

Resonancia magnética perfusión en la diferenciación de los gliomas cerebrales

Metanálisis y evaluación
económica

Perfusion MR imaging in
differentiating brain gliomas.
Meta-analysis and economic
assessment

Executive abstract

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/12



Resonancia magnética perfusión en la diferenciación de los gliomas cerebrales

Metanálisis y evaluación económica

Perfusion MR Imaging in
differentiating brain gliomas.
Meta-analysis and economic
assessment.

Executive abstract

Cerezo Espinosa de los Monteros JJ

Resonancia magnética perfusión en la diferenciación de los gliomas cerebrales
Metanálisis y evaluación económica. Juan Javier Cerezo Espinosa de los Monteros,
Román Villegas Portero, Aurora Llanos Méndez, Rafael Rodríguez Romero, Jorge
Vivancos García.- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía;
Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008

64 p.; 24 cm.

1. Angiografía por Resonancia Magnética 2. Imagen por Resonancia Magnética
3. Neoplasias Encefálicas 4. Glioma I. Villegas Portero R. II. Llanos Méndez, A. III.
Rodríguez Romero, R. IV Vivancos García, J. IV Andalucía. Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias. V. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autores: Juan Javier Cerezo Espinosa de los Monteros, Román Villegas Portero, Aurora Llanos Méndez,
Rafael Rodríguez Romero, Jorge Vivancos García

Evaluación económica: María del Mar Vázquez Jiménez, Leticia García Mochón, Antonio Olry de Labry Lima
(Escuela Andaluza de Salud Pública)

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el
Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud
Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y
Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-25-8

NIPO: 354-07-074-4

Depósito Legal: SE-5042/08

Imprime: Tecnographic, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite
explícitamente su procedencia

Resonancia magnética perfusión en la diferenciación de los gliomas cerebrales

Metanálisis y evaluación
económica

Perfusion MR Imaging in
differentiating brain gliomas.
Meta-analysis and economic
assessment.

Executive abstract



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto
de Salud
Carlos III



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Resumen ejecutivo	13
Executive abstract	15
Introducción	17
Material y Métodos	21
Resultados	35
Revisión sistemática	35
Evaluación económica	45
Discusión	49
Conclusiones	53
Recomendaciones	55
Referencias	57
Anexo I	61
Búsqueda en Medline	61
Búsqueda en Embase	62

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Parámetros de Sensibilidad y Especificidad de las pruebas diagnósticas consideradas	31
Tabla 2.	Valores de especificidad para el análisis de sensibilidad	31
Tabla 3.	Supervivencia con y sin tratamiento óptimo para cada grado de glioma tumoral	35
Tabla 4.	Costes de recursos consumidos para la diferenciación del grado de glioma tumoral (euros 2008)	36
Tabla 5.	Estudios que cumplieron los criterios de inclusión	38
Tabla 6.	Resultados de metanálisis	45
Tabla 7.	Análisis de sensibilidad	46
Tabla 8.	Análisis de coste-efectividad incremental	47
Tabla 9.	Análisis de coste-consecuencia	48
Figura 1.	Mapa de actividades	30
Figura 2.	Árbol de decisión	33
Figura 3.	Resultado del análisis de coste-efectividad	47
Figura 4.	Muerte por biopsia	49
Figura 5.	Años de vida con glioma de alto grado mal diagnosticado	49
Figura 6.	Años de vida de G. alto grado	50
Figura 7.	Años de vida con glioma alto grado mal diagnosticado	50
Figura 8.	A.S. con especificidad de RMp	50

Resumen ejecutivo

Los gliomas cerebrales pueden ser de bajo o alto grado de malignidad. Los de bajo grado tienen mejor pronóstico y habitualmente se tratan sólo con cirugía. Los de alto grado tienen peor pronóstico y el tratamiento quirúrgico suele complementarse con radioterapia y/o quimioterapia. Por ello, es importante clasificar bien el grado de malignidad de los gliomas. Esto requiere el análisis histopatológico de muestras del tumor obtenidas mediante biopsia guiada por esterotáxia ó cirugía abierta, tanto una como otra conllevan una morbimortalidad definida y –especialmente la primera– puede presentar errores en la selección del punto de biopsia. Por ello, tiene interés disponer de una prueba no invasiva que permita clasificar preoperatoriamente el grado de malignidad del tumor. La resonancia magnética de perfusión podría cumplir ese papel.

