

Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Posgrado en Medicina

**DETECCIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS MEDIANTE
SECUENCIA DE DIFUSIÓN DE CUERPO ENTERO CON SUPRESION DE SEÑAL
CORPORAL DE FONDO (DWIBS) OBTENIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA VS
PET/CT ¹⁸F-NaF (AGOSTO 2016- AGOSTO 2017).**

TESIS

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO EN:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTEGRADA**

PRESENTA:

BENIGNO VALDEZ CASTRO
MEDICO GENERAL

DIRIGIDO POR:

HÉCTOR MANUEL BARRAGÁN CAMPOS
MEDICO ESPECIALISTA, MAESTRO EN CIENCIAS

Med. Esp. Héctor Manuel Barragán Campos
Presidente

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano
Secretario

Med. Esp. Marco Hernández Flores
Vocal

Med. Esp. Alejandro Ibarra Orozco
Suplente

Med. Esp. Santiago Sandoval Haro
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro. 29 de Mayo de 2020 México

DEDICATORIAS

Agradezco a mi esposa Fernanda por ser mi nueva familia y compañera de vida, gracias por ese sacrificio tan grande que has hecho para estar en esta nueva etapa a mi lado. A mis padres, Guadalupe y Benigno, por darme la oportunidad de llegar hasta donde lo he conseguido, sin su apoyo nada se hubiese logrado; así como mis hermanas Mayra y Yesica por todo ese amor y cariño que me han dado al largo de estos años. De igual forma agradecer a mis maestros de posgrado del Hospital General de Querétaro por lograr este sueño así como a mis amigos que se han convertido en una nueva familia.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

AGRADECIMIENTOS

Hospitales e Instituciones	
	Hospital General de Querétaro - SESEQ
	Hospital General Regional 1 Querétaro - IMSS
	Hospital General de Querétaro - ISSSTE
	Unidad de Resonancia Magnética - Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, Querétaro.
Residentes Radiología	
	Dr. Omar Hernández Frayre
	Dr. Fernando Gutiérrez Vela
Técnicos radiólogos	
	Víctor Guardado Rodríguez
	Orlando Hernández Landa
	Luis Angel Rivas Sanchez
	Sergio Oswaldo Sánchez Corona
	Mario Silva Cruz
Estudiantes de Medicina	Araceli Valtierra Rivera
Enfermera	Alicia Morales Medina
	Alejandra Arenas Tecuapetla
Químico Farmacobiologo	
	Martha Alicia Peña Ruíz
	Leonardo Sergio Millán Sánchez
	Olga Elías Escalante
Fondos	CONACYT - Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SALUD-2013-01-201088

ÍNDICE

Contenido Página

Dedicatorias.....	i
Agradecimientos.....	ii
Índice.....	iii
Índice de tablas.....	iv
Índice de gráficos.....	v
Índice de figuras.....	v
Índice de imágenes.....	vi
Apéndice.....	vii
Abreviaturas.....	viii
Resumen.....	x
Abstract.....	xi

I. INTRODUCCIÓN/PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	1
II. ANTECEDENTES.....	4
Interpretación de señal y análisis cuantitativo de la difusión.....	11
Aplicaciones clínicas de DWIBS.....	14
Distinción entre fracturas benignas y fracturas malignas.....	15
Las indicaciones para el uso de DWIBS en oncología.....	22
III. OBJETIVOS.....	24
IV. MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	24
Aspectos éticos.....	28
Organización de la investigación.....	31
V. RESULTADOS.....	33
Discusión.....	46
Imágenes.....	48
VI. CONCLUSIONES.....	54
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Sistema Mireles. Fracturas patológicas y clasificación de lesiones de alto riesgo.....	16
Tabla 2 Comparación de las diferentes técnicas para evaluar MO.....	22
Tabla 3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	27
Tabla 4 Porcentaje de pacientes que cumplieron los motivos de inclusión.....	33
Tabla 5 Edad de los pacientes con metástasis por género.....	37
Tabla 6 Somatometría y Tasa de Filtrado Glomerular de los pacientes.....	37
Tabla 7 Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de los pacientes incluidos en el protocolo	38
Tabla 8. Escala de Estado Funcional de Karnofsky	39
Tabla 9. Datos demográficos del protocolo	41
Tabla 10. Prevalencia de cáncer primario de las metástasis óseas	42
Tabla 11. Tabulación 2x2 de los resultados obtenidos para la evaluación del rendimiento diagnóstico de la secuencia DWIBS versus PET/CT $^{18}\text{FNaF}$	43
Tabla 12 Comparación entre la sensibilidad y especificidad reportada para la PET/CT $^{18}\text{FNaF}$ y el rendimiento diagnóstico de la DWIBS en la población estudiada	44
Tabla 13. Estratificación del rendimiento diagnóstico de DWIBS versus PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Porcentaje de pacientes incluidos, no incluidos y excluidos del protocolo.....	34
Gráfico 2. Frecuencia de metástasis por género del protocolo.....	36
Gráfico 3. Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	40

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Difusión de las moléculas de agua.....	7
Figura 2. Logaritmo de la intensidad de señal ADC.....	12
Figura 3. Pacientes entrevistados, incluidos, no incluidos, excluidos y analizados en el protocolo.....	35

ÍNDICE DE IMAGENES

Imágenes comparativas de PET-CT vs DWIBS

Imagen 1	48
Imagen 2.....	49
Imagen 3	50
Imagen 4	52

Dirección General de Bibliotecas UAQ

APÉNDICE

Apéndice 1. Movimiento Browniano.....	60
Apéndice 2. Movimiento Browniano.....	60
Apéndice 3. Datos de los investigadores.....	61
Apéndice 4. Firmas de los investigadores.....	62
Apéndice 5. Cuestionario.....	63
Apéndice 6. Consentimiento informado para el estudio.....	69

Dirección General de Bibliotecas UAQ

ABREVIATURAS

1.5T: 1.5 Tesla

¹⁸ FDG: Fluorodeoxiglucosa

3.0T: 3.0 Tesla

ADC: Coeficiente aparente de difusión aparente. ROI siglas en ingles

GO. Gamagramma óseo

CPNM: cáncer no microcítico de pulmón

DWI: Imagen ponderada en difusión, por sus siglas en ingles

DWIBS: Imagen de cuerpo entero ponderado en difusión de señal corporal de fondo (Diffusion weighted Whole body Imaging with Background body signal Suppression), por sus siglas en ingles

EPI: Echo planar imaging, por sus siglas en ingles

MM: Mieloma múltiple

MO: Metástasis óseas

NaF: Fluoruro de Sodio

OH: Hidroxilo

PET: Tomografía por Emisión de Positrones, por sus siglas en ingles

RM: Resonancia Magnética

RM-DWI resonancia magnética con imagen ponderada en difusión, por sus siglas en ingles

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica (single photon emission computed tomography)

SSTSE: Single Shot Turbo Spin Eco siglas en ingles

STIR: Secuencias cortas de tiempo de inversión (Short-Tau Inversion Recovery siglas en ingles)

T1: Ponderada en T1

T2: Ponderada en T2

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TE: Tiempo de eco

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

RESUMEN

Introducción: El cáncer es la 2da^a causa de muerte a nivel mundial, representa el 13% de todas las muertes en el mundo. Aproximadamente 70% de los pacientes con cáncer tienen metástasis óseas al momento de su muerte. **Objetivo:** Evaluar la eficacia diagnóstica que permita la comparación entre difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal obtenida por Resonancia Magnética (DWIBS), comparada con el estándar de oro PET-CT ¹⁸F-NaF. **Material y Métodos:** Se reclutaron pacientes de la Secretaría de Salud que cumplieran con los criterios de inclusión (Tabla 3). Se les realizó una DWIBS, y posteriormente una PET/CT con el radiofármaco ¹⁸F-NaF. **Resultados:** Se entrevistaron 91 pacientes (100%), de los cuales 88 pacientes (93.4%) cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron 9 pacientes (Figura 3). Las mujeres representaron el 81%. Los cánceres primarios fueron: a) mama con 73.4%, b) próstata con 15.2%, c) Linfoma no Hodgkin 2.5%, d) cervicouterino 2.5% (Tabla 9). El rendimiento diagnóstico de la DWIBS comparado contra la PET/CT ¹⁸F-NaF, mostró sensibilidad de 88.0% (CI 72.5-95), especificidad de 48.6% (CI 32.4-67.5), valor predictivo positivo de 66.0% (CI 52.0-79.3), valor predictivo negativo de 78.2% (CI 54.6-92.1), razón de verosimilitud positiva de 1.7 (CI 95%, 1.2-2.4), razón de verosimilitud negativa de 0.20 (CI 95%, 0.1-0.6), prevalencia de 53.1% (CI 95%, 41.6-54.5). (Tabla 10 y 11) **Conclusión:** La DWIBS tiene alta sensibilidad, baja especificidad, VPP y VPN aceptables. Las ventajas de la DWIBS residen en su carácter no invasivo, no implica exposición a radiación ionizante, aplicación de medio de contraste y menor costo.

(Palabras clave: cáncer, DWIBS (difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo obtenida por Resonancia Magnética), metástasis óseas).

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the second leading cause of mortality worldwide, and represents 13% of all deaths in the world. Approximately 70% of patients with cancer have bone metastases (BM) at their time of death. **Objective:** To evaluate a diagnostic test, which can allow the comparison between diffusion weighted imaging with background suppression (DWIBS), the novel diagnostic modality; against ^{18}F -NaF PET/CT, the gold standard. **Methods and materials:** Patients were recruited from the public institution Secretaría de Salud. Patients who met inclusion criteria were included (Table 3). Once the DWIBS was performed, the ^{18}F -NaF PET/CT was performed. **Results:** 91 patients (100%) were interviewed, of which 88 (93.4%) met the inclusion criteria (Figure 3). Women represented 81%. The reported primary cancer was the following: a) breast 73.4%; b) prostate 15.2%; c) Non-Hodgkin lymphoma 2.5%; d) cervical 2.5% (Table 9). The diagnostic efficacy of DWIBS compared to ^{18}F -NaF PET/CT, showed sensitivity of 88 % (CI 72.5-95), specificity of 48.6% (CI 32.4-67.5), positive predictive value (PPV) of 66.0% (CI 52.0-79.3), negative predictive value (NPV) of 78.2% (CI 54.6-92.1), positive likelihood ratio 1.7 (CI 95%, 1.2-2.4), negative likelihood ratio 0.20 (CI 95%, 0.1-0.6) and 53.1% (CI 95%, 41.6-54.5 (Table 10 and 11). **Conclusion.** DWIBS has high sensitivity, low specificity; while its PPV and NPV are acceptable. Among the advantages of DWIBS are that it is a non-invasive procedure, there is no exposure to ionizing radiation, does not require contrast agent, and lower cost.

(**key words:** cancer, bone metastases, DWIBS Diffusion-weighted imaging with background suppression)

I. INTRODUCCIÓN/PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

El cáncer es una de las principales causas de muerte tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados; se espera que los casos aumenten a nivel mundial debido al incremento de la población, particularmente en los países menos desarrollados, en los que reside el 82% de la población mundial.¹

Más del 60% de los casos de cáncer en el mundo ocurren en África, Asia, América Central y del Sur, y estas regiones representan alrededor del 70% de las muertes por cáncer.² La continua occidentalización de las dietas así como los cambios en los estilos de vida y en las actividades de empleo, han sido considerados como los principales impulsores de los cambios en la salud humana. Se ha pensado que tales cambios conducen al deterioro de las dietas; la disminución de la actividad física y, en última instancia, el empeoramiento de los niveles de riesgo metabólico, se ha asociado con mayores tasas de enfermedades cardiovasculares y cáncer.²

Los cánceres más diagnosticados en todo el mundo fueron pulmón, mama y colorrectal; también se identificaron que las causas más comunes de muerte por cáncer fueron por cáncer de pulmón (1.6 millones de muertes), cáncer de hígado (74,5000 muertes) y cáncer de estómago (72,3000 muertes).³

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo⁴, alrededor de 14.1 millones de nuevos casos de cáncer y 8.2 millones de muertes por cáncer ocurrieron en 2012 en todo el mundo. El cáncer de pulmón y de mama son los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia y las principales causas de muerte por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente.¹ En los países subdesarrollados, los agentes infecciosos son las causas más importantes de cáncer.³

En 2012, 2.2 millones de casos de cáncer, fueron atribuibles a infecciones. Los agentes infecciosos más importantes en todo el mundo fueron *Helicobacter Pylori*, virus del

papiloma humano, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de Epstein-Barr. En 2008, se estimó que el 16.1% de todos los cánceres en todo el mundo eran atribuibles a infecciones. ⁴

En cuanto a la fisiopatología de la diseminación de células malignas del tumor primario a otros sitios implica una secuencia de pasos altamente selectivos conocidos como la cascada metastásica. ⁵ Se ha estimado que sólo el 0.02% de las células malignas que entran al torrente sanguíneo producen metástasis clínicamente detectables. La cascada metastásica comienza con la liberación de células malignas por el tumor primario. Estas células luego invaden el tejido sano adyacente y entran en el torrente sanguíneo mediante el cruce de la membrana basal de los vasos sanguíneos o linfáticos. Las células malignas deben entonces salir de los vasos y colonizar un nuevo órgano a distancia del tumor primario, donde proliferan en metástasis (tumor secundario). Las células malignas que colonizan nuevos órganos pueden permanecer latentes durante meses o años antes de comenzar a proliferar. ⁶

La aparición de metástasis ha aumentado significativamente en los últimos años esto como resultado del desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento en oncología, como quimioterapia, radioterapia, terapia con radioisótopos, cirugía, vertebroplastia percutánea y ablación por radiofrecuencia; así como el aumento de la esperanza de vida. ⁵ Estos pueden ser detectados debido a que los pacientes pueden presentar síntomas como dolor óseo, hipercalcemia y fracturas patológicas. ⁶

La metástasis ósea es un problema importante de salud pública; se presenta en hasta en el 70% de los individuos con cáncer avanzado de mama o próstata y en aproximadamente el 40% de los pacientes con carcinomas de pulmón o riñón. ²

Al ingresar a este protocolo “Detección de Metástasis Óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF” los pacientes del Hospital General de Querétaro conocerán si son portadores de metástasis óseas lo cual, permitirá al médico tratante seleccionar el mejor esquema terapéutico, asimismo se podrá conocer el pronóstico de la enfermedad.

Si la DWIBS tiene un rendimiento diagnóstico equivalente a la ^{18}F NaF-PET-CT, podrá ser utilizado como un subrogado imagenológico en la estadificación del paciente oncológico con sospecha de metástasis ósea, lo cual permitirá realizarlo en centros hospitalarios de segundo nivel de atención, como lo es el nuestro, que carecen de PET-CT. Además esta estrategia tiene un menor costo para el sistema de salud.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

II. ANTECEDENTES

Las pruebas de diagnóstico comúnmente usadas para la detección de metástasis óseas incluyen la biopsia de médula ósea y las modalidades de imagen, como radiografía convencional, tomografía computada (TC), resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET-CT) y gammagrafía ósea (GO)

Radiografía convencional.

La radiografía convencional es de menor costo y ampliamente disponible; esta es de gran valor en la evaluación del hueso cortical y trabecular; es positiva a metástasis si hay disminución del 30% a 50% en la densidad mineral. Cuenta con una especificidad y sensibilidad por debajo de 44-50%.⁸

Gammagrafía ósea.

La gammagrafía ósea es un método altamente sensible para demostrar la enfermedad en el hueso, se basa en la absorción de bifosfonatos en cristales de hidroxapatita en la matriz mineral del hueso, permitiendo frecuentemente un diagnóstico más temprano o demostrando más lesiones que las encontradas por los métodos radiológicos convencionales. Los tumores primarios de hueso son relativamente raros en adultos, mientras que las metástasis óseas son muy frecuentes (cáncer de mama, próstata, pulmón, cabeza y cuello, etc.). Los análogos de fosfato se pueden identificar con ^{99m}Tc (Tecnecio-99 metaestable) y se utilizan para la formación de imágenes óseas debido a su buena localización en el esqueleto y la rápida eliminación de los tejidos blandos. La GO representa la distribución de un trazo radiactivo en el sistema esquelético. Esta cuenta con una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 92.9%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 91.3% y un valor predictivo negativo (VPN) del 89.7%.⁸

Tomografía Computada (TC)

La TC proporciona imágenes transversales de cualquier parte del cuerpo, es adecuada para visualizar el hueso cortical y trabecular y es más sensible que la radiografía convencional.

