

Valoración mediante resonancia magnética del glioblastoma

Magnetic resonance assessment of glioblastoma

Hebert Medelo Ballesteros, Ing¹ <https://orcid.org/0000-0002-4673-1840>, Jhon-Franklin Espinosa-Castro, MgSc² <https://orcid.org/0000-0003-2186-3000>, Johel E. Rodríguez, MgSc³ <https://orcid.org/0000-0002-8353-2736>, Alejandra Pazmiño Calero, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-7501-6443>, Susana Palacios Serrano, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-8994-6155>, Ana Pérez Granja, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-8060-0054>, Paul Ruiz Chávez, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0002-8404-4398>, Roberto Añez, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0001-6363-2767>, Valmore Bermúdez, MD, MgSc, PHD^{9*} <https://orcid.org/0000-0003-1880-8887>

¹Universidad Simón Bolívar. Adscrito al grupo de investigación INGEBIOCARIBE. Cúcuta, Colombia.

²Universidad Simón Bolívar. Departamento de Ciencias Básicas, Sociales y Humanas. Cúcuta, Colombia.

³Universidad Simón Bolívar. Facultad de Ingenierías. Programa de Ingeniería en Sistemas. Cúcuta, Colombia.

⁴Médico General Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

⁵Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. República del Ecuador.

⁶Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

⁷Centro de Investigación Endocrino Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

⁸Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Cúcuta, Colombia.

⁹Médico Residente de Terapia Intensiva. Hospital General de Ambato. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Johel E Rodríguez, Magister Dirección Estratégica en Tecnologías de Información, Ingeniero de Sistemas. Universidad Simón Bolívar Sede Cúcuta, Avenida 4 con Calle 14, Bloque G, Barrio La Playa, Cúcuta, Norte de Santander, Colombia. Teléfono: 311-4837421 e-mail: jrodriguez116@unisimonbolivar.edu.co

Resumen

El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común, su incidencia continúa aumentando en los adultos mayores debido a que este grupo está creciendo más rápido que cualquier otro segmento de la población. La imagenología por resonancia magnética se ha convertido en una herramienta esencial para la adquisición de imágenes en tiempo real del cerebro y por lo tanto para la valoración y la estadificación de los tumores cerebrales. La evaluación no invasiva, basada en imágenes por resonancia magnética, de la malignidad del tumor y el estado molecular ofrece la oportunidad de poder predecir el pronóstico y seleccionar pacientes que puedan ser candidatos para terapias individualizadas dirigidas, lo que proporciona herramientas más sensibles para el seguimiento del cáncer.

Palabras clave: Glioblastoma, tumores cerebrales, imagenología, resonancia magnética.

Abstract

The most common malignant primary brain tumor is the glioblastoma; its incidence is increasing in older adults faster than any other population segment. Magnetic resonance imaging has become an essential tool for the acquisition of real-time brain images and therefore, for the assessment of the staging of brain tumors. Noninvasive evaluation based on magnetic resonance imaging of tumor malignancy and molecular status offers the opportunity to predict prognosis and furthermore it allows us to select patients who may be candidates for targeted individualized therapies, which provides more sensitive tools for cancer follow-up.

Keywords: Glioblastoma, brain tumors, medical imaging, magnetic resonance imaging.

Introducción

Los tumores cerebrales y del sistema nervioso central (SNC) corresponden a trastornos proliferativos celulares de estas estructuras, de los cuales un gran grupo corresponde a tumores malignos, éstos varían en relación al sitio de afectación, morfología, biología molecular y comportamiento clínico (Louis et al., 2016). Un tercio de todos los tumores cerebrales son tipificados como malignos y por consecuencia potencialmente mortales; sin embargo, debido principalmente a su localización, los dos tercios catalogados como benignos generan una significativa morbilidad y afectación de la calidad de vida de los pacientes (Lapointe, Perry y Butowski, 2018).

