

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética en Tumores Cerebrales del Sistema Nervioso Central de Origen Glial

Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in central nervous system brain tumors of Glial origin

Acosta M^b, Malaver G^{a, b}, Rodríguez C^c, Romero-Rojas A^d, Gamboa O^b, Arboleda G^e, Triana E^f, Zubieta C^f, Penagos P^f, Moreno-Acosta P^{a, b}

Fecha de sometimiento: 24/12/2020, fecha de aceptación: 3/06/2021

Disponible en internet: 15/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.756>

Abstract

The Magnetic Resonance Spectroscopic Image (MRSI) provides biochemical information regarding tissue metabolism, allowing the characterization of some brain metabolites of a certain area of the brain. A great advance has been made in relation to the research and development of this technique in tumors of Glial origin of the Central Nervous System. MRSI is a non-invasive method that makes it possible to determine the type of injury, to avoid unnecessary biopsies and provides information that contributes to the classification of tumors, allowing the improvement in the precision of the diagnosis and the determination of better treatment strategies. Given the importance of this technique as an advance tool in the field of oncological medicine, a review of the literature was carried out in order to describe the fundamentals and applications of the molecular imaging approach, presenting in a specific way some differences of the state current implementation and application of the IERM in some countries of the Ibero-American region.

Keywords: Molecular Imaging, Magnetic Resonance, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Central Nervous System, Brain Tumors, Gliomas

Resumen

La Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética (IERM) proporciona información bioquímica referente al metabolismo tisular, permitiendo caracterizar algunos metabolitos cerebrales de una determinada área del cerebro. Se ha logrado un gran avance con relación a la investigación y desarrollo de esta técnica en tumores de origen Glial del Sistema Nervioso Central. Es un método no invasivo que posibilita determinar el tipo de lesión, evita biopsias innecesarias y proporciona información que contribuye a la clasificación de los tumores, permitiendo mejorar la precisión del diagnóstico y la determinación de óptimas estrategias de tratamiento. Dada la importancia que representa esta técnica como avance tecnológico en el campo de la medicina oncológica, se realizó una revisión de la literatura con el propósito de describir los fundamentos y aplicaciones desde el enfoque de la imagen molecular, presentando de manera puntual algunas diferencias del estado actual de implementación y aplicación sobre IERM en algunos países de la región de Iberoamérica.

Palabras clave: Molecular Imaging, Magnetic Resonance, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Central Nervous System, Brain Tumors, Gliomas

^a Grupo de Investigación en Radiobiología Clínica, Molecular y Celular, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c Imágenes Diagnósticas, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e Grupo de Neurociencias y Muerte Celular, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^f Grupo de Neurocirugía, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Introducción

El enfoque con el que se vienen presentando conceptos y aplicaciones de la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) y de Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética (IERM) en la literatura no es claro ni preciso con respecto a la integración y complementación de las imágenes in vivo, conceptos bioquímicos y de Biología Molecular, lo que hace que su comprensión se dificulte y así se pierda la verdadera dimensión y proyección dentro del campo de la medicina oncológica.

La imagen molecular (IM) como método interdisciplinario involucra imágenes in vivo, conceptos y herramientas de biología molecular con la finalidad de identificar y estudiar procesos biológicos vivos a nivel celular y molecular de una manera no invasiva. La IRM es una técnica, no ionizante ni destructiva, que se basa en los procesos de polarización y excitación de los momentos magnéticos de los núcleos, que constituyen los átomos de los seres vivos (1). La IM se define como la visualización, caracterización y medición de procesos biológicos a nivel molecular y celular en seres humanos y otros organismos vivos (2). A diferencia de las imágenes diagnósticas “clásicas”, a través de la IM se propone investigar las anomalías moleculares que son la base de la enfermedad (3). La IM puede dividirse en dos modalidades: 1) La IM o imagen por resonancia magnética (IRM); y 2) la imagen espectroscópica por resonancia magnética o imagen metabólica (IERM), imágenes que se obtienen a partir de espectros de resonancia magnética in vivo. La IRM proporciona imágenes anatómicas y caracterización morfométrica de la enfermedad. Estas imágenes se obtienen a partir de la señal de los hidrógenos presentes en el tejido, dependiendo de su concentración y movilidad (4, 5). La IERM proporciona información bioquímica de metabolitos y aporta información referente al metabolismo tisular, permitiendo caracterizar algunos metabolitos cerebrales de un determinado volumen/área del cerebro (5, 6).

A nivel de los tumores de origen glial del Sistema Nervioso Central (SNC), se ha logrado un mayor avance con relación a la investigación y desarrollo de la IERM (7, 8, 9, 10, 11). Esta técnica es un método libre de complicaciones que posibilita determinar

el tipo de lesión y evitar biopsias innecesarias; sin embargo, el “gold standard” para establecer el diagnóstico definitivo de una lesión cerebral sigue siendo la biopsia (12). La IERM proporciona información que contribuye a la clasificación de los tumores, permitiendo mejorar la precisión del diagnóstico y la determinación de estrategias de tratamiento.

Dada la importancia que representa la IERM como avance tecnológico en el campo de la medicina oncológica y con el propósito de describir los fundamentos y aplicaciones desde el enfoque de imagen e imagen molecular, y presentando de manera puntual algunas diferencias del estado actual de implementación y aplicación sobre IERM en algunos países de la región de Iberoamérica, se realizó una búsqueda de la literatura científica en la base de datos MEDLINE; mediante el motor Pubmed y Google Scholar se cruzaron distintos términos MeSH: Molecular Imaging, Magnetic Resonance, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Central Nervous System, Brain Tumors, Gliomas. Las publicaciones más relevantes fueron seleccionadas y se realizó una revisión crítica de las mismas; no obstante, aquellas relacionadas que estaban por fuera de MEDLINE también se incluyeron.

Tumores cerebrales del SNC de origen glial

Aunque los tumores del SNC presentan una incidencia muy baja a nivel mundial, constituyen una fuente importante de mortalidad y morbilidad (Figura 1).

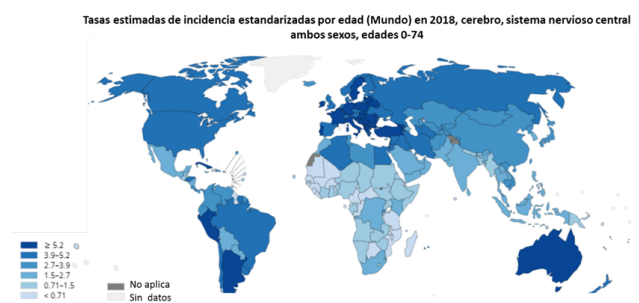


Figura 1. Tasa de incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial, estimada por GLOBOCAN 2018. Tomada de Project G (13).

