UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROCIRUGÍA
HOSPITAL VARGAS DE CARACAS

# ESPECTROSCOPIA DE $H^+$ POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Neurocirugía

Carlos Eduardo Ugas López

Tutor: Dr. Arturo Alvarado

Caracas, febrero de 2015

_____

Arturo Alvarado

Tutor

_____

Juan Félix Del Corral

Director del Curso de Postgrado

_____

Daniel Onay Mekel

Coordinador del Curso de Postgrado

_____

Douglas Angulo

Asesor Estadístico

**INDICE DE CONTENIDO**

RESUMEN ..... 1

INTRODUCCION ..... 2

METODOS ..... 21

RESULTADOS ..... 24

DISCUSION ..... 26

AGRADECIMIENTO ..... 28

REFERENCIAS ..... 29

ANEXOS ..... 40

## RESUMEN

### ESPECTROSCOPIA DE $H^+$ POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES



**Carlos Eduardo Ugas López**. C.I. 16.523.046. Sexo: Masculino, E-mail: carlos.ugas@gmail.com. Telf: 0424-1471196/0212-5753104. Dirección: Av. Lecuna, Edif. Mohedano, Apto. 13-K. Parque Central. Caracas. Curso de Especialización en Neurocirugía

Tutor: **Arturo Rafael Alvarado Pisani**. C.I. 5.223.657. Sexo: Masculino, E-mail: arturoalvaradopisani@gmail.com. Telf: 0424-2236694/0212-2857447. Dirección: Av. Roma, N° 2333. La California Norte. Caracas. Licenciado en Biología USB. Magister Scientarium en Farmacología UCV. Doctor en Ciencias Fisiológicas mención Bioquímica UCV.


**Objetivo**: relacionar el diagnóstico presuntivo por espectroscopia de $H^+$ por resonancia magnética (ERM) y el diagnóstico histopatológico por biopsia estereotáxica o resección quirúrgica en tumores cerebrales. **Método:** se incorporaron al estudio 9 pacientes que acudieron al servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas, entre septiembre 2011 y septiembre 2013, con diagnóstico de tumor cerebral e indicación de realización de biopsia estereotáxica y/o resección quirúrgica. Se realizó una ERM multivóxel preoperatoria registrando los resultados, los cuales fueron comparados con las conclusiones de las biopsias posterior a la intervención quirúrgica. **Resultados**: se obtuvo un buen nivel de concordancia (kappa: 0,743; $p<0,005$) con 88,9 % de coincidencias totales o parciales y 11,1 % de no coincidencia. **Conclusiones**: la ERM es un método complementario confiable para el diagnóstico de lesiones tumorales cerebrales en el medio clínico.



**Palabras clave**: espectroscopia, histopatología, tumores cerebrales.



## ABSTRACT

### H+ MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY AND ITS RELATION WITH HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

**Purpose**: To relate the presumptive $H^+$ magnetic resonance spectroscopy (MRS) diagnosis to the histopathological diagnosis by stereotactic biopsy or surgical resection in brain tumors. **Methods:** 9 patients were included who presented to the Hospital Vargas de Caracas Neurosurgery Department between September 2011 and September 2013, with a diagnosed brain tumor and indication for stereotactic biopsy and/or surgical resection. A preoperative multivoxel MRS was performed; the results were recorded and later compared to the biopsy findings following the surgical intervention. **Results**: A good agreement level was obtained (kappa: 0.743; $p<0,005$) with 88.9% total or partial matches and 11.1% mismatch. **Conclusions**: MRS is a reliable complementary method for the diagnosis of brain tumor lesions in the clinical environment.



**Keywords**: spectroscopy, histopathology, brain tumors.

## INTRODUCCION

Las imágenes de resonancia magnética con contraste son el método de elección para el diagnóstico, clasificación y control post-terapéutico de tumores cerebrales. Aunque esta técnica es valiosa para visualizar regiones donde se ha roto la barrera hematoencefálica, no es específica para tumores cerebrales y en algunas circunstancias puede arrojar resultados poco confiables o ambiguos[(1)].

El diagnóstico y gradación de los tumores intracraneales localizados en áreas no elocuentes del cerebro puede llevarse a cabo de forma relativamente segura por medio de una biopsia estereotáxica. Sin embargo, este abordaje tiene serias limitaciones cuando se trata de tumores localizados en la corteza cerebral elocuente o áreas cerebrales profundas[(1)].

El análisis histológico, además de proporcionar información sobre el pronóstico, nos acerca con seguridad al diagnóstico, y es condición indispensable para acceder a la quimioterapia y/o radioterapia en el caso de los gliomas de alto grado inoperables. De esta forma, las pruebas histopatológicas son consideradas pruebas de referencia a la hora de emitir un diagnóstico, y con ello un pronóstico, sobre las lesiones gliales supratentoriales[(1)].

La Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) es una técnica que permite la exploración no invasiva de metabolitos presentes en el tejido estudiado y puede potencialmente proveer información sobre la composición de la lesión y su respuesta al tratamiento[(1)]. Al comparar las concentraciones relativas de estos metabolitos, los clínicos pueden juzgar factores como la viabilidad neuronal, presencia de neurotoxinas y el recambio de membranas dentro del volumen en estudio y por lo tanto, de la patología probable subyacente[(1)].

Un método no invasivo como la ERM, que permitiera predecir con exactitud cuál tipo de lesión se está estudiando, podría evitar biopsias en procesos no tumorales o en tumores no abordables mediante cirugía convencional o radiocirugía.[(1)]

## Planteamiento y delimitación del problema

Los gliomas malignos (GM) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes del adulto. Los tres tipos histopatológicos más frecuentes son: el glioblastoma multiforme (GBM) el astrocitoma anaplásico (AA) y el oligodendroglioma anaplásico (OA). La incidencia de los tumores cerebrales (combinada con la de tumores raquídeos) depende de la edad, y oscila entre 2 y 19 casos por 100.000 hab/año, según las estadísticas de los EEUU, que son las más fiables. Existe un pico entre los 0 y 4 años de edad (3,1 casos por 100.000), luego la incidencia desciende a 1,8 casos por 100.000 entre los 15 y 24 años, y desde los 24 años un aumento progresivo de la incidencia que alcanza una meseta entre los 65 y 79 años de edad, con 17,9 a 18,7 casos por 100.000. La incidencia promedio de los GM es de unos 9 casos por 100.000, lo que se traduce en unos 15.000 casos nuevos diagnosticados cada año en ese país.

Los GM causan globalmente un 2 % de las muertes por cáncer. Son los tumores más prevalentes en la infancia, y en niños de menos de 15 años constituyen la segunda causa de muerte por cáncer, tras las leucemias; en el grupo de edad entre los 15 y los 34 años, ocupan el tercer lugar. La tasa de mortalidad de los GM se aproxima a la de incidencia (en cifras absolutas, unas 12.000 muertes por año en los EE. UU), circunstancia que pone de relieve la gran agresividad de estos tumores.[(2)] ¿Cuál será la relación entre los resultados de la Espectroscopia de $H^+$ por Resonancia Magnética y el diagnóstico histopatológico en pacientes con tumores cerebrales?

## Justificación del problema

A pesar del tiempo transcurrido desde el desarrollo de la ERM y su aplicación al campo de los tumores cerebrales, actualmente es una técnica cuyo uso no se encuentra muy difundido entre los neurocirujanos de nuestro medio.

Es por ello que surge la inquietud sobre la utilidad y fiabilidad de los diagnósticos establecidos a través de la ERM en la práctica clínica, de forma de saber si puede ser

incluido como un estudio de rutina dentro del protocolo de diagnóstico y manejo de pacientes con tumores cerebrales.

**Antecedentes**

En abril de 2001, Dowling et al[3] realizaron un estudio que establecía la correlación entre los niveles de los diferentes metabolitos a través de ERM preoperatoria y los hallazgos histopatológicos de biopsias estereotácticas guiadas por sistemas de neuronavegación, con la finalidad de determinar el rol potencial de dicho estudio para guiar la toma de biopsias y la terapia focal.

Obtuvieron como resultado que todas las lesiones estudiadas presentaron patrones espectroscópicos anormales al compararlos con el tejido sano. Cuando existía un aumento de la Colina (Col) y una disminución del N-acetil aspartato (NAA), todas las muestras fueron positivas para tumor. Cuando la Col y el NAA estaban por debajo de los niveles normales, los hallazgos fueron variados incluyendo astrogliosis, necrosis, infiltración por macrófagos y diferentes grados de tumor.

A nivel latinoamericano, Ogresta et al[4] realizaron un estudio para evaluar la capacidad diagnóstica de la espectroscopia por Resonancia magnética en la diferenciación de lesiones cerebrales tumorales y que parecen tumorales mediante la medición de los índices NAA/Creatina (Cr) y Col/Cr. Concluyen que es posible establecer perfiles bioquímicos de los tejidos que, interpretados junto a las imágenes convencionales, indican con alta probabilidad si se trata de una lesión neoplásica o no.

En Venezuela se han publicado pocos estudios que tratan el tema de la espectroscopia por resonancia magnética, destacando los realizados por Alvarado[5] donde se analizan los valores de los metabolitos y sus proporciones (Col/Cr, NAA/Cr, Lac/Cr, Lip/Cr), en pacientes con diagnósticos histológicos previamente establecidos.

## Marco teórico

La Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM), complementa la Resonancia Magnética (IRM) como un medio no invasivo para la caracterización de los tejidos. Mientras la IRM utiliza la señal de protones de hidrógeno para formar imágenes anatómicas, la ERM de protones utiliza esta información para determinar la concentración de metabolitos cerebrales tales como N-acetil aspartato (NAA), colina (Col), creatina (Cr) y lactato (Lac), en el tejido examinado. La aplicación clínica más ampliamente utilizada de la ERM, ha sido en la evaluación de trastornos del sistema nervioso.

La ERM tiene sus limitaciones y no siempre es específica, pero, con buena técnica y en combinación con la información clínica y la RM convencional, puede ser muy útil en el diagnóstico de ciertas entidades. Por ejemplo, un patrón específico de metabolitos puede verse en trastornos tales como la enfermedad de Canavan, la deficiencia de Cr, y el absceso cerebral bacteriano no tratado. La ERM también puede ser útil en la diferenciación de los tumores cerebrales de alto grado y bajo grado, y tal vez en la separación de neoplasia cerebral recurrente de las lesiones por radiación.