Diversos países de Suramérica como Brasil, Uruguay y Colombia tienen las tasas más altas de incidencia de cáncer cerebral y del SNC en la región (Piñeros et al., 2016), alcanzando tasas de nivel intermedio en el contexto mundial. En Centro y Suramérica las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer cerebral y del SNC en los hombres son de 10 a 50% mayor que en las mujeres. Las diferencias en las tasas de incidencia verificadas en los países de la región se deben a la falta de información y de esclarecimiento de los casos existentes. En este sentido, el porcentaje de tumores malignos no especificados del cerebro y SNC es considerablemente alto, alcanzando un 33% (Miranda-Filho et al., 2016).

En Colombia, durante el periodo correspondiente a 2007-2013, el Atlas de Mortalidad por cáncer fue presentado por el Instituto Nacional de Cancerología. Éste se encuentra fundamentado en las bases de datos oficiales de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE, 2016). En el Atlas, el Instituto expone que los tumores malignos del encéfalo y del sistema nervioso central (SNC) fueron responsables de un 2,9% de las muertes por cáncer. Asimismo, fue la onceava causa de muerte, con una tasa de mortalidad ajustada por edad para Colombia de 2,5

por 100.000 en hombres, y de 1,9 por 100.000 en mujeres (ESE, 2017).

Dentro de las variantes histológicas, el glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más común en adultos, con una incidencia anual ajustada por edad de 3,0 a 3,6 por 100.000 habitantes (Ohgaki y Kleihues, 2005), siendo clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un glioma de grado IV (Louis et al., 2016). Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, el tiempo de supervivencia de los pacientes con GBM es significativamente más corto que el de los pacientes con gliomas de grado inferior (Grisold y Soffietti, 2012). Incluso dentro del mismo grado, el tiempo de supervivencia para los pacientes con GBM también puede ser muy variable.

En el presente trabajo se muestra el resultado de una revisión acerca del GBM como tumor cerebral primario y de la valoración de este tipo de cáncer a través de imágenes adquiridas con técnicas de imagenología por resonancia magnética (MRI). Inicialmente, se describen los principios de formación de las imágenes por MRI, luego se considera la aplicación de esta técnica en la visualización del cerebro, posteriormente se describe al GBM como un tumor cerebral tipo glioma de grado IV, y finalmente, se muestra la utilidad de la MRI en la valoración del GBM.

Resonancia magnética

Formación de la imagen de MRI

La generación de MRI se fundamenta en el principio de la física que establece que todo átomo con un número impar de cargas positivas (protones) posee la propiedad de rotar sobre sí mismo (Vo-Dinh, 2003), tal movimiento de rotación se denomina spin. Los átomos con esta propiedad son cargas en movimiento las cuales producen un momento magnético que sigue trayectorias aleatorias mientras no esté influenciado por un campo magnético externo (Callaghan, 1993). Desde el punto de vista médico, el hidrógeno constituye el núcleo atómico más utilizado, por ser el elemento más abundante en el cuerpo humano ya que aproximadamente el 70% del mismo está constituido por agua (H_2O), y el agua cumple con la propiedad de poseer un número impar de protones en su núcleo. La cantidad de protones móviles de hidrógeno que posee un determinado tejido, con relación al agua, se conoce como densidad de spin o densidad de protones (Morris, 1986). Las imágenes por MRI son obtenidas a partir de la medición de la concentración y el tiempo de relajación del núcleo atómico del hidrógeno de las moléculas de agua, excitado por la acción de un campo magnético fijo y un campo de radio-frecuencias (Wright, 1997).