Objetivo

Estimar los siguientes parámetros para la resonancia magnética perfusión: sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo, cociente de probabilidad negativo.

Material y métodos

Revisión sistemática de la literatura buscando en bases de datos referenciales, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, sociedades científicas, revistas científicas y registros de investigación en curso.

Selección de estudios según criterios de inclusión establecidos, valoración de su calidad mediante la herramienta Quadas y tratamiento estadístico de los datos extraídos mediante metanálisis cuantitativo.

Resultados

Se seleccionaron 15 estudios en que se comparaban los resultados de la RMp con los resultados de la histopatología (prueba de referencia). Las principales amenazas a la validez interna tenían que ver con el tamaño muestral pequeño de la mayor parte de los estudios, el desconocimiento del tiempo transcurrido entre la realización de una prueba y la otra para la mayor parte de los estudios, el desconocimiento de la experiencia de los patólogos y los radiólogos y la falta de conocimiento de cómo se trataron los resultados de difícil valoración. No se encontraron amenazas importantes para la validez externa.

Los resultados de los parámetros estimados fueron los siguientes:

- Sensibilidad: 0,958.
- Especificidad: 0,806.
- Cociente de probabilidad positivo: 3,923.
- Cociente de probabilidad negativo: 0,086.

Tras el análisis de sensibilidad, los resultados no variaron.

El análisis de coste efectividad de las estrategias tomando como efectividad los años de vida obtuvo, por un lado el coste promedio por paciente, que es de 147,36 € mayor en la RMp, y la efectividad medida en años de vida que es igualmente mayor en esta estrategia (0,19 años). Por otro lado, el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de la RMp comparada con la Biopsia es de 788,20 euros por año de vida.

Conclusiones

- La RMp puede obtener buenos resultados en la diferenciación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales.
- Se necesita más y mejor investigación para poder determinar a partir de la evidencia científica el papel que debe desempeñar la RMp en la diferenciación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales.
- A partir de la incidencia estimada para la población española de 3,5 por 100.000 personas, y los parámetros de sensibilidad y especificidad de la prueba, la utilización de la RMp supondría diagnosticar a 51 pacientes con un grado inferior al que realmente tienen. Sin embargo, la utilización de la Bx contemplaría 14 casos más de complicaciones y 20 casos más de muerte.
- Por otro lado, el coste promedio por paciente de la RMp fue de 147,36 euros mayor que en la Bx, aunque la efectividad medida en años de vida es también mayor en la RMp (0,19 años.) Al realizar el análisis de coste efectividad, resultó un *ratio* de coste por año de vida (RCEI) de la RMp comparada con la Biopsia fue de 776€. Asimismo, los resultados se muestran sensibles debido a la probabilidad de muerte con biopsia, ya que cuando ésta es menor de 0.005, la RMp pasa a ser una alternativa dominada.
- La utilización de la RMp supondría un coste anual adicional de aproximadamente 444.000 euros.
- Mientras no se obtenga mejor evidencia científica, la RMp puede tener una función complementaria como prueba adicional en los casos en que las pruebas diagnósticas realizadas previamente no hayan logrado despejar la duda sobre el grado de malignidad de un glioma.

Executive abstract

Title: Perfusion MR Imaging in differentiating brain gliomas. Meta-analysis and economic assessment.

Gliomas can be classified into low or high grade of malignancy. Low-grade gliomas have better prognosis and are normally treated with surgery only. High-grade gliomas have worse prognosis and the surgical treatment is usually supplemented with radio- and/or chemotherapy. Thus, it is important to classify well the grade of malignancy of the gliomas. This requires the histological analysis of tumour samples collected by a biopsy which is directed by stereotaxis or open surgery. Both the stereotaxis and the open surgery entail morbidity-mortality and –especially the former- can present mistakes in selecting the biopsy site. Therefore it is interesting to have a non invasive test available that allows classifying the grade of malignancy of the tumour pre-operatively. Perfusion MR imaging may accomplish this role.