Sin embargo, una limitación significativa de la TC, es que no es adecuada para la evaluación de la médula ósea.⁹

Tomografía computada por Emisión de Protones (PET/CT)

El PET/CT es un moderno estudio de imagen en medicina nuclear, que combina imágenes tomográficas de alta resolución con el uso de radiomarcadores para detectar la presencia de tumores mediante la identificación de zonas de actividad metabólica celular aumentada. Utilizando este principio fisiológico, la PET/CT detecta la metástasis ósea en estadios tempranos, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento anticancerígeno.¹⁰

La PET de fluorodesoxiglucosa es un método de imagen funcional más que anatómico que detecta el metabolismo celular de un análogo de glucosa. Existen muchos radiofármacos que pueden ser capturados con PET, pero la fluorodesoxiglucosa se usa comúnmente en oncología debido a la alta absorción de glucosa por muchos tumores.¹⁰

Actualmente la disponibilidad generalizada de sistemas híbridos de tomografía por emisión de positrones (PET) y de tomografía computarizada (TC) de doble modalidad (PET/CT) ha suscitado un renovado interés en el uso de ¹⁸F-NaF (fluoruro de sodio marcado con flúor 18) para la imagen esquelética. ¹⁸F-NaF es un agente específico del hueso, y su captación refleja el aumento del flujo sanguíneo y las respuestas osteoblásticas subyacentes a la destrucción ósea por las células tumorales.¹¹

La 2-desoxi-2-¹⁸F-fluoro-D-glucosa (18F-FDG) es el radiomarcador más utilizado en PET/CT. El ¹⁸F-FDG es transportado al interior de la célula a través de las proteínas de transporte de glucosa (GLUT-1 y GLUT-5), donde es fosforilado por una hexoquinasa en glucosa-6-fosfato. El aumento de la glucólisis por las células tumorales se asocia con la acumulación del radiomarcador en las imágenes PET/CT.⁸

Debido a que el FDG no se limita a la evaluación del metabolismo óseo, es ventajoso en la detección tanto de los sitios malignos del esqueleto como de los tejidos blandos, incluyendo el tumor primario, los ganglios linfáticos internos y las metástasis viscerales¹²

En un estudio prospectivo de 42 pacientes con cáncer de próstata, Langsteger et al mostraron un alto rendimiento diagnóstico de ^{18}F -NaF PET/CT con una sensibilidad, especificidad y precisión del 91%, 83% y 88% en la detección de metástasis óseas.¹⁵ En otro estudio realizado para comparar la especificidad de ^{18}F -NaF PET/CT y ^{18}F -NaF PET en 44 pacientes oncológicos, los investigadores encontraron una mayor especificidad de ^{18}F -NaF PET/CT (97%), en comparación con ^{18}F -NaF PET solo (72%), en la evaluación de las lesiones óseas malignas.¹³

En otro estudio de 52 pacientes con neoplasias malignas evidenciadas y en sospecha de metástasis ósea, las metástasis a hueso fueron detectadas mediante gammagrafía $^{99\text{mTc}}$ en 22 de 52 pacientes, por ^{18}F -NaF PET/CT en 24 de 52 pacientes, y por ^{18}F -FDG PET/CT en 16 de 52 pacientes, concluyeron que la ^{18}F -NaF PET/CT fue superior así como la evaluación de la extensión de la enfermedad esquelética, así como con una sensibilidad de 95.8%, una especificidad de 92.9%, VPP 92.0% y VPN 96.3%.¹²

Resonancia Magnética (RM).

La RM es un estudio no invasivo que produce imágenes anatómicas tridimensionales detalladas, sin el uso de la radiación dañina. Se usa frecuentemente para la detección de enfermedades, el diagnóstico y el monitoreo de tratamientos. Se basa en una tecnología sofisticada que estimula y detecta el cambio en la dirección del eje de rotación de protones que se encuentran en el agua que compone los tejidos vivos.

La RM emplea imanes poderosos que producen un potente campo magnético que obliga a los protones en el cuerpo a alinearse con ese campo. Cuando se pulsa una corriente de radiofrecuencia a través de un paciente, los protones son estimulados y giran fuera de equilibrio, luchando contra la fuerza del campo magnético. Cuando se apaga el campo de radiofrecuencia, los sensores de RM son capaces de detectar la energía liberada mientras los protones se realinean con el campo magnético. El tiempo que tardan los protones para realinearse con el campo magnético, así como la cantidad de energía liberada, cambian dependiendo del entorno y la naturaleza química de las moléculas. Los médicos son

capaces de identificar la diferencia entre los varios tipos de tejidos basándose en estas propiedades magnéticas.¹²

La imagen de difusión por resonancia magnética (DWI por sus siglas en inglés Diffusion-weighted imaging).

DWI es una técnica que se basa en la detección en vivo del movimiento de las moléculas de agua dentro del tejido, la cual puede estar restringida en determinadas condiciones patológicas como isquemia, tumores y abscesos.¹⁴ El coeficiente de difusión aparente (ADC) es una medida cuantitativa de desplazamiento aleatorio de las moléculas (movimiento Browniano), que se ha demostrado que se correlaciona inversamente con la celularidad en diferentes tipos de tumores, incluyendo neoplasias de la médula ósea.¹⁵ En la figura 1 se representa la mayor o menor movilidad de las moléculas de agua dependiendo de la celularidad del tejido y de la integridad de las membranas.¹⁶

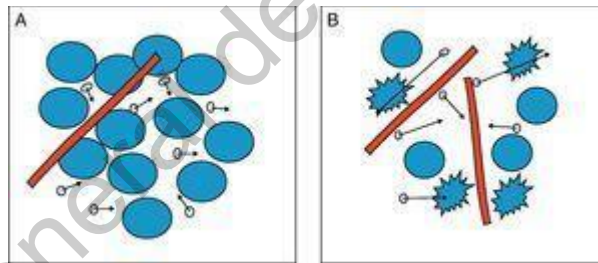


Figura 1.

Difusión de las moléculas de agua. A) Difusión restringida en el espacio extracelular por la celularidad y la integridad de las membranas. Las moléculas de agua (círculos con flechas) se mueven con dificultad (presencia de tumor). B) Difusión libre en el espacio extracelular por la poca celularidad y existencia de membranas rotas. Las moléculas de agua se mueven libremente entre las células y atravesando las células con membranas rotas (tejido sano).

La técnica de difusión, ha sido ampliamente utilizada durante años en aplicaciones neurológicas, especialmente en el ictus agudo (enfermedad vascular cerebral, isquemia y evento vascular cerebral), así como de aplicación oncológica. Las secuencias DWI que usan

gradientes de sensibilización de alta difusión y se realizan generalmente en plano axial en cortes anatómicos consecutivos.¹⁷

En un estudio donde se incluyeron 49 pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata compararon la DWI contra ¹⁸F-NaF PET/CT y demostró que el DWI muestra una especificidad más alta pero una sensibilidad más baja que la ¹⁸F-NaF PET/CT para la detección de metástasis óseas.¹⁸

DWIBS

En 2004 Takahara introdujo las imágenes de cuerpo entero ponderadas por difusión con supresión de señal de fondo (DWIBS por sus siglas en inglés, Diffusion weighted-whole body imaging with background body signal suppression). Esta técnica utiliza intencionalmente la exploración de la respiración espontánea o la activación respiratoria para visualizar los órganos viscerales y sus lesiones.¹⁹

La eficacia de DWIBS para la detección de la afectación tumoral depende de su sensibilidad a la restricción de difusión de moléculas de agua en los tumores en contraste con los tejidos normales. Sin embargo, los mecanismos reales de difusión en los tumores son complejos y relacionados con múltiples factores, incluyendo la estructura de la red vascular y la matriz extracelular, la integridad de la membrana y la alteración de los intercambios de agua entre los espacios intravascular, extracelular e intracelular y los volúmenes relativos de estos espacios.¹⁸

Convencionalmente la radiografía y la TAC muestran hallazgos anormales en el hueso, principalmente debido a la reacción osteoblástica y a la afectación cortical, más que a la invasión de la médula ósea. Estas modalidades ya no se utilizan rutinariamente para la detección temprana de las metástasis óseas. En la actualidad, se ha enfatizado la alta sensibilidad de la RM para la detección de signos tempranos de metástasis en la médula ósea durante más de dos décadas.¹⁹

Las ventajas de DWIBS incluyen el hecho de que no se administra radiación ionizante y no es necesaria la inyección de isótopos o medio de contraste, también es importante destacar que la realización de este examen requiere tiempos razonablemente cortos.²⁰

Aun no hay consenso para la utilización de combinación de secuencias de RM de cuerpo entero donde mencione que proporciona el rendimiento diagnóstico más alto al tiempo que es eficiente en el tiempo. Sin embargo, las secuencias de RM de cuerpo entero de uso común que pueden considerarse indispensables para la evaluación de la médula ósea son secuencias ponderadas en T1 y en saturación de grasa en T2 o en inversión de recuperación tau corto (STIR). En T1 la médula amarilla (compuesta de 80% de grasa, 15% de agua y 5% de proteínas) presenta una intensidad de señal alta que es aproximadamente similar a la de la grasa subcutánea. La médula roja (compuesta de 40% de grasa, 40% de agua y 20% de proteínas) es hipointensa en comparación con la médula amarilla.⁹

El reto para la RM de cuerpo entero en pacientes con cáncer con afección ósea es una detección temprana, confiable y completa de lesiones que tendrá consecuencias importantes para el manejo terapéutico.¹⁹

La médula ósea puede verse afectada por el exceso de hierro y presentar alteraciones de la intensidad de la señal en las imágenes convencionales T1 ponderadas en T2 y STIR. En el hígado, la siderosis observada en médula posterior a múltiples transfusiones o trasplante de médula ósea puede conducir a artefactos de susceptibilidad magnética debido a la homogeneidad del campo magnético local, con posterior disminución de los valores de ADC y alteración de la capacidad de usar secuencias DWI para detectar lesiones.¹⁸ Con su extensa información anatómica y multiorgánica, la RM de todo el cuerpo también permite la detección de hallazgos incidentales, a menudo benignos, pero también de condiciones patológicas inesperadas.¹⁹

La estrategia para la interpretación de las imágenes de los exámenes DWIBS de cuerpo entero, se realiza inicialmente en imágenes nativas y posteriormente en imágenes 3D, T2 para localizar las lesiones, donde las lesiones malignas son hiperintensas en comparación

con el tejido normal. Estas imágenes se evalúan comúnmente con ventanas de escala de grises "negativas" o invertidas, como en la gammagrafía ósea o la PET. ¹⁸ DWIBS es particularmente útil para la detección de lesiones óseas en áreas anatómicas difíciles de estudiar como las costillas así como lesiones viscerales, especialmente en ganglios linfáticos, nódulos peritoneales u otras áreas a nivel visceral. ¹¹

La imagenología de DWIBS está emergiendo como una herramienta prometedora de evaluación de la médula ósea para la detección y el monitoreo terapéutico de las metástasis óseas. ¹⁷

Biopsia de medula ósea.

La biopsia de medula ósea tiene una alta especificidad, pero es un procedimiento invasivo así como de complicaciones como hemorragias e infecciones. ²¹

INTERPRETACIÓN DE LA SEÑAL Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA DIFUSIÓN

Básicamente la DWIBS, basándose en movimiento aleatorio (Browniano) de las moléculas de agua en los tejidos, proporciona información sobre la celularidad y la integridad de las membranas de los tejidos permitiendo además, un análisis cuantitativo de ese movimiento molecular.

En los tejidos sanos, el agua se mueve libremente sin restricción en la difusión de las moléculas de agua. En contraposición en los tejidos tumorales con gran celularidad; el agua encuentra restricción a ese movimiento. Más específicamente, su empleo en oncología, facilita la detección y caracterización de lesiones que muestran intensidad de señal dudosa en las secuencias de rutina de la RM y en la evaluación pronóstica, terapéutica y en la detección de recidivas tumorales. Stejskal y Tanner describieron la secuencia que se utiliza en la actualidad para cuantificar la difusión in vivo. Para ello, adaptaron una secuencia T2 SE añadiendo un par de gradientes bipolares. La razón por la cual se escogió una secuencia potenciada en T2 es que se requiere un tiempo de eco (TE) lo suficientemente largo como para poder intercalar dos gradientes, uno de desfase y otro de refase.

Una de las ventajas que presenta este estudio es que se puede emplear en la mayoría de las máquinas de RM, con poco tiempo de exploración y sin necesidad de contraste intravenoso.

Las moléculas de agua en movimiento, a diferencia de aquellas que están estáticas, no logran rebasarse tras la aplicación del segundo gradiente, por lo que se produce un descenso de señal, que es proporcional a la amplitud de los gradientes. Ocurre lo contrario con las moléculas que no se mueven libremente. La sensibilidad de la secuencia de difusión puede variar modificando estos gradientes bipolares y su duración. El grado de potenciación en difusión lo marca el *valor b* (medido en s / mm^2) que indica la magnitud y la duración de los gradientes aplicados y el tiempo entre los pares de gradientes. A menor *valor b* mayor sensibilidad pero menor especificidad y viceversa.

Es necesario comprender que la intensidad de señal que vemos en la secuencia de difusión es una mezcla de la difusión como tal y del tiempo de relajación T2 de los tejidos. Este efecto T2, que puede ser confundido con restricción a la difusión se llama "shinethrough"(efecto de brillo). Para evitar errores en la interpretación (efecto "shine-through") y cuantificar la DWIBS se utiliza el coeficiente de difusión aparente (ADC). Este resulta de la pendiente de la línea que une el logaritmo de la intensidad de señal para los dos valores b escogidos, habitualmente 0 y otro entre 0 y 1000 seg/mm^2 . **Figura 2**²²

$$\text{ADC} = \log [(S_0/S_1) / (b_1-b_0)]$$

S0: intensidad de señal en imágenes sin ponderación de difusión.

S1: señal de intensidad en las imágenes de difusión.

B0= 0 seg/mm^2

b1: valor b otorgado de 1 a 1000-1500 segs/mm^2

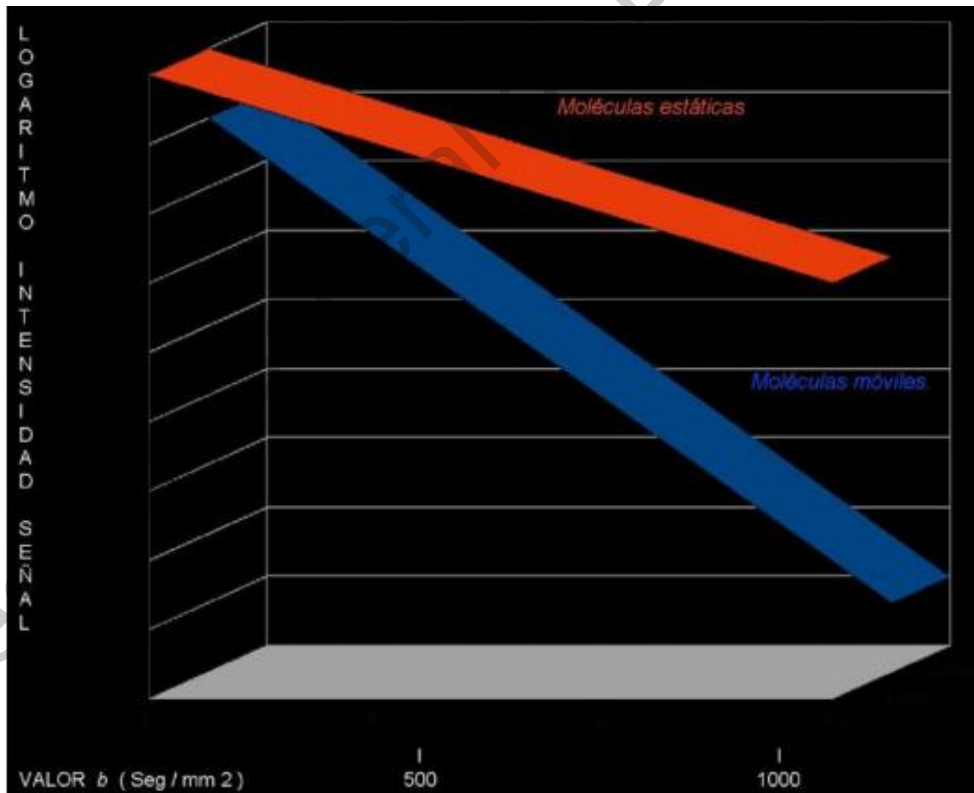
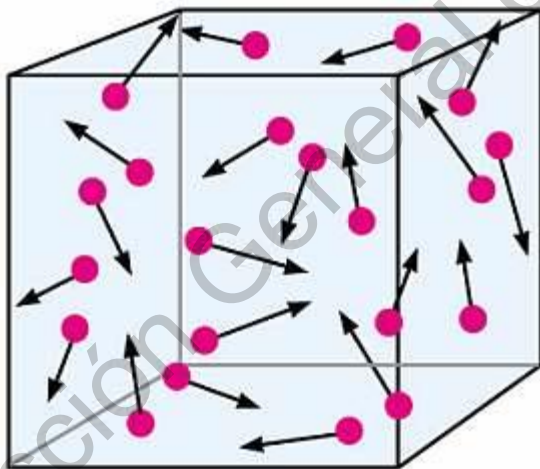


Fig. 2: El gráfico muestra el logaritmo de la intensidad de señal en relación a los valores b en tejido con difusión normal (azul) versus tejido con restricción a la difusión (rojo).