La señal de MRI en un elemento de volumen de tejido que posee una muestra de densidad de spin $\rho(x, y, z)$ viene expresada por la ecuación (1).

$$\Delta S(t) = \rho(x, y, z) e^{-i\varphi(x, y, z)}, \quad (1)$$

en la cual, $\varphi(x, y, z)$ representa la fase del elemento de volumen en la muestra. La fase de la señal en el elemento de volumen es impuesta por la evolución temporal del campo magnético local en la posición (x, y, z) . Una vez demodula-

da la señal portadora de radio-frecuencia, el término de fase viene dado por la expresión (2).

$$\varphi(x, y, z) = 2\pi\gamma \int B_z(x, y, z) dt, \quad (2)$$

siendo γ la relación entre la fuerza del campo magnético y la frecuencia de la resonancia magnética conocida como relación giromagnética, cuyo valor depende del material analizado, para los núcleos de hidrógeno es de 42,575 MHz/tesla. $B_z(x, y, z)$ denota al campo magnético estático neto en la posición (x, y, z) para un determinado punto sobre el eje z, expresado en teslas.

Variando el campo magnético neto sobre todo el espacio anatómico a explorar mediante la modificación del punto sobre el eje z, es posible obtener la información necesaria para formar las imágenes con fines médicos (Plewes y Kucharczyk, 2012). A tal efecto, se considera un gradiente lineal como la forma más simple de introducir una modificación de posición del campo estático (Mansfield y Grannell, 1973). El campo estático se produce al pasar corriente eléctrica a través de una gran bobina, mientras que el campo de gradiente se agrega al campo magnético neto al pasar corriente por un devanado adicional. En todo caso, se requieren devanados adicionales capaces de generar los campos de gradientes $G_x = dB_z/dx$, $G_y = dB_z/dy$ y $G_z = dB_z/dz$ para modular el campo magnético. En líneas generales, este proceso permite que el vector de magnetización en el plano xy se enrolle en una hélice dirigida a lo largo del eje z (Lauterbur, 1973).

La ecuación (3) muestra la señal de MRI total en el plano de detección transversal formada a partir de la muestra, en un tiempo arbitrario t y luego de la excitación de la señal por radio-frecuencia.

$$S(t) = \iint \rho(x, y) e^{-2\pi i [\int G_x(x, y) x dt + \int G_y(x, y) y dt]} dx dy. \quad (3)$$

Esto debido a que el pulso de excitación de radio-frecuencia normalmente ocasiona un giro del plano de magnetización. Considerando que $k_x = \gamma \int G_x(x, y) dt$ y $k_y = \gamma \int G_y(x, y) dt$, representan tanto el espacio de Fourier de la imagen como la evolución temporal de los campos de gradiente, la señal de MRI puede reescribirse de acuerdo con la ecuación (4).

$$S(t) = \iint \rho(x, y) e^{-2\pi i (k_x x + k_y y)} dx dy. \quad (4)$$

El espacio $k(k_x, k_y)$ debe ser muestreado de forma rectilínea pulsando apropiadamente el paso de las corrientes en las bobinas que generan los campos de gradiente. A partir de esas muestras, la imagen se genera invirtiendo la ecuación (4) usando la transformada inversa de Fourier, obteniendo así un mapa de densidad de spin $\rho(x, y)$ para cada plano transversal (Rahman, 1986). Para formar una imagen de $N_x \times N_y$ pixeles se requiere una secuencia N_y pulsos para generar formas de onda de gradiente G_y , cuyos ecos son muestreados posteriormente N_x veces (Haacke et al., 1999). El intervalo de tiempo entre los gradientes G_y sucesivos se denota por TR (tiempo de repetición). De manera similar, el tiempo entre el pulso de excitación selectiva y el pico de la

señal de MRI se denota por TE (tiempo de eco). El tiempo total para recopilar todos los datos del espacio k para un solo plano transversal es $N_y \times TR$ (Levitt, 2001).

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de la magnetización longitudinal se conoce como tiempo de relajación longitudinal denotado como T1. Una vez que la componente de magnetización longitudinal entra en equilibrio, estableciendo la dirección del campo estático, se da lugar a un mecanismo de relajación que a menudo se denomina relajación de spin-spin, que se caracteriza por un tiempo de relajación denotado como T2. Estos tiempos de relajación son determinantes clave del contraste en la MRI y se pueden usar para detectar y diferenciar una amplia gama de patologías (Bottomley et al., 1987).