De todos los tumores intracraneales primarios, la mayoría (60%) se originan a partir de células gliales; el 28% derivan de las meninges y un 7,5% tienen localización en los nervios espinales y craneales. Los linfomas y tumores de líneas germinales constituyen aproximadamente un 4% y un 1% del total respectivamente (15). Los gliomas son los tumores más comunes y se originan a partir de las células gliales (o también llamadas neurogliales). Estrictamente hablando, la glía comprende los astrocitos, los oligodendrocitos, la microglia y el tejido endotelial. Los gliomas se clasifican en diferentes grupos según el tipo celular que los origina y la localización que ocupan. Cualquiera de los tres tipos principales de glioma puede transformarse en glioblastoma, que es el tumor maligno más frecuente y altamente agresivo en el SNC, que se caracteriza por ser muy resistente a la quimio y radioterapia, con sólo 3% de supervivencia a tres años y con supervivencia media de 12 meses (15, 16, 17).

En el año 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) genera una clasificación de los tumores del SNC que es a la vez un avance conceptual y práctico sobre la clasificación anterior del 2007 (14), en la cual existen 4 grados histológicos (I, II, III y IV), siendo el grado I y II denominados como de bajo grado, el III (anaplásico) y el IV como de alto grado. La clasificación está basada en el sistema de criterios histológicos del St. Anne Mayo, siendo definidos como tumores grado II aquellos que muestran solo atipia citológica, los anaplásicos (grado III) que muestran anaplasia y actividad mitótica, y los grado IV (glioblastoma), tumores que adicionalmente muestran proliferación de la microvasculatura (también llamada proliferación endotelial) y/o necrosis. El principal aporte de la nueva clasificación del 2016 es la integración de estudios de biología molecular al diagnóstico del tumor (Tabla 1) (14). Esta nueva clasificación genera más homogeneidad biológica y entidades de diagnóstico definidas más estrechamente que en clasificaciones anteriores, lo que conduce a una mayor precisión del diagnóstico y una gestión más personalizada de la enfermedad. Actualmente, se reconocen tres biomarcadores pronósticos: la detección de mutaciones en los genes isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 e IDH2), el estado de metilación del promotor del gen O6-metilguanina-DNA metil-transferasa (MGMT) y la codelección 1p/19q.

Tabla 1. Tumores Oligodendrogiales y Astrocíticos Difusos

Astrocitoma Difuso, IDH-mutante
Astrocitoma gemistocítico, IDH-mutante
Astrocitoma Difuso, IDH-silvestre
Astrocitoma Difuso, NOS
Astrocitoma Anaplásico, IDH-mutante
Astrocitoma Anaplásico, IDH-silvestre
Astrocitoma Anaplásico, NOS
Glioblastoma, IDH-silvestre
Glioblastoma de células gigantes
Gliosarcoma
Glioblastoma epiteloide
Glioblastoma, IDH-mutante
Glioblastoma, NOS
Glioma difuso de la línea media, H3 K27M-mutante
Oligodendroglioma, IDH-mutante and 1p/19q-codelección
Oligodendroglioma, NOS
Oligodendroglioma Anaplásico, IDH-mutante and 1p/19q-codelección
Oligodendroglioma Anaplásico, NOS
Oligoastrocitoma, NOS
Oligoastrocitoma Anaplásico, NOS

Clasificación actual de los gliomas infiltrantes en gliomas IDH-mutante y IDH-silvestre. De acuerdo con la OMS, los astrocitomas difusos y los oligodendrogliomas se agrupan en una misma categoría diagnóstica y no de tipo histológico. Esta clasificación de la OMS de 2016 es un avance tanto conceptual como práctico con respecto a su predecesora de 2007. NOS: Sin otra especificación. Tomada de Louis D (14).

Las mutaciones en IDH1 e IDH2, se presentan principalmente en el exón 4 (18). Cuando IDH se encuentra mutada, se produce una ganancia de función o función nueva de la proteína, generándose un producto distinto, el 2-hidroxi-glutarato (2-HG). La detección de la mutación está asociada a la acumulación de 2HG en el tumor, y en diferentes reportes la detección no invasiva de 2HG se ha correlacionado con supervivencia o progresión (19, 20, 21). Además de estas mutaciones, también se ha identificado la codeleción 1p/19q, que se presenta frecuentemente en los tumores oligodendrogiales, caracterizada por la pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p) y el brazo largo del cromosoma 19 (19q) (22). Dada la alta especificidad de este patrón de codeleción, resulta útil como marcador diagnóstico y puede ayudar a diferenciar estas de otras neoplasias morfológicamente parecidas (23). El estado de metilación del promotor del gen MGMT ha sido asociado con respuesta predictiva beneficiosa a Temozolomida (TMZ) en Glioblastoma y gliomas de bajo grado (24).

Imagen Molecular

Se considera IM como la visualización, caracterización y medición de procesos biológicos a nivel molecular y celular mediante resonancia magnética in vivo, que permite el estudio de dichos procesos así como de distintos tipos de anomalías moleculares relacionadas con la enfermedad de forma remota y no invasiva (2, 3, 25). A diferencia de las imágenes diagnósticas “clásicas”, a través de la imagen molecular se pueden identificar y estudiar distintos tipos de anomalías moleculares relacionadas con la enfermedad (1, 3, 26, 27).

Resonancia Magnética

La RM es un fenómeno físico por el cual el núcleo y partículas como los electrones y protones pueden absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético (28). La RM es una técnica no invasiva, no ionizante, que ofrece un alto nivel de detalle anatómico e información sobre el metabolismo/ambiente químico, siendo el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de tumores in vivo (4,10).

Dentro de las técnicas de IM utilizadas se incluyen: Imagen por Resonancia Magnética (IRM), IERM, imagen óptica, ultrasonidos, entre otras (2).

Imagen por Resonancia Magnética

Las imágenes se obtienen a partir de la señal de los hidrógenos presentes en el tejido, dependiendo de su concentración y movilidad, de tal forma que la mayor parte de la señal procede del agua (4). El contraste obtenido en las imágenes se consigue fundamentalmente gracias a las diferencias en densidad protónica de hidrógenos entre los tejidos, así como a sus tiempos característicos de relajación. La señal detectable de RM decrece conforme el sistema va recuperando su estado de equilibrio mediante procesos de relajación (28, 29).

Espectroscopia por Resonancia Magnética

La espectroscopia estudia el comportamiento de ciertos núcleos atómicos (principalmente el hidrogeno) que poseen un espín nuclear distinto de cero en presencia de un campo magnético externo. Cada átomo devuelve la energía con que ha sido excitado a una frecuencia de precesión determinada que no depende únicamente del átomo estudiado, sino también del compuesto en que se encuentra. La intensidad, forma y posición de las señales en el espectro de un núcleo determinado están íntimamente relacionadas con su estructura molecular, por lo que un análisis detallado del espectro proporciona valiosa información acerca de la estructura del compuesto que lo origina (4). Con base en este fenómeno, la ERM 1H identifica los diferentes compuestos químicos según la frecuencia a que precisan.