De esta manera se puede calcular el valor del ADC en mm^2/s , que se suele representarse como un mapa paramétrico cuantitativo en escala de grises o en colores. Por lo tanto, en los mapas de ADC, por colorimetría, los tejidos que restringen la difusión muestran baja intensidad de señal (en colores hacia los tonos azules) y bajo valor de ADC cuando lo comparamos con el tejido sano.²²

La computadora calcula el ADC para cada píxel de la imagen y lo muestra en un mapa paramétrico. Manualmente, es posible dibujar una región de interés (ROI) sobre la imagen y así obtener el valor de ADC para un determinado tejido. Una limitación de la DWIBS es su escasa resolución espacial debido a la supresión de la señal de fondo. Por lo tanto, los mapas de ADC y las secuencias ponderadas en DWIBS nunca deben interpretarse aisladamente respecto a las imágenes anatómicas en T2.^{23, 24}

Video de movimiento Browniano: Apéndice 1



APLICACIONES CLÍNICAS DE DWIBS

En los últimos años han cobrado una importancia crucial las técnicas de imagen de RM en oncología para realizar una correcta estadificación en la valoración de la enfermedad local y a distancia. Es el estudio por imágenes es efectivo para la estadificación local ya que posee capacidad multiplanar pero fundamentalmente, por su mejor caracterización tisular. El tratamiento de los pacientes con cáncer difiere según el estadio inicial de la enfermedad. De esta manera, se considera óptima la RM en la selección de la estrategia terapéutica, así como en la identificación de factores pronósticos (como el tamaño tumoral o la presencia de adenopatías), para detectar recidiva local y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. La difusión como técnica funcional es muy prometedora en éste campo debido a su gran contraste, sensibilidad y rapidez en la adquisición de las imágenes.²²

La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de la mayoría de los huesos y es responsable de la hematopoyesis normal, representando aproximadamente el 5% del peso corporal en el adulto. Su microestructura celular es compleja y sus componentes determinan su aspecto macroscópico en la resonancia magnética, dando lugar a los términos comúnmente utilizados como médula ósea roja y amarilla. La médula ósea roja es más celular y contiene aproximadamente un 40% de grasa, mientras que la médula amarilla contiene un 80% de grasa. Esta diferencia es importante para entender las variaciones en la intensidad de la señal en las distintas secuencias de RM, en situaciones normales y patológicas.

En su estudio rutinario se incluyen secuencias potenciadas en T1, T2 y STIR, sin embargo existen otras secuencias que nos pueden aportar más información, dentro de ellas la técnica de difusión. En esta, la intensidad de la señal está determinada por el movimiento browniano de las moléculas de agua en los tejidos en función de su composición. Así, los tejidos muy celulares tendrán una restricción de la difusión que resultará en una hiperintensidad de la señal en la imagen potenciada en difusión con un determinado valor de b y en una hipointensidad de la señal en el mapa del coeficiente de difusión aparente, mientras que los tejidos hipocelulares permitirán la difusión de las moléculas de agua.²⁵

Diferenciación entre fracturas benignas y fracturas malignas

Se define como fractura patológica (FP) la que se produce en un hueso que ha perdido sus propiedades de viscoelasticidad y resistencia normales. Existen diversos factores etiológicos como las secundarias a osteoporosis senil y metabólica, fracturas de estrés y fracturas sobre lesiones neoplásicas benignas y malignas (metástasis, mieloma múltiple, etc.). Las fracturas patológicas se producen cuando un hueso rompe un área que está debilitado por otra enfermedad. Una fractura patológica por lo general ocurre con las actividades normales. Las metástasis óseas de carcinomas constituyen el tipo de tumor óseo más frecuente en el 90% de los mayores de 40 años. La incidencia de FP aumenta a medida que se incrementa la supervivencia de los pacientes con cáncer. El sistema esquelético es el tercer órgano con mayor frecuencia de metástasis (precedido por pulmón e hígado). El cáncer de mama sigue siendo el de mayor incidencia entre los cánceres con metástasis, aunque cada vez se diagnostican más metástasis de carcinoma de pulmón. Las metástasis se distribuyen topográficamente en localizaciones de hematopoyesis conservada (vértebras, pelvis, fémur, costillas, cráneo, etc) y con menos frecuencia en el resto de huesos largos. Siendo el fémur el responsable de las dos terceras partes. Se clasifican las fracturas como: trauma brusco. Estrés: fractura de fatiga. Patológicas: debilitan hueso secundario a metástasis, pulmón, mama, próstata, tiroides, riñón, etc.

En pacientes con historia previa de carcinoma, ante la presencia de dolor óseo debe pensarse siempre en un carcinoma metastásico. El dolor suele ser insidioso al comienzo, y en el raquis suele estar presente antes que los cambios radiográficos, mientras que cuando ocurre en los huesos largos suelen haber ya lesiones con riesgo de fractura o fracturas patológicas.

En 1989 Mirels propuso un sistema aplicable a todas las localizaciones periféricas, que la AAOS adoptó en 1998 como el más fiable para cuantificar el riesgo de fractura patológica y definir así lesiones de alto riesgo, que los anglosajones llaman *Impending fractures*, o fracturas inminentes (FI). El sistema de Mirels (en rayos x) valora varios parámetros (tabla 1), cada uno con tres variables que puntúa del uno al tres:

Tabla 1. Sistema Mireles. Fracturas patológicas y clasificación de lesiones de alto riesgo.

PUNTUACION	1	2	3
Localización	Miembro superior	Miembro inferior	Peritrocánterico
Dolor	Leve	Moderado	Severo
Lesión	Blastica	Mixta	Lítica
Tamaño	<1/3 cortical	1/3-2/3	2/3 cortical

*0-3: normal >4 puntos: malignidad.*²⁶

Trastornos Neoplásicos

Metástasis óseas

En pacientes con antecedentes de neoplasia la RM se ha convertido en la técnica diagnóstica de elección en la detección de metástasis, debido a su alta sensibilidad conferida por el excelente contraste entre los tejidos. Sin embargo, su especificidad se encuentra limitada, ya que otras alteraciones de la médula ósea como el edema y la inflamación pueden mostrar una intensidad de señal similar.

En DWIBS, las metástasis esqueléticas líticas/blasticas aparecen como áreas focales o difusas de intensidad de señal alta en valores altos de *b* sobre un fondo de menor intensidad de señal de la médula ósea normal. Es importante enfatizar que la detección de metástasis en DWIBS no debe realizarse de forma aislada, sino que debe considerarse como un valioso complemento de las evaluaciones anatómicas de RM de todo el cuerpo. Esta afirmación se menciona en un meta análisis que demostró que la alta sensibilidad de DWIS para detectar metástasis óseas era a expensas de la especificidad. Por lo tanto, la sensibilidad y especificidad combinada de la resonancia magnética (con DWIS) se ha informado como 87.7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 76.3-94.9%) y 86.1% (IC 95%: 79.2-91.4%) en comparación con 90.9 % (IC 95%: 84.3-95.4%) y 96.1% (IC 95%: 92.2-98.4%) para RM de todo el cuerpo sin DWIBS.²⁷

Las causas de los resultados falsos positivos en DWIBS incluyen edema de médula ósea causado por fracturas, osteoartritis, infección, infartos óseos, hemangiomas vertebrales, islotes de médula ósea aislados e hiperplasia de médula ósea debida al factor estimulante de colonias G-CSF. Muchos de estos resultados falsos positivos se pueden superar al correlacionar las imágenes de alto valor b con los correspondientes mapas ADC y las imágenes anatómicas T1W / T2W.

Por el contrario, las causas de los resultados falsos negativos incluyen bajos niveles de infiltración de médula ósea, como en el mieloma múltiple latente o cuando la hiperplasia de médula ósea de fondo oculta la presencia de metástasis. De manera similar, la detección de metástasis óseas en DWIBS puede verse afectada en áreas de movimiento del cuerpo como las costillas y ocasionalmente en el esternón. La visibilidad de las infiltraciones de la bóveda del cráneo también puede verse afectada debido a la alta señal adyacente del cerebro. La visibilidad de la enfermedad de base del cráneo se ve afectada debido a los efectos de la susceptibilidad. Otra causa importante de hallazgos falsos negativos es la enfermedad maligna y las metástasis escleróticas tratadas con éxito. En general, las lesiones líticas/infiltrantes se detectan mejor que las lesiones escleróticas o tratadas en DWIBS. Esto se debe al menor contenido de agua y celular de las metástasis escleróticas tratadas.²⁵

A partir de una revisión de la literatura sobre cáncer de próstata, está claro que DWIBS detecta más lesiones malignas por paciente y menos lesiones benignas (menos falsos positivos) en comparación con las exploraciones óseas planas. Sin embargo, DWIBS tiene una sensibilidad más baja que ^{18}F -NaF PET/CT, pero tiene una mayor especificidad (27) porque los falsos positivos ocurren con menos frecuencia, particularmente cuando se realizan correlaciones anatómicas de RM. En cuanto a la evaluación de hombres con alto riesgo de desarrollar metástasis por cáncer de próstata, un estudio reciente mostró que DWIBS supera a los escaneos óseos con rayos X (gammagrama óseo y TC) en la detección de metástasis óseas y se desempeña tan bien como la TC para la evaluación de ganglios linfáticos.²⁵

Médula ósea

La evaluación de la médula ósea mediante DWIBS es técnicamente factible. Existen diferencias en el movimiento de las moléculas de agua entre la médula ósea hematopoyética y amarilla, encontrándose una mayor difusión en la médula roja.²²

El aumento de celularidad en la médula ósea puede ser debido a una hiperplasia de la médula ósea o a una infiltración tumoral. Este hecho se manifiesta como un aumento progresivo de la intensidad de señal en las adquisiciones de DWIBS por RM con valores altos del factor b y con una disminución de los valores de ADC.

La utilidad de la RM de cuerpo entero con difusión ha sido demostrada para valorar la extensión ósea y ganglionar del linfoma. Esta técnica se ha mostrado útil en la valoración inicial y seguimiento del Mieloma Múltiple (MM), representando en la actualidad una técnica necesaria en el manejo clínico de estos pacientes. DWIBS tiene la capacidad de mejorar la detección de las lesiones focales del mieloma y añadir información biológica mediante la cuantificación con el ADC y correlacionar con la concentración sérica del componente del mieloma.²⁸

Columna vertebral

Distintos trabajos han demostrado que DWIBS permite distinguir las fracturas vertebrales benignas de las fracturas patológicas, realizando solo una inspección cualitativa. Las fracturas benignas son generalmente hipointensas y las fracturas patológicas tumorales son hiperintensas en RM con un valor de b elevado.

Aunque la cuantificación ADC puede ayudar en la diferenciación de las fracturas vertebrales benignas y malignas, existe una superposición entre los valores de ambas, lo que impide considerar a los valores ADC como una herramienta definitiva para esta clasificación. Además, en el análisis del valor del ADC debe considerarse el tiempo de evolución de la lesión. Una fractura benigna mostrará un valor ADC elevado en fase aguda en relación a edema vasogénico. Pero si analizamos la fractura en fase subaguda en tiempo superior a 3-5 semanas el valor del ADC se habrá ido reduciendo y probablemente con cifra

$< 1 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$, que nos podría sugerir restricción de la difusión. Simplemente se trata de un valor normal en descenso progresivo hasta alcanzar prácticamente el valor 0 del ADC de la médula grasa normal.²²

La vertebroplastía percutánea es un procedimiento seguro, que no solo tiene una alta eficacia en el alivio del dolor, sino también mejorar la calidad de vida, permitiendo a los pacientes con diferentes tipos de metástasis vertebrales por cáncer de mama mejorar su calidad de vida y continuar con sus actividades de la vida diaria. Resultados de Barragán et al 2014 son muy prometedores porque el procedimiento de vertebroplastía percutánea por sí misma es una técnica mínimamente invasiva y podría llevarse a cabo en pacientes con pobre estado clínico, que tienen uno o múltiples metástasis en la columna vertebral, o en aquellos pacientes con una esperanza de vida corta. Otra ventaja es que el procedimiento podría ser utilizado como un tratamiento de primera línea en los casos en los que no hay disponibilidad inmediata de la radioterapia o en el que el paciente necesita alivio rápido del dolor. El mecanismo para el alivio del dolor no se conoce bien. Varias hipótesis intentan explicar este fenómeno: efecto local de anestesia, la estabilización de la vértebra fracturada, reacción exotérmica en el tejido nervioso, y la toxicidad química, pero ninguno ha sido concluyente.²⁹

El cáncer es un problema de salud pública en varias partes del mundo. La médula ósea es un sitio de metástasis, estudios de autopsias muestran que las metástasis en médula ósea se pueden encontrar en aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer de próstata o de mama y en un 35% a 40% en pacientes con cáncer renal, de pulmón o de tiroides.

El reconocimiento temprano y el tratamiento subsecuente de metástasis en la medula ósea pueden prevenir o reducir las complicaciones como dolor, hipercalcemia, fracturas patológicas, síndrome de cauda equina o inestabilidad de la columna.²³

Las secuencias de RM deben ser consideradas como indispensables para la evaluación de medula ósea son T1 ponderada y T2 ponderada o secuencias cortas de tiempo de inversión (STIR por sus siglas en inglés). Las imágenes en T1 ponderada, la médula amarilla

(compuesta de 80% de grasa, 15% de agua, y 5% de proteínas) muestran una intensidad alta que es similar a la grasa subcutánea. La médula roja (compuesta del 40% de grasa, 40% agua, y 20% proteínas) es hipointensa comparada con la médula amarilla, aunque esta intensidad es mayor que la del músculo.⁷

La PET/CT tiene el riesgo de exposición a la radiación. Por el contrario, DWIBS no es radiante. Hay diferentes contraindicaciones para estas dos técnicas. En embarazadas y en los niños se debe evitar PET-CT porque expone al paciente a la radiación ionizante. La presencia de claustrofobia, marcapasos, y metales en pacientes son excluidos en el escaneo de RM. En cuanto al tiempo de examen para DWIBS es más largo que la de PET/CT. Por otra parte la DWIBS no necesita tiempo de preparación.³⁰

Además, la RM permite la medición de metástasis y la evaluación de la respuesta del tumor en el hueso. La adición de DWIBS permitirá el estudio de lesiones extraóseas incluyendo los ganglios linfáticos y tejidos blandos, sin necesidad de un contraste intravenoso. Por lo tanto, se posiciona a la RM de esqueleto axial y a la DWIBS como un potencial de una sola etapa alternativa a la combinación de gammagrama óseo y TC o imagen de RM en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo mediante la mejora de la detección y la mensurabilidad de metástasis con la comodidad de hacerse en un solo paso.