Resonancia magnética cerebral

La MRI cerebral es una prueba por imágenes segura e indolora que utiliza, como se reseñó previamente, un campo magnético y ondas de radio-frecuencia para producir imágenes detalladas del cerebro y el tronco cerebral. La MRI estructural convencional aprovecha el hecho de que los diferentes tipos de tejidos en el cerebro contienen diferentes proporciones de agua, lo cual influye en la formación de la imagen (Buonocore y Maddock, 2015). Al ser la MRI particularmente útil para la obtención de imágenes de tejidos blandos, permite obtener imágenes del cerebro de alta calidad con buenos detalles anatómicos, ofreciendo alta sensibilidad y especificidad con respecto a otras modalidades de imágenes y para muchos tipos de afecciones neurológicas (Atlas, 2009). La MRI también ofrece una mejoría en la visualización con el uso de agentes de contraste y combinaciones de diferentes tipos de secuencias.

Pese a que las MRI convencionales muestran detalles neuroanatómicos, las mismas no revelan información sobre la microestructura del tejido cerebral y sus componentes, como los axones y la mielina en la materia blanca o la orientación celular en la materia gris. Sin embargo, basándose en uso de descripciones tensoriales de la difusión de agua, las imágenes por tensor de difusión (Diffusion Tensor Imaging/DTI) permiten la caracterización de estructuras tisulares normales, así como alteraciones debidas a procesos patológicos (Pierpaoli et al., 1996). La información estructural y de conectividad generada mediante DTI ha posicionado la técnica como una herramienta poderosa en neurología y neurooncología, incorporando mejoras al diagnóstico y pronóstico de las lesiones cerebrales, la planificación preoperatoria y la guía neuroquirúrgica para la resección de tumores (Gerstner y Sorensen, 2011).

Por su parte, las imágenes ponderadas por difusión (Diffusion-Weighted Imaging/DWI) proporcionan imágenes cuyo contraste está basado en las diferencias en la magnitud de la difusión de las moléculas de agua dentro del cerebro (Huisman, 2003). La difusión representa el movimiento térmico aleatorio de las moléculas, también conocido como movimiento Browniano.

En general, las técnicas de MRI convencional, de DTI y de DWI proporcionan una representación estática del cerebro

(Huisman, 2010). Por su parte, la MRI funcional (fMRI) explota el contraste de la señal visible de MRI entre la hemoglobina oxigenada (señal más alta) y desoxigenada (señal más baja) a medida que fluye a través de pequeños vasos sanguíneos en determinadas regiones del cerebro (Buxton, 2002). La actividad neuronal inducida mientras se realiza una tarea cognitiva, motora o sensorial, aumenta la relación de hemoglobina oxigenada con respecto a la desoxigenada en la sangre de la red vascular vecina, y mejora la señal de MRI (Logothetis y Pfeuffer, 2004). Este mecanismo de contraste dependiente (señal BOLD) del nivel de oxígeno en la sangre, no mide directamente el flujo sanguíneo o la actividad neuronal, sino los pequeños cambios rápidos en las propiedades paramagnéticas de la sangre (relacionados con electrones no apareados en la misma) que pueden tomarse imágenes mediante un muestreo rápido en el dominio espacial (Hennig et al., 2003).

Glioblastoma: Glioma Grado IV (OMS)

El 5% de los de los tumores tipo glioma grado IV en adultos se localizan en el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal, mientras que el 95% de los glioblastomas en adultos se localizan en la región del cerebro situada sobre la región supratentorial, específicamente en los hemisferios cerebrales (Larjavaara et al., 2007). Según lo expuesto por Simpson et al. (1993), el 43% de los GBMs están localizados en el lóbulo frontal, el 28% en el temporal, el 25% en el parietal y el 3% en el lóbulo occipital. Entre las características macroscópicas del GBM se encuentran que es bastante heterogéneo, presenta hemorragia multifocal, necrosis y áreas quísticas y gelatinosas (Jellinger, 1978, Zülgh, 1969). La apariencia general del tumor tiene una alta variabilidad entre una región y otra, algunas áreas son firmes y blancas, otras son blandas y amarillas debido a la necrosis tisular ocasionada y otras son quísticas con hemorragia local (Liebelt et al., 2015).