La ERM presenta dos modalidades: 1) La modalidad de voxel único, en la cual se utilizan pulsos específicos de excitación con el fin de localizar un volumen relativamente pequeño; y 2) la modalidad de multi voxel o imagen metabólica, por medio de la cual se obtiene información de un volumen, representado como matriz o cuadrícula de muchos voxels, voxels individuales o mapa de metabolitos, con un rango de intensidades acorde con la cantidad de los mismos (30). Ambas modalidades usan esquemas de selección de volumen/área que se basan en la técnica eco de espín o modo de adquisición con eco estimulado.

La adquisición de un espectro se puede ver influenciada por factores tales como la elección del tipo de técnica a emplear (monovoxel o multivoxel), la secuencia a emplear (PRESS, SPARS, DRESS,

STEAM), y la elección del tiempo de repetición (TR) (tiempo entre un pulso de radiofrecuencia y otro) y tiempo de eco (TE) corto o largo (tiempo desde la aplicación del pulso de radiofrecuencia hasta el pico de señal) (12). El TR controla la cantidad de ponderación T1, mientras que el TE controla la cantidad de ponderación T2. Para obtener imágenes ponderadas en contraste T1 se deben seleccionar

TR cortos y TE cortos, y para lograr contraste o ponderación T2 se deben seleccionar TR más largos y TE altos. Los espectros adquiridos a TE cortos (30-60 ms) se caracterizan por una mayor relación señal/ruido y por la visibilidad de más metabolitos, con tiempos de relajación cortos, en los espectros adquiridos a TE largos (130- 270 ms) se ven menos metabolitos, pero mejor definidos (30) (Tabla 2).

Tabla 2. Metabolitos detectados por IERM en tumores cerebrales del SNC de origen Glial

Metabolitos	Frecuencia ppm	Secuencia	Localización	Función	Niveles
Mioinositol (ml)	3.56 (34)	TE corto (34)	Fundamentalmente la Glia (34)	Reserva y crecimiento celular (34)	Disminuye en patologías tumorales de alto grado (34) aumentado en astrocitomas de bajo grado (33)
Glicina (Gly)	3.55 (34)	TE largo (34)	Tallo cerebral, medula y retina (34)	Inhibidor y antioxidante (34)	Elevado en Glioblastoma Multiforme (32,34)
Colina (Cho)	3.02 (34)	TE corto- TE largo (33)	Membranas celulares (33)	Síntesis y destrucción de membranas celulares (34,35)	Incrementa en neoplasias primarias y secundarias (34)
Creatina (Cr)	3.03 (32,34,35)	TE corto-TE largo (33)	Sustancia gris y blanca (5,34)	Se utiliza como referencia para establecer relaciones con otros compuestos (5,32,34)	Aumento en traumatismos craneoencefálicos, disminuye únicamente si existe gran destrucción tisular (34)
Glutamato Glutamina GABA- Aspartato (Glx)	2.2 - 2.4 y 3.6 - 3.8 (34)	TE corto (34)	Astroцитos (34)	Principal Neurotransmisor excitador del SNC (34)	Altos supondría toxicidad y muerte celular (34)
N-acetilaspártato (NAA)	2.02 (32,34)	TE corto - TE largo (33)	Mitocondrias neuronales (34).	Marcador de densidad y viabilidad tumoral, mensajero y osmoregulador (32,34,36)	Su disminución implica daño neuronal, neoplasias y enfermedades neurodegenerativas (34,36)
Lípidos (Lipx)	0.9 y 1.3 (12,34)	TE largo (34)	Membranas celulares (33)	Asociados con muerte celular, apoptosis y necrosis (5,12,32,35,37)	Aumento en Astrocitomas y Meningiomas (34)
Lactato (Lact)	1.32 o 4.1 (12,34,35)	TE largo (5,34)	Tejido cerebral a muy bajas concentraciones (33).	Producto terminal de la glicolisis anaeróbica, se caracteriza por ser un pico doble (5,33)	Detectado en patologías neoplásicas, abscesos, lesiones quísticas o necróticas (32,34)

Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética

En el estudio de tumores cerebrales se requiere un diagnóstico lo más exacto posible, por lo que se busca la complementación de técnicas como la ERM e IRM, ya que la exactitud en el diagnóstico que proporciona la IRM por sí sola puede oscilar entre 30 y 90% dependiendo de la clase de tumor (30). Tanto la obtención de imágenes IRM como de ERM se basan en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un campo magnético (31). Los estudios de IERM 1H in vivo se basan en la obtención de secuencias de IRM que proporcionarán imágenes de referencia de un área a estudiar y sobre la cual se ubica el volumen “voxel” específico que se va a estudiar.

El tipo de resonadores empleados para el procedimiento de IERM influye en la calidad de las imágenes obtenidas. Resonadores de 1.5T y 3T se denominan dispositivos de campo alto y los espectros obtenidos por 3T comparado con 1.5T se diferencian por: una gran mejoría en las secuencias funcionales, mayor señal de ruido, mayor resolución temporal y espacial, se produce un mayor contraste tumor-parenquima normal, se adquieren estudios de calidad estándar en menos tiempo, se obtiene una mayor calidad en la señal de espectro y por ende, mayor separación entre los picos espectrales, lo que permite detectar los picos de las mutaciones IDH1 e IDH2 con más claridad; sin embargo, se producen más artefactos, mayor distorsión, y el movimiento del paciente afecta la calidad de la señal.

Detección de metabolitos por IERM

Por medio de la IERM se realiza un análisis no invasivo del metabolismo del tejido a estudiar, determinando las concentraciones relativas de sus metabolitos y las interacciones producidas entre ellos (12). Los metabolitos de interés para la IERM pueden ser detectados teniendo en cuenta los siguientes factores: todos contienen protones de hidrogeno, presentan concentraciones ≥ 0.5 mmol/L, capacidad de resonar en diferentes frecuencias a lo largo del eje químico debido al desplazamiento en frecuencia, y en donde la señal proveniente del agua es anulada (32). Los metabolitos que pueden ser observados se

clasifican en diferentes grupos: El NAA, Cho, Lact y terminales de los ácidos grasos dentro del grupo metil (CH₃-), que se ubican en el rango de 0 a 3.5 ppm; el glutamato y la glutamina, Cr y Gly dentro del grupo metileno (-CH₂-), que se ubican en el rango 1.0 a 3.55 ppm; Glucosa y Ml dentro del grupo metino, que se ubican en un rango de 3.4 a 3.6 ppm; ácidos grasos insaturados dentro del grupo vinil, que se ubican en el rango 5.0 a 5.5 ppm (33). De esta forma, un gran número de estudios sobre metabolitos detectados por IERM en tumores cerebrales del SNC de origen Glial han sido reportados, los cuales se referencian en la Tabla 2, en la que se muestra la frecuencia, localización, función y niveles (34,35,36,37).