La DWIBS es superior al gammagrama óseo para la detección de MO, porque detectan células en el hueso antes del remodelamiento óseo. Para la detección de nódulos linfáticos y metástasis viscerales tanto la tomografía computarizada y la RM son similares comparadas con el diagnóstico histológico. La DWIBS ofrece la conveniencia de un examen en 45 minutos sin inyección de contraste. Es un estudio prometedor, sensitivo y específico, con una técnica que permite detección de metástasis ósea, involucro de nódulos o metástasis viscerales en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.¹¹

Antes de la introducción del PET, el $^{18}\text{F-NaF}$ fue reconocido como un excelente radiofármaco para la formación de imágenes del esqueleto. El $^{18}\text{F-NaF}$ tiene características de alta y rápida captación de hueso acompañado de una depuración muy rápida. Imágenes

de alta calidad del esqueleto se pueden obtener en menos de una hora después de la administración intravenosa de ^{18}F -NaF ampliamente utilizado para la gammagrafía ósea.¹²

Otras estructuras normales, incluyendo el cerebro, las glándulas salivales, amígdalas, bazo, vesícula biliar, intestino delgado, colon, próstata, testículos, endometrio, líquido cefalorraquídeo, y la vejiga pueden presentar una alta intensidad de señal en DWIBS. En las imágenes de DWIBS se pueden ver enfermedades inflamatorias e infecciosas benignas por lo que la interpretación de los exámenes debe ser realizada mediante la revisión de las imágenes de origen, también puede enmascarar un tumor o crear un pseudotumor. La fusión de la DWIBS e imágenes anatómicas pueden proporcionar el medio más preciso de visualización de la imagen.³¹

En la actualidad, la oncoimagen para las MO se basa enteramente en gammagrafía ósea o una PET-CT para obtener imágenes de todo el cuerpo; aunque existen dudas acerca de los riesgos de la radiación, restricciones económicas, la escasa disponibilidad y los prolongados tiempos de espera. DWIBS puede ser una alternativa eficaz especialmente cuando la gammagrafía ósea o una PET-CT no están disponibles. Las áreas con difusión restringida se producen en los tumores debido a la alta celularidad y a las membranas celulares; mismas que aparecen brillantes en la difusión de la RM. Sin embargo, convencionalmente estas imágenes se imprimen con inversión de la escala de grises de modo que se asemejan a las imágenes de una gammagrafía ósea. Los resultados iniciales con DWIBS han sido bien aceptados. De hecho, cuando se analiza, compara y contrastan diversas técnicas de imagen para evaluar MO, como se muestra en la **tabla 2**, DWIBS es una alternativa viable especialmente para los países en desarrollo, donde la disponibilidad de las instalaciones RM es común que la gammagrafía ósea o el PET-CT.

Tabla 2. Comparación de las diferentes técnicas para evaluar MO ³²

Criterios	Gammagrafía ósea	PET-CT	DWIBS
Disponibilidad	Menos	Menos	Más
Preparación previa	Necesaria	Necesaria	Innecesaria
Tiempo de escaneo	Más	Más	Menos
Exposición a radiación	Si	Si	No
Uso en embarazadas 2do y 3er trimestre	No	No	Ilimitado
Uso en pacientes pediátricos	Limitado	Limitado	Ilimitado
Costo del estudio	Más	Más	Menos

Las indicaciones para el uso de DWIBS en oncología

Las imágenes de DWIBS hacen posible mostrar la ubicación principal y la metástasis a distancia de muchos tipos de tumores. La DWIBS es beneficiosa en el caso de enfermedades de medula ósea, así como para la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con metástasis con patrones osteolíticos u osteoblásticas, en particular el carcinoma de mama y de próstata. Las ventajas de su uso es donde debe ser disminuida la radiación ionizante, como por ejemplo para los niños y las mujeres así como los exámenes de seguimiento frecuentes.

Asimismo, es imperativo para minimizar el riesgo de tumores secundarios radiogénicos en pacientes con tumores que tienen la posibilidad de una esperanza de vida larga. Los pacientes que no pueden someterse a un examen TC con contraste debido al deterioro las funciones del riñón o alergias también pueden beneficiarse de esta tecnología de diagnóstico por imagen.

Las imágenes DWIBS tienen un mayor potencial para la detección de tumores, clasificación y monitorización de la terapia, pueden ser más fáciles y más rentables para llevar a cabo. Sin embargo, la validación a través de estudios multicéntricos se encuentra limitado por la falta de estandarización de métodos.³⁰

DWIBS debería ser considerado para incluirlo en la evaluación de los pacientes con cáncer cuando es necesario minimizar la exposición a la radiación (niños y mujeres embarazadas), casos donde el medio de contraste es de inadecuada calidad (pacientes con falla renal, pobres accesos venosos, alergias al medio de contraste). DWIBS es útil para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con lesiones líticas y escleróticas particularmente en cáncer de mama y de próstata.²⁵

III. OBJETIVOS

El objetivo principal es la evaluación de una prueba diagnóstica que permita la comparación entre la de DWIBS (examen a evaluar) con la ^{18}F NaF-PET-CT (examen de referencia).

Los objetivos específicos son conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa y prevalencia, así como determinar el tipo de cáncer primario más asociado a medula ósea.

IV. MATERIAL Y METODOLOGIA.

Se llevó a cabo un estudio transversal analítico en pacientes con diagnóstico de cáncer primario establecido por reporte histopatológico y en quienes se sospechó la presencia de metástasis óseas por criterios clínicos, laboratoriales e imagenológicos. Se reclutaron pacientes ambulatorios y hospitalizados, de la Secretaria de Salud, IMSS e ISSTE, referidos por médicos locales, regionales y nacionales. Donde se comparó el resultado de DWIBS (examen a evaluar) versus la PET-CT (examen de referencia) en el paciente oncológico, con el fin de determinar la existencia de metástasis óseas en ambos estudios.

Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (Tabla 10) y brindaron su consentimiento informado (apéndice 4).

A continuación se describe la serie de pasos llevados a cabo para iniciar un expediente:

- Ficha de identificación que se realizó por un médico pasante de servicio social de la Unidad de Resonancia Magnética, del Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla, Querétaro, se llenó en cuadernillo de recolección de datos
- Firma de consentimiento informado por el paciente y 2 testigos
- Fotocopias de reportes laboratoriales, imagenológicos e histopatológicos

Una vez incluidos se les realizó una DWIBS en la Unidad de Resonancia Magnética el Instituto de Neurobiología de la UNAM-Campus Juriquilla, Querétaro, Qro, y posteriormente una PET/CT con el radiofármaco ^{18}F -NaF en la Unidad PET-CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México, DF., en un intervalo no mayor a 10 días entre si y antes del inicio del tratamiento para metástasis óseas (cirugía, quimioterapia o radioterapia).

Las condiciones a las que se sometió a los sujetos fueron: exposición de los pacientes a campo magnético de 3.0 Tesla para la realización de la secuencias DWIBS, y una exposición intravenosa al radiofármaco ^{18}F -NaF para la realización de ^{18}F -NaF PET-CT (estudio de práctica clínica habitual en la estadificación del paciente con cáncer y sospecha de MO)

Los procedimientos se llevaron de la siguiente forma:

En DWIBS el paciente se colocó dentro del Gantry del resonador y se realizó una exploración con la secuencia de DWIBS de cuatro segmentos (base del cráneo hasta tercio medio de ambas piernas) FOV 450mm y 40 cortes por segmento (TE/TR) 60/8000, TI 260-280, NSA 8, Gap .5, espesor de corte 5, matriz 152 *111, tiempo de rastreo por segmento 3.32 min) posteriormente se adquirieron las secuencias corporales T1, T2 y STIR; la duración del estudio fue de 50 minutos, no amerito inyección de contraste ni ayuno.

En la PET-CT el paciente se presentó con un ayuno de 8 horas, se inyectó por vía intravenosa el radiofármaco ^{18}F -NaF y se le dejó en reposo en una habitación oscura por un lapso de 60 minutos, posteriormente se colocó al paciente en Gantry del tomógrafo PET-CT para la obtención de imágenes desde cráneo hasta el tercio medio de ambas piernas. Posteriormente el paciente se egresó y se le prohibió el contacto directo con niños menores y mujeres embarazadas en un lapso de 8 horas.

Ambos estudios fueron interpretados por dos evaluadores entregando un reporte final por ambas unidades. Previa autorización y consentimiento informado de los pacientes, se

recabo la información iniciándose un expediente clínico y se complementó con los estudios imagenológicos.

Los resultados fueron registrados en una hoja de recolección de datos (anexo 2), donde se incluyeron variables demográficas como edad, género, peso, talla, función renal, diagnóstico clínico, diagnóstico histopatológico, sospecha clínica de metástasis, elevación de fosfatasa alcalina, dolor axial o apendicular óseo, fractura en terreno patológico, tipo de cáncer, sospecha de cáncer por estudio de imagen (radiografía, tomografía, gammagrafía), dispositivos, alergias, comorbilidades, cirugías y tratamiento.

Dirección General de Bibliotecas UAO

Tabla 3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF**”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes ambos sexos. • Edad entre 18 y 90 años. • Diagnóstico de cáncer por histopatología de tumor sólido. • Sospecha de metástasis óseas por clínica como: dolor incoercible, síndrome de cauda equina y compresión medular. • Sospecha por laboratorios como: hipercalcemia, elevación de fosfatasa alcalina, elevación de marcadores tumorales. • Sospecha por estudios de imagen como: radiografía, tomografía o gammagrama óseo, que demostraron fracturas óseas en terreno patológico, inestabilidad de columna vertebral y/o metástasis ósea (líticas, blásticas o mixtas) • Deseo de participar (previa obtención de consentimiento informado). • Realización de prueba DWIBS así como ¹⁸F-NaF PET/CT en un intervalo no mayor a 10 días.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no firmen hoja de consentimiento informado. • Mujeres embarazadas. • Pacientes con claustrofobia. • Negativa a realizarse prueba DWIBS y ¹⁸F-NaF PET/CT después de haber firmado el consentimiento informado. • Pacientes con síndrome demencial. • Pacientes que tenga dispositivos médicos que contraindiquen la exposición a un magneto 3.0 Tesla (marcapaso, tatuajes, implantes cocleares, lentes intraoculares y stents). • Pacientes con contraindicación de traslado a la Ciudad de México. • Paciente en tratamiento para metástasis óseas (cirugía, quimioterapia o radioterapia).
CRITERIOS DE ELIMINACION
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en quienes la DWIBS así como la ¹⁸F-NaF PET/CT hayan sido obtenidos en un intervalo mayor a 10 días entre sí o que hayan recibido tratamiento para metástasis óseas (cirugía, quimioterapia o radioterapia). • Deceso de paciente entre algunas de las pruebas DWIBS y/o ¹⁸F-NaF PET/CT. • Paciente que no se realicen la ¹⁸F-NaF PET/CT. • Pacientes en quienes la DWIBS así como la ¹⁸F-NaF PET/CT hayan sido obtenidos en un intervalo mayor a 10 días.

ASPECTOS ETICOS

Este protocolo de investigación se apegara a los principios éticos de acuerdo a la Declaración de Helsinky 2013 y el informe de Belmont.

El reglamento general de salud en materia es la NOM-040-NUCL-2016 (Anexo 3) en donde se establecen los requisitos de seguridad radiológica para la práctica de medicina nuclear en los centros de trabajo donde se manejen fuentes de radiación ionizante, además del consentimiento informado firmado por el paciente, así como proteger el acceso a la información mediante la confidencialidad de los datos obtenidos del paciente.

Según el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla, Querétaro, el presente protocolo es considerado como riesgo de categoría B, en el cual se incluyen experimentos que causan molestia leve o de corta duración.

Se anexa carta de consentimiento informado del Protocolo “Detección de Metástasis Óseas mediante secuencia de Difusión obtenida por Resonancia Magnética”

He leído y llenado este formulario y me comprometo a cumplir con todos los aspectos inherentes a un protocolo de investigación de acuerdo con los principios éticos y de carácter humanitario que se requieren en la investigación clínica en humanos, prevalentes en las normas de experimentación en humanos tanto nacionales e internacionales.

El protocolo tiene la facilidad de detectar oportunamente la presencia de MO en pacientes con cáncer de tipo primario establecido por reporte histopatológico, los beneficios que el paciente obtuvo son un diagnóstico precoz, lo cual permite al médico tratante la elección de brindar la mejor opción terapéutica disponible; así como conocer el pronóstico de cada paciente.

La $^{18}\text{F-NaF}$ PET-CT (examen de referencia) es un procedimiento mínimamente invasivo que implica exposición a radiación ionizante (por el rastreo tomográfico, así como la administración de $^{18}\text{F-NaF}$ por vía endovenosa) pero que forma parte de la práctica clínica habitual en la estadificación del paciente oncológico. Mientras que la DWIBS (examen a

evaluar), es un procedimiento mínimamente invasivo sin exposición a radiación ionizante ni medio de contraste. Por lo tanto se considera que en la realización de este estudio, los riesgos implicados en el procedimiento fueron claustrofobia, hematoma, infiltración del radiofármaco el cual tiene una vida media de 109 minutos, (hasta la fecha no se han reportado reacciones adversas ni de toxicidad relacionadas a la inyección del radiofármaco), es importante señalar que el radiofármaco es eliminado por la orina, sudor y saliva en un lapso de 6 horas y durante ese periodo se evita el contacto con niños y mujeres embarazadas. Considerar el anexo de indicaciones para pacientes y familiares a quienes se les ha administrado material radioactivo). Mientras que los beneficios ya han sido señalados previamente. Por lo tanto consideramos que los beneficios que obtuvo el paciente superan a los riesgos inherentes a la $^{18}\text{F-NaF-PET-CT}$ y DWIBS.

Al abrir el expediente de investigación del paciente, los datos fueron anonimizados mediante la asignación de un número secuencial de expediente; durante todo el estudio el número de expediente fue vía de identificación del paciente, por otra parte en la realización de la $^{18}\text{F-NaF-PET-CT}$ y DWIBS los datos fueron anonimizados a través del formato DICOM, de los cuales les fue entregado una copia al paciente para su expediente clínico. Durante el procesamiento de los datos para su análisis estadístico, así como para la selección de imágenes con fines de difusión y publicación solamente se hace referencia al número de expediente del paciente. Los datos están resguardados en expediente físico y digital este último está resguardado en una computadora dedicada exclusivamente para la gestión de imágenes y datos del protocolo de investigación. Los expedientes físicos están guardados en una gaveta bajo llave a los cuales tienen acceso los investigadores del protocolo. En este protocolo no se tomaron muestras biológicas ni hemáticas.

El consentimiento informado fue obtenido por escrito previo a la realización DWIBS y $^{18}\text{F-NaF-PET-CT}$ por el Dr. Héctor Manuel Barragán Campos y/o alguno de los médicos de la Unidad de Resonancia Magnética, Campus UNAM-Juriquilla

Los pacientes fueron referidos por los médicos tratantes especialistas que laboran en el Hospital General de Querétaro, de Medicina Interna, Cirugía General, Oncología Médica y Quirúrgica, Traumatología y Ortopedia, Radiología e Imagen y Urología.

Se tuvo como meta la inclusión de 112 pacientes con diagnóstico de cáncer primario establecido por reporte histopatológico y en quienes se sospechó la presencia de MO por criterios clínicos, laboratoriales e imagenológicos. Los candidatos fueron entrevistados para verificar que cumplieran los criterios de inclusión del protocolo, y brindarán su consentimiento informado, posteriormente se les realizó la DWIBS y dentro de un período no mayor a diez días la ^{18}F -NaF-PET-CT. Se emitió un reporte de cada una de las modalidades diagnósticas, que fue entregado al paciente para que este lo entregará a su médico tratante. Con esta información el médico tratante tomara una decisión terapéutica y le permitirá estimar el pronóstico del paciente.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

- 1) Médicos radiólogos con experiencia en DWIBS, Unidad de Resonancia Magnética, Campus UNAM Juriquilla, con cuatro años de experiencia en esta modalidad diagnóstica. Encargados de la supervisión en la adquisición del estudio y en la interpretación del mismo, resguardo anonimizado de los estudios.
- 2) Médicos radiólogos y médicos nucleares con experiencia en ^{18}F -NaF-PET-CT Unidad PET-CT-Ciclotrón, UNAM Campus Ciudad Universitaria, con 10 años de experiencia en esta modalidad diagnóstica. Estarán encargados de la supervisión en la adquisición del estudio y en la interpretación del mismo, resguardo anonimizado de los estudios.
- 3) Técnicos radiólogos con experiencia en radiografía convencional y TAC multicorte.
- 4) Técnicos radiólogos con experiencia en adquisición de DWIBS, con 10 años de experiencia en Resonancia Magnética y 4 años de experiencia DWIBS, Unidad de Resonancia Magnética, Campus UNAM Juriquilla. Estarán encargados de la adquisición de la DWIBS, T1, T2 y STIR cuerpo entero.
- 5) Técnicos radiólogos y técnicos en medicina nuclear, con 10 años de experiencia en la Unidad de PET-CT-Ciclotrón UNAM Campus Ciudad Universitaria. Estarán encargados de la adquisición de PET-CT de cuerpo entero.
- 6) Personal de enfermería con experiencia en preparación para la realización de DWIBS con 4 años de experiencia en esta modalidad diagnóstica. Estarán encargados de la preparación del paciente para la DWIBS, así como del escrutinio de dispositivos médicos no compatibles con la resonancia magnética.
- 7) Personal de enfermería con experiencia en preparación para la realización de ^{18}F -NaF-PET-CT con 10 años de experiencia en esta modalidad diagnóstica. Estarán encargados de la administración intravenosa del ^{18}F -NaF, así como de su

preparación previa al estudio. Darán las indicaciones para pacientes y familiares a quienes se les ha administrado material radioactivo.