Objectives

To estimate the following parameters for perfusion MR imaging: sensitivity, specificity, positive probability rate, negative probability ratio. To estimate cost-effectiveness ratio for perfusion MR imaging.

Material and methods

Systematic review of literature, searching in: referential data bases, agencies for health technology assessment, scientific societies, scientific journals and ongoing research registries.

Selection of studies following the inclusion criteria established, scoring their quality by Quadas tool, and treating statistically the data extracted by means of quantitative meta-analysis.

Results

15 studies were retrieved that compared the results from pMRi with those of the histology (reference test). The main threats to the internal validity dealt with little sample size of most of the studies, ignorance of the time elapsed between testing and another one for most of the studies, ignorance concerning the pathologists' and radiologists' experience, and lack of knowledge on how the results that were difficult to assess were handled. No important threats were found concerning the external validity.

The results of the estimated parameters were the following:

- Sensitivity: 0.958.
- Specificity: 0.806.
- Positive probability ratio: 3.923.
- Negative probability ratio: 0.086.

The results did not change after the sensitivity analysis.

The cost-effectiveness analysis of the strategies, taking life years as effectiveness, got: on the one hand, the average cost per patient –which is 147.36? higher in pMRi than in the other one- and the effectiveness measured in life years, which is equally higher in this strategy (0.19 years). On the other hand, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of pMRi as compared with biopsy is 788.22? per life years.

Conclusions

- PMRI can get good results in differentiating the grade of malignancy of brain gliomas.
- More and better research are required to be able to determine, from the scientific evidence, the role that pMRi must carry out in differentiating the grade of malignancy of brain gliomas.
- From the incidence estimated for the Spanish population, which was 3.5 per 100,000 people, and the sensitivity and specificity parameters of the test, the use of pMRi would mean to diagnose 51 patients with a grade lower than what they really have. However, the use of Bx would convey 14 cases of complications and 20 cases of death more.
- On the other hand, the average cost per patient of pMRi was 147.36? more than in Bx, albeit the effectiveness measured in life years is also higher in pMRi (0.19 years). The cost-effectiveness analysis gave 776? as a result of cost per life year ratio (ICER) for pMRi when compared to Biopsy. Likewise, the results are sensitive due to probability to die caused by biopsy. The reason lies in the fact that when the biopsy is lower than 0,005, the pRM passes to be a dominated alternative.
- The use pMRi would entail an additional annual cost of approximately 444,000?.
- While no better scientific evidence is obtained, pMRi can work complementarily as additional test in the cases in which the diagnostic tests previously performed have not clarified the doubt on the grade of malignancy of a glioma.

Introducción

Los gliomas son el tipo de tumores más frecuentes entre las neoplasias cerebrales (1). Pueden diferenciarse según su grado de malignidad, siguiendo la clasificación en tres grados de la Organización Mundial de la Salud, entre gliomas de bajo grado (grado II) y de alto grado de malignidad (grados III y IV) (2). Esta distinción es importante, porque el pronóstico de los gliomas de alto grado es mucho peor, como es lógico, y además, el tratamiento indicado es diferente. Para los gliomas de bajo grado basta con la cirugía, mientras que para los gliomas de alto grado es necesario además considerar la quimioterapia y la radioterapia, tratamientos que afectan en gran medida a la calidad de vida de los pacientes (3).

Por ello, es muy importante valorar con certeza el grado de malignidad de los gliomas, con el fin instaurar el tratamiento que mejora en mayor medida la supervivencia del paciente, conservando en la medida de lo posible la calidad de vida más elevada a que se pueda aspirar. Debemos tener en cuenta que si clasificamos erróneamente un glioma de alto grado como de bajo grado, dejaremos de instaurar la quimioterapia o radioterapia que sean necesarias, empeorando drásticamente el pronóstico del enfermo, llegando incluso a una muerte que con otro tratamiento podría haberse evitado. Del mismo modo, si clasificamos de manera equivocada un glioma de bajo grado como de alto grado, comunicaremos al paciente y sus familiares una gravedad de la patología que padece el paciente mucho mayor de la que realmente es, con las repercusiones emocionales y psicológicas que esto conlleva, además de someterlo a un tratamiento muy agresivo que disminuirá enormemente su calidad de vida y que no está exento de complicaciones, algunas de ellas importantes (3).