La ERM, al igual que la resonancia magnética (IRM), se basa en el principio de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La técnica de la espectroscopia se ha aplicado ampliamente en química para el análisis de los compuestos en solución. Aunque teóricamente la ERM puede realizarse en casi cualquier tejido del cuerpo humano, el cerebro ha sido el órgano principal de interés para los estudios clínicos. Esto es debido a la estructura relativamente homogénea del tejido cerebral, su fácil accesibilidad a la ERM, y a pocos artefactos de movimiento. La ERM ofrece una herramienta de diagnóstico no invasivo para la caracterización bioquímica de los procesos fisiopatológicos en el cerebro. La ERM del parénquima cerebral (neuroespectroscopia) es de interés para los médicos que tratan enfermedades primarias cerebrales y también puede contribuir a la evaluación diagnóstica de las enfermedades sistémicas que afectan el sistema nervioso central.

La ERM clínica llegó a ser factible con el desarrollo de una técnica rápida, barata y automatizada que podía ser fácilmente integrada con el examen de resonancia magnética. Como una herramienta clínica, la ERM recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en 1995[6]. Aunque la ERM se puede realizar utilizando una variedad de núcleos, tales como carbono ($^{13}C$), nitrógeno ($^{15}N$), flúor ($^{19}F$), y sodio ($^{23}Na$), sólo los núcleos de fósforo ($^{31}P$) e hidrógeno ($^{1}H$) existen en vivo en concentraciones suficientemente altas como para la evaluación clínica de rutina. Los estudios de ERM de protones ($^{1}H$) se han hecho populares debido a la abundancia natural de protones y su alta sensibilidad a la manipulación magnética absoluta, mejor resolución espacial, y la relativa simplicidad de la técnica, así como un cambio de interés para las áreas de metabolismo que carecen de metabolitos fosforilados[7-10].

La ERM se realiza de una manera similar a la IRM con la adición de unos pocos pasos antes de la adquisición de datos, un cambio inadvertido por el paciente sometido a la exploración[6].

El primer paso utilizado para obtener los datos de diagnóstico es garantizar la homogeneidad del campo magnético[6]. Esto se logra mediante la colocación de “calces”, un proceso automatizado que en ocasiones puede tener que ser realizado manualmente[7,11].

La concentración de agua excede la concentración de metabolitos de interés en un factor de 10.000 o más. Esto significa que la resonancia dominante (pico de resonancia) en un espectro de hidrógeno, representa los protones de moléculas de agua, disminuyendo las concentraciones milimolares de otros metabolitos[6,7,9,10]. Por lo tanto, la supresión de la señal de agua se convierte en un paso necesario en ERM, lograda por la adición de impulsos de supresión de agua[6,11].

Comúnmente se utilizan técnicas espectroscópicas que incluyen la espectroscopia de vóxel único (SVS, por sus siglas en inglés), con una resolución espacial en el orden de uno a ocho $cm^3$[7], y la técnica de vóxeles múltiples, también

llamado imagen de cambio químico (CSI) o imágenes de resonancia magnética espectroscópica (IRME), permitiendo la derivación de mapas de metabolitos[12,13]. El término vóxel usado aquí se refiere al volumen de tejido que está siendo investigado. Aunque la SVS permite la evaluación de sólo pequeños volúmenes de muestras de tejido, es eficiente en el tiempo y permite la adquisición cuantitativa de datos. La CSI permite el examen de un mayor volumen de tejido, que luego puede ser evaluada utilizando múltiples vóxeles más pequeños (hasta de un $cm^3$) dentro del volumen investigado[6,7,9,11,13,14]. La técnica CSI de dos dimensiones (2D-CSI o IRME) requiere más tiempo de adquisición y de post-procesamiento. Recientemente se han desarrollado técnicas para la realización de IRME 3D que permiten mapas espectrales e imágenes de metabolitos que se obtienen a partir de un gran volumen del cerebro[15].

La selección de técnicas apropiadas de ERM, incluyendo los parámetros de medición, tales como tiempo de repetición (TR) y tiempo de eco (TE), depende del planteamiento clínico. Se requieren evaluaciones de TE corto (20 a 35 ms) cuando hay necesidad de detectar metabolitos con tiempos cortos de relajación, tales como glutamina, glutamato, mio-inositol, y ciertos aminoácidos[6,9,16,17]. Estudios de TE largo (135 a 270 mseg) son suficientes para la detección de los grandes metabolitos tales como NAA, Col, Cr y lactato o lípidos (LL)[9,11,17,18]. La pregunta clínica a responder por lo tanto, debe ser determinada antes de diseñar el estudio de ERM.

Hay varias limitaciones a la ERM independientemente de la técnica utilizada. Es difícil realizar una ERM en o alrededor de tejidos que poseen grandes diferencias de susceptibilidad magnética en comparación con el tejido cerebral, tales como hueso, aire, grasa o hemorragia. Esto es debido a los artefactos derivados de estas estructuras y la dificultad resultante en la obtención de un campo magnético homogéneo, esencial para un buen estudio de ERM. Por lo tanto, los espectros de buena calidad son difíciles de obtener cerca de la base del cráneo, el hueso craneal, los senos paranasales y las celdillas mastoideas. Los artefactos pueden contribuir tanto a la ampliación del espectro, que con frecuencia no se pueden distinguir los espectros de ningún metabolito, lo cual hace inútil el estudio. En particular, las lesiones

de fosa posterior y supratentoriales que se encuentran en las proximidades del sistema ventricular o el hueso craneal, se consideran difíciles de evaluar con 2D-CSI. Por lo tanto, la caracterización de las lesiones en estas áreas difíciles en general se ha confiado a la SVS, que es menos propenso a los artefactos. Estudios recientes [19,20] que utilizan ERM 2D-CSI, han demostrado que es posible superar este problema mediante el uso de cortes de supresión de volumen externo y bandas de saturación del campo de visión para la supresión de estructuras óseas, la grasa del cuero cabelludo y el aire adyacente a la lesión de interés.

La amplitud de las resonancias (picos) de metabolitos, difiere dependiendo del TE, TR, y la secuencia de localización. La SVS genera automáticamente valores de intensidad de señal para algunas de las resonancias de metabolitos. Por el contrario, cuando se utiliza ERM 2D-CSI, se necesita un procesamiento posterior mayor para obtener los valores de intensidad de señal, cuantificar las concentraciones de metabolitos, calcular las tasas de los diferentes metabolitos. Estos cálculos se pueden realizar de forma manual o utilizando programas automáticos de cálculo, tales como el método de combinación de modelos lineales (modelo LC) [21]o la interfaz de usuario de Resonancia Magnética (MRUI)[22].

Los resultados de la ERM se muestran como un espectro de las resonancias (picos) distribuidos a lo largo del eje X, etiquetado en partes por millón (ppm). La amplitud de las resonancias se mide en el eje Y utilizando una escala arbitraria. En ERM cerebral, las resonancias de interés son NAA, Col, Cr, mio-inositol (mI), Lac, lípidos (LIP), glutamina y glutamato (Glx) y aminoácidos [6-9,11,14,17]

N-acetil aspartato**:** NAA es la resonancia (pico) más prominente con su resonancia mayor en 2,02 ppm. El NAA se considera un marcador de integridad neuronal y axonal, aunque su función fisiológica exacta no está clara. Una disminución en los niveles de NAA es una señal de pérdida o daño neuronal y ocurre con muchos tipos de lesiones cerebrales[6,11,12,16,17]. Se observa un aumento fisiológico gradual y progresivo del NAA durante el desarrollo y maduración cerebral en la infancia[6].

Colina: La Col se ve como un pico a 3,2 ppm y representa la suma de colina que contienen compuestos tales como glicerofosfocolina, fosfatidilcolina, y fosfocolina [7,11]. Col representa, pues, los componentes de la membrana celular y es un indicador de recambio de la membrana celular[6-7,9,11,13,17]. El aumento de Col se ve en condiciones con aumento del número de células, aumento de la síntesis o la descomposición de membrana[6,11,13,17], como en la desmielinización y en los tumores malignos.

Creatina: La Cr, incluida la fosfocreatina (PCr), se muestra en 3,0 ppm y es un marcador del metabolismo energético cerebral[6,7,9,11,13]. Es bastante estable y se utiliza comúnmente como un patrón de referencia interno[6,7,11,13]. Sin embargo, existen variaciones en los niveles de Cr, como en la pérdida gradual de Cr junto con otros metabolitos importantes en la muerte tisular o necrosis. La Cr puede aumentar como respuesta hiperosmolar a un trauma craneoencefálico, o estar ausente como en el caso de deficiencia de creatina, la cual es una enfermedad congénita rara[6,17].

Lactato: El Lac es visto como un doblete (dos picos) en 1,33 ppm. En el cerebro humano normal, el lactato se encuentra en o por debajo del nivel de detección en la mayoría de los estudios de ERM, excepto tal vez en el LCR de sujetos normales con ventriculomegalia[12]. La presencia de lactato por lo general significa la interrupción de la fosforilación oxidativa, y el inicio de la glucólisis anaeróbica[6,7,9,11,13]. El aumento de lactato se ve en la isquemia, hipoxia, trastornos mitocondriales y algunos tumores[6,7,11,13,16,17]. El pico de lactato está en posición vertical (por encima de la línea de base), cuando el TE es bajo (20 a 35 ms) o alto (270 a 288 ms). En un TE intermedio (135 a 144 ms), el pico de lactato se invierte y se proyecta por debajo de la línea de base, una característica que permite su distinción de los lípidos y algunas macromoléculas que se encuentran cerca en el espectro. Este fenómeno de resonancia invertida en TE intermedio también se observa con el aminoácido alanina[11].

Lípidos: Los Lip se observan en el rango entre 0,9 y 1,5 ppm[6,16]. Un incremento en los lípidos se ve en las zonas necróticas de tumores[11,12]. La región de interés necesita ser cuidadosamente ubicada a fin de evitar la contaminación con la grasa subcutánea del cuero cabelludo o de la base del cráneo [7,11,16,23]

Mio-inositol: El mI es un osmolito y marcador astrocitario. Su resonancia en 3,56 ppm se visualiza cuando se realiza ERM con un TE corto[6,7]. Un aumento en el mI se ha visto, junto con otros hallazgos, en la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y la infección por el VIH[9].

Glutamina y Glutamato: Glx se ven como resonancias múltiples entre 2,2 y 2,4 ppm cuando se utiliza un corto TE. Los niveles elevados de glutamina y glutamato han sido reportados en la hiperamonemia secundaria a encefalopatía hepática y en otros trastornos metabólicos que resultan en hiperamonemia[8,16,24].

Hay variaciones regionales y relacionadas con la edad en las concentraciones de los distintos metabolitos dentro del cerebro. Las variaciones relacionadas con la edad son más evidentes en los primeros años de vida y reflejan principalmente la mielinización[6,9,11,13,25]. El cambio más llamativo es un aumento en la proporción NAA / Cr que alcanza su máximo a los 10-14 años, siendo mayor en niños que en adultos normales y luego se reduce en los ancianos[6]. Las variaciones regionales de las concentraciones de metabolitos en el cerebro se ven entre la sustancia gris y blanca (el NAA es mayor en la sustancia blanca y la Cr y la Col son más altos en la sustancia gris)[6,26] y entre las diferentes partes del encéfalo (cerebro y cerebelo, los lóbulos frontal y occipital)[27].

Aplicaciones clínicas de la ERM

A pesar de que los espectros de RM se pueden leer visualmente, los datos cuantitativos y las relaciones entre los metabolitos son necesarios para una interpretación precisa[28-31]. Los espectros siempre deben leerse en conjunto con la información morfológica derivada de los estudios de imagen, debido a que muchas

entidades patológicas que pueden diagnosticarse fácilmente con estudios de resonancia magnética o tomografía computarizada, pueden ser imposibles de diferenciar solo por ERM[7]. Por otra parte, se debe tener en cuenta la edad y las diferentes concentraciones de metabolitos observados en el cerebro[16,17,28].

Neoplasias: Los tumores cerebrales pueden ser evaluados adecuadamente mediante la técnica de MRSI. La MRSI permite la inclusión de la periferia cerebral normal, lo cual puede proporcionar información relacionada con la extensión de la lesión y la infiltración del parénquima circundante que parece normal en la RM[12,14,32].

En los astrocitomas, la ERM demuestra un aumento de Col, lo que refleja una alta celularidad y/o renovación celular[7,14,33]. El NAA se reduce puesto que las neuronas normales son sustituidas o destruidas por el tumor[7,13]. El lactato puede estar presente debido a las altas tasas glicolíticas y también lípidos debido a la descomposición y necrosis celular[11,34]. Algunos autores han sugerido que en los astrocitomas, la disminución de NAA y el aumento de Col y de las relaciones Col / Cr, se correlacionan con un tumor de alto grado según la OMS[35,36], pero esto no se ha reportado de forma consistente.

La MRSI permite la evaluación de las lesiones heterogéneas con áreas de proliferación y necrosis tumoral, quistes, hemorragia o edema, y tejido cerebral adyacente de apariencia normal[14]. La ERM de protones no puede reemplazar a la biopsia cerebral, pero puede ser de gran ayuda para guiar dicha biopsia[32,37].

Estudios anteriores con MRSI han sugerido que es posible separar los tumores infiltrantes de lesiones circunscritas como las metástasis. Procesos infiltrativos tales como los astrocitomas de alto grado, demuestran relaciones anormales NAA/Col no sólo en las porciones del tumor que captan contraste, sino también en el tejido cerebral circundante, lo cual puede constituir un signo de infiltración tumoral[14]. Por el contrario, las metástasis y otras lesiones circunscritas tales como abscesos [38] o meningiomas [39] no muestran relaciones NAA / Col anormales por fuera de la lesión. El área de

edema vasogénico que rodea las lesiones focales pueden producir una disminución de NAA / Col relación *pero sin un aumento significativo de Col / Cr.* El área adyacente a un absceso encapsulado puede mostrar aumento de lactato y disminución de NAA.

Tumores extra-axiales, como los meningiomas y las metástasis, generalmente desplazan el tejido neuronal y por lo tanto muestran niveles muy bajos o ausencia de NAA[7,11,14,35]. Puede observarse algo de NAA en los espectros debido a la inclusión de tejido cerebral normal adyacente dentro del volumen de interés que se muestrea, lo cual representa un efecto de volumen parcial. Este fenómeno es común cuando se usa la SVS en lesiones pequeñas o cerca de los márgenes de una lesión en MRSI. Al igual que otros tumores, los meningiomas y las metástasis muestran mayores niveles de Col[35]. Los meningiomas pueden mostrar la presencia de la alanina[40-42]. Existe un caso reportado [43] que mostró una resonancia elevada a 2,05 ppm de un compuesto no identificado, que no es NAA, en una metástasis de adenocarcinoma quístico mucinoso.

Las lesiones nuevas que captan contraste que aparecen en el sitio de un neoplasma intracraneal primario previamente identificados y tratados, representan un dilema diagnóstico significativo. La ERM puede ser útil en la diferenciación entre recidiva tumoral y necrosis por radiación[36,44]. Los cambios por radiación incluyen disminución de las resonancias de NAA, Col y Cr, en comparación con el tejido cerebral normal. La radionecrosis también puede mostrar una amplia resonancia entre 0 a 2 ppm, lo que refleja desechos celulares que contienen lípidos, lactato y aminoácidos[11]. Sin embargo, la coexistencia de un tumor viable y necrosis por radiación puede ser difícil de diferenciar. La espectroscopia 2D-CSI ha demostrado ser capaz de diferenciar tumores recurrentes de lesión por radiación, mediante relaciones de *Col/NAA y Col/Cr significativamente más altos en la recidiva tumoral en comparación con la lesión por radiación y en la sustancia blanca de apariencia normal*[44]. Un estudio reciente utilizando ERM en tumores de fosa posterior demostró relaciones Col/Cr y Col/NAA significativamente elevadas en tumores recurrentes después de quimioterapia o radioterapia[20].

En un estudio de evaluación de pacientes con cáncer pulmonar que habían recibido radioterapia cerebral, la ERM detectó un descenso del NAA en todo el cerebro, incluso cuando puntuaciones en el MMSE no se modificaron, lo que sugiere que la ERM puede ser una medida más sensible de lesión por radiación[45].

Esclerosis Múltiple

Las lesiones agudas por Esclerosis Múltiple (EM) muestran una reducción inicial de la NAA, que se ha demostrado que se recupera parcialmente con el tiempo. Las lesiones que captan contraste también son propensas a mostrar aumento de Col y lípidos, ya que son productos de la degradación de la mielina[7,46]. Las lesiones crónicas de la EM muestran reducción de NAA, en particular en lesiones hipointensas en T1[47], que también pueden mostrar aumento del mio-inositol, lo que posiblemente indica gliosis[46].

Los estudios de ERM han revelado cambios espectrales en la materia gris, a pesar que rara vez se observan lesiones corticales en la RM[46]. Más importante aún, estudios recientes de ERM indican que la sustancia blanca de apariencia normal en la resonancia magnética pueden mostrar aumentos regionales en la colina y los lípidos[46,48]. La reducción del NAA en la materia blanca de apariencia normal puede proporcionar una mejor correlación con el deterioro funcional que el número de lesiones hiperintensas en T2[49]. Por lo tanto, la ERM puede utilizarse para la detección de daño axonal y desmielinización en la EM, y junto con la RM y las imágenes de tensión de difusión (DTI)[50], puede proporcionar una medida de gran alcance para supervisar la evolución de la EM[51].

Lupus Eritematoso Sistémico

El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LES-NP) se produce en el 25-70% de los pacientes con lupus y se asocia con mayor morbilidad y mortalidad[52]. Las manifestaciones clínicas del LES-NP incluyen psicosis, ECV y epilepsia, además de síntomas más sutiles, tales como dolor de cabeza y disfunción neurocognitiva[53]. El

LES-NP puede presentar convulsiones, trastornos del movimiento, alteración de la conciencia, ECV y coma[54]. Algunos estudios anteriores, principalmente utilizando espectroscopia de vóxel único (SVS), han demostrado una disminución de NAA / Cr y un aumento de Col / Cr en la sustancia blanca y ganglios basales de los pacientes con LES-NP, en comparación con los de voluntarios sanos normales[55-58].

En un estudio de pacientes con LES-NP aguda[59], la ERM 2D-CSI demostró una disminución significativa de NAA / Col, y aumento significativo de la relación Col / Cr y LL / Cr, en comparación con voluntarios sanos. Mayor reducción de las relaciones NAA / Col y NAA / Cr en seguimientos a los tres meses, apoyaba la hipótesis de daño neuronal, observada como una disminución de NAA, la cual podría ser irreversible incluso si el paciente recibe el tratamiento adecuado para LES[59].

Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)

En un reporte de un caso se detectó aumento del lactato en lesiones por encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)[60]. Se reportaron bajos niveles de NAA en una ERM temprana en un caso de ADEM con múltiples lesiones cerebrales transitorias en RM[61]. Al final del seguimiento, la evaluación neurológica, los hallazgos de la IRM cerebral y los niveles de NAA habían vuelto a la normalidad. A diferencia de otras enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple o la leucodistrofia, los niveles de colina fueron normales.

VIH / SIDA

Se han observado alteraciones espectroscópicas en pacientes con VIH neurológicamente normales o en aquellos con resultados normales en la RM[62-64]. Se ve aumento de la colina y el mio-inositol en casi todos los casos de infección por VIH[64,65], incluso en los casos asintomáticos precoces[66]. Los pacientes con VIH neurológicamente asintomáticos tienen poca o ninguna variación en el NAA o NAA / Cr[63,66], pero la demencia por VIH se asocia con una disminución de NAA y NAA Cr /, especialmente en aquellos con demencia severa[66]. El NAA puede ser utilizado como

una medida no invasiva de la pérdida de neuronas en pacientes con la enfermedad del VIH[67].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Puede verse aumento de Col / Cr y mI / Cr, y reducción de NAA / Cr en la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)[6]. Esto, sin embargo, es un hallazgo inespecífico, al igual que los patrones de relaciones metabólicas anormales que pueden verse en otras enfermedades.

Toxoplasmosis vs linfoma primario del SNC

Una resonancia de lípidos / lactato y la ausencia de otros metabolitos se ve en la toxoplasmosis. Un incremento de lípidos y lactato similar al observado en la toxoplasmosis también puede ser visto en porciones necróticas de linfoma y otros tumores, pero los tumores sólidos en el linfoma muestran aumento de los niveles de Col[6,65,68]. Sin embargo, hay una superposición entre los patrones espectrales de la toxoplasmosis y el linfoma primario del SNC[65,69].

Abscesos Cerebrales

Otro uso de la ERM de protones está en la diferenciación no invasiva de abscesos cerebrales de otras lesiones quísticas tales como tumores necróticos. La ERM puede mostrar una ausencia de metabolitos normales en la porción central quística de un absceso no tratado, con resonancias correspondientes a acetato (1,9 ppm), lactato (1,3 ppm), piruvato y succinato (2,4 ppm) (productos finales del metabolismo microbiano), aminoácidos tales como valina, leucina e isoleucina (0,9 ppm) (productos finales de la acción de enzimas proteolíticas), alanina (1,5 ppm), y lípidos (0.9-1.3 ppm) [12,38].

Trastornos metabólicos

El uso de ERM de protones en la evaluación de enfermedades metabólicas en los niños está ampliamente documentado[16,17,70-83]. Aunque la 2D CSI puede ser utilizada en muchas condiciones patológicas, tradicionalmente la SVS ha sido la

técnica más comúnmente utilizada en la evaluación de trastornos metabólicos. Una descripción completa de todas las entidades está fuera del alcance de esta revisión y sólo las enfermedades más comunes se discuten aquí.

*Los trastornos mitocondriales,* incluyendo la enfermedad de Leigh, el síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus (MELAS), y la epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas (MERRF) [16,17] comparten la consecuencia metabólica de una interrupción en la fosforilación oxidativa (respiración celular). Esto resulta en la glicólisis anaerobia y la acumulación de lactato en el cerebro. La ERM puede demostrar la presencia de lactato [70,71] en tejido cerebral de aspecto normal[72].

*Las enfermedades peroxisomales* incluyen las diversas formas de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD), ALD neonatal y el síndrome de Zellweger. En la ALD ligada al cromosoma X, los hallazgos por ERM de reducción de las concentraciones de NAA y Glx son consistentes con daño o pérdida neuronal, y el aumento de los niveles de Col indican desmielinización activa[73]. La ERM tiene un papel especial en el manejo de los pacientes con ALD infantil. El trasplante de médula ósea (TMO) se realiza sólo en los niños con afectación temprana del SNC, ya que los pacientes con enfermedad avanzada no se benefician con este procedimiento[17,74]. Por lo tanto, la detección de anomalías en la ERM antes de la aparición de síntomas neurológicos, puede ayudar en la selección de los pacientes[73]. Se ha propuesto la realización de ERM seriadas a la población en situación de riesgo para la detección de los primeros signos de desmielinización.

*Los trastornos lisosomales* incluyen condiciones tales como la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe, la enfermedad de Niemann-Pick y la mucopolisacaridosis. En la enfermedad de Krabbe, una marcada reducción de NAA y una relación de Col / NAA anormalmente alta se ha descrito en un reporte de un caso[75]. La leucodistrofia metacromática se caracteriza por un incremento en el mI y el lactato y una disminución de NAA[76].

*Trastornos de aminoácidos.* Se han reportado cambios en la ERM en muchos de estos trastornos como informes de casos[77-80].

En la *fenilcetonuria,* hay aumento de los niveles de fenilalanina se observan en la sangre con niveles crecientes de fenilpiruvato en la orina. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen retraso mental, paraplejía espástica, coreoatetosis y convulsiones. Se ha demostrado que los cambios hiperintensos en la sustancia blanca observados en T2 pueden desparecer con la terapia nutricional[77]. Se han demostrado resonancias correspondientes a fenilalanina utilizando TE corto [78] a 7,37 ppm en la gama espectral, mucho más a la izquierda que los otros metabolitos comúnmente evaluados. Los otros metabolitos suelen ser normales[16,17].

En la e*nfermedad de orina de jarabe de arce,* los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, isoleucina y valina se encuentran elevados, y se observa una resonancia correspondiente a 0,9 ppm[13,16-17,78]. La ERM ha demostrado ser positiva, incluso cuando la RM es negativa, y el pico de resonancia disminuye con el éxito del tratamiento[17].

*La enfermedad de Canavan* es un trastorno con un defecto congénito en el metabolismo de la NAA que implica la enzima aspartoacilasa. Esto da como resultado un aumento en los niveles de NAA en el cerebro[81,82]. También se han reportado niveles bajos de Col[81]. La ERM puede ser de diagnóstica en niños que presentan macrocefalia. La *enfermedad* de *Alexander* muestra NAA reducido y Lac aumentado[83].

Isquemia

La RM con ponderación de difusión es la técnica de elección en la evaluación de accidente cerebrovascular isquémico agudo[13]. Los cambios en la ERM incluyen una disminución de NAA que se produce durante varios días después del accidente cerebrovascular. NAA puede pseudonormalizarse varias semanas después del evento

debido a la atrofia cerebral. El Lac aumenta tempranamente después de la lesión en la fase aguda (menos de 24 horas) y puede permanecer alto durante un largo período hasta la fase crónica (> 7 días)[7,11,12].

En los casos de lesiones globales hipóxico-isquémicas, los niveles de NAA y lactato en la materia gris pueden tener un significado pronóstico[12]. En dos estudios[84,85], se encontraron Lac y Lip altos y NAA bajo en los recién nacidos con las peores secuelas.

Epilepsia

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se evalúa normalmente con estudios de resonancia magnética de alta resolución, que a menudo muestran esclerosis temporal mesial o del hipocampo. Sin embargo en muchos casos, los hallazgos de resonancia magnética pueden ser sutiles o no concluyentes[11,13]. La ELT también puede ser estudiada por ERM[8,86,87], la cual ha demostrado NAA reducido que representa la pérdida o disfunción neuronal[7]. El Lac puede aumentar en un foco de ataque, persistir durante varias horas y ser utilizado como un marcador de actividad convulsiva[7,13,16]. En el período post-ictal, la presencia de Lac es útil en la identificación del lado de la actividad comicial[88].

Trastornos neurodegenerativos

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto diverso de condiciones con etiologías diversas. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran niveles reducidos de NAA, junto con un aumento significativo de mI[7,9,11,13]. Cambios similares pueden verse en la demencia frontotemporal pero con una distribución diferente[9,13]. Los hallazgos en demencia por infartos múltiples no son específicos con bajos niveles de NAA; en casos graves pueden estar presentes Lac o mI aumentado indicando gliosis[9].

Lesión Cerebral Traumática

La ERM ha demostrado una reducción del NAA, un reflejo de lesión axonal difusa o depresión metabólica. Las concentraciones de NAA predicen el resultado cognitivo[89]. Se ha señalado una caída inicial y la posterior recuperación del NAA en la sustancia blanca, lo que sugiere una alteración metabólica reversible. Por el contrario, se ha observado una disminución continua de la concentración de NAA en la sustancia gris después del trauma[90]. La elevación de la Col también se observa poco después de la lesión, lo que sugiere una respuesta inflamatoria. La elevación de Col en la sustancia gris se observó de manera persistente, posiblemente debido a una inflamación continua[90].

En adultos los estudios de ERM han demostrado cambios metabólicos en sustancia blanca normal y una correlación entre la relación NAA / Cr y la gravedad del trauma craneal[91,92]. Hallazgos similares se han observado en los recién nacidos y niños con relaciones de NAA / Cr significativamente más bajas en aquellos con peor pronóstico[93]. Las concentraciones de NAA, evidentemente, pueden predecir la evolución neurológica a largo plazo[93]. Sin embargo, un reporte reciente de un caso encontró una recuperación casi completa en la NAA en un paciente con lesión axonal difusa[94].

**Objetivo general**

Relacionar el diagnóstico presuntivo por espectroscopia de $H^+$ por resonancia magnética y el diagnóstico histopatológico por biopsia estereotáxica o resección quirúrgica en tumores cerebrales.

**Objetivos específicos**

Caracterizar los diferentes diagnósticos espectroscópicos de los tumores cerebrales estudiados.

Identificar los diferentes diagnósticos histopatológicos de los tumores cerebrales estudiados.

Relacionar el diagnóstico espectroscópico y el diagnóstico histopatológico de los tumores cerebrales estudiados.

**Aspectos éticos**

Todos los pacientes serán informados del protocolo de estudio y a cada uno les será entregado un formato de consentimiento informado (Anexo 1), el cual deberá ser llenado y firmado de manera consciente y voluntaria, por los pacientes que accedan a ser incorporados a la investigación o por su representante legal.

La realización de este estudio no supone riesgos adicionales para los pacientes, ya que la indicación tanto de la espectroscopia, como de la biopsia o resección quirúrgica, estará determinada por el criterio de manejo clínico propio de la patología del paciente. La investigación sólo utilizará los datos derivados de tales procedimientos para su descripción y análisis y no supone modificaciones en el abordaje terapéutico pre-establecido.

## METODOS

### Tipo de estudio

El tipo de estudio planteado fue descriptivo, de corte transversal y correlacional.

### Población y muestra

La población estuvo representada por los pacientes con diagnóstico de tumores cerebrales que fueron atendidos por la emergencia, consulta y hospitalización del Servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

La muestra estuvo constituida por 9 pacientes con diagnóstico de tumores cerebrales en quienes estuvo indicada la realización de espectroscopia cerebral por Resonancia Magnética, así como cirugía para biopsia estereotáxica o resección tumoral, y que fueron atendidos en el Servicio durante el período de Septiembre 2011 a Septiembre 2013. Para la selección de la muestra se aplicó el método de muestreo no probabilístico e intencional.

#### Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 15 años de edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico clínico e imagenológico de tumor del SNC supratentorial.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con contraindicaciones quirúrgicas por enfermedad sistémica grave o edad avanzada o para la realización de estudios de resonancia magnética.

### Variables

#### Variable independiente

Diagnóstico de tumor cerebral

### Variables dependientes

Diagnóstico por espectroscopia por resonancia magnética

Diagnóstico histopatológico

**Procedimientos**

**Selección de pacientes**: se revisaron las historias y se incorporaron al estudio 9 pacientes que acudieron al servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas, entre septiembre 2011 y septiembre 2013, con diagnóstico de tumor cerebral e indicación de realización de biopsia estereotáxica y/o resección quirúrgica.

**Realización de espectroscopia**: previa explicación y firma voluntaria del consentimiento informado (Anexo 1), se solicitó la realización (cuando no había sido hecha previamente) de una espectroscopia cerebral de $H^+$ por Resonancia Magnética multivóxel, las cuales se llevaron a cabo en el centro de imágenes CAREMA (equipo marca Philips de 1,5T), con la correspondiente interpretación de los resultados de los picos de resonancia obtenidos para cada metabolito de interés, así como las relaciones entre los mismos. Se evaluaron y registraron los resultados.

**Realización de cirugía o biopsia guiada por estereotaxia**: de acuerdo al protocolo de manejo clínico de cada paciente, se realizó el procedimiento quirúrgico indicado con toma de muestra del tejido para su estudio histopatológico.

**Estudio histopatológico**: el material obtenido en la cirugía se envió a la sección de Neuropatología del Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela (centro de referencia nacional), para su evaluación. Los informes de los resultados fueron enviados de vuelta al Hospital Vargas de Caracas, donde se registraron.

**Recursos humanos**:

- Equipo de Radiología:
    - 1 técnico radiólogo
    - 1 médico radiólogo
    - 1 Biólogo especialista en espectroscopia

- Equipo de Neurocirugía:
    - 3 médicos residentes de Neurocirugía
    - 1 especialista en Neurocirugía
    - 1 enfermera instrumentista
    - 1 médico anestesiólogo
- Equipo de Neuropatología:
    - 1 citotecnólogo
    - 1 médico residente de Anatomía Patológica
    - 1 especialista en Neuropatología

**Recursos materiales**:

- Resonador magnético marca Philips de 1,5T (propiedad del centro CAREMA)
- Instrumental neuroquirúrgico incluyendo sistema de estereotaxia marca Micromar propiedad del Servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas
- Microscopios y reactivos de la sección de Neuropatología del Instituto de Anatomía Patológica "Dr. José O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela.

**Tratamiento estadístico adecuado**

El análisis fue de tipo cuali-cuantitativo para la descripción de los resultados espectroscópicos, histopatológicos, así como la correspondencia entre ambos, en cada paciente y en el grupo de la muestra.

El procesamiento de datos se llevó a cabo con el programa Microsoft Office Excel 2010® y se aplicó la prueba del coeficiente kappa de Cohen, para la determinación de la coincidencia entre los diagnósticos por espectroscopia e histopatológicos.

## RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 9 pacientes, con edades comprendidas entre los 17 y 58 años. La media fue de 36 años con una desviación estándar de ± 12.

Se observó una predominancia del sexo masculino, el cual representó el 67 % de los pacientes, ya que sólo hubo 3 mujeres. (Gráfico 1)

Al agrupar los diagnósticos obtenidos según la clasificación de tumores cerebrales de la OMS, podemos ver que el diagnóstico presuntivo más frecuentemente obtenido a través de la espectroscopia de $H^+$ por Resonancia Magnética fue el de glioma de bajo grado (Tabla 1).

Los diagnósticos histopatológicos más observados fueron el glioma de alto y bajo grado, seguido por lesiones extra-axiales no gliales, tal como se puede apreciar en la Tabla 2.

En el Anexo 3 se muestra una curva espectroscópica normal, comparada con una típica de un tumor glial de alto grado, correspondiente a uno de los pacientes de la investigación. Se observa la presencia del pico de Lac y Lip compatibles con necrosis del tejido; así como el aumento de la Col y disminución del NAA, propias de las lesiones con alta tasa de recambio de la membrana celular.

Así mismo, en la Tabla 3 se muestran los cocientes de los principales metabolitos obtenidos en las lesiones, los cuales reportaron grandes diferencias respecto a los valores de referencia.

El anexo 4 ejemplifica con fotografías microscópicas el procesamiento anatomopatológico de uno de los pacientes del estudio mediante tinciones de hematoxilina y eosina. Allí se aprecian elementos tales como la alta celularidad, presencia de células gigantes multinucleadas (más de 20 núcleos) con abundante

citoplasma eosinofílico y estroma rico en reticulina. Estas características permiten llegar al diagnóstico de Glioblastoma de células gigantes, correspondiente al grado IV según la clasificación de tumores cerebrales de la OMS del año 2007[98].

La concordancia entre las conclusiones de la ERM y la biopsia puede evidenciarse en la Tabla 4, obteniendo un coeficiente kappa de Cohen de 0,743. De acuerdo a la interpretación de este valor según Altman[99], tenemos que se trata de una buena concordancia que además resultó ser estadísticamente significativa ($p<0,005$).

La proporción de estas concordancias está representada en forma de porcentajes en el Gráfico 2. Existen 2 casos donde la coincidencia fue parcial porque, a pesar de que la espectroscopia identificó adecuadamente la naturaleza glial de la lesión, no logró clasificarla adecuadamente según el grado de malignidad.

## DISCUSIÓN

La espectroscopia por resonancia magnética es un método no invasivo que permite evaluar diferentes metabolitos presentes en el tejido cerebral y que complementa las alteraciones anatómicas que pueden evidenciarse en los estudios radiológicos, siendo llamada por algunos “la biopsia virtual” [5].

De acuerdo a algunos autores, demuestra ser una técnica confiable cuando se utilizan las relaciones NAA/Col, Col/Cr y la presencia de lípidos para la clasificación de gliomas [5,41].

Shimizu et al [100] establecieron relaciones entre valores de referencia y Col, así como NAA, que permiten predecir el grado de malignidad de gliomas y meningiomas.

Igualmente, Sahin et al [101] concluyen en su estudio que las relaciones Col/Cr son útiles para distinguir entre los gliomas de alto y bajo grado, así como para guiar la toma de biopsias.

Más recientemente se ha investigado sobre el uso de la ERM en combinación con otras técnicas tales como flujo y volumen sanguíneo cerebral (CBF, CBV), susceptibilidad dinámica al contraste (DSC) e imágenes de difusión/perfusión, para la mejor caracterización de las lesiones cerebrales, considerándolas técnicas avanzadas de resonancia magnética [102,103].

También es importante mencionar que autores como Jaskólski et al [104] han publicado trabajos en los cuales se destaca la incapacidad de la ERM para clasificar gliomas o meningiomas, aun cuando puede ser útil para discriminar astrocitomas grado I y grado II, diferenciar oligodendrogliomas de otros gliomas y lesiones extra-axiales como linfomas, schwannomas y hemangiopericitomas.

Siguiendo las investigaciones anteriormente señaladas, la alta concordancia de los resultados obtenidos en el presente trabajo entre los diagnósticos por espectroscopia e histopatológicos, refuerza la utilidad de la ERM como método complementario para el diagnóstico de lesiones tumorales cerebrales en el medio clínico.

No obstante, entre las limitaciones encontradas en este estudio se encuentra la baja cantidad de casos incluidos. El motivo más influyente para esta limitación, fue la carencia de espectroscopistas y equipos de resonancia magnética en el medio público hospitalario, así como el alto costo de la ERM en el sector privado. Dicho gasto debió ser sufragado por los pacientes y sus grupos familiares, en ausencia de subvenciones o patrocinios, los cuales fueron solicitados a diversas instituciones sin obtener respuesta favorable.

Debido al poco conocimiento que se tiene sobre la ERM entre los neurocirujanos de nuestro medio, se recomienda su inclusión en los programas de formación de nuevos especialistas, como forma de dar a conocer esta herramienta que puede jugar un papel importante en el protocolo de diagnóstico y seguimiento de diferentes patologías cerebrales.

**AGRADECIMIENTO**

Mi sincera gratitud a las Dras. Naila Osio, Ghislaine Céspedes y Carmen Lara, del Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José O’Daly” de la UCV, por su asistencia y asesoría en la obtención de las fotografías microscópicas de las biopsias de los pacientes del estudio, a pesar de las limitaciones técnicas.

## REFERENCIAS


1. Alesch F, Pappaterra J, Tratting S, Koos W. The role of stereotactic biopsy in radiosurgery. Acta Neurochirur Suppl (Wien). 1995; 63: p. 20-24.
2. Molina F, Pruja E, Vera R, Marcos R, Tejedor M, Albistur J. Factores pronósticos en los tumores cerebrales. Anales Sis San Navarra. 2001; 24(Suppl. 1): p. 63-72.
3. Dowling C, Bollen A, Noworolski S, McDermott M, Barbaro N, Day M, et al. Preoperative Proton MR Spectroscopic Imaging of Brain Tumors: Correlation with Histopathologic Analysis of Resection Specimens. Am J Neuroradiol. 2001 Abril; 22: p. 604–612.
4. Ogresta F, San Román J, Pietrani M, Elías D. Espectroscopia por resonancia magnética. Su valor diagnóstico en lesiones cerebrales tumorales y pseudotumorales. Rev Argent Radiol. 2004; 68(9).
5. Alvarado A. La Espectroscopia de Hidrógeno por Resonancia Magnética: Exploración virtual no invasiva para la caracterización bioquímica de tumores cerebrales. [Online].; 2011 [cited 2012 02 26. Available from: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=4346&rv=99.
6. Rubaek DE, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1999.
7. Burtscher I, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. J Magn Reson Imaging. 2001; 13: p. 560-7.
8. Novotny EJ, Fulbright R, Pearl P, Gibson KM, Rothman DL. Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain. Ann Neurol. 2003; 54: p. S25-31.
9. Valk J, Barkhof F, Scheltens P. Magnetic resonance in dementia. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
10. Lenkinski R, Schnall M. MR Spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. In Atlas S, editor. Magnetic Resonance Imaging of the Head and Spine. New York: Raven; 1991. p. 1099-1121.

11. Castillo M, Kwock L, Mukherji S. Clinical applications of proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1996; 17: p. 1-15.
12. Barker P. Fundamentals of MR spectroscopy. In Gillard JH WABP. Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion and Spectroscopy. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
13. Maheshwari S, Fatterpekar G, Castillo M, Mukherji S. Proton MR spectroscopy of the brain. Semin Ultrasound CT MR. 2000; 21: p. 434-51.
14. Burtscher I, Holtas S. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumors: clinical applications. Neuroradiology. 2001; 43: p. 345-52.
15. Vigneron D, Barkovich A, Noworolski S, von dem Bussche M, Henry RG, Lu Y, et al. Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of premature and term neonates. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22: p. 1424-33.
16. Wang Z, Zimmerman R. Proton MR spectroscopy of pediatric metabolic disorders. NeuroImag Clin N Am. 1998; 8: p. 781-807.
17. Zimmerman R, Wang Z. The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disorders. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18: p. 1872-9.
18. Frahm J, Bruhn H, Gyngel lM, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R. Localized Proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo: relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. Magn Reson Med. 1989; 11: p. 47-63.
19. Galanaud D, Le Fur Y, Nicoli F, Denis B, Confort-Gouny S, Ranjeva JP, et al. Regional metabolite levels of the normal posterior fossa studied by proton chemical shift imaging. MAGMA. 2001; 17: p. 127-33.
20. Weybright P, Maly P, Gomez-Hassan D, Blaesing C, Sundgren P. MR spectroscopy in the evaluation of recurrent contrast enhancing lesions in the posterior fossa after tumor treatment. Neuroradiol. 2004; 46: p. 541-9.
21. Provencher S. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. Mag Reson Med. 1993; 30: p. 672-9.

22. Naressi A, Couturier C, Devos J, Janssen M, Mangeat C, de Beer R, et al. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. MAGMA. 2001; 12: p. 141-52.
23. Smith J, Londono A, Castillo M, Kwock L. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain-stem lesions. Neuroradiology. 2002; 44: p. 825-9.
24. Kojic J, Robertson P, Quint D, Martin D, Pang Y, Sundgren P. Brain glutamine by MRS in a patient with urea cycle disorder and coma. Pediatr Neurol. 2005; 32: p. 143-6.
25. van der Knaap M, van der Grond J, van Rijen P, Faber JA, Valk J, Willemse K. Age dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. Radiology. 1990; 176: p. 509-15.
26. Hetherington H, Mason G, Pan J, Ponder SL, Vaughan JT, Twieg DB, et al. Evaluation of cerebral gray and white matter metabolite differences by spectroscopic imaging at 4.1T. Magn Reson Med. 1994; 32: p. 565-71.
27. Tedeschi G, Bertolino A, Righini A, Campbell G, Raman R, Duyn JH,, et al. Brain regional distribution pattern of metabolite signal intensities in young adults by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Neurology. 1995; 45: p. 1384-91.
28. Kreis R, Ernst T, Ross B. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content by proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med. 1993; 30: p. 424-37.
29. Ala-Korpela M, Usenius J, Keisala J, van den Boogaart A, Vainio P, Jokisaari J, et al. Quantification of metabolites from single voxel in vivo 1H NMR data of normal human brain by means of a time-domain data analysis. MAGMA. 1995; 3: p. 129-36.
30. Michaelis T, Merboldt K, Bruhn H, Hanicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized Proton MR spectra. 1993. ; 187: p. 219-27.

31. Barker P, Soher B, Blackband S, Chatham JC, Mathews VP, Bryan RN. Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference. NMR Biomed. 1993; 6: p. 89-94.
32. Nelson S, McKnight T, Henry R. Characterization of untreated gliomas by magnetic resonance spectroscopic imaging. NeuroImag Clin N Am. 2002; 12: p. 599-61.
33. Bruhn H, Frahm J, Gyngel lM, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R, et al. Noninvasive differentiation of tumors with the use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. Radiology. 1989; 172: p. 541-8.
34. Pomper M, Port J. New techniques in MR imaging of brain tumors. Magn Reson Imag Clin N Am. 2000; 8: p. 691-713.
35. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. Neuroradiology. 2002; 44: p. 371-81.
36. Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Wittsack J, Marquardt G, et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. J Neurosurg. 2001; 98: p. 74-81.
37. Dowling C, Bollen A, Noworolski S, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22: p. 604-12.
38. Burtscher I, Holtas S. In vivo proton MR spectroscopy of untreated and treated brain abscesses. AJNR Am J Neuroradiol. 1999; 20: p. 1049-53.
39. Burtscher I, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Ståhlberg F, Holtås S. Proton MR Spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21: p. 84-93.

40. Demaerel P. In vivo localized single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of intracranial tumors. Int J Neuroradiol. 1997; 3: p. 94-110.
41. Poptani H, Gupta R, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1995; 16: p. 1593-60.
42. Poptani H, Gupta R, Jain V, Roy R, Pandey R. Cystic intracranial mass lesions: possible role of in vivo MR spectroscopy in its differential diagnosis. Magn Reson Imaging. 1995; 13: p. 1019-29.
43. Björkman-Burtscher I, Englund E, Skagerberg G. Proton MRS resonance at 2.05 ppm in mucin producing adenocarcinoma metastases in the brain. In ISMRM; 2004. p. 394.
44. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation of tumor recurrence from treatment related changes using 2D-CSI MR Spectroscopy. 2005.
45. Movsas B, Li B, Babb J, Fowble BL, Nicolaou N, Gonen O. Quantifying radiation therapy-induced brain injury with whole brain proton MR spectroscopy: initial observations. Radiology. 2001; 221: p. 327-31.
46. Wolinsky J, Narayana P. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased brain. Curr Opin Neurol. 2002; 15: p. 247-51.
47. van Walderveen M, Barkhof F, Pouwels P, van Schijndel RA, Polman CH, Castelijns JA. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. Ann Neurol. 1999; 46: p. 79-87.
48. Rovaris M, Rocca M, Filippi M. Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. Br Med Bull. 2003; 65: p. 133-44.
49. Fu L, Matthews P, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal appearing white matter in multiple sclerosis. Brain. 1998; 121: p. 103-1.

50. Sundgren P, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. Neuroradiology. 2004; 46: p. 339-50.
51. Mainero C, De Stefano N, Iannucci G, Sormani MP, Guidi L, Federico A, et al. Correlates of MS disability assessed in vivo using aggregates of MR quantities. Neurology. 2001; 56: p. 1331-4.
52. Kovacs J, Urowitz M, Gladman D. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. Rheum Dis Clin N Am. 1993; 19: p. 795-814.
53. Denburg S, Behmann S, Carbotte R, Denburg J. Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematotus. Relationship of lymphocyte antibody specificities to clinical disease. Arthritis Rheum. 1994; 37: p. 369-75.
54. ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999; 42: p. 599-608.
55. Lim M, Suh C, Kim H, Cho YK, Choi SH, Kang JH, et al. Systemic lupus erythematosus: brain magnetic resonance imaging and single-voxel hydrogen1 MR spectroscopy. Radiology. 2000; 217: p. 43-9.
56. Axford J, Howe F, Heron C, Griffiths J. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2001; 60: p. 106-11.
57. Sibbitt WL Jr, Haseler LJ, Griffey RR, Friedman SD, Brooks WM. Neurometabolism of active neuropsychiatric lupus determined with proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18: p. 1271-7.
58. Brooks WM, Sabet A, Sibbitt WL Jr, Barker PB, van Zijl PC, Duyn JH, et al. Neurochemistry of brain lesions determined by spectroscopic imaging in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1997; 24: p. 2323-9.
59. Sundgren PC, Jennings J, Attwood JT, Nan B, Gebarski S, McCune WJ, et al. MRI and 2D-MR CSI spectroscopy of the brain in the evaluation of patients with

acute onset of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Neuroradiology. 2005 Aug; 8(47): p. 576-85.

60. Harada M, Hisaoka S, Mori K, Yoneda K, Noda S, Nishitani H. Differences in water diffusion and lactate production in two different types of postinfectious encephalopathy. J Magn Reson Imaging. 2000; 11: p. 559-63.
61. Bizzi A, Ulug A, Crawford T, Passe T, Bugiani M, Bryan RN, et al. Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22: p. 1125-30.
62. Möller HE, Vermathen P, Lentschig MG, Schuierer G, Schwarz S, Wiedermann D, et al. Metabolic characterization of AIDS dementia complex by spectroscopic imaging. J Magn Reson Imaging. 1999; 9: p. 10-8.
63. Menon D, Baudouin C, Tomlinson D, Hoyle C. Proton MR spectroscopy and imaging of the brain in AIDS: evidence of neuronal loss in regions that appear normal with imaging. J Comput Assist Tomogr. 1990; 14: p. 882-5.
64. Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S, Thielemann S, Schneider B, Mundinger A, et al. HIV-related metabolic abnormalities in the brain: depiction with proton MR spectroscopy with short echo times. Radiology. 1996; 199: p. 805-10.
65. Chang L, Ernst T. MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in focal brain lesions in AIDS. Neuroimaging Clin N Am. 1997; 7: p. 409-26.
66. Meyerhoff D, Bloomer C, Cardenas V, Norman D, Weiner MW, Fein G. Elevated subcortical choline metabolites cognitively and clinically asymptomatic patients in HIV+ patients. Neurology. 1999; 52: p. 995-1003.
67. McConnell J, Swindells S, Ong C, Gmeiner WH, Chu WK, Brown DK, et al. Prospective utility of cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in monitoring HIV infection and its associated neurological impairment. AIDS Res Hum Retroviruses. 1994; 10: p. 977-82.
68. Chang L, Cornford M, Chiang F, Ernst TM, Sun NC, Miller BL. Radiologic-pathologic correlation. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS. AJNR Am J Neuroradiol. 1995; 16: p. 1653-63.

69. Chinn R, Wilkinson I, Hall-Craggs M, Paley MN, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. Radiology. 1995; 197: p. 649-54.
70. Cross J, Gadian D, Connelly A, Leonard J. Proton magnetic resonance spectroscopy studies in lactic acidosis and mitochondrial disorders. J Inherit Metab Dis. 1993; 16: p. 800-11.
71. Barkovich A, Good W, Koch T, Berg B. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. 1993; 14: p. 1119-37.
72. Castillo M, Kwock L, Green C. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. AJNR Am J Neuroradiol. 1995; 16: p. 233-9.
73. Pouwels P, Kruse B, Korenke G, Mao X, Hanefeld FA, Frahm J. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of childhood adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics. 1998; 29: p. 254-64.
74. Kruse B, Barker PB, van Zijl PC, Duyn JH, Moonen CT, Moser HW. Multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in X-linked adrenoleukodystrophy. Ann Neurol. 1994; 36: p. 595-608.
75. Zarifi MK, Tzika AA, Astrakas LG, Poussaint TY, Anthony DC, Darras BT. Magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging findings in Krabbe's disease. J Child Neurol. 2001; 16: p. 522-6.
76. Kruse B, Hanefeld F, Christen HJ, Bruhn H, Michaelis T, Hänicke W, et al. Alterations of brain metabolites in metachromatic leukodystrophy as detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. J Neurol. 1993; 241: p. 68-74.
77. Battistini S, De Stefano N, Parlanti S, Federico A. Unexpected white matter changes in an early treated PKU case and improvement after dietary treatment. Funct Neurol. 1991; 6: p. 177-80.
78. Pietz J, Kreis R, Schmidt H, Meyding-Lamadé UK, Rupp A, Boesch C. Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR

spectroscopy of the brain in patients with early treatment. Radiology. 1996; 201: p. 413-20.

79. Felber S, Sperl W, Chemelli A, Murr C, Wendel U. Maple syrup urine disease: metabolic decompensation monitored by proton magnetic resonance imaging and spectroscopy. Ann Neurol. 1993; 33: p. 396-401.
80. Novotny EJ Jr, Avison MJ, Herschkowitz N, Petroff OA, Prichard JW, Seashore MR, et al. In vivo measurement of phenylalanine in human brain by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res. 1995; 37: p. 244-9.
81. Austin SJ, Connelly A, Gadian DG, Benton JS, Brett EM. Localized 1H NMR spectroscopy in Canavan's disease: a report of two cases. Magn Reson Med. 1991; 19: p. 439-45.
82. Marks HG, Caro PA, Wang ZY, Detre JA, Bogdan AR, Gusnard DA, et al. Use of computed tomography, magnetic resonance imaging, and localized 1H magnetic resonance spectroscopy in Canavan's disease: a case report. Ann Neurol. 1991; 30: p. 106-10.
83. Brockmann K, Dechent P, Meins M, Haupt M, Sperner J, Stephani U, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in infantile Alexander disease. J Neurol. 2003; 250: p. 300-6.
84. Cappellini M, Rapisardi G, Cioni M, Fonda C. Acute hypoxic encephalopathy in the full-term newborn: correlation between magnetic resonance spectroscopy and neurological evaluation at short and long term. Radiol Med. 2002; 104: p. 332-40.
85. Roelants-Van Rijn A, Van der Grond J, De Vries L, Groenendaal F. Value of (1)H-MRS using different echo times in neonates with cerebral hypoxia-ischemia. Pediatr Res. 2001; 49: p. 356-62.
86. Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. Neurology. 1994; 44: p. 1411-7.

87. Kawaguchi S, Kamada K, Itamoto K, Ohtuki H, Isonishi K, Nakayama N, et al. Proton MR spectroscopy in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. No To Shinkei. 1995; 47: p. 43-8.
88. Castillo M, Smith J, Kwock L. Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal lobe seizures. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22: p. 152-7.
89. Brooks W, Friedman S, Gasparovic C. Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil. 2001; 16: p. 149-64.
90. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Chiulli SJ, Sloan JH, Montoya BT, et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury. Neurology. 1999; 52: p. 1384-91.
91. Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, Styles P, Cadoux-Hudson TA. Evidence for cellular damage in normal-appearing white matter correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury. A magnetic resonance spectroscopy study. Brain. 2000; 123: p. 1403-9.
92. Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, Cadoux-Hudson TA, Rajagopalan B, Styles P. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. Brain. 2000; 23: p. 2046-54.
93. Holshouser BA, Ashwal S, Luh GY, Shu S, Kahlon S, Auld KL, et al. Proton MR spectroscopy after acute central nervous system injury: outcome prediction in neonates, infants, and children. Radiology. 1997; 202: p. 487-96.
94. Danielsen E, Christensen P, Arlien-Soborg P, Thomsen C. Axonal recovery after severe traumatic brain injury demonstrated in vivo by 1H MR spectroscopy. Neuroradiology. 2003; 45: p. 722-4.
95. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, Villemure J, Leblanc M, Olivier A, et al. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. Nat Med. 1996 Marzo; 2(3): p. 323-325.
96. Bottomley PA. Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: clinical tool or research probe? Radiology. 1989; 170: p. 1-15.

97. González-Bonet L. Biopsia estereotáctica frente a espectroscopia en gliomas de alto grado de malignidad. Revisión de la bibliografía. Rev Neurol. 2008; 47(6): p. 310-314.
98. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007 Aug; 114(2): p. 97-109.
99. Altman D. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman and Hall; 1991
100. Shimizu H, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Hara K, Ono Y, et al. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Apr; 17(4): p.737-47.
101. Sahin N, Melhem ER, Wang S, Krejza J, Poptani H, Chawla S, et al. Advanced MR imaging techniques in the evaluation of nonenhancing gliomas: perfusion-weighted imaging compared with proton magnetic resonance spectroscopy and tumor grade. Neuroradiol J. 2013 Oct; 26(5): p.531-41.
102. Chawalparit O, Sangruchi T, Witthiwej T, Sathornsumetee S, Tritrakarn S, Piyapittayanan S, et al. Diagnostic performance of advanced MRI in differentiating high-grade from low-grade gliomas in a setting of routine service. J Med Assoc Thai. 2013 Oct; 96(10): p. 1365-73
103. Brandão LA, Castillo M. Adult brain tumors: clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. Neuroimaging Clin N Am. 2013 Aug; 23(3): p. 527-55.
104. Jaskólski DJ, Fortuniak J, Stefańczyk L, Majos A, Gajewicz W, Papierz W, et al. Differential diagnosis of intracranial meningiomas based on magnetic resonance spectroscopy. Neurol Neurochir Pol. 2013 May-Jun; 47(3): p. 247-55.

## ANEXOS

### Anexo 1

Consentimiento informado

El servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas, lleva a cabo una investigación denominada “Espectroscopia de H+ por Resonancia Magnética y su relación con el diagnóstico histopatológico en pacientes con tumores cerebrales”; la cual es realizada por el Dr. Carlos Ugas, médico residente de este Servicio. El objetivo general de esta investigación es determinar la relación entre el diagnóstico presuntivo determinado a través de la espectroscopia por Resonancia Magnética y el diagnóstico histopatológico de las muestras tomadas a través de biopsia estereotáxica o resección tumoral.

Yo, _____, mayor de edad, C.I._____, nacionalidad_____ y estado civil_____, en uso de mis facultades, en conocimiento de la naturaleza, forma y duración del estudio en cuestión, reconozco que este no representa ningún riesgo para mi salud ni mi integridad personal, o la de mi representado, y declaro:

1. Haber sido informado de manera clara, objetiva y sencilla por parte de los responsables del estudio, acerca de todos los aspectos relacionados con el proyecto.
2. Tener conocimiento de la investigación antes descrita.
3. Estar en conocimiento de garantía de confidencialidad en la realización de cualquiera de las evaluaciones que serán realizadas.
4. Autorizar el uso de los resultados de los estudios para fines académicos.
5. Tener conocimiento que ni los investigadores involucrados ni mi persona recibiremos algún beneficio de tipo económico producto de los resultados que puedan generarse al finalizar el estudio.
6. Tener derecho a conocer los resultados de las pruebas que se realizarán.
7. Tener oportunidad de continuar en tratamiento, mientras sea necesario en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas.
8. Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y autorizar a los investigadores a la realización de las pruebas señaladas.
9. Reservo mi derecho a revocar esta autorización en cualquier momento que considere necesario.

Nombre _____ Firma _____ C.I._____

Fecha: ____/____/____ Lugar _____

## Anexo 2

Tabla de recolección de datos

| Nombre | Edad | Sexo | N° Historia | Diagnóstico Espectroscopia | Fecha | Diagnóstico Biopsia | Fecha |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

**Gráfico 1**

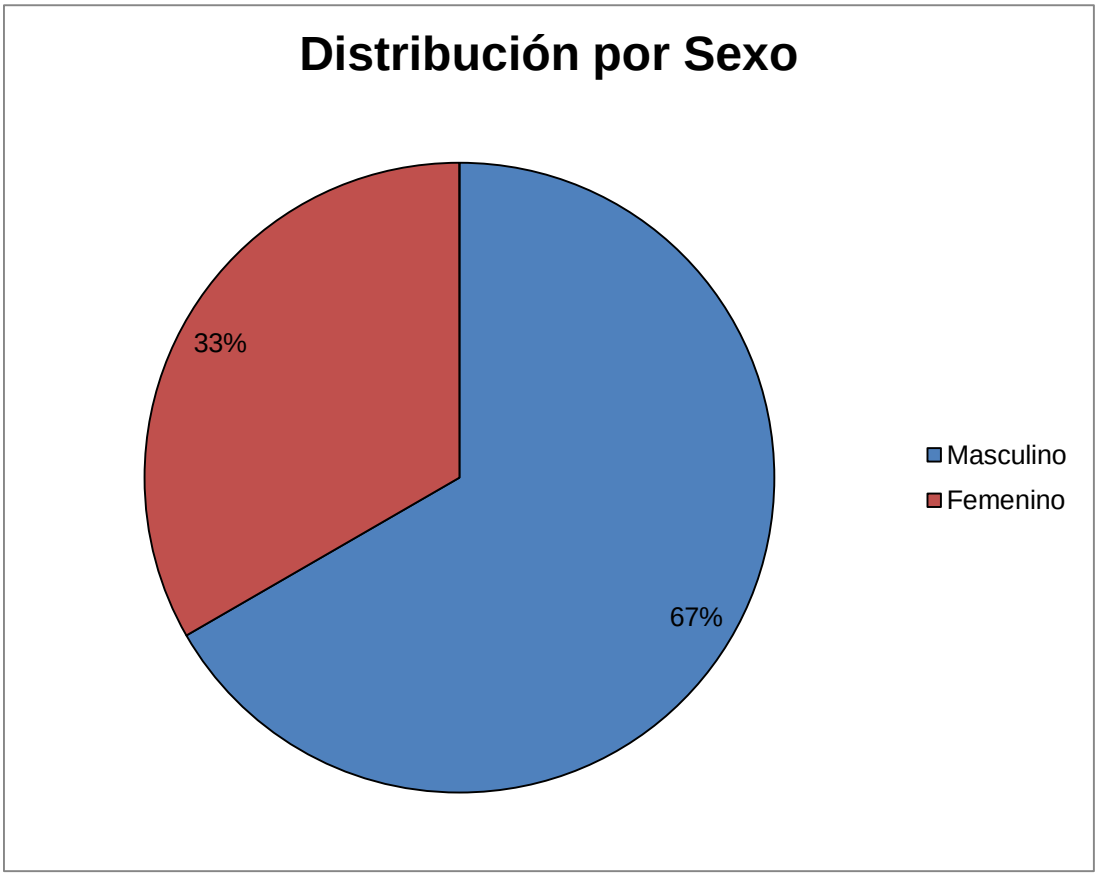


**Tabla 1**
**Características de los hallazgos por espectroscopia H+ por resonancia magnética**

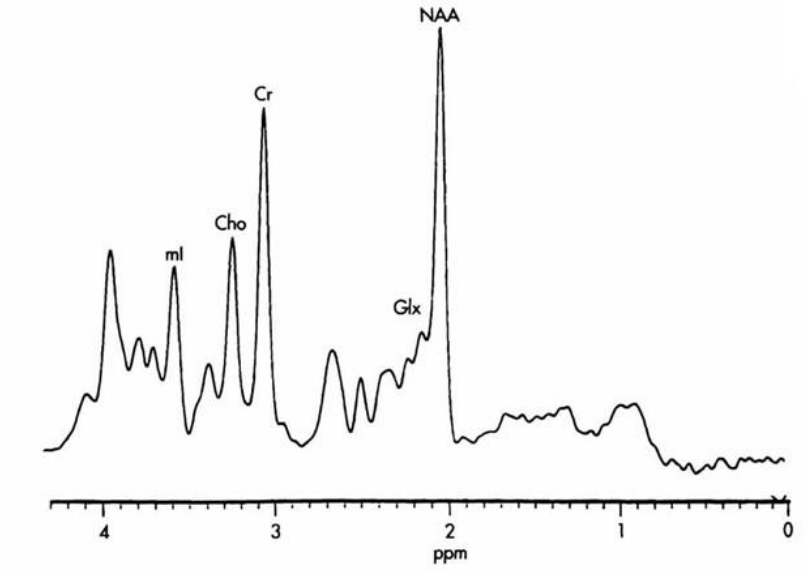
| Hallazgos | n | % |
|---|---|---|
| Glioma de bajo grado | 6 | 66,7 |
| LOE extra-axial no glial | 2 | 22,2 |
| Glioma de alto grado | 1 | 11,1 |

**Tabla 2**
**Características de los resultados histopatológicos**

| Hallazgos | n | % |
|---|---|---|
| Glioma de bajo grado | 3 | 33,3 |
| Glioma de alto grado | 3 | 33,3 |
| LOE extra-axial no glial | 2 | 22,2 |
| Lesión isquémica | 1 | 11,1 |

**Anexo 3**
**Comparación entre curva espectroscópica cerebral normal y tumoral**

ERM cerebral normal




ERM glioma de alto grado

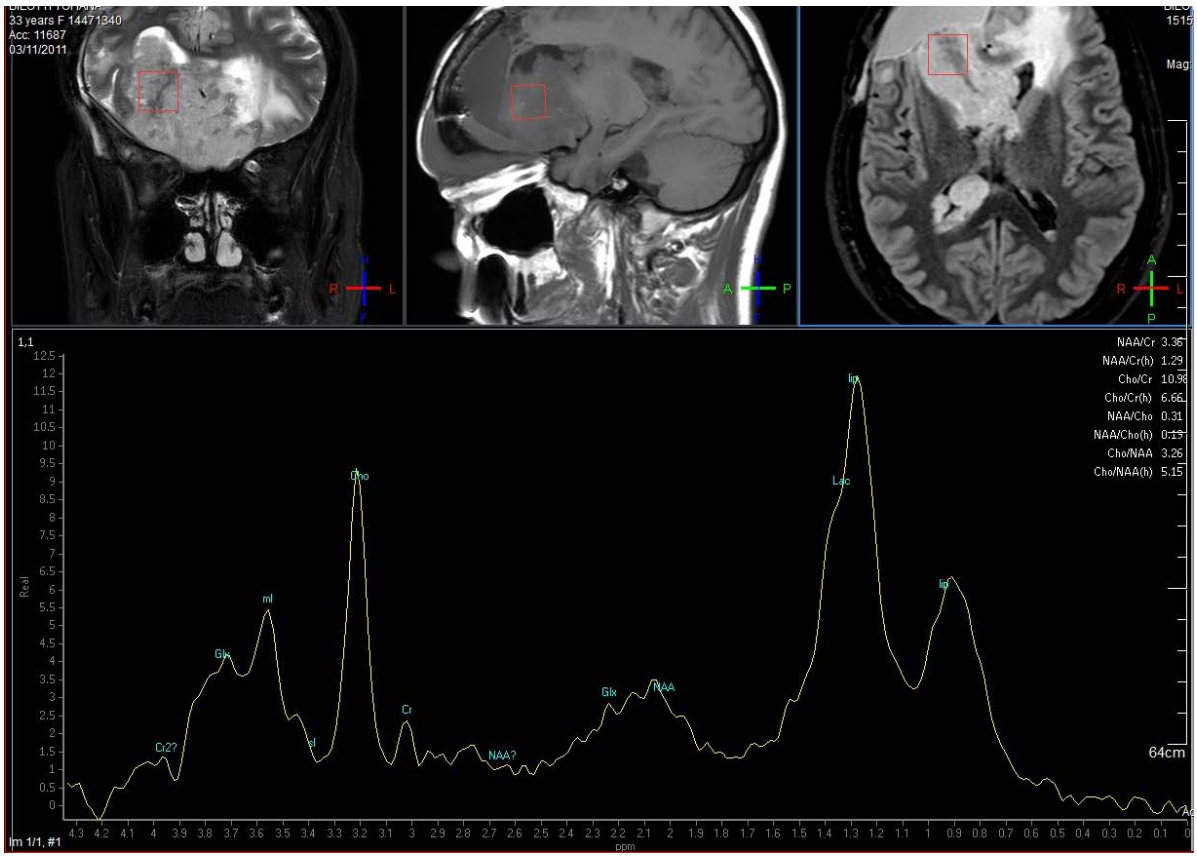


**Tabla 3**
**Cocientes de los principales metabolitos hallados**

| | Glioma de bajo grado | Glioma de alto grado | LOE extra axial no glial | Lesión isquémica |
|---|---|---|---|---|
| | 1,63 | 10,98 | 129,11 | 0,82 |
| Col/Cr * | 2,21 | 3,15 | 0,58 | |
| | 2,09 | 1,84 | | |
| | 0,76 | 3,36 | -129,29 | 0,65 |
| NAA/Cr † | 1,23 | 1,28 | 0,14 | |
| | 0,58 | 1,14 | | |
| | 0,46 | 0,31 | -1,0 | 0,80 |
| NAA/Col ‡ | 0,56 | 0,40 | 0,24 | |
| | 0,31 | 0,62 | | |

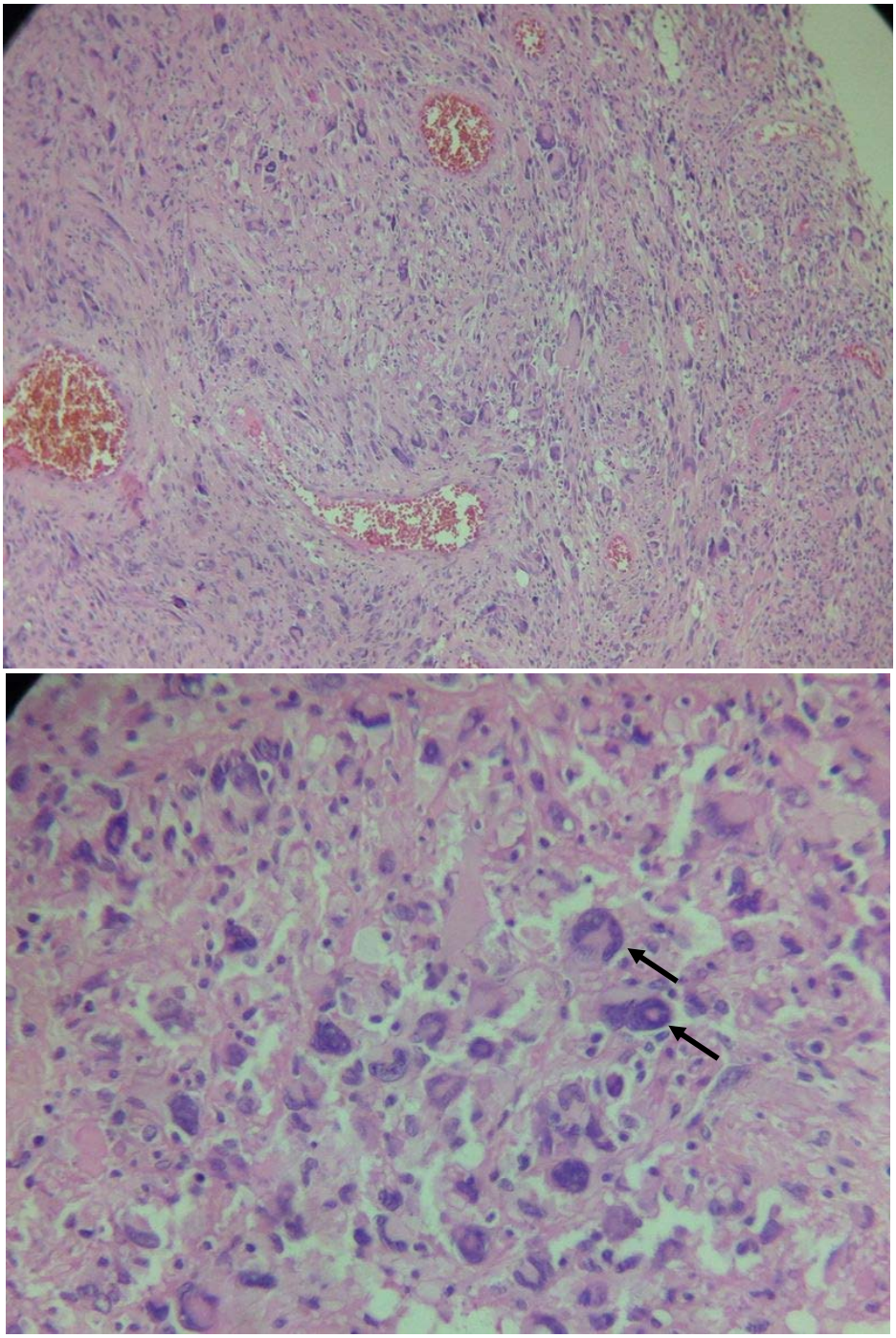
*: Anormal >1,5

†: Anormal <1,6

‡: Anormal <1,2

## Anexo 4

## Fotografías microscópicas glioma de alto grado



Células gigantes multinucleadas

**Tabla 4**
**Concordancia entre el hallazgo por espectroscopia H+ por RM y biopsia.**

| | Espectroscopia H+ por RM | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Biopsia** | **Glioma** | **LOE extra-axial no glial** | **Lesión isquémica** | **Total** |
| Glioma | 6 | 0 | 0 | 6 |
| LOE extra-axial no glial | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Lesión isquémica | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **Total** | **7** | **2** | **0** | **9** |

kappa = 0,743 ($p < 0,005$)

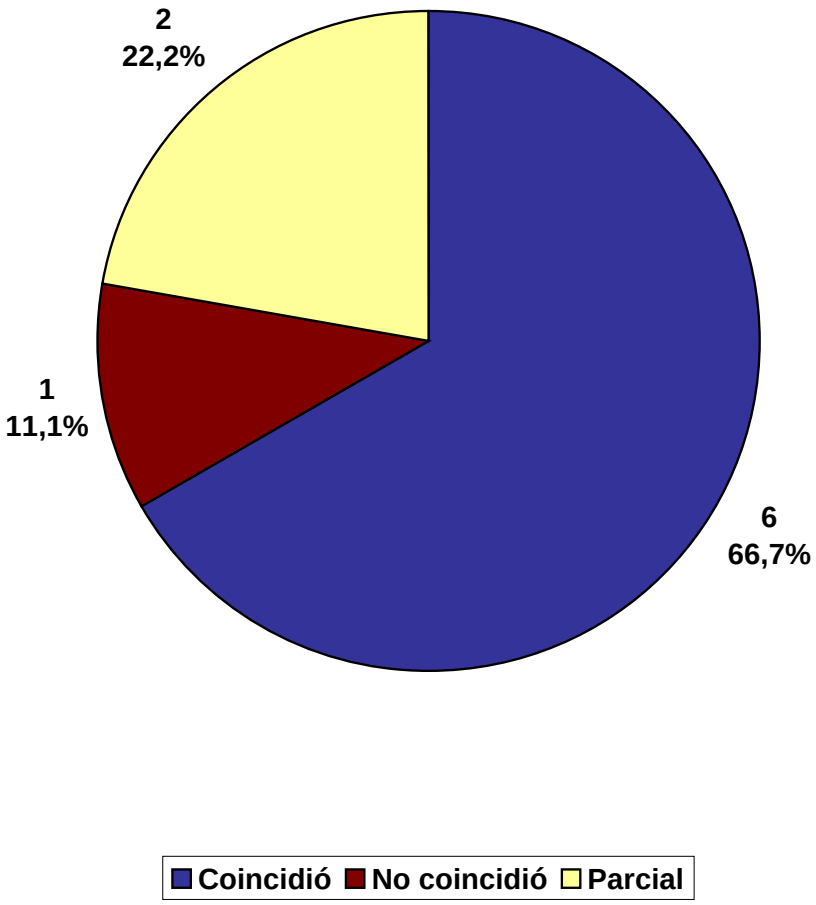



**Gráfico 2**
**Proporción de coincidencias entre la espectroscopia de H+ por resonancia magnética y los hallazgos histopatológicos**