- 8) Médicos Especialistas del HGQ, estarán encargados del primer contacto y referencia de pacientes con diagnóstico establecido de cáncer por reporte histopatológico y sospecha de metástasis óseas, según los criterios establecidos del protocolo.
- 9) El equipo médico de la unidad PET-CT-Ciclotrón y la Unidad de Resonancia Magnética están certificados y entrenados para atender este tipo de eventos adversos.
- 10) Suspensión de adquisición de estudio de DWIBS y monitorización clínica, el caso de síntomas tales como cefalea o mareo se dará manejo sintomático.
- 11) Suspensión de la adquisición de la PET-CT, en caso de infiltración del radiofármaco, manejo local con compresas tibias e información al paciente acerca de los principios de radioprotección.

V. RESULTADOS

Se entrevistaron 91 (100%) pacientes, de los cuales 88 pacientes (93.4%) cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 9 pacientes; los motivos de exclusión fueron: 3 pacientes por deceso, 2 pacientes por insuficiencia respiratoria, 2 por negativa a continuar con el protocolo, 1 por ser portador de marcapaso y 1 paciente por claustrofobia. (Figura 3)

Los motivos de inclusión fueron: a) sospecha clínica de MO 100% (79/79), b) estudios de imagen con lesiones sugestivas para MO 82.2% (65/79): radiografía 2.6% (2/79), tomografía 22.8% (18/79) o gammagrama óseo 57.0% (45/79), y c) elevación de marcadores tumorales 16.4% (13/79) (Tabla 4)

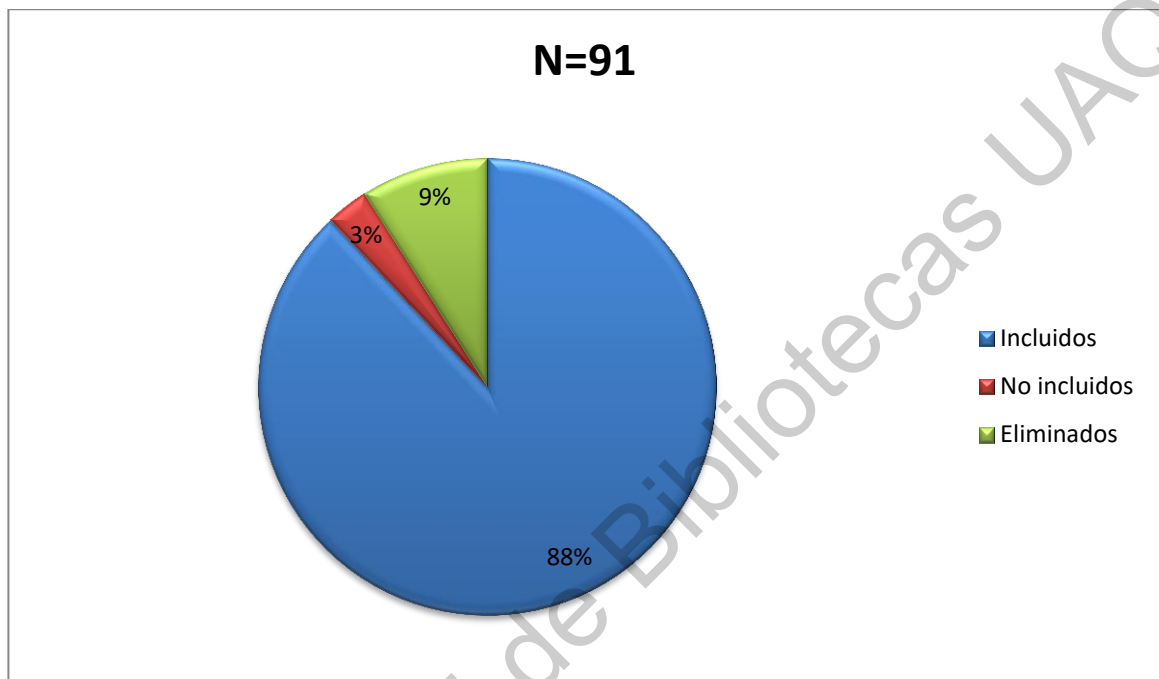
De manera que la muestra incluyó 79 pacientes (86.8%) los cuales terminaron el protocolo completo. (Gráfico 1) Hay 4 pacientes más en espera de la realización de sus estudios PET/CT.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes que cumplieron los motivos de inclusión en el protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF**”

	%	n
Sospecha clínica de metástasis ósea	100	79
Estudios de imagen (radiografía, tomografía o gammagrama óseo) con lesiones sugestivas para metástasis óseas	82.2	65
Elevación de marcadores tumorales	16.4	13

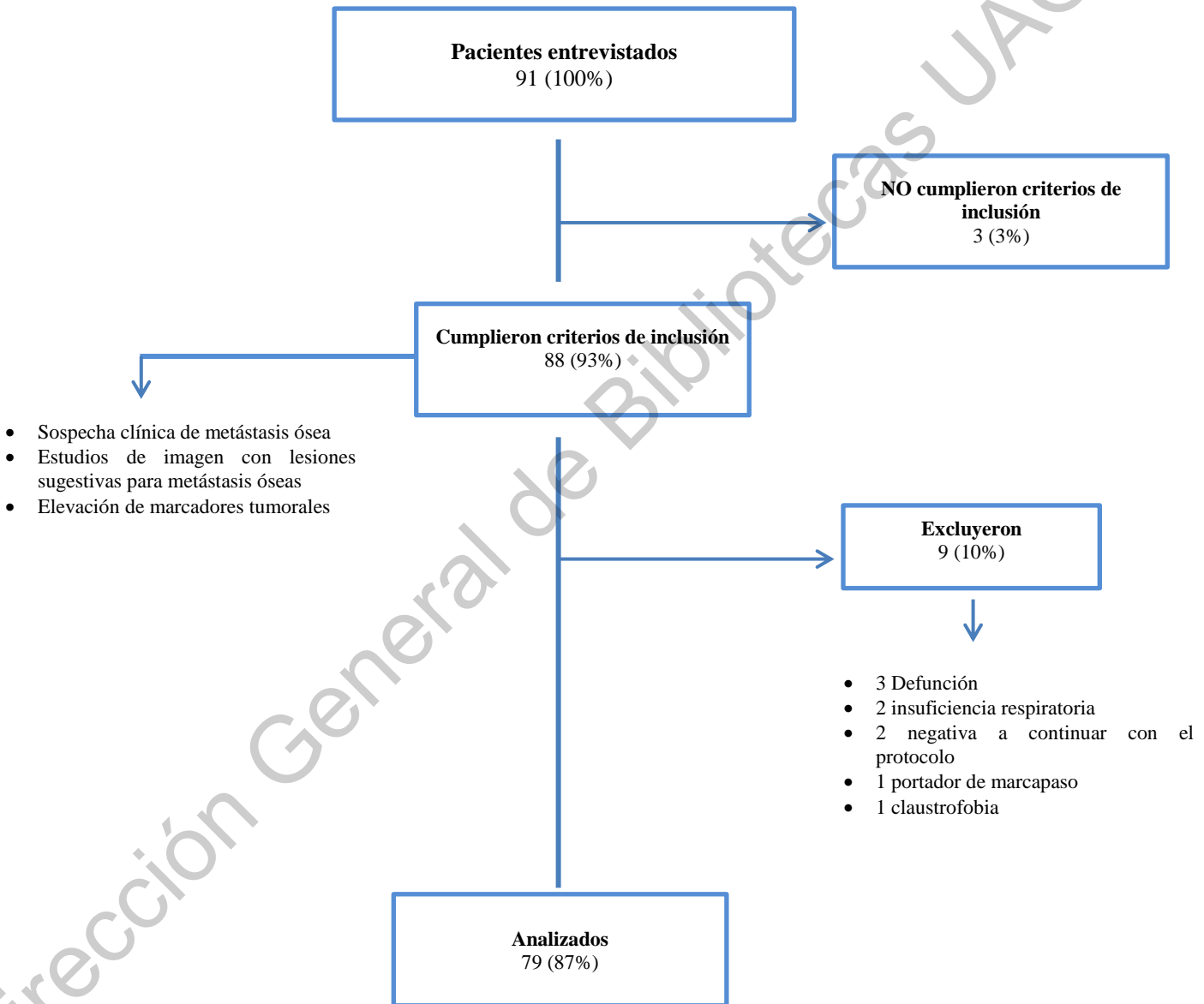
Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

Gráfico 1: Porcentaje de pacientes incluidos, no incluidos y excluidos en el protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ ”



Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ ”

Figura 3. Pacientes entrevistados, incluidos, no incluidos, excluidos y analizados en el protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

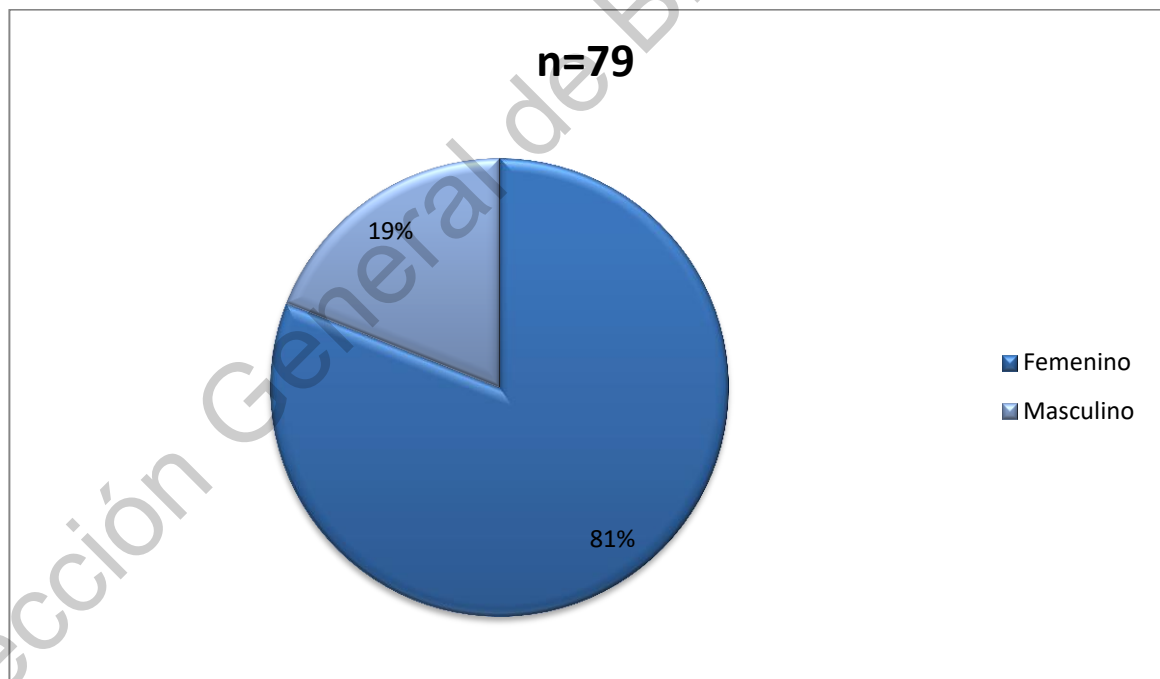


Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

Criterios de inclusión a) ambos sexos; b) edad entre 18 y 90 años; c) diagnóstico de cáncer por histopatología de tumor sólido; d) sospecha de MO por clínica: i) dolor incoercible, ii) síndrome de cauda equina y/o compresión medular; e) sospecha de MO por laboratorios: i) hipercalcemia, ii) elevación de fosfatasa alcalina, iii) elevación de marcadores tumorales; f) sospecha de MO por estudios de imagen: i) radiografía, ii) tomografía o iii) gammagrama óseo, que demostraron fracturas óseas en terreno patológico, inestabilidad de columna vertebral y/o MO (líticas, blásticas o mixtas); g) deseo de participar (previa obtención de consentimiento informado); h) realización de prueba DWIBS así como ^{18}F -NaF PET/CT en un intervalo no mayor a 10 días.

De los pacientes incluidos, el género femenino representaron el 81.0% (64/79) y el género masculino el 18.9% (15/79). (Gráfico 2) (Figura 3)

Gráfico 2. Frecuencia de metástasis por género en el protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ^{18}F -NaF**”



Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ^{18}F -NaF**”

El promedio de edad en el género femenino fue de 53.56 años y el promedio de edad en el género masculino fue de 64.86 años. (Tabla 5) (Figura 3)

Tabla 5. Edad de los pacientes con metástasis por género del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT 18F-NaF**”

Genero	Rango de edad en años	Promedio de edad	DE	%	n
Femenino	29-86	53.56	+/- 12.06	81	64
Masculino	26-82	64.86	+/- 13.90	19	15
Total	26-86	55.70	+/- 13.12	100	79

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

Tabla 6. Somatometría y Tasa de Filtrado Glomerular de los pacientes incluidos en el protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT 18F-NaF**”

	Promedio	DE	Rango
Peso (kg)	65.39	+/- 11.59	33-100
Talla (cm)	158	+/- 8.76	144-182
IMC	26.01	+/- 3.90	15.6-33.3
TFG (ml/min)	91.60	+/- 23.75	26.3-150

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

El ECOG de 0 represento el 60.7% (48/79), ECOG 1 el 24% (19/79), ECOG 2 de 8.8% (7/79), ECOG 3 de 6.3% (5/79) (Tabla 7) (Grafico 3) (Figura 3)

Tabla 7. Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ³⁸ de los pacientes del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT 18F-NaF**”

Grado	ECOG	n	%
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción	48	60.7
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos.	19	24
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto	7	8.8
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto	5	6.3
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla	0	0
5	Fallecido	0	0
Total		79	100

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

Tabla 8. Escala de Estado Funcional de Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale o KPS) ³⁸

Definición	%	Criterio
Capaz de realizar actividad normal y de trabajar. No requiere cuidados especiales	100	Normal, no hay molestias. No hay evidencia de enfermedad
	90	Capaz de realizar actividad normal. Signos y síntomas menores de enfermedad
	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos y síntomas de enfermedad
Incapaz de trabajar. Capaz de vivir en casa y de satisfacer la mayoría de las necesidades personales. Requiere una cantidad variable de asistencia	70	Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o de realizar trabajo activo
	60	Requiere de asistencia ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades
	50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
Incapaz de cuidarse por sí mismo. Requiere cuidados institucionales u hospitalarios. La enfermedad puede estar progresando rápido	40	Discapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia
	30	Gravemente discapacitado. Hospitalización está indicada aunque muerte no se ve inminente
	20	Muy enfermo, hospitalización es necesaria. Tratamientos de soporte activo son necesarios
	10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente
	0	Fallecido

Conversión entre escalas Karnofsky y ECOG

Karnofsky	ECOG
100	0
90	1
80	2
70	3
60	4
50	5
40	
30	
20	
10	

Gráfico 3. Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de los pacientes del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF**”

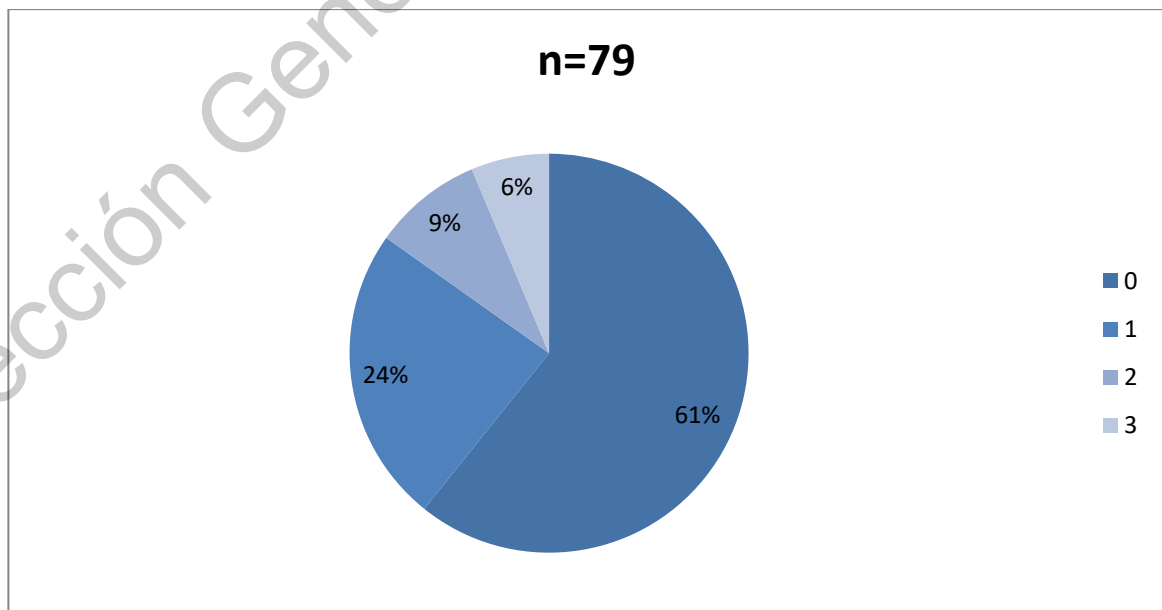


Tabla 9. Datos demográficos del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT 18F-NaF**”

Variable	n	%	Media	Derivación Estándar	Rango
Genero					
Femenino	64	81.0			
Masculino	15	18.9			
Total	79	100			
Edad (años)					
Femenino			53.56	+/- 12.06	29-86
Masculino			64.86	+/- 13.90	26-82
Total			55.70	+/- 13.12	26-86
Peso (kg)			65.39	+/- 11.59	38-100
Talla (cm)			158	+/- 8.76	144-182
IMC (kg/m2)			26.01	+/- 3.90	15.6-33.3
TFG (ml/min)			91.60	+/- 23.75	26.3-150
ECOG					
0	48	60.7			
1	19	24.0			
2	7	8.8			
3	5	6.3			
Total	79	100			

IMC (Índice de Masa Corporal); **TFG** (Tasa de Filtrado Glomerular); **ECOG** valora la calidad de vida en un paciente con Cáncer (Eastern Cooperative Oncology Group) 0= asintomático, 1= actividad restringida pero deambula, 2= menos del 50% del tiempo encamado, 3= más del 50% del tiempo encamado, 4= permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades, 5= fallecido.