Aplicaciones de la IERM

Las aplicaciones de la IERM más frecuentes se encuentran ligadas al campo de la medicina, la bioquímica y la química. Los protocolos de IERM pueden proporcionar información relevante sobre biomarcadores complementarios de diagnóstico, pronóstico y plan terapéutico, en el estudio de las neuropatologías, como son los tumores intracraneales, neurodegeneraciones o encefalopatías (27, 38, 39). La información bioquímica proporcionada por la IERM permite diferenciar entre patologías neoplásicas cerebrales y otro tipo de patologías. A través de la información bioquímica suministrada a partir de la relación o proporción de los valores de determinados metabolitos, se evidencian características o rasgos que permiten determinar si se trata de tumores primarios o de metástasis; sin embargo, es importante tomar en cuenta que la determinación del valor de la proporción de los metabolitos puede no ser preciso debido a factores tales como el volumen, el cual a su vez dependerá de la densidad celular, aspecto fundamental a considerar en la distinción o diferenciación dentro de etapas específicas de la progresión de la enfermedad (34). El valor de determinados metabolitos debe ser contrastado con relación al tejido sano, de manera que de estos se pueda seleccionar un metabolito estable, tal como se ha identificado a la creatina, metabolito estable por excelencia (proporción Cho/Cr) (34). De igual manera, se recomienda comparar tejido sano de similar ubicación a la región en que se localiza el tumor cuando se emplean determinadas técnicas como la modalidad de multivoxel (34).

Mediante la IERM se ha establecido, por ejemplo: 1) El aumento de Cho, disminución de NAA y leves cambios en Cr, que es un rasgo característico en el estudio de las neoplasias por medio de IERM (34); 2) Por lo general, cuando la concentración de Cho se incrementa aumenta el grado tumoral; sin embargo, es importante tomar en cuenta que este incremento como factor de medida puede depender del volumen a estudio, lo que influiría en imprecisiones al momento de definir el grado tumoral (34); 3) En tumores primarios, la relación entre Cho/NAA o cho /Cr es más estrecha mientras que en la metástasis es más distante; 4) La proporción entre Cho/NAA > 1 en el tejido peritumoral indica la presencia de infiltración en gliomas (34).

La IERM contribuye a poder diferenciar entre un tumor primario y una metástasis, como también a dar claridad a determinados hallazgos o cambios que pueden presentarse dentro de la historia natural de la enfermedad y que también pueden surgir por efecto de los tratamientos, como por ejemplo la disparidad de cambios por radionecrosis contra presencia de recidiva tumoral (34).

A nivel del manejo de recidiva que es frecuente en pacientes con GMB que han sido sometidos a radioterapia, la IERM nos permite observar focos de radionecrosis distantes del foco tumoral primario. La capacidad para diferenciar entre radionecrosis y otro tipo de cambios a través de IERM se basa en un determinado perfil metabólico. En la radionecrosis con presencia de tumor viable, se presenta pérdida o ausencia de señal de metabolitos normales, aumento de la concentración de lípidos/lactato, no presentes en condiciones normales, y ligero aumento de Cho respecto al tejido cerebral normal. Este aumento de Cho con altos niveles (Cho/NAA >1,17; Cho/Cr > 1,11) puede deberse a la estimulación de las células inflamatorias, y en ausencia de tumor viable se presenta incremento de lípidos y lactato, incremento asociado a la ausencia de picos de NAA, Cr y de Cho principalmente (34).

En los casos de gliosis se presenta un leve incremento de la Cho, un descenso del NAA, y no muy frecuentemente se observa un leve aumento del Lac, y en lesiones con necrosis o quísticas se observa una marcada disminución de todos los picos con un aumento significativo de Líp y Lac (12, 34).

Mediante IERM se puede detectar de una manera no invasiva el producto 2HG asociado a la mutación IDH (40), por lo que la detección del 2HG en el seguimiento clínico del paciente podría ser útil en la detección de recurrencia, progresión o respuesta al tratamiento (41). Reportes recientes demuestran que se necesita una IERM de triple reenfoque optimizada, a través de la cual se obtenga una separación mejorada de 2HG de Glu, Gln y GABA, en comparación con los métodos publicados (Figura 2) (42).

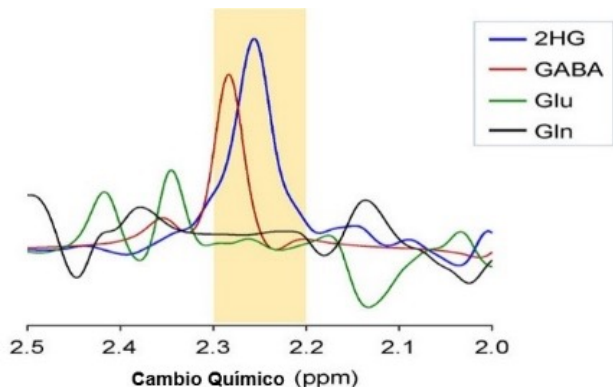


Figura 2. Espectros de 2HG, GABA, Glu y Gln a concentraciones iguales, calculados numéricamente para 2HG optimizado. Tomada de Zhongxu An y col (42).

Interpretación y Cuantificación de espectros

A través de los estudios de IERM de 1H, los resultados que se obtienen son gráficas mediante las cuales la concentración de diferentes metabolitos es representada a través de una serie de picos. El área originada por estos picos se relaciona con la concentración de los metabolitos, concentración que por medio de referencias internas (ej. agua del parénquima no suprimida) o externas (ej. acetato de sodio o agua) puede ser expresada en unidades de milimolaridad (mmol/L, o en mM) (43, 44, 45). Gráficamente, el eje horizontal representa la diferencia en frecuencias o el desplazamiento químico de los diferentes metabolitos expresados en partes por millón (ppm), y el eje vertical indica la intensidad de señal relativa de estos metabolitos (34) (Figura 3 y 4). De las modalidades de IERM, el voxel único sólo se puede obtener de un espectro por cada adquisición de datos, y tiene la ventaja de una localización espacial más explícita y una mayor

