y la heterogeneidad propia del tumor haciendo compleja la interpretación en la secuencia de difusión.

En un estudio realizado por Cecilia Okuma y cols en 2017 mencionaron cambios metabólicos precoces post quimio-radioterapia observando disminución de la colina en relación a mayor período libre de enfermedad. En este caso notamos que en nuestro estudio el 85% de los pacientes presentaron recurrencia considerando importante valorar estos metabolitos en el seguimiento de nuestros pacientes con GB.

XII. CONCLUSIONES

Con los hallazgos reportados en la presente investigación podemos concluir que los parámetros avanzados de resonancia magnética en sus modalidades de espectroscopía y coeficiente de difusión son factibles para utilizarse como herramientas que contribuyan al monitoreo y seguimiento de los pacientes con glioblastoma multiforme, ya que mostraron significancia

estadística para evaluar la probabilidad de recaídas, los anteriores nos permiten establecer un patrón del comportamiento de los datos a pesar de que el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que es de importancia continuar realizando este tipo de análisis con la finalidad de establecer nuevas conductas y herramientas que permitan un seguimiento más efectivo, que repercutan en la atención de dichos pacientes.

Concluimos que las secuencias básicas y avanzadas se deben evaluar en conjunto para un diagnóstico inicial y seguimiento, ninguno es de los parametros avanzados se deben evaluar de forma única si no en conjunto.

XIII. PRESPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

a. Se recomienda que en futuras investigaciones se incluyan protocolos de pacientes con secuencias avanzadas completas, ya que vimos que una sola secuencia no es muestra suficiente para el diagnóstico o seguimiento de estos pacientes.

b. La tractografía es de las secuencias que se pueden incluir al protocolo de estos pacientes las cuales ayudarían a distinguir limitestumorales y de la sustancia blanca a través de las fibras. Esta secuencia es de utilidad para la planeación quirúrgica.

c. Secuencia de difusión puede ser de utilidad para valorar recidiva tumoral, sin embargo los hallazgos deben ser interpretados con cautela debido a que estos pacientes presentan cambios quirúrgicos con zonas de gliosis que en diferentes estadios que pueden llevarnos al error diagnóstico.

d. Podemos concluir que para acercarnos a la posibilidad diagnóstica de GB es necesario incluir la secuencia de perfusión, el cuál a su vez serviría para el seguimiento.

e. El estudio de tumores cerebrales es un área con grandes avances y en constante

cambios con importante crecimiento en los últimos años.

f. Es importante recalcar que mediante éstas técnicas podemos aproximarnos al diagnóstico, pronóstico etc, sin embargo ninguna técnica en específico nos va a brindar un escenario clínico previamente expuesto. Al contrario, diferentes técnicas en conjunto van a reflejar características diferentes del tumor.

g. En los pacientes que presentan patología renal vs alergias conocidas al gadolinio se puede realizarla modalidad de perfusión sin contraste y complementar el protocolo con el resto de las secuencias mencionadas en el punto A.

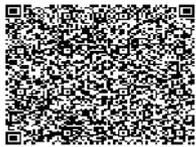
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

XV.

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Lui M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015; 17(S4).
2. Okuma C, Fernandez R. Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. *Rev Med Clin Condes.* 2017; 28(3).
3. Louis D, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica.* 2016; 131.
4. Wen P, Macdonald D, Readon D, et al. Updated Response Assessment Criteria for a High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(11).
5. Jain R, Scarpace L, Ellika S, Torcuator R, Schultz LR, Hearshen D, et al. Imaging response criteria for recurrent gliomas treated with bevacizumab: Role of diffusion weighted imaging as imaging biomarker. *Journal of Neuro-Oncology.* 2010; 96(3).
6. Reyes-Botero GA. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol Colomb.* 2008; 25(1): p. 34-41.
7. Sottile VS, Zanchi DE. Clasificación de tumores cerebrales por medio de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (ERM). BS thesis. Universidad Nacional de Córdoba Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; 2017.
8. Majos C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. *Radiología.* 2005; 47(1): p. 1-12.
9. Fayed-Miquel N, Morales-Ramos H, Mondrego-Pardo PJ. Resonancia magnética con espectroscopia, perfusión y difusión cerebral en el diagnóstico de los tumores cerebrales. *Revista de neurología.* 2006; 42(12): p. 735-742.
10. Arbizu J, Dominguez PD, Diez-Valle R, et al. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Revista Española de Medicina Nuclear.* 2011; 30(1): p. 47-65.
11. Sorensen A, Emblem K, Polaskova P, et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Research.* 2012; 72(2): p. 402-407.
12. Ballesteros HM, Espinosa-Castro JF, Rodriguez J, et al. Valoración mediante resonancia magnética del glioblastoma. *Arc Ven Farm y Ter.* 2019; 38(3): p. 382-387.