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

Los cánceres primarios fueron: a) mama con 73.4% (58/79), b) próstata con 15.2%, (12/79) c) Linfoma no Hodgkin con 2.5% (2/79), d) cervicouterino con un 2.5% (2/79), e) tiroides 2.5% (2/79) f) pulmón un 1.3% (1/79), g) colón con 1.3% (1/79), y h) testículo con 1.3% (1/79) (Tabla 9).

Tabla 10. Prevalencia de cáncer primario de las metástasis óseas del protocolo “**Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT 18F-NaF**”

Cáncer primario	n	%
Mama	58	73.4
Próstata	12	15.2
Linfoma no Hodgkin	2	2.5
Cervicouterino	2	2.5
Tiroides	2	2.5
Pulmón	1	1.3
Colón	1	1.3
Testículo	1	1.3
Total	79	100.0

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ¹⁸F-NaF”

En DWIBS se identificaron 37 verdaderos positivos (VP), 19 falsos positivos (FP), 5 falsos negativos (FN), 18 verdaderos negativos (VN). Ver **Tabla 10** de contingencia (2x2).

Tabla 11. Tabulación 2x2 de los resultados obtenidos para la evaluación del rendimiento diagnóstico de la secuencia DWIBS versus PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$

DWIBS	PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	37 (VP)	19 (FP)	56
Negativo	5 (FN)	18 (VN)	23
Total	42	37	79

Verdaderos positivos (VP): enfermos con la prueba positiva; Falsos positivos (FP): no enfermos con la prueba positiva; Falsos negativos (FN): enfermos con la prueba negativa; Verdaderos negativos (VN): no enfermos con la prueba negativa. *Sackett, Straus, Richardson, Rosenberg, Haynes.*

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ ”

El rendimiento diagnóstico de la DWIBS comparado contra la PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$, mostró sensibilidad de 88.0% (CI 72.5-95), especificidad de 48.6% (CI 32.4-67.5), valor predictivo positivo de 66.0% (CI 52.0-79.3), valor predictivo negativo de 78.2% (CI 54.6-92.1), razón de verosimilitud positiva de 1.7 (CI 95%, 1.2-2.4), razón de verosimilitud negativa de 0.20 (CI 95%, 0.1-0.6), prevalencia de 53.1% (CI 95%, 41.6-54.5). (Tabla 11)

Tabla 12. Comparación entre la sensibilidad y especificidad reportada para la PET/CT $^{18}\text{FNaF}$ y el rendimiento diagnóstico de la DWIBS en la población estudiada

Método diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
PET/CT $^{18}\text{FNaF}$	91.3% (CI, 89-97.3)	54% (CI, 37.1-70.9)	81.8% (CI, 71.2-92.5)	77.9% (CI, 66.2-89.5)
DWIBS	88.0% (CI, 72.5-95)	48.6% (CI, 32.4-67.5)	66.0% (CI 52.0-79.3)	78.2% (CI 54.6-92.1)

CI (Intervalo de Confianza del 95%)

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ ”

Los resultados obtenidos fueron clasificados en cuartiles para jerarquizar las medidas estadísticas en excelente, buena, mala y deficiente. Tabla 12

Tabla 13. Estratificación del rendimiento diagnóstico de DWIBS versus PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$

Variable	<i>Excelente</i> (100-75 cuartiles)	<i>Buena</i> (75-50 cuartiles)	<i>Mala</i> (49-25 cuartiles)	<i>Deficiente</i> (24-0 cuartiles)
PET/CT $^{18}\text{FNaF}$				
Sensibilidad	91.3			
Especificidad		54.0		
VPP	81.8			
VPN	77.9			
DWIBS				
Sensibilidad	88.1			
Especificidad			48.7	
VPP		66.0		
VPN	78.3			

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ ”

DISCUSION.

La DWIBS es una técnica que obtiene imágenes ponderadas en difusión en múltiples cortes axiales que permite una reconstrucción tridimensional. El metaanálisis “Diagnostic Performance of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in Bone Malignancy”, realizado en el 2015, analiza el mayor número de pacientes en el campo de DWIBS en la diferenciación de los tumores óseos. Nuestros hallazgos sugieren que DWIBS mostró un buen valor diagnóstico por paciente. Por lo tanto, la DWIBS es un subrogado en la imagenología en la diferenciación de lesiones benignas de malignas.

A pesar del amplio uso de la gammagrafía como un método independiente para las lesiones óseas está lejos de ser ideal debido a falta de precisión. Otro método que se practica actualmente es la PET-CT que también tiene su limitación en la detección de la enfermedad de la médula ósea, como en la alta celularidad de la médula ósea normal que puede ser diagnosticada erróneamente como una infiltración o se enmáscaran depósitos tumorales difusos. Por lo tanto, es una modalidad de imagen libre de radiación con validez diagnóstica y sería una opción optativa para el diagnóstico de tumores óseos.

Dos estudios previos indicaron que el rendimiento de DWIBS es similar a la del ^{18}F -FDG PET-CT, siendo ambos significativamente tan precisos como la gammagrafía ósea, (Li B, Q, et al, 2014) (Wu Lm, et al 2011) Un reciente meta-análisis realizado por Li et al 2014, mostró que DWIBS tenía similar nivel de sensibilidad (0,897 vs 0,895) y especificidad (0,954 vs 0,957) que la ^{18}F FDG PET-TC para las lesiones óseas en tumores sólidos.

Shen G, Deng et al, 2014, En su estudio, la exactitud diagnóstica de DWIBS se comparó con ^{18}F FDG PET-CT en diversos tipos de los tumores malignos primarios y metastásicos, pero sólo unos pocos casos estaban disponibles en lesiones óseas. El tamaño limitado de la muestra puede perjudicar la validez y exactitud. Un meta-análisis realizado por Shen GH et al, 2014, incluía 12 estudios publicados, presentó una visión general sobre el valor de gammagrafía ósea y el ^{18}F FDG PET-CT para el seguimiento de lesiones de la médula ósea

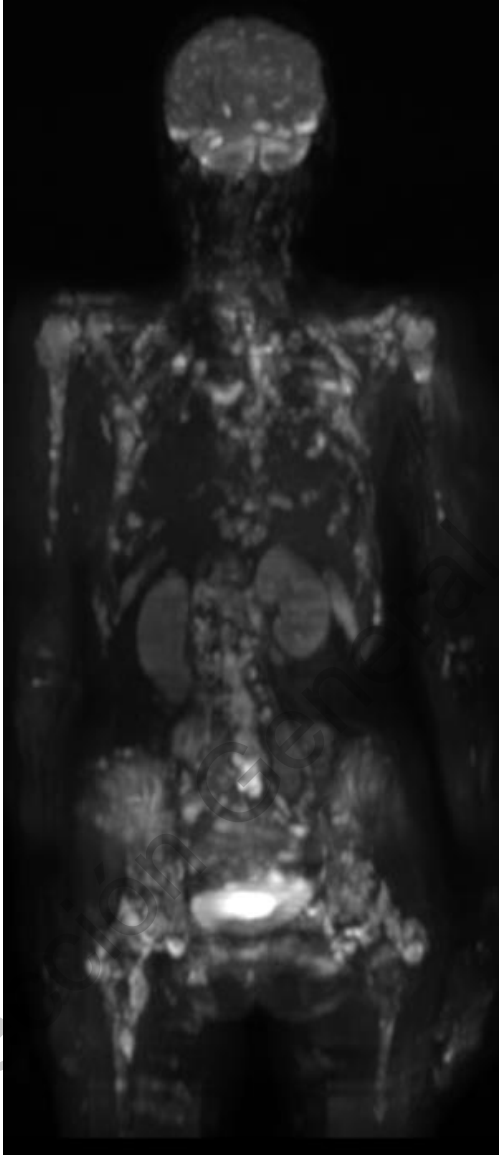
Aunque la especificidad de DWIBS puede ser inferior a la del ^{18}F -FDG PET-CT, con nuestro estudio DWIBS demostró tener una sensibilidad superior al ^{18}F -FDG PET-TC en la detección de tumores óseos. Nuestros resultados indican que DWIBS puede ser considerado un potencial subrogado a la gammagrafía ósea o a la ^{18}F FDG PET-TC en la detección de tumores óseos malignos por su mayor sensibilidad, con una sensibilidad de 86.95 (IC 66.4-97.2), sin embargo una especificidad baja con 36.8% (IC 16.2-61.6), asimismo resultados de este estudio mostraron un valor predictivo positivo de 62.5% (IC 43.6-78.9). y un valor predictivo negativo de 70% (IC 34.7-93.3).

El rendimiento diagnóstico de la DWIBS comparado contra la PET/CT ^{18}F -NaF, mostró sensibilidad de 88.0% (CI 72.5-95), especificidad de 48.6% (CI 32.4-67.5), valor predictivo positivo de 66.0% (CI 52.0-79.3), valor predictivo negativo de 78.2% (CI 54.6-92.1), razón de verosimilitud positiva de 1.7 (CI 95%, 1.2-2.4), razón de verosimilitud negativa de 0.20 (CI 95%, 0.1-0.6), prevalencia de 53.1% (CI 95%, 41.6-54.5). (Tabla 9) (Tabla 10)

Nuestros resultados potencialmente apoyan el uso de DWIBS como un método eficaz para distinguir lesiones óseas benignas y malignas y la utilización de DWIBS puede beneficiarse la población que es vulnerable a radiación. La capacidad de proporcionar información morfológica y funcional en una sola exploración hace de DWIBS una técnica atractiva y prometedora en el diagnóstico de tumores óseos. Al no contar con la ^{18}F -NaF PET-CT, se puede considerar que DWIBS puede ser un subrogado diagnóstico.

IMÁGENES

Imagen 1. Femenino de 58 años. Cáncer de mama, variedad carcinoma ductal infiltrante en 2004, mastectomía radical izquierda, quimioterapia y radioterapia; Tamoxifeno por 5 años. En 2016 el dolor lumbar refractario al tratamiento. DWIBS y ^{18}F NaF PET / CT mostraron MO axial y apendicular. 42151



DWIBS

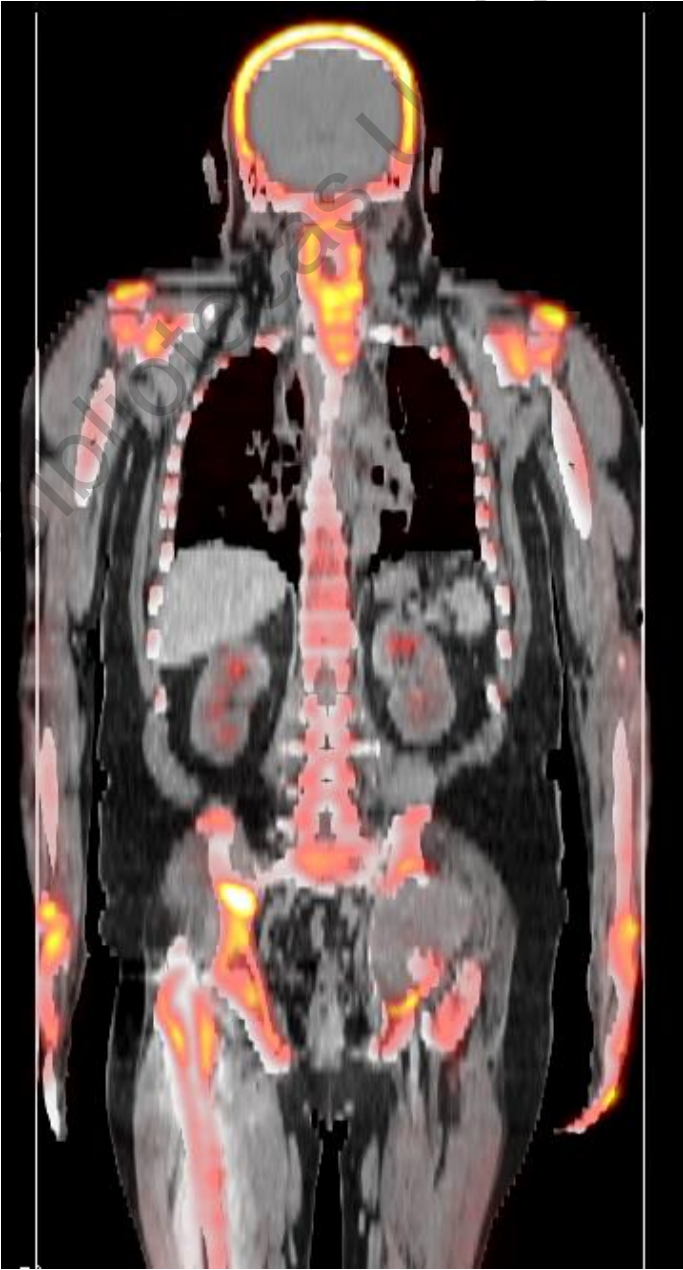


^{18}F -NaF PET/CT

Imagen 2. Masculino de 59 años. Cáncer papilar de tiroides en 2013, tratado con 131-I y radioterapia en 2014. En 2015, desarrolló dolor coxofemoral izquierdo refractario al tratamiento. DWIBS y ^{18}F -NaF PET/CT mostraron MO axial y apendicular (38293).