Los GBMs tienen una variabilidad significativa en el tamaño desde sólo unos pocos centímetros hasta las lesiones que reemplazan un hemisferio, este tipo de glioma se presenta como tumores multifocales en el 20% de los pacientes, pero rara vez son verdaderamente multicéntricos. Los GBMs multifocales son tumores diseminados a lo largo de los tractos de materia blanca, mientras que los GBMs multicéntricos son tumores sincrónicos separados (Lasocki et al., 2016).

Valoración Del Glioblastoma Mediante MRI

Según la Guía NICE, para el diagnóstico y manejo de los tumores primarios y metástasis cerebrales en sujetos adultos, la prueba diagnóstica inicial debe ser el estudio imagenológico tipo MRI (con sus secuencias T1, T2, Flair, DWI y pre- and post-contrast volumen), ya que permite visualizar la complejidad y heterogeneidad de la lesión tumoral (NICE, 2018). Asimismo, se ha utilizado en el diagnóstico de los gliomas como guía para el tratamiento clínico. De acuerdo con lo expresado por Nelson y Cha (2003), las lesiones hipointensas se observan en exploraciones de MRI ponderadas en T1 (T1-weighted images), mientras que las lesiones hiperintensas se visualizan en imágenes ponderadas por densidad de protones y en T2 (T2-weighted images). Los hallazgos habituales en una exploración de MRI contrastada de pacientes

con gliomas malignos muestran un área central de necrosis, rodeada de edema de materia blanca, los tumores pueden ser tanto unifocales como multifocales (Omuro y DeAngelis, 2013). (Figura 1).



Las modalidades básicas de MRI disponibles en cualquier escáner clínico, incluidas las imágenes ponderadas en T1 y con contraste, ponderadas en T2 y recuperadas por inversión atenuada en T2 (T2-FLAIR), proporcionan información clínica crítica sobre diversos procesos en el entorno tumoral. Sin embargo, las imágenes T2/FLAIR son útiles para evaluar lesiones en parénquima cerebral y meníngeas. Debido a la existencia de pequeños focos dispersos de anomalías en la señal de MRI (hiperintensidades en imágenes T2 o aumento de la señal FLAIR) en la sustancia blanca cerebral indicativa de enfermedad desmielinizante, isquemia crónica de la sustancia blanca debida a enfermedad microvascular o gliosis por un proceso de enfermedad infecciosa/inflamatoria, el contraste en los GBMs multifocales mejora debido a la anomalía en la señal T2/FLAIR, mientras que en los GBMs multicéntricos el contraste aumenta sin considerar la anomalía de la señal T2/FLAIR (Killiany, 2010).

Si bien la resonancia magnética es el método de elección para visualizar las características anatómicas de la lesión asociada a los GBMs, sus resultados son ambiguos en relación a las características funcionales de la lesión y en distinguir el tumor de la necrosis inducida por el tratamiento (Cha et al., 2007, Chiang et al., 2004). Los recientes avances en la MRI han hecho posible la adquisición rutinaria de datos fisiológicos como imágenes ponderadas por perfusión y difusión, de datos metabólicos como imágenes espectroscópicas de protones con supresión de agua (Bulik et al., 2015). Estas proporcionan mediciones cuantitativas que están más estrechamente relacionadas con las propiedades biológicas del tumor y reflejan los cambios en la vascularización del tumor, la celularidad y la proliferación que están asociados con su progresión (Salama et al, 2018). A medida que se aclaran las propiedades moleculares que influyen en la invasión y la transformación neoplásica es fundamental que haya técnicas de imagen no invasivas disponibles para investigar nuevas terapias y adaptar el tratamiento a las características individuales del paciente. Los datos obtenidos de pacientes con GBM han demostrado que estas nuevas técnicas de MRI pueden contribuir al diagnóstico, la caracterización del potencial maligno, la planificación del tratamiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento (Milchenko et al, 2014).

Las imágenes de MRI con tensor de difusión (DTI) han permitido detectar las células tumorales microinvasivas, que no se detectan en las imágenes convencionales ayudando a elevar el pronóstico para los pacientes diagnosticados de GBM según la OMS (Wang, Steward y Desmond, 2009). Por otra parte, la evaluación de la respuesta terapéutica de los gliomas de alto grado tratados con quimiorradioterapia concomitante a través de la diferenciación de la progresión real con respecto a la pseudoprogresión, ha sido posible usando imágenes MRI ponderadas por difusión (Lee et al., 2012).

En gliomas de alto grado, como los GBMs, la presencia de neovascularización, la inducción de cambios neuroquímicos, la posterior alteración del flujo sanguíneo cerebral regional, la fracción de extracción de oxígeno, la presencia de derivación arteriovenosa, la presencia de edema asociado a tumor y el efecto de la masa que causa la vasoconstricción mecánica, así como la presencia de tejido cicatricial secundario a una craneotomía previa, pueden producir cambios significativos en la señal BOLD asociada a la resonancia magnética funcional (fMRI) (Ghinda, 2017; Castellano et al., 2017; Kosteniuk, Lau y Megyesi, 2016).

Conclusiones

En general, la supervivencia del paciente con GBM depende de parámetros clínicos y biológicos como: tamaño y ubicación del tumor, tratamiento, edad de presentación, puntuación de rendimiento de Karnofsky, hallazgos histológicos y factores genéticos moleculares. Durante los últimos 20 años, las MRI han sido el estándar en las imágenes de tumores cerebrales para definir los límites de las lesiones, incluido el tamaño, la forma y la ubicación de los tumores, y para valorar la evolución de los tratamientos aplicados a los pacientes. Además, las imágenes ponderadas por difusión pueden diferenciar las poblaciones de tejidos blandos según la densidad celular, lo que a su vez discrimina el GBM de otro tipo de tumores. El uso de la fMRI para representar cambios en la fisiología vascular y el grado del tumor, así como para predecir cambios neurológicos posquirúrgicos, cada vez es mayor y en la actualidad se trabaja para avanzar en el uso de la fMRI de forma rutinaria en el entorno clínico. En líneas generales, las imágenes por resonancia magnética convencionales o avanzadas constituyen el gold estándar de valoración y pronóstico.

Referencias

1. Atlas, S.W. (2009). *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, 4ta edición. Vol. 1, Lippincott Williams & Wilkins.
2. Bottomley, P.A., Hardy, C.J., Argersinger, R.E. y Allen-Moore, G. (1987). A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: Are T1 and T2 diagnostic? *Medical Physics*, 14(1): 1-37.
3. Bulik, M., Kazda, T., Slampa, P., y Jancalek, R. (2015). The Diagnostic Ability of Follow-Up Imaging Biomarkers after Treatment of Glioblastoma in the Temozolomide Era: Implications from Proton MR

Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Mapping. *BioMed Research International*, 2015:641023.