Prueba diagnóstica de referencia

Con el fin de clasificar el grado de malignidad de los gliomas cerebrales, se emplea como prueba diagnóstica de referencia el análisis histopatológico de muestras del tumor (3), que pueden obtenerse de dos modos: biopsia o resección tumoral, pudiendo ser esta a su vez parcial o completa. La resección tumoral, al proporcionar una muestra suficientemente extensa de la masa tumoral, ofrece mejores resultados que la biopsia. Como los gliomas –en especial los de alto grado de malignidad– pueden presentar una celularidad y vascularidad heterogénea en sus distintas zonas, es posible que la muestra se tome de una zona con una celularidad que no refleje verdaderamente el grado histológico del tumor (4). Sin embargo, en nume-

rosas ocasiones es necesario realizar biopsia, ya que el tumor se encuentra en una región funcionalmente relevante del cerebro, de manera que si extirpamos parte de ese tejido, el paciente podría sufrir un grave deterioro en alguna función neurológica importante (5).

Además, es evidente que para obtener las muestras de tejido para la histopatología es necesario realizar procedimientos quirúrgicos sobre el sistema nervioso central, que no están exentos de riesgos.

Estos inconvenientes han dado lugar a un creciente interés por disponer de una prueba diagnóstica que pudiera suponer una alternativa a la histopatología ofreciendo resultados comparables de sensibilidad y especificidad pero cuya ejecución técnica sea menos cruenta y suponga menos riesgo de yatrogenia para el paciente (6)

En este sentido, la aparición de las técnicas de resonancia magnética de perfusión (a partir de ahora RMp) podrían cumplir esa función en la clasificación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales, la morfología vascular y el grado de angiogénesis como elementos importantes a la hora de evaluar los distintos tipos de tumores y determinar la agresividad biológica de las neoplasias intracraneales (7).

Resonancia Magnética Perfusión

La RMp puede realizarse mediante diversas técnicas, siendo algunas de las más frecuentes las siguientes:

- Técnica dinámica de susceptibilidad ponderada en T2*¹.
- Técnica dinámica de perfusión con realce de contraste ponderada en T1².
- Técnica de marcado arterial de spin³.

La técnica de marcado arterial de spin consiste en la utilización de un agente de contraste endógeno para la captura de las imágenes de resonancia magnética (8), y se encuentra aún en fase experimental, por lo que a partir de ahora no nos ocuparemos más de ella.

Las otras dos técnicas consisten en la inyección de un agente de contraste, generalmente un derivado del gadolinio, y la captura de imágenes antes de la inyección del contraste, durante su trayecto en sangre y después de su eliminación.

La perfusión cerebral de contraste se basa en los cambios de intensidad de señal que acompañan al paso de un agente de contraste paramag-

¹ T2*-weighted dynamic susceptibility

² T1 weighted dynamic contrast-enhanced perfusion

³ Arterial spin labelling

nético a través del sistema vascular cerebral y puede usarse para obtener información del volumen y flujo sanguíneo. Cuando el agente de contraste paramagnético pasa a través del sistema cerebrovascular, este produce un descenso de señal T2* por la susceptibilidad magnética local (7). El paso de contraste a través del cerebro puede seguirse de cambios de relajación de los protones de agua cerebral. Los cambios de señal pueden expresarse en términos de cambios en la concentración local del agente de contraste. Se ha demostrado la relación lineal entre la concentración del agente de contraste y el valor del cambio de señal de T2. El acortamiento de T2 durante el bolo de contraste puede convertirse en una curva de tiempo-concentración del contraste en un tejido, por lo que puede usarse para determinar medidas de microcirculación tisular, así como de flujo y volumen sanguíneo (7).

Para medir el flujo sanguíneo cerebral se adquieren múltiples imágenes de varios planos del parénquima cerebral en intervalos de aproximadamente 1 segundo, antes, durante y después de la inyección del agente de contraste por vía endovenosa (7).