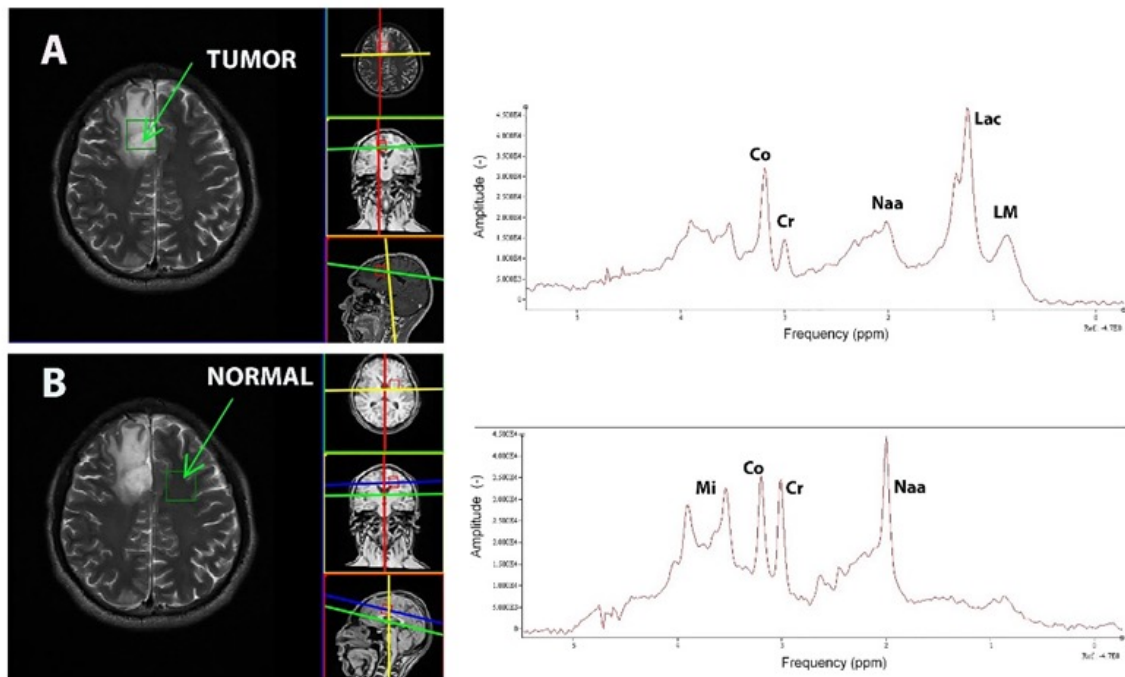


Figura 3. Univoxel-Paciente de 37 años atendido en el INC y diagnosticado con oligoastrocitoma: A. Imagen ponderada en T2 zona tumoral con su respectivo espectro; B. Imagen ponderada en T2 zona normal con su respectivo espectro. INC: Instituto Nacional de Cancerología.

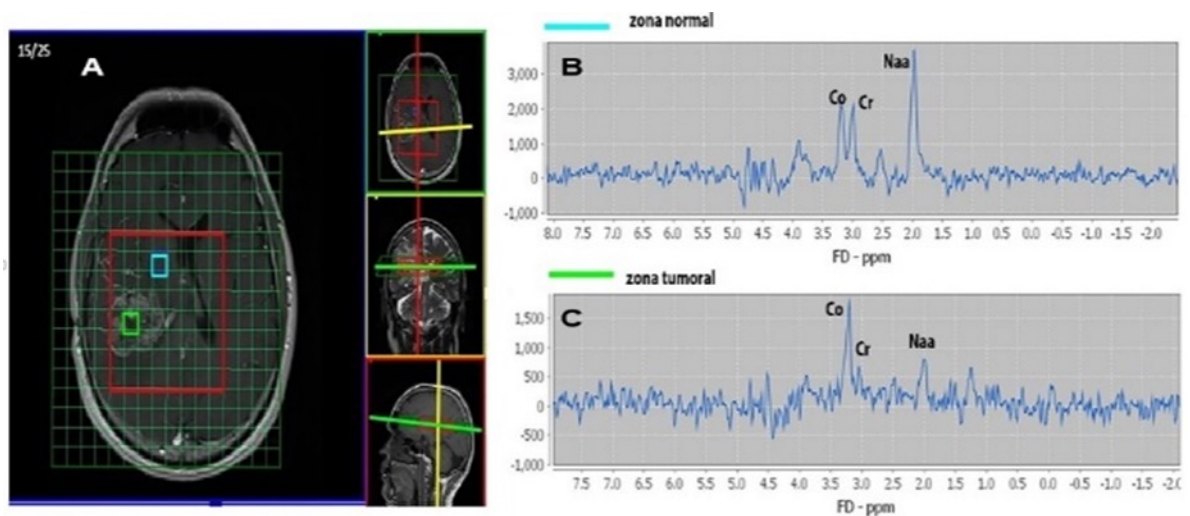


Figura 4. Multivoxel-Paciente de 54 años atendido en el INC y diagnosticado con Glioblastoma: A. Imagen ponderada en T2; B. Espectro zona normal; C. Espectro zona tumoral. INC: Instituto Nacional de Cancerología.

homogeneidad, mejor supresión de agua y menor tiempo de adquisición (Figura 3). La modalidad multivóxel tiene la ventaja de poder adquirir múltiples espectros simultáneamente durante una adquisición de datos simultánea y se utilizan gradientes de codificación de fase de una, dos o tres dimensiones (4, 28, 46, 47). A nivel de cerebro, se preselecciona el volumen de interés previamente para evitar la señal procedente de la grasa subcutánea. La principal ventaja de multivoxel es que permite obtener espectros de zonas patológicas y normales en una sola toma (Figura 4); además, permite determinar el borde de la lesión (aspecto importante para la resección quirúrgica) de una manera más precisa que las imágenes de T1 y T2, detectando patrones de anomalía metabólica en zonas que no muestran anomalías morfológicas por IRM (4). Sin embargo, la resolución espectral es más reducida y presenta mayor contaminación del vóxel (48, 49).

Sistemas de reconocimiento de patrones

El uso de los sistemas de reconocimiento de patrones permite obtener un resultado más robusto de la información generada mediante IERM (50, 51), estos sistemas incluyen métodos matemáticos y estadísticos para interpretar los datos en conjunto de múltiples picos de metabolitos (52). La información suministrada a través del sistema de reconocimiento de patrones constituye un complemento a la información dada por la lectura de los radiólogos para la toma de decisiones clínicas, ya que hace más precisa la información y resultados obtenidos por IERM debido a que permite definir los márgenes tumorales, cuantificar el grado de infiltración tumoral, seleccionar el lugar donde se debe realizar la biopsia o biopsia estereotáxica, y monitorizar determinados tratamientos. El uso de este tipo de sistemas se debe implementar como una aplicación que podría incluirse dentro del área de Informática médica.

Dentro de los métodos de reconocimiento de patrones se encuentran los sistemas de soporte para la toma de decisiones, tales como el Decision Support System (v3.1.0), sistema de apoyo al diagnóstico que permite automatizar la clasificación de tumores cerebrales utilizando datos de IERM (53, 54). Otro de tantos sistemas de apoyo es el Spectral

Classifier (v3.0), aplicación en Java que permite diseñar e implementar clasificadores basados en análisis discriminante lineal de datos de tumores cerebrales pre-procesados de IERM. El desarrollo y avances de estos sistemas han permitido examinar objetivamente la información espectroscópica, representando la información de una manera sencilla de interpretar mediante sus herramientas de visualización (54, 55).

IERM en la región de Iberoamérica

De la información y bibliografía identificada sobre algunas diferencias en el estado actual sobre IERM en Iberoamérica, España aparece como referente para Iberoamérica a partir del cual se identifican estándares de evaluación en la implementación y aplicación de la IERM con respecto a los demás países de la región.