4. Buonocore, M. y Maddock, R. (2015). Magnetic resonance spectroscopy of the brain: a review of physical principles and technical methods. *Reviews in the Neurosciences*, 26(6):609-632.
5. Buxton, R.B. (2002). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles & Techniques*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
6. Callaghan, P.T. (1993). *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Clarendon Press, Oxford.
7. Carlsson, S.K., Brothers, S.P. y Wahlestedt, C. (2014). Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med*, 6(11), 1359-1370.
8. Castellano, A., Cirillo, S., Bello, L., Riva, M. y Falini, A. (2017). Functional MRI for Surgery of Gliomas. *Curr Treat Options Neurol*, 19(10), 34.
9. Cha, S., Lupo, J.M., Chen, M.H., Lamborn, K.R., McDermott, M.W., Berger, M.S., Nelson, S.J. y Dillon, W.P. (2007). Differentiation of Glioblastoma Multiforme and Single Brain Metastasis by Peak Height and Percentage of Signal Intensity Recovery Derived from Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(6):1078-1084.
10. Chiang, I.C., Kuo, Y.T., Lu, C.Y., Yeung, K.W., Lin, W.C., Sheu, F.O. y Liu, G.C. (2004). Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings, *Neuroradiology*, 46(8):619-627.
11. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2016). Estimaciones 1985-2005 y Proyecciones 2005- 2020 nacional y departamental desagregadas por sexo, área y grupos quinquenales de edad [Documento en línea]. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/7Proyecciones_poblacion.pdf
12. Gerstner, E.R. y Sorensen, A.G. (2011). Diffusion and diffusion tensor imaging in brain cancer. *Semin Radiat Oncol*, 21(2):141-146.
13. Ghinda, D.C. (2018). How much is enough—Can resting state fMRI provide a demarcation for neurosurgical resection in glioma? *Neurosci Biobehav Rev*, 84, 245-261.
14. Grisold, W. y Soffiatti, R. (2012). *Handbook of Clinical Neurology: Neuro-oncology, Part II*, Editor Newnes.
15. Haacke, E.M., Brown, R.W., Thompson, M.R. y Venkatesan, R. (1999). *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. New York: John Wiley & Sons.
16. Hennig, J., Speck, O., Koch, M.A., y Weiller, C. (2003). Functional magnetic resonance imaging: A review of methodological aspects and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*, 18(1):1-15.
17. Huisman, T.A. (2003). Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma, *Eur Radiol*, 13(10), 2283-2297.
18. Huisman, T.A. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10(1A), S163-171.
19. Instituto Nacional de Cancerología. (2017). Atlas de Mortalidad por Cáncer. [Documento en línea] Disponible: https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
20. Jellinger, K. (1978). Glioblastoma multiforme: Morphology and biology, *Acta Neurochir (Wien)*, 42(1-2), 5-32.
21. Killiany, R.J. (2010). Are white matter signal abnormalities clinically relevant? *Neurology*, 74(13), 1014-1015.
22. Kosteniuk, S.E., Lau, J.C. y Megyesi, J.F. (2016). Clinical fMRI in low grade glioma patients: impact on surgical decision making and patient outcomes. *Neuro Oncol*, 18(4), 62.
23. Lapointe, S., Perry, A. y Butowski, N.A. (2018). Primary brain tumours in adults, *The Lancet*. 392(10145):432-446.
24. Lara-Velazquez, M., Al-Kharboosh, R., Jeanneret, S., Vazquez-Ramos, C., Mahato, D., Tavanaiepour, D., Rahmathulla, G., Quinones-Hinojosa, A. (2017). Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain sciences*, 7(12), 166.
25. Larjavaara, S., Mäntylä, R., Salminen, T., Haapasalo, H., Raitanen, J., Jääskeläinen, J., y Auvinen, A. (2007). Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol*, 9(3), 319-25.
26. Lasocki, A., Gaillard, F., Tacey, M., Drummond, K. y Stuckey, S. (2016). Multifocal and multicentric glioblastoma: Improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications, *J Clin Neurosci*, 31:92-98.
27. Lauterbur, P.C. (1973). Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242:190-191.
28. Lee, W.J., Choi, S.H., Park, C.K., Yi, K.S., Kim, T.M., Lee, S.H., Kim, J.H., Sohn, C.H., Park, S.H. y Kim, I.H. (2012). Diffusion-weighted MR imaging for the differentiation of true progression from pseudo-progression following concomitant radiotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Acad Radiol*, 19(11), 1353-1361.
29. Levitt, M. (2001). *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. New York: John Wiley & Sons.
30. Liebelt, B.D., Boghani, Z., Takei, H., Fung, S.H. y Britz, G.W. (2015). Epithelioid glioblastoma presenting as massive intracerebral hemorrhage: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int*, 6(Suppl 2): S97-S100.
31. Logothetis, N.K. y Pfeuffer, J. (2004). On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magnetic Resonance Imaging*, 22(10):1517-1531.
32. Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P. y Ellison, DW. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131(6), 803-820.
33. Mansfield, P. y Grannell, P.K. (1973). NMR diffraction in solids. *J. Phys C: Solid State Phys*, 6(22), L422-L427.
34. Milchenko, M.V., Rajderkar, D., LaMontagne, P., Massoumzadeh, P., Bogdasarian, R., Schweitzer, G., Benzinger, T., Marcus, D., Shimony, J.S. y Fouke, S.J. (2014). Comparison of perfusion- and diffusion-weighted imaging parameters in brain tumor studies processed using different software platforms. *Acad Radiol*, 21(10), 1294-303.
35. Miranda-Filho, A., Piñeros, M., Soerjomataram, I., Deltour, I., y Bray, F. (2016). Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence. *Neuro Oncol*, 19(2):270-280.
36. Morris, P.G. (1986). *NMR Imaging in Medicine and Biology*. Oxford University Press, Oxford.
37. National Cancer Institute. (2018). Karnofsky Performance Status, [Documento en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/karnofsky-performance-status>, Consulta: 2018, Noviembre 19.

38. Nelson, S.J. y Cha, S. (2003). Imaging Glioblastoma Multiforme, *Cancer J*, 9(2):134-145.
39. NICE. Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. 2018. Disponible: www.nice.org.uk/guidance/ng99. Consulta: 2019, junio 19.
40. Ohgaki, H. y Kleihues, P. (2005). Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*, 109(1): 93-108.
41. Omuro, A. y DeAngelis, L.M. (2013). Glioblastoma and Other Malignant Gliomas A Clinical Review. *JAMA*, 310(17), 1842-1850.
42. Ozdemir-Kaynak, E., Qutub, A.A. y Yesil-Celiktas, O. (2018). Advances in Glioblastoma Multiforme Treatment: New Models for Nanoparticle Therapy. *Front Physiol*, 9, 170.
43. Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P.J., Barnett, A., y Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3), 637-48.
44. Piñeros, M, Sierra, M.S., Izarzugaza, M.I. y Forman, D. (2016). Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. *Cancer Epidemiol*, 44(Supp1), S141-S149.
45. Plewes, D.B. y Kucharczyk, W. (2012). Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging*, 35(5), 1038-1054.
46. Rahman, A.U. (1986). Nuclear magnetic resonance: basic principles. New York: Springer.
47. Salama, G.R., Heier, L.A., Patel, P., Ramakrishna, R., Magge, R., y Tsiouris, A.J. (2018). Diffusion Weighted/Tensor Imaging, Functional MRI and Perfusion Weighted Imaging in Glioblastoma-Foundations and Future. *Front Neurol*, 8, 660.
48. Simpson, J.R., Horton, J., Scott, C., Curran, W.J., Rubin, P., Fischbach, J., Isaacson, S., Rotman, M., Asbell, S.O., Nelson, J.S., Weinstein, A.S. y Nelson, D.F. (1993). Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26(2), 239-244.
49. Swanson, L. (2014). *Neuroanatomical Terminology: A Lexicon of Classical Origins and Historical Foundations*, Oxford University Press.
50. Vo-Dinh, T. (2003). *Biomedical Photonics Handbook*, CRC Press.
51. Wang, W., Steward, C.E. y Desmond, P.M. (2009). Diffusion Tensor Imaging in Glioblastoma Multiforme and Brain Metastases: The Role of p, q, L, and Fractional Anisotropy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(1), 203-208.
52. Wright, G. A. (1997). Magnetic resonance imaging. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2(1), 56-66.
53. Zülgh, K.J. (1969). Biology and Morphology of Glioblastoma Multiforme. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology*, 8(1-2), 65-77.

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

www.revhipertension.com

www.revdiabetes.com

www.revsindrome.com

www.revistaavft.com