El procesado de la imagen se hace en una estación de trabajo con programas específicos. Durante el primer paso del bolo de agente de contraste se obtiene una gráfica que muestra cambios de señal en el tiempo en 1 píxel⁴. La variación de señal de cada vóxel⁵ es proporcional al volumen sanguíneo del vóxel. Se pueden obtener zonas de interés tanto en la parte tumoral como en la sustancia blanca del hemisferio contralateral, y conseguir cifras de volumen sanguíneo cerebral relativo de la zona en que está presente el tumor frente al parénquima normal del hemisferio contralateral. Suele calcularse la ratio de la zona tumoral con un tejido estándar normal, generalmente la sustancia blanca peritumoral contralateral (7).

Estas técnicas pueden llevarse a cabo utilizando tanto el método basado en eco de gradiente como el basado en eco de spin.

El principio que subyace a estas técnicas es el siguiente. Se acepta que el grado de malignidad del tumor está relacionado con el grado de vascularización del mismo: una proliferación celular desordenada y muy activa necesita de gran cantidad de nutrientes y oxígeno, por lo que los procesos de neovascularización en el seno del tumor son muy importantes. La RMP se postula como una técnica con alta sensibilidad y especificidad para identificar la vascularización de los gliomas cerebrales. De esta forma, si en la

⁴ El píxel (del inglés *picture element*, o sea, "elemento de la imagen") es la menor unidad en la que se descompone una imagen digital, ya sea una fotografía, un fotograma de video o un gráfico.

⁵ Contracción del término en inglés «*volume element*». Es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es por tanto el equivalente del píxel en un objeto 2D.

RMp se identifica una zona de alta vascularización, debería tratarse de un glioma de alto grado, mientras que si se identifica una zona con vascularización no tan desarrollada, se trataría de un glioma de bajo grado de malignidad. Así, esta prueba permitiría establecer un pronóstico acertado y determinar el régimen terapéutico más apropiado sin necesidad de someter al paciente a una intervención quirúrgica (6).

Ahora bien, estas ventajas de la RMp frente a la histopatología no han quedado demostradas fuera de toda duda, y son aún ventajas potenciales. Si revisamos la literatura científica publicada sobre este tema, no encontramos estudios con alta calidad metodológica que proporcionen evidencia científica que despeje la duda sobre si verdaderamente la RMp puede desempeñar el papel que acabamos de describir.

Por ello, el Ministerio de Sanidad y Consumo, en el marco de colaboración establecido en el Plan Nacional de Calidad, ha solicitado a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía una revisión sistemática sobre la utilidad de la RMp para la clasificación preoperatoria del grado de malignidad de los gliomas cerebrales.

Objetivos

Para cumplir la finalidad de este trabajo, se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la rentabilidad diagnóstica de la RMp para diferenciar entre gliomas de bajo y alto grado?

La respuesta a esta pregunta se abordó mediante el siguiente objetivo:

Estimar los siguientes parámetros para la RMp: sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y cociente de probabilidad negativo.

Como objetivo secundario se planteó realizar un análisis de coste-efectividad del empleo de la RMp frente a la biopsia (Bx) para la diferenciación del grado tumoral de los gliomas cerebrales.

Material y Métodos

Revisión sistemática

Para cumplir los objetivos de este trabajo se planteó realizar una revisión sistemática de la literatura publicada, y una síntesis estadística de los datos extraídos de los estudios seleccionados mediante un metanálisis cuantitativo.

Para ello, se realizó una búsqueda de los estudios publicados según la siguiente estrategia.

Búsqueda

Se buscaron informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica basadas en revisiones sistemáticas, recomendaciones de sociedades científicas basadas en revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas en que se comparen sobre los mismos pacientes los resultados de la RMp con los resultados de la histopatología.

Para buscar estudios secundarios y guías de práctica clínica se utilizaron las siguientes fuentes de información:

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).
- Cochrane Library (2006, Issue 4).
- National Guideline Clearinghouse.
- Guidelines International Network.
- Sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores de asistencia sanitaria que elaboran informes de evaluación de tecnologías: AETNA, Blue Cross and Blue Shield Association-Technology Evaluation Center, The British Columbia Office of Health Technology Assessment, Centers for Medicare and Medicaid Services, Centres for Research and Dissemination, Euroscan, Health Technology Advisory Committee of Minnesota, Health Evidence Network, Institute for Clinical Evaluative Services, Institute for Health Economics, Italian Evidence-Based Medicine Group, Le Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine, National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology, National Institute of Clinical Excellence, The Norwegian Centre for Health Technology Assessment, The RAND Corporation, Swiss Network for Health Technology Assessment, The Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre, The Oregon Health Resources

Commission, Unidad de Tecnologías de Salud del Ministerio de Salud de Chile y West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.