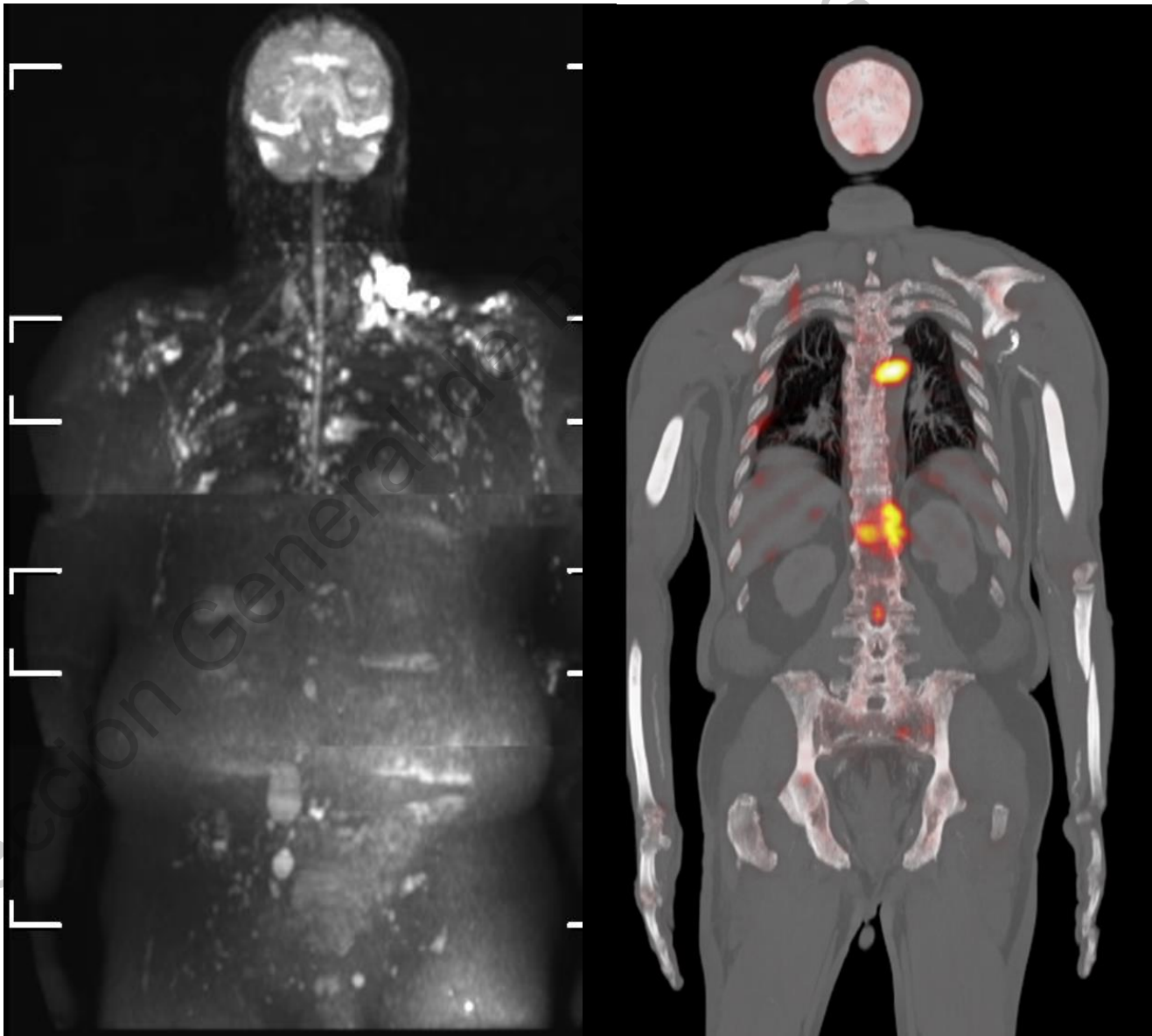


DWIBS



^{18}F -NaF PET/CT

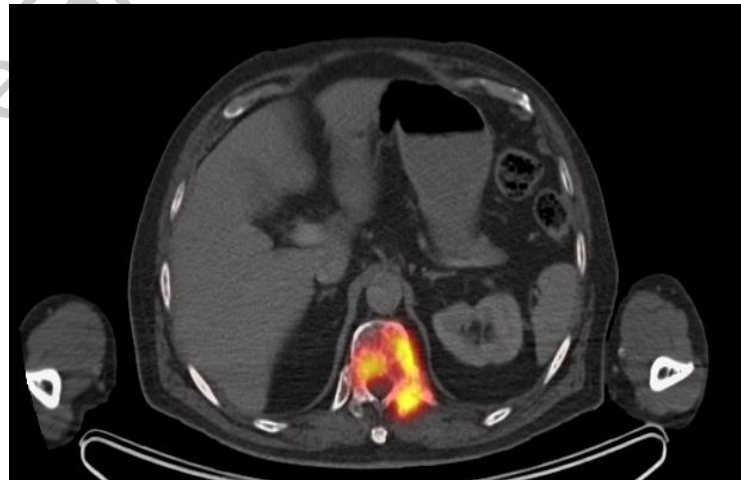
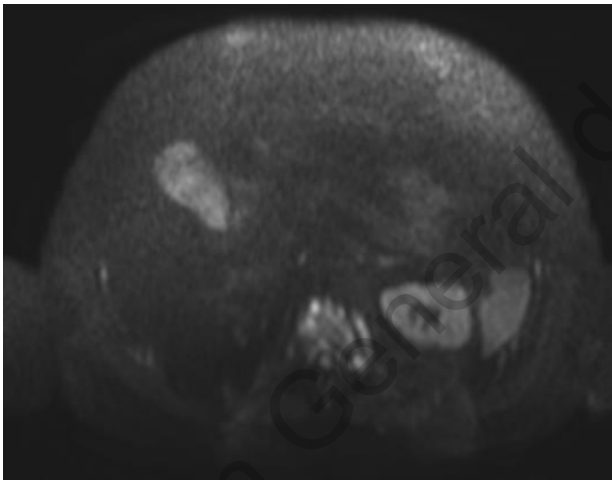
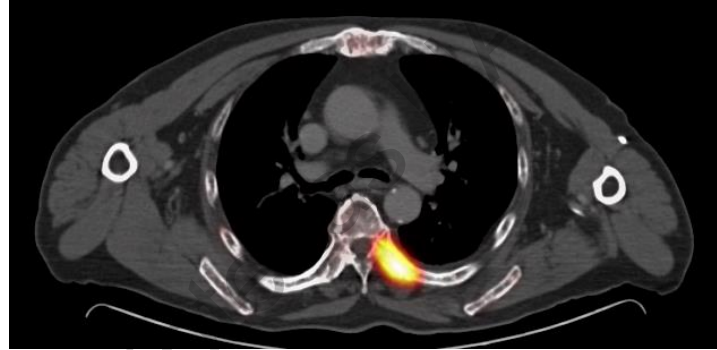
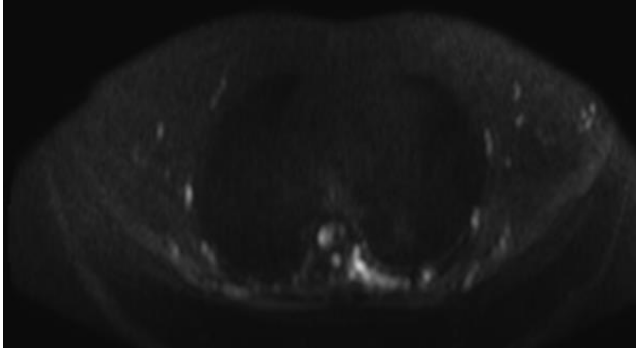
Imagen 3. Masculino de 79 años. Cáncer de próstata en 2015, tratado con antiandrógenos. En 2016 incluido por gammagrafía ósea positiva en paciente asintomático. DWIBS mostró una restricción de la señal compatible con metástasis óseas en la escápula derecha, así como en el húmero, esternón, clavícula y la costilla izquierda, y los cuerpos vertebrales torácico y lumbar. De igual manera ^{18}F -NaF confirmó estos hallazgos.



DWIBS

^{18}F -NaF PET/CT

DWIBS mostró una importante restricción compatible con metástasis óseas en los cuerpos vertebrales T5 y T12, así como en el tercio posterior de la 5ª costilla izquierda. ^{18}F -NaF confirmó estos hallazgos

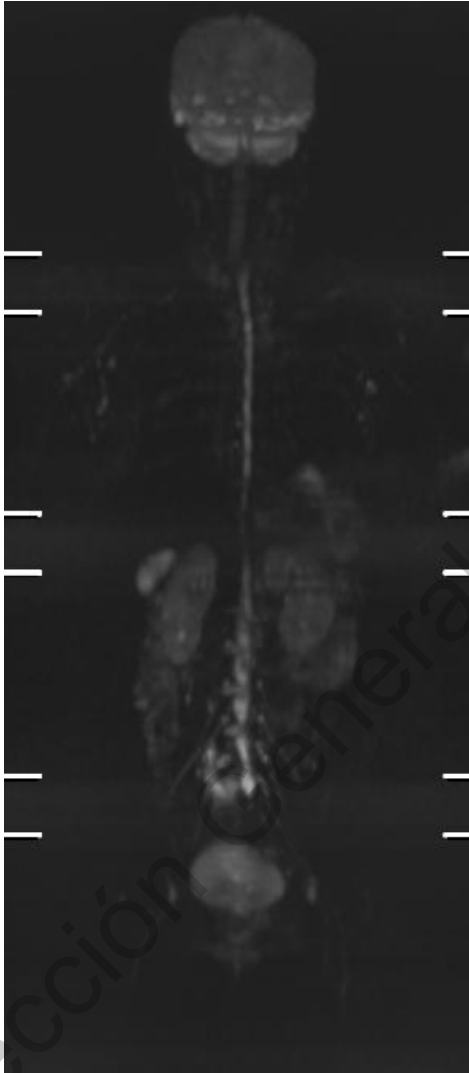


DWIBS

^{18}F -NaF PET/CT

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ^{18}F -NaF”. (Derechos de autor) ©

Imagen 4. Femenino de 48 años, en 2012 cáncer de cérvix, carcinoma de células escamosas. Tratada con histerectomía, braquiterapia y quimioterapia; presento dolor lumbar incoercible. DWIBS mostró restricción de la señal en el cuerpo de la hemivertebra derecha L4 y L5, y en los tejidos blandos paravertebrales en el mismo nivel compatible con las metástasis óseas. ^{18}F -NaF confirmó estos hallazgos.



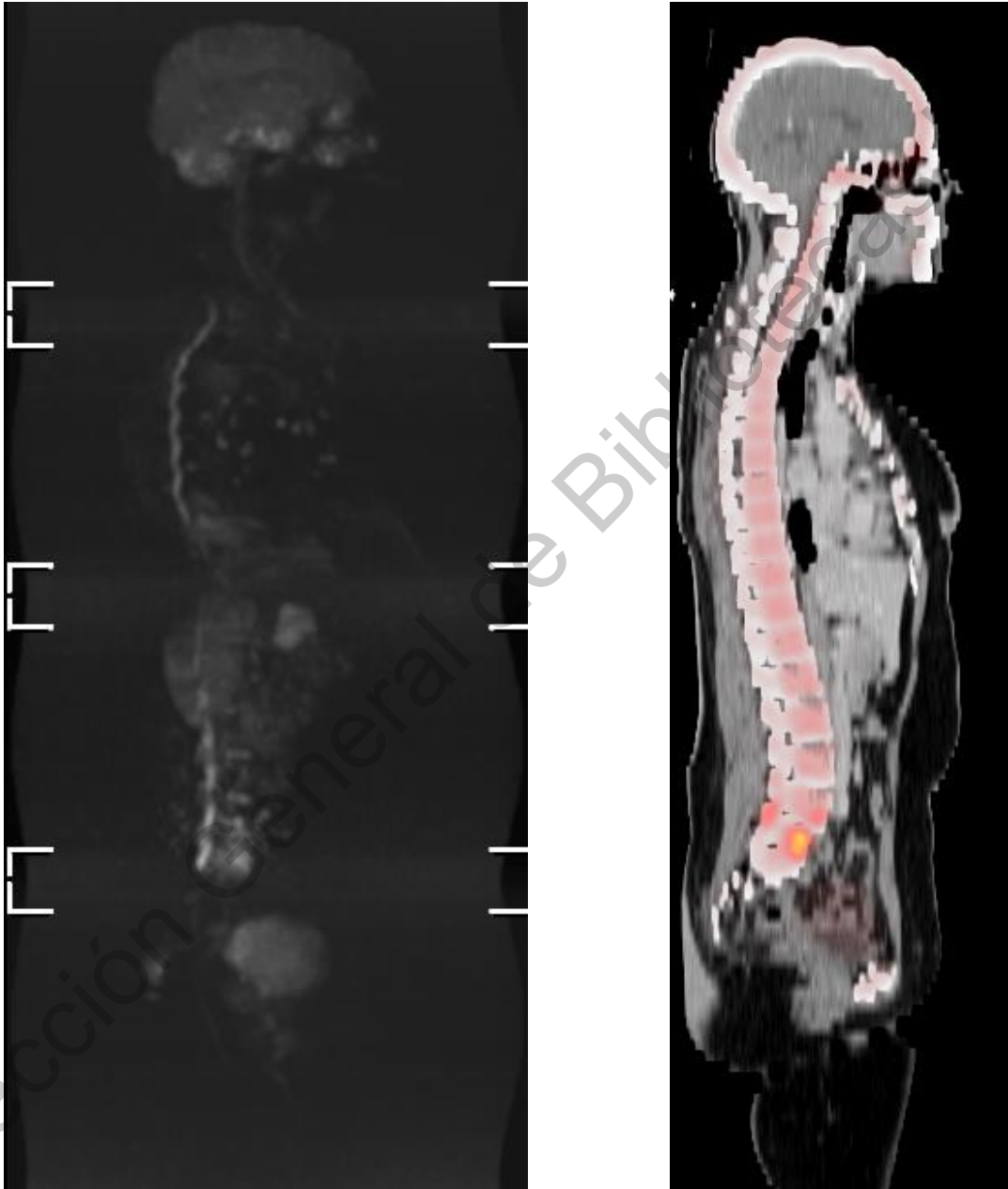
DWIBS



^{18}F -NaF PET/CT

Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ^{18}F -NaF”. (Derechos de autor) ©

DWIBS mostró restricción de señal en el cuerpo hemivertebral derecho L4 y L5, y tejidos blandos paravertebrales en el mismo nivel compatible con metástasis óseas. ^{18}F -NaF confirmó estos hallazgos.



Fuente: Datos tomados de la metodología de investigación del protocolo “Detección de metástasis óseas mediante secuencia de difusión de cuerpo entero con supresión de señal corporal de fondo (DWIBS) obtenida por Resonancia Magnética vs PET/CT ^{18}F -NaF”. (Derechos de autor) ©

VI. CONCLUSIONES.

Las imágenes obtenidas por DWIBS nos proporcionan información cualitativa y cuantitativa que son útiles a los médicos que atienden pacientes oncológicos. Esta es una herramienta con buena sensibilidad y especificidad. DWIBS no proporciona información sobre el metabolismo, más bien estos 2 exámenes en conjunto (DWIBS y PET-CT) se complementaran para la identificación de metástasis y el seguimiento de las mismas.

Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes, y seguimiento a largo plazo para establecer su verdadero potencial. Es una técnica muy prometedora ya que permite diferenciar tejidos benignos de malignos, evaluar la respuesta a tratamientos y diagnosticar recidivas locales. Las principales ventajas de la DWIBS son su alto contraste, su alta sensibilidad y la rapidez en su realización que permite incorporarla dentro de los protocolos habituales ya que no afecta significativamente el tiempo del estudio. Como no es de uso generalizado, existe aún una falta de estandarización en la elección de los valores b. Debido a ello, existen considerables diferencias en los valores de ADC para la misma enfermedad. Por todo esto es importante mencionar que debe ser interpretada junto con el estudio convencional y la información clínica.

La sensibilidad y el VPN son buenos, el VPP es regular y la especificidad es mala, sin embargo el rendimiento de la DWIBS es muy semejante al de la PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$; por lo tanto la tendencia mostrada hasta el momento por la DWIBS, pues nos encontramos a 70.5% de la muestra calculada, hace muy probable que la DWIBS pudiese convertirse en un subrogado de la PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ (tabla 10).

Todos los pacientes con cáncer requieren estadificación; la imagen es necesaria en la mayoría de los casos.

El diagnóstico de MO modifica la estadificación de los pacientes oncológicos y podría modificar los tratamientos.

Hoy en día, el estándar de oro en imagen para MO es ^{18}F -NaF PET/CT, pero en este estudio, DWIBS ha demostrado que podría ser un posible para el diagnóstico de MO, evitaría la radiación y tiene un costo menor para el sistema de atención médica.

La tendencia de esta investigación mostró que DWIBS tiene excelente sensibilidad, especificidad razonable, buen VPP, excelente VPN. Por lo tanto, el rendimiento diagnóstico general es similar al de ^{18}F -NaF PET / TC. Se realizará un análisis por lesiones para tener una evaluación completa de DWIBS.