En la región de Iberoamérica, la IERM se encuentra implementada en España, México, Costa Rica, Nicaragua, Honduras, Cuba, Puerto Rico, Argentina, Brasil, Uruguay, Colombia, Chile, Venezuela y Perú. En cabeza de España, la IERM es de gran aplicación y utilidad en la evaluación no invasiva del metabolismo tumoral y la mayor parte de los estudios reportados se centran en diferenciar tumores de alto grado, de lesiones inflamatorias y otras patologías cerebrales o en la utilización de la herramienta para una mejor planificación de la estrategia quirúrgica con el fin de minimizar las secuelas neurológicas post operatorias (7, 35, 53-60, 61-67, 68, 69-71).

En España se observa que las imágenes convencionales de RM se utilizan ampliamente en el diagnóstico y seguimiento de los tumores cerebrales debido a su alta sensibilidad y detalle anatómico. Sin embargo, debido a que las técnicas convencionales son poco específicas, la aplicación de patrones de reconocimiento ha venido siendo implementada de manera que ha contribuido en el manejo y obtención de conocimiento a partir de datos obtenidos por IERM para diagnóstico y pronóstico de tumores cerebrales (30, 38, 50, 53-60). En países centroamericanos como México, el número de estudios y reportes sobre IERM es más representativo en comparación con Costa Rica, Honduras y Nicaragua, y con países del caribe como Puerto Rico y Cuba. No obstante, en la gran mayoría de estos países se encuentra que

en tumores del SNC los estudios de IERM, en sus dos modalidades, pueden contribuir sustancialmente al diagnóstico presuntivo del tipo de tumor, determinar la naturaleza tumoral de una lesión cerebral, grado de malignidad, evolución tumoral, además de permitir una mejor planificación de la estrategia quirúrgica, como también diferenciar otras patologías de otros tipos tumorales mediante la presencia de metabolitos que no se han descrito en otro tipo de tumores (35, 36, 61-67).

En países suramericanos, el número de reportes sobre IERM es representativo en países como Argentina, Brasil, Uruguay, Colombia, Chile, Venezuela y Perú. En la gran mayoría de estos países, la IERM es un método útil en la distinción de lesiones cerebrales inflamatorias y tumores de alto grado con respecto al desarrollo de mapas metabólicos que relacionan la presencia de metabolitos y en la planificación del tratamiento y el seguimiento de la eficacia terapéutica (7, 68-74). Tomando en cuenta la importancia que representa la detección de mutaciones IDH (producto 2HG) en gliomas mediante espectroscopia, en Chile y Argentina se han publicado estudios al respecto (37, 75). En Colombia, en la mayoría de publicaciones se reporta y se concluye que por medio de la IERM se aumenta la efectividad diagnóstica, haciendo posible diferenciar de una manera acertada los grados histológicos de los tumores, además de permitir hacer una delimitación más exacta de los márgenes del tumor y detectar las áreas biológicamente más activas dentro del mismo. También contribuye a dar claridad a determinados hallazgos o cambios que pueden surgir por efecto de los tratamientos (33, 76-77). Con relación a los sistemas de reconocimiento de patrones, se observan avances en la investigación e implementación de estos, como por ejemplo el trabajo “Representación Kernel para la clasificación de imágenes de resonancia magnética cerebral”, presentado en el Congreso Iberoamericano en Reconocimiento de Patrones celebrado en Puerto Vallarta, México, en 2014, objeto de premiación. Adicionalmente, se espera que la implementación y aplicación de estos sistemas, como el Spectral Classifier, a través del desarrollo de proyectos de investigación en instituciones públicas como el Instituto Nacional de Cancerología, en Bogotá, Colombia, pueda conducir a la construcción de clasificadores tumorales y obtención de información adicional que permita determinar y confirmar la

presencia de patrones tumorales gliales, información fundamental para una mejor toma de decisiones en el manejo de este tipo de enfermedad.

Conclusiones

La IERM ofrece la oportunidad de hacer el diagnóstico certero de tumores cerebrales del SNC, con altos niveles de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, con índices de concordancia estadísticamente aceptables. En la presente revisión se halló que para Iberoamérica se describen este tipo de índices en algunas publicaciones, índices estadísticos aceptables que son similares entre los reportes publicados.

Dada la importancia que representa la IERM como avance tecnológico en el campo de la medicina oncológica, esta sirve de apoyo en la toma de decisiones médicas, contribuyendo a disminuir el número de biopsias intracraneales y así a reducir los riesgos de mortalidad y morbilidad que se puedan presentar.

De las modalidades de la IERM, el multivóxel nos proporciona información más completa sobre la concentración de los metabolitos, información que es complementaria a la obtenida por voxel único, por lo que se recomienda realizar las dos modalidades de manera que se obtenga así una información más precisa del comportamiento de la enfermedad.

La información suministrada a través del sistema de reconocimiento de patrones constituye un complemento a la información dada por la lectura de los radiólogos para la toma de decisiones clínicas, ya que hace más precisa la información y resultados obtenidos por IERM debido a que permite definir los márgenes tumorales, cuantificar el grado de infiltración tumoral, seleccionar el lugar donde se debe realizar la biopsia o biopsia estereotáxica, y monitorizar determinados tratamientos. El uso de este tipo de sistemas se debe implementar como una aplicación que podría incluirse dentro del área de Informática médica.

Entre las limitaciones más importantes de la IERM, comparada con la IERM, están los tiempos de adquisición más prolongados, la falta de una relación señal-ruido adecuada, a veces supresión inadecuada de la señal de agua/lípidos, limitaciones en cobertura

espacial y la limitada gama de metabolitos que se pueden estudiar en los tumores.

Tomando el perfil genético como parámetro dentro la clasificación tumoral y de acuerdo con la nueva clasificación de biomarcadores de la OMS, la detección de 2HG como producto de la mutación del gen IDH mediante IERM puede ser considerado como un importante marcador en tumores gliales que se asocia con mayor sobrevida de los pacientes.

En la región de Iberoamérica, en varios países se observan avances con relación a la investigación y desarrollo de la IERM, en comparación con otros países de la región en donde la aplicación de nuevas tecnologías crece en una forma más lenta debido posiblemente a una realidad económica y social menos favorable.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Convenio No. FP448425092017 Minciencias (Colciencias)-Instituto Nacional de Cancerología.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Bibliografía