Además, con el objeto de localizar documentos de consenso que tengan en cuenta la evidencia científica disponible, se revisaron las páginas web de las siguientes sociedades científicas:

- España: Sociedad Española de Neurocirugía, Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Neurorradiología, Sociedad Española de Radiología Médica.
- Otros países: American College of Radiology, American Neurological Association, American Society of Neuroradiology, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Radiological Society of North America.

Para buscar estudios primarios se exploró Medline y Embase (las estrategias se presentan en el Anexo I).

También se realizó una búsqueda manual de las referencias de los documentos seleccionados.

Además, se buscó en los índices disponibles en internet de las siguientes revistas:

- **España:**
 - Neurocirugía, desde enero de 2000 hasta Diciembre de 2006.
 - Radiología, desde enero de 2000 hasta noviembre de 2006.
 - Revista de Neurología, desde enero de 2000 hasta Diciembre de 2006.
- **Otros países:**
 - American Journal of Neuroradiology, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006.
 - Annals of Neurology, desde enero de 2000 hasta noviembre de 2006.
 - Journal of the American College of Radiology, desde enero de 2004 hasta diciembre de 2006.
 - Journal of Magnetic Resonance Imaging, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006.
 - Magnetic Resonance in Medicine, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006.
 - Neurology, desde diciembre de 2000 hasta enero 2007.
 - Radiology, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006.
 - Topics in Magnetic Resonance Imaging, desde diciembre de 2000 hasta enero 2007.

Finalmente, se buscó investigación no finalizada aún en los registros clinicaltrials.gov⁶ y National Research Register⁷. En este último registro se localizó el abstract de un trabajo para el que no se pudo obtener el texto completo. Por ello, se contactó con los autores a través del correo electrónico, solicitándoles los resultados de su trabajo, pero no se obtuvo respuesta, por lo que este estudio no se incluyó entre los seleccionados, como ya se comentará en el apartado de “Resultados de la búsqueda”.

Criterios de inclusión

En cuanto al idioma, se incluyeron estudios en español, inglés, francés y alemán. Los demás criterios de inclusión se articularon sobre los siguientes ejes:

Diseño: Informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas de la literatura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas basadas en revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas en que se comparen sobre los mismos pacientes la RMp con la histopatología.

Población: Pacientes con sospecha o diagnóstico de glioma cerebral.

Prueba estudiada: Resonancia magnética perfusión, ya sea mediante la técnica dinámica de susceptibilidad ponderada en T2* o la técnica dinámica de perfusión con realce de contraste ponderada en T1, y mediante el método de eco de gradiente o de eco de spin.

Prueba de referencia: Histopatología mediante biopsia o resección tumoral (total o parcial).

Resultados estudiados: Sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y cociente de probabilidad negativo.

Criterios de exclusión

- Estudios que cumplan los criterios de inclusión pero no ofrezcan suficiente información como para calcular los indicadores de los resultados estudiados.

⁶ <http://clinicaltrials.gov/>

⁷ <http://www.update-software.com/national/>

- Estudios que evalúen la RMp en pacientes en que se hayan utilizado corticoides para modificar la permeabilidad de la barrera hemoencefálica.

Tras realizar las búsquedas según la estrategia descrita, se seleccionaron todos los trabajos que informaban sobre el tema de estudio de esta revisión y se procedió a la extracción de datos, la lectura crítica de los estudios seleccionados y el análisis estadístico de la información obtenida.

Extracción de datos

Se realizó para cada estudio una ficha en que se resumían las principales características sobre el tipo de pacientes seleccionados, las pruebas diagnósticas empleadas, los resultados obtenidos y la calidad metodológica de los estudios.

Lectura crítica de los estudios seleccionados

Para realizar la lectura crítica de los estudios seleccionados se siguieron los criterios propuestos por la herramienta QUADAS⁸