La meta de inclusión es de 112 pacientes, con lo cual podremos obtener resultados definitivos, no obstante la tendencia indica que la DWIBS podría ser un estudio subrogado para el cribado de MO. Las ventajas de la DWIBS residen en su carácter no invasivo, no implica exposición a radiación ionizante, no requiere medio de contraste inyectado, y su accesibilidad en la mayoría de los estados del país. Es necesaria la investigación en este campo pues hay pocas publicaciones del tipo correspondiente a evaluaciones de prueba diagnóstica de la DWIBS contra la PET/CT ^{18}F -NaF.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2), 74–108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>
2. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ... Bray, F. (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Retrieved from <http://globocan.iarc.fr>
3. Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), e609–e616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
4. Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Biryukov, S., Brauer, M., Cercy, K., ... Zhu, J. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
5. Cl  zardin, P. (2017, December 1). Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.006>
6. Stewart, B. W., Wild, C. P. (2014). World Cancer Report 2014 - WHO - OMS -. *IARC Nonserial Publication*, 630. Retrieved from <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=76&codcch=31>
7. Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011, March 25). A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.12035>
8. Perez-Lopez, R., Mateo, J., Mossop, H., Blackledge, M. D., Collins, D. J., Rata, M., ... Tunariu, N. (2017). Diffusion-weighted imaging as a treatment response biomarker for evaluating bone metastases in prostate cancer: A pilot study. *Radiology*, 283(1), 168–177. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160646>
9. Miller, T. T. (2008, March). Bone tumors and tumorlike conditions: Analysis with conventional radiography. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2463061038>
10. Bastawrous, S., Bhargava, P., Behnia, F., Djang, D. S. W., & Haseley, D. R. (2014). Newer PET application with an old tracer: Role of ¹⁸F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics*, 34(5), 1295–1316. <https://doi.org/10.1148/rg.345130061>
11. Lecouvet, F. E., El Mouedden, J., Collette, L., Coche, E., Danse, E., Jamar, F., Tombal, B. (2012). Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-

- weighted imaging replace tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European Urology*, 62(1), 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.020>
12. Lagaru, A., Mitra, E., Dick, D. W., & Gambhir, S. S. (2012). Prospective evaluation of 99mTc MDP scintigraphy, 18F NaF PET/CT, and 18F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. *Molecular Imaging and Biology*, 14(2), 252–259. <https://doi.org/10.1007/s11307-011-0486-2>
 13. Langsteger, W., Rezaee, A., Pirich, C., & Beheshti, M. (2016, November 1). 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003>
 14. Lecouvet, F. E., Lhommel, R., Pasoglou, V., Larbi, A., Jamar, F., & Tombal, B. (2013, July). Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Current Opinion in Urology*. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e328361d451>
 15. Viallon, M., Cuvinciuc, V., Delattre, B., Merlini, L., Barnaure-Nachbar, I., Toso-Patel, S., ... Haller, S. (2015, May 1). State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1500-1>
 16. Vallejo Desviat, P., Martínez De Vega, V., Recio Rodríguez, M., Jiménez De La Peña, M., & Carrascoso Arranz, J. (2013). Difusión en resonancia magnética en el estudio de lesiones hepáticas. *Cirugia Espanola*, 91(1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.10.006>
 17. Lecouvet FE. (2016). Whole-Body MR Imaging: Musculoskeletal Applications. *Radiology*.
 18. Mosavi, F., Johansson, S., Sandberg, D. T., Turesson, I., Sörensen, J., & Ahlström, H. (2012). Whole-body diffusion-weighted MRI compared with 18F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 1114–1120. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8351>
 19. Kwee, T. C., Takahara, T., Ochiai, R., Nievelstein, R. A. J., & Luijten, P. R. (2008). Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): Features and potential applications in oncology. *European Radiology*, 18(9), 1937–1952. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0968-z>
 20. Costelloe, C. M., Rohren, E. M., Madewell, J. E., Hamaoka, T., Theriault, R. L., Yu, T. K., ... Ueno, N. T. (2009, June). Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70088-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70088-9)

21. Arellano-Rodrigo, E., Real, M. I., Muntañola, A., Burrel, M., Rozman, M., Fraire, G. V., & Cervantes, F. (2004). Successful treatment by selective arterial embolization of severe retroperitoneal hemorrhage secondary to bone marrow biopsy in post-polycythemic myelofibrosis. *Annals of Hematology*, 83(1), 67–70. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0683-4>
22. J. C. Mariano Rodríguez¹, M. M. Duh¹, A. Lacabra¹, M. T. Fernández Planas², M. ABADAL PRADES³, J. Bartrina Rosell¹; Mataró/ES, ²Mataró/Barcelona/ES, ³Mataró/Barcelona/ES. Difusión por Resonancia magnética nuclear (DWI): utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad oncológica. SERAM 2012.
23. **Soffia S. y cols. Difusión por resonancia magnética: bases y Aplicaciones oncológicas en órganos Extracraneanos.** Suplemento de Revista Chilena de Radiología. octubre, 2009.
24. T. Wilhelm, B. Stieltjes, H. P. Schlemmer. (2012). Whole-Body-MR-DiffusionWeighted Imaging in Oncology. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335428>. Published online: 2.9.2013
25. Padhani, A. R., Liu, G., Mu-Koh, D., Chenevert, T. L., Thoeny, H. C., Takahara, T., ... Choyke, P. L. (2009). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. In *Neoplasia* (Vol. 11, pp. 102–125). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1593/neo.81328>
26. Hernández Herrera, J. Manuel. Hernández Herrera, J.J. Marín Álvarez A.. Cruz Brenes A. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DEL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE FRACTURAS PATOLÓGICAS REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXIX (603) 435-442, 2012
27. Wu, Lian Ming. Gu, Hai Yan. Zheng, Jasmine. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: A systematic review and meta-analysis. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING* 34:128–125 (2011)
28. Vilanova, J. C., Luna, A., Baleato, S., Barceló, J., & Romero, M. J. (2012). Aplicaciones de la técnica de difusión por resonancia magnética en el manejo de la patología tumoral osteomuscular. *Radiologia*, 54(SUPPL.1), 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2012.06.003>
29. Barragán-Campos, Héctor Manuel. Le Faou, Anne Laurence. Rose, Michèle. Livartowski, Alain. Doz, Marianne. Percutaneous vertebroplasty in vertebral metastases from breast cancer: Interest in terms of pain relief and quality of life. *Interventional Neuroradiology* 20: 591-602, 2014 - doi: 10.15274/INR-2014-10084
30. Bin Lia, Qiong Lia, Wei Nieb, Shiyuan Liua. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and

metastatic malignancies: A meta-analysis. *European Journal of Radiology* 83 (2014) 338– 344 Contents

31. Koh, Dow Mu. Scurr, Erica. Collins, David. Kanber, Baris. Norman, Andrew. Leach, Martin O. Husband, Janet E. Predicting Response of Colorectal Hepatic Metastasis: Value of Pretreatment Apparent Diffusion Coefficients. *AJR*:188, April 2007. DOI:10.2214/AJR.06.0601
32. Gandage SG, Kachewar SG, Aironi VD, Nagapurkar AD Radio-diagnosis. A comparative study of whole body DWIBS MRI versus bone scan for evaluating skeletal metastases. *Australasian Medical Journal* [AMJ 2012, 5, 12, 619-622]

Dirección General de Bibliotecas UAG

VII. ANEXOS

APENDICE 2

[Brownian motion large.gif](#)

Dirección General de Bibliotecas UAQ

APENDICE 3

DATOS DE LA IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

RESIDENTE DE MEDICINA INTEGRADA

BENIGNO VALDEZ CASTRO

DR HÉCTOR MANUEL BARRAGÁN CAMPOS

DIRECTOR DE TESIS

Médico Especialista en Medicina Interna-Radiología-Neurorradiología-Terapia
Endovascular Neurológica, Maestro en Ciencias

APÉNDICE 4

FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES ASOCIADOS

BENIGNO VALDEZ CASTRO

RESIDENTE DE MEDICINA INTEGRADA

DR. LUIS HOMERO VARGAS TORRESCANO

MED. ESP. MEDICINA INTERNA

TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTEGRADA

DR. HÉCTOR MANUEL BARRAGÁN CAMPOS

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA-RADIOLOGÍA-
NEURORRADIOLOGÍA-TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA, MAESTRO EN
CIENCIAS

DIRECTOR DE TESIS

DR. FERNANDO LOPEZ SOTO

MED. ESP. ONCOLOGIA MEDICA

DR. GUSTAVO TOVAR MUÑOZ

MED. ESP. CIRUJANO ONGOLOCO

APENDICE 5.

INTERROGATORIO

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: **DETECCIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS MEDIANTE SECUENCIA DE DIFUSIÓN DE CUERPO ENTERO CON SUPRESION DE SEÑAL CORPORAL DE FONDO (DWIBS) OBTENIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA VS PET/CT ¹⁸F-NaF**

Nombre: _____

Apellido paterno apellido materno nombre (s)

Fecha de Nacimiento: _____

(dd / mm / aaaa)

Género: _____ Edad en años _____

1 femenino, 2 masculino

Peso: _____ kg Talla _____ metros

IMC _____ kg/m² Escolaridad: _____

TFG: _____ ml/min Estadio CKD EPI _____

Teléfono _____ e-mail _____

Diagnóstico clínico: _____

Diagnóstico histopatológico: _____

Sospecha clínica de metástasis: _____ en caso de ser si, cual de los siguientes:

Elevación de fostatasa alcalina: _____ elevación de marcadores tumorales _____

Dolor axial o apendicular óseo: _____ fracturas por compresión vertebral _____

Fractura en terreno patológico: _____ si- no

Compresión medular o de cauda equina _____ si – no

Inestabilidad de columna vertebral _____ si – no

Sospecha de metástasis por estudio de imagen _____, en caso de ser si, cual de los siguientes:

Radiografía: _____ si - no

Localización y apariencia de lesión o lesiones

aparición radiológica. 1=lesión lítica, 2= lesión blástica

Tomografía computarizada _____ si – no

Localización y apariencia de lesión o lesiones

Aparición tomográfica: 1=lesión lítica, 2= lesión blástica, 3=lesión mixta

Médico que refiere _____

Alergias _____ si – no a que sustancias _____

Manifestaciones. _____

Alergia a yodo: _____ si–no, manifestaciones: _____ (rash, edema glótico, otros)

Presencia de dispositivos metálicos: _____ si – no

Tipo de dispositivo: _____ (marcapasos, stent, desfibriladores, implantes cocleares, neuromoduladores, prótesis valvulares)

Marca o modelo _____ fecha de colocación de dispositivo _____ dd/mm/aaaa

Antecedente de cirugía en las últimas 6 semanas: _____ si – no

Tipo de procedimiento al cual fue sometido (a) y fecha: _____

Comorbilidades: diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo _____ tiempo de evolución: _____ años

Medicamentos que utilice (automedicados o recetados)

PET/CT ¹⁸F-NaF

Fecha de estudio de PET/CT- ¹⁸F-NaF: _____

dd / mm / aaaa

No. Registro PET/CT- ¹⁸F-NaF: _____

Médico que interpreta estudio PET/CT- ¹⁸F-NaF (lector 1)

Metástasis óseas: _____ si – no Número total de lesiones: _____

Localización	y	SUV	por	lesión

Cervical, torácico, lumbar, sacra, otros

Médico que interpreta estudio PET/CT-¹⁸F-NaF (lector 2)

Metástasis óseas: _____ si – no Número total de lesiones: _____

Localización y SUV por lesión

Cervical, torácico, lumbar, sacra, otros

Dirección General de Bibliotecas UAQ

DWIBS POR RM

Fecha de estudio de DWIBS POR RM: _____

dd / mm / aaaa

No. Registro DWIBS POR RM: _____

Médico que interpreta estudio DWI-MR-WB (lector 1)

Metástasis óseas: _____ si – no Número total de lesiones: _____

Localización y ACD por lesión

Cervical, torácico, lumbar, sacra, otros

Médico que interpreta estudio DWIBS POR RM (lector 2)

Metástasis óseas: _____ si – no Número total de lesiones: _____

Localización y ACD por lesión

Cervical, torácico, lumbar, sacra, otros

El paciente declina a continuar con el protocolo _____ si – no

En caso de que la respuesta sea si, llenar los siguientes datos.

Fecha: _____

Razón:

Médico quien realizo la recolección de datos:

Apellido paterno apellido materno nombre

Firma del médico

Dirección General de Bibliotecas UAQ

APENDICE 6.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO. DETECCIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS MEDIANTE SECUENCIA DE DIFUSIÓN DE CUERPO ENTERO CON SUPRESION DE SEÑAL CORPORAL DE FONDO (DWIBS) OBTENIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Investigador principal. M. en C. Héctor Manuel Barragán Campos

Sede: Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología, UNAM- Campus Juriquilla y Unidad PET-CT, Facultad de Medicina, UNAM

Nombre del paciente: _____

A usted se le invita a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. A este proceso se le conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Actualmente el cáncer es la 3era causa de muerte a nivel mundial, la mayoría de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis (siembra del cáncer en otra parte del cuerpo distinta a donde se desarrolló), de las cuales las óseas (metástasis localizadas en hueso) son de las mas comunes. El tener una metástasis ósea modifica el tipo de tratamiento que debe recibir el paciente. A la fecha el examen mas eficaz para identificar metástasis óseas es la tomografía por emisión de positrones acoplada a tomografía computada (PET-CT), sin embargo este estudio no esta disponible en todos los estados del país. El objetivo de este estudio “Detección de Metástasis Óseas Mediante Secuencia de Difusión Obtenida por Resonancia Magnética (SDORM) puede sustituir a la PET-CT. En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la SDORM permite detectar metástasis, sin embargo esto no se ha probado en pacientes con diferentes tipos de cáncer.

Al finalizar el estudio usted obtendrá un reporte de PET-CT (examen de referencia) y de la SDORM (examen a evaluar) que permitirá a su médico saber de manera clara y precisa si usted tiene o no metástasis óseas (así como la localización de las mismas), con lo cual podrá tomar una decisión en cuanto al mejor tipo de tratamiento. Además este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse de los resultados del estudio pues se conocerá si la SDORM puede sustituir a la PET-CT en la búsqueda de metástasis óseas.

En caso de que usted acepte participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y antecedentes médicos, alergias, dispositivos médicos y claustrofobia (miedo a permanecer en espacios cerrados).

La participación en esta investigación consta de 2 fases. 1) en primera instancia se realizará una Resonancia Magnética, en la facultad de Medicina de la UNAM-Campus Juriquilla, Querétaro, Qro. Para obtener la SDORM, la cual implica ingresar a un túnel durante 50-60 minutos en donde se obtendrán imágenes desde la cabeza a los pies, durante esta fase usted podrá sentirse mareado o aturdido por sonido que produce el resonador, asimismo algunas personas cursan con claustrofobia (miedo a permanecer en espacios cerrados), si este es el caso el examen y la inclusión del estudio serán suspendidos, pues es necesario contar con ambos exámenes (SDORM y PET-CT) para poder participar. 2) En segunda instancia se obtendrá una PET-CT, en la Facultad de Medicina de la UNAM, México, DF. En donde en condiciones de ayuno mínimo de 6 horas, se le inyectará un radiofármaco por la vena y posteriormente se colocará en scanner y se obtendrán imágenes desde la cabeza a los pies. A la fecha no se han reportado reacciones adversas ni de toxicidad relacionadas a la inyección del radiofármaco; cabe señalar que el radiofármaco es eliminado por la orina y por eliminación espontánea de la radiación en un lapso de 6 horas, durante este tipo se recomienda evitar el contacto con niños pequeños y mujeres embarazadas. El radiofármaco no puede administrarse a mujeres embarazadas ni a mujeres que están amamantando. Cabe señalar que puede haber manifestaciones impredecibles que escapan al conocimiento del investigador principal.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, esta se le brindara en los términos en que siempre se le ha ofrecido, mencionando que en ambas unidades se cuenta con personal médico y paramédico certificado para la atención inmediata de dichos efectos adversos.

Una vez comprendido lo anterior cabe señalar que:

Su decisión de participar es totalmente voluntaria

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación

Si decide participar en el estudio puede retirarse del mismo en el momento en que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

Los estudios no tendrán costo alguno para usted

No recibirá pago por su anticipación, pero como tiene que desplazarse a la ciudad de México o Querétaro, se le brindaran viáticos para el transporte

Durante el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, se le atenderá sin costo para usted

Usted también tiene acceso al Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología del Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del participante fecha dd / mm / aaaa

Nombre y firma del testigo fecha dd / mm / aaaa

Dirección General de Bibliotecas UAQ