1. Cabal C, González E, Torne Y, Rojas A. Micro-magnetic and molecular magnetic resonance imaging in modern biotechnology and pharmacy. *Biotechnol Appl.* 2009; 26(4): 1-11.
2. García-Martín ML. Imagen molecular por resonancia magnética. *Técnicas de imagen [Internet].* 2019 [consultado 13 septiembre 2020]; 201. Disponible en: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=613&url=imagen-molecular-por-resonancia-magnetica>
3. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology.* 2001;219(2): 316-33. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.2.r01ma19316>
4. Acosta M. Mejora de los modelos preclínicos de tumores cerebrales. Aplicación a la caracterización ex vivo e in vivo de agentes de contraste nanoparticulados para imagen de resonancia magnética. [Tesis Doctoral]. Barcelona (España): Universidad Autònoma de Barcelona; 2013. 275 p,
5. Venegas A. Espectroscopia de protones por resonancia magnética. *Revista Peruana de Radiología.* 2003; 5(2): 10-7.
6. Rinck PA. *Magnetic Resonance in Medicine. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum.* 12th. ed. Berlín: ESMRMB; 2003.
7. Brandão A, Castillo M. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imaging Clin.* 2016; 24(4): 781-809. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.07.005>.
8. Durmo F, Rydelius A, Cuellar S, Askaner K, Latt J, Bengzon J, et al. Multivoxel 1 H-MR Spectroscopy Biometrics for Preoperative Differentiation Between Brain Tumors. *Tomography.* 2018; 4(4): 172-81. <https://doi.org/10.18383/j.tom.2018.00051>
9. Vieira B, Dos Santos A, Garrido C. Pattern recognition of abscesses and brain tumors through MR spectroscopy: Comparison of experimental conditions and radiological findings. *Res. Biomed. Eng.* 2017; 33(3): 185-95.
10. Julià-Sapé M, Candiota AP, Arús C. Cancer metabolism in a snapshot: MRS (I). *NMR Biomed.* 2019; 32(10).e4054. <https://doi.org/10.1002/nbm.4054>.
11. Inoue T, Ogasawara S, Beppu T, Ogawa A, Kabasawa H. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107(3): 174-80. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.06.011>
12. Surur A, Cabral J, Marangoni A, Marchegiani S, Palacios C, Herrera J, Suárez J. Aportes de la espectroscopia por resonancia magnética en las lesiones cerebrales. *Rev. Argent. radiol.* 2010; 74(3): 239-49.
13. Project G. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysismap>

14. Louis D, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger, Cavenee W, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
15. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burguer P, Jouvett A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2): 97-109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
16. Emmenegger BA, Wechsler-Reya R. Stem cells and the origin and propagation of brain tumors. *J Child Neurol.* 2008; 23(10): 1172-8. <https://doi.org/10.1177/0883073808321062>
17. Nakada M, Nakada S, Demuth T, Tran N, Hoelzinger D, Berens M. Molecular targets of glioma invasion. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(4): 458-78. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6342-5>
18. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009; 118(4): 469-74. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9>
19. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, Nozawa T, Abe H, Tsukamoto Y, et al. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev.* 2018; 41(2): 641-7. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0908-y>
20. Jalbert LE, Elkhaled A, Phillis J, Neill E, Williams A, Crane J. Metabolic Profiling of IDH Mutation and Malignant Progression in Infiltrating Glioma. *Sci Rep.* 2017; 22(7): 1-10. <https://doi.org/10.1038/srep44792>
21. Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Sato N, Takeuchi Y, et al. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(11): 1559-68. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now090>
22. Weller M, Pfister S, Wick W, Hegi M, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol.* 2013; 14(9): 370-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70168-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70168-2)
23. Jeuken J, Von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J Neurooncol.* 2004; 70(2): 161-81. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-2748-1>
24. McNamara MG, Sahebjam S, Mason WP. Emerging biomarkers in glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2013;5(3):1103-19. <https://doi.org/10.3390/cancers5031103>
25. Wu M, Shu J. Multimodal Molecular Imaging: Current Status and Future Directions. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018; 5: 1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/1382183>
26. García-Martín ML, López LP. *Preclinical MRI España*: Springer Protocols; 2017.
27. Eleta F, San Román J, Ogresta F, Eleta M. Imágenes moleculares: Morfología y función. *Rev Argent, Radiol.* 2004; 68: 201-22.
28. Gili J. *Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen*. 03th. Barcelona; 2009.
29. Glunde K, Bhujwala Z. Metabolic tumor imaging using magnetic resonance spectroscopy. *Semin Oncol.* 2011; 38(1): 26-41. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.001>
30. Majos C. *Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales*. 1999 Barcelona.
31. Zhang H, Ma L, Wang Q, Zheng X, Wu Ch, Xu B. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2014; 83(12): 2181-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.018>
32. Majós C. *Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales*. *Radiología.* 2005; 47(1): 1-12.
33. Londoño A, Arbelez A, Ascencio JL. Aplicación de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb.* 2006; 22: 42-54.
34. Hernández M, Domínguez M, Juanes A, Martín I, Santos S, Marín J. *Espectroscopia. Aplicaciones en RM cerebral*. Comunicación [Internet] en Sociedad Española de Radiología Médica. Madrid España. P. 1-29. Disponible en: <https://piper.espacioseram.com/index.php/seram/article/download/2034/1015/>
35. Ugarte D, Ugarte J, Piñera J, Gonzalez J. *Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales*. *InvestMedicoquir.* 2013; 5(2): 195-202.
36. Tovar R. *Espectroscopia y su utilidad clínica en enfermedades neurológicas*. *Inv Salud* 2005; 7 (1):65-66.
37. Okuma C, Fernández R. Evaluación de Gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2017; 28: 360-77.
38. Martínez-Bisbal MC, Celda B. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in the study of human brain cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 53(6).
39. Del Sole A, Gambini A, Falini A, Lecci M, Lusignani G. In vivo neurochemistry with emission tomography and magnetic resonance spectroscopy: clinical applications. *Eur Radiol.* 2002; 12(10). <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1419-x>
40. Pope WB, Prins RM, Albert-Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol.* 2012; 107(1): 197-205. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0737-8>
41. Andronesi OC, Loebel F, Bogner W, Marjańska M, Vander Heiden MG, Iafrate AJ, et al. Treatment Response Assessment in IDH-Mutant Glioma Patients by Noninvasive 3D Functional

- Spectroscopic Mapping of 2-Hydroxyglutarate Clin Cancer Res. 2016; 22(7);1632-41. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0656>
42. An Z, Ganji S, Tiwari V, Pinho M, Patel T, Barnett S, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in brain tumors by triple-refocusing MR spectroscopy at 3T in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2017; 78(1): 40-8. <https://doi.org/10.1002/mrm.26347>
 43. Lozano A, Barbosa N, L Agulles L. Análisis de espectros de resonancia magnética. *Rev Colomb Cancerol*. 2013; 17(1):11-7.
 44. Knight Scott J, Haley AP, Rossmiller SR, Farace E, Mai WM, Christopher JM, et al. Molality as a unit of measure for expressing 1H MRS brain metabolite concentrations in vivo, *Magn Reson Imaging*. 2003; 21: 787-97. [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(03\)00179-6](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(03)00179-6)
 45. Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. 1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*. 2006; 240: 318-32. <https://doi.org/10.1148/radiol.2402050314>
 46. Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. Nmr chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 3523-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.11.3523>
 47. Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, Den Hollander JA. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by 1h nmr spectroscopic imaging. *Magnetic Resonance Medicine* 1990; 13: 6-76. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910130108>
 48. Hsu YY, Chen MC, Lim KE, Chang C. Reproducibility of hippocampal single-Voxel proton MR spectroscopy and chemical shift imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176(2): 529-36. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.2.1760529>
 49. Law M. MR spectroscopy of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2004; 15(5): 291-313. <https://doi.org/10.1097/00002142-200410000-00003>.
 50. Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Perez-Martin J, Acebes J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1) h mrs) of human brain tumours: Assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003; 13: 582-91. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1547-3>
 51. Li Y, Liu X, Wei F, Sima DM, Van Cauter S, Himmelreich U5, et al. An advanced MRI and MRSI data fusion scheme for enhancing unsupervised brain tumor differentiation. *Comput Biol Med* 2017; 1: 121-9. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2016.12.017>
 52. Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol*. 2007 Feb; 62(2): 109-19. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2006.09.012>
 53. Julià-Sapé M, Majós C, Arús C. INTERPRET DSS, Decision Support System v3.0, <http://gabrmm.Uab.Es/dss>. Accessed, 2011.
 54. Julià-Sapé M, Griffiths JR, Tate AR, Howe FA, Acosta D, Postma G, et al. Classification of brain tumours from MR spectra: the INTERPRET collaboration and its outcomes. *NMR Biomed* 2015; 28: 1772-87. <https://doi.org/10.1002/nbm.3439>
 55. Ortega-Martorell S, Olier I, Julià-Sapé M, Arús C. SpectraClassifier 1.0: A user friendly, automated mrs-based classifier-development system. *BMC Bioinformatics*. 2010; 11(106): 1-14. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-106>
 56. Hernández D. Neuroimaging techniques and their usefulness in understanding the etiology of Autism Spectrum Disorders (ASD), Santa Cruz de Tenerife, España. Universidad de La Laguna, 2015.
 57. Julià-Sapé M, Acosta D, Mier M, Arús C, Watson D, INTERPRET consortium. A multi-centre, web-accessible and quality control-checked database of in vivo MR spectra of brain tumour patients. *MAGMA* 2006; 19: 22-33. <https://doi.org/10.1007/s10334-005-0023-x>.
 58. Underwood J, Tate A, Luckin R, Majós C, Capdevila A, Howe F, et al. A prototype decision support system for MR spectroscopy-assisted diagnosis of brain tumours. *Stud Health Technol Inform* 2001; 84: 561-5.
 59. Gonçalves S, Ligneul C, Shemesh N. Short echo time relaxation-enhanced MR spectroscopy reveals broad downfield resonances. *Research Gate* 2019: 1-13. <https://doi.org/10.1002/mrm.27806>
 60. Delgado Goñi T, Ortega-Martorell S, Ciezka M, Olier I, Candiota AP, Julià-Sapé M, et al. MRSI-based molecular imaging of therapy response to temozolomide in preclinical glioblastoma using source analysis. *NMR in Biomedicine*. 2016; 29(6): 732-43. <https://doi.org/10.1002/nbm.3521>
 61. Pérez C, Zavala A, Montesinos I, Arrieta A. Diagnóstico diferencial con espectroscopia en glioblastoma multiforme incipiente, utilidad del análisis avanzado con resonancia magnética en el diagnóstico de lesiones cerebrales. *Revista de Investigación Médica Sur*. 2008; 15(3): 233-39.
 62. Roldan-Valadez E, Rios C, Motola-Kuba D, Matus-Santos J, Villa AR, Moreno-Jimenez S. Choline-to-N-acetyl aspartate and lipids-lactate-to-creatine ratios together with age assemble a significant Cox's proportional-hazards regression model for prediction of survival in high-grade gliomas. *British Institute of Radiology* 2016; 89: 1067-76. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150502>
 63. Calderón-Molina V, Alvarado F. Intracranial Germinoma: Atypical Presentation. *J Neurol Disord* 2015; 3: 3-7.
 64. Torres-Ayala SC, Rivera-Morell M, Ayala-Muñoz K, Atilas J, Garcia-Irrizarry LE, Vidal J. MR. Proton Spectroscopy: A User-friendly Approach to Interpreting Brain MR Proton Spectroscopy en: poster presentado en European Society of Radiology. San Juan de Puerto Rico. 2015.
 65. Novondo C, Méndez J, Murillo T, Paz C, Alger J. Moderada concordancia espectroscópica e histopatológica en pacientes con lesiones cerebrales no traumáticas, hospital escuela universitario. *Revista Médica Hondureña*. 2016; 86 (1, 2): 26-30.

66. Estrada V. Espectroscopia por resonancia Magnética en pacientes con patologías Neurológicas atendidos en el servicio de Resonancia Magnética del Hospital bautista de Managua. Managua, Nicaragua 2017, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
67. Barruta D, Trigo J. Guía de práctica clínica para el tratamiento de los tumores intracraneales. *Medisur* 2009; 7(1): 227-31.
68. Martín-Landrove M. Segmentation of brain tumor images using in vivo spectroscopy, relaxometry and diffusometry by magnetic resonance. *Revista mexicana de física* 2006; 52(3): 55-9.
69. Morales C, Martínez M, Shilton J, Prosen A, Vásquez C, Goldemberg N, et al. Técnicas de resonancia magnética como herramientas esenciales para el abordaje de tumores del SNC. *Revista Argentina Neurociencias* 2007; 21(1): 1-7.
70. Besada C, Schvartzman P, Paganini V, Santa Cruz D, Funes J. Neuroimágenes estructurales y funcionales en la caracterización del linfoma del SNC. *Neurorradiología* 2010; 74(2): 147-53.
71. Sottile V S, Zanchi D E. Clasificación de Tumores Cerebrales por medio de Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (ERM), <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/5018/Proyecto%20Integrador%20Zanchi-Sottile.pdf?sequence=1&isAllowed=y> 2017.
72. Nicolás Sgarbi, Osmar Telis. Aportes de nuevas técnicas de RM en el estudio de los tumores del sistema nervioso central: Experiencia en el Hospital Universitario. *Anales de la facultad de medicina* 2014; 1(2): 31-42.
73. Ferraz-Filho JR, Santana-Netto PV, Rocha-Filho JA, Sgnolf A, Mauad F, Sanches RA. Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of high-grade brain neoplasm and inflammatory brain. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 67(2a): 250-3. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2009000200014>
74. Obregon, Diego Montalvo. Hallazgos de la espectroscopía por resonancia. [Tesis Doctoral]. Lima (Perú) Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2017. 93 p.
75. Calvar J A, Espectroscopia de hidrógeno por resonancia magnética en resonadores clínicos y químicos de alto campo, estudio de caracterización y seguimiento de tumores cerebrales. [Tesis Doctoral]. Buenos Aires Argentina: Universidad de Buenos Aires; 2013. 236 p.
76. Ricaurte O, Neita K, Valero D, Ortega-Rojas J, Arboleda-Bustos C, Zubieta C, et al. Estudio de las mutaciones IDH1 e IDH2 en una muestra de gliomas de población colombiana. 2018; 38: 86-92. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3708>
77. Ballesteros H, Espinosa-Castro JS, Rodríguez J, Pazmiño A, Palacios S, Pérez A, et al. Valoración mediante resonancia magnética del Glioblastoma. *AVFT*. 2019; 38(3): 382-7.