13. Miquelini LA, Pérez A, Funes JA, et al. Utilidad del coeficiente de difusión aparente en la evaluación de la sustancia blanca para diferenciar glioblastoma de metástasis cerebral. *Radiología*. 2016; 58(3): p. 207-213.
14. Ordoñez-Rubiano E, Marín-Muñoz J, Hernandez J, et al. Principios de Tactografía Cerebral. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2019; 20(1): p. 29-38.
15. Noguerol M, Martínez-Barbero JP. RM-Difusión avanzada y biomarcadores en el sistema nervioso central: un nuevo enfoque. *Advanced diffusion MRI and biomarkers in the central nervous system: a new approach*. 2017; 59(4): p. 273-285.
16. Hilario A, Sepulveda J, Perez-Nuñez A. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2014; 35(6): p. 1096-1102.
17. Pope W, Qiao X, Kim H. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free and overall survival in patients with recurrent GBM treated with bevacizumab: a multi-center study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012; 108(3): p. 491-498.
18. Dominguez-Pinilla N, Martínez-Aragón A, Diéguez-Tapias S, Toldos O, Hinojosa-Bernal J, Rigal-Andrés M, et al. Evaluación de la utilidad del coeficiente de difusión aparente en resonancia magnética para la diferenciación del grado tumoral de los tumores cerebrales pediátricos. *Neurología*. 2016; 31(7): p. 459-465.
19. Beleato-González S, García-Figueiras R. Criterios específicos de respuesta tumoral. *Radiología*. 2018; 60: p. 64-81.
20. Benjamin M, Patrick Y, Timothy F. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017; 14: p. 307-320.
1. Yang D. Standardized MRI assessment of high-grade glioma response: a review of the essential elements and pitfalls of the RANO criteria. *Neuro-oncology practice*. ; 3(1): p. 59-67.
22. Ellingson BM, Bendszus M, Boxeman J, et al. Consensus recommendations for standardized Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol*. 2015; 7(9): p. 1188-1198.
23. Pignatti F, Van Den Bent M, Curran D , Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical oncology*. 2002; 20(8): p. 2076-2084.
24. Witteler J KTSSea. Re-Evaluation of Prognostic Factors for Survival After Radiotherapy of Cerebral Gliomas: A Supplementary Analysis to a Previous Study. *Anticancer Research*. 2020; 40(11): p. 6513-6515.
25. Cavers D HBESea. Socail, psychological and existential well-being in patients with glioma and their caregivers: a qualitative study. *CMAJ*. 2012; 184(7): p. E373-E382.
26. H Q. Changes in serial magnetic resonance spectroscopy predict oytcome in high-grade glioma during and after posoperative radiotherapy. *Anticancer Res*. 2011; 31: p. 3559-3565.
27. C M. Proton MR spectroscopy provides relevan prognostic information in high grade gliomas. *AM J Neuroradiol*. 2011; 32: p. 74-80.

28. Saraswathy S CFLKea. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 2009; 91(1): p. 69-81.
- Int. J. Adv. Multidiscip. Res. (2022). 9(1): 9-36**

Access this Article in Online	
	Website: www.ijarm.com
Quick Response Code	Subject: Medical Sciences
DOI: 10.22192/ijamr.2022.09.01.002	

How to cite this article:

ANA LILIA VÁZQUEZ MILLÁN, NEURORAD. CLAUDIA VIVIANA BAENA JIMÉNEZ, PAT. ONCO. MIGUEL FERNANDO SALAZAR MORALES, RAD. ROBERTO RIVERA VILLANUEVA. (2022). “EVALUACIÓN DE PARÁMETROS AVANZADOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL (ESPECTROSCOPIA Y DIFUSIÓN) EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON LESIONES GLIALES GRADO IV DE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2019”. *Int. J. Adv. Multidiscip. Res.* 9(1): 9-36.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2022.09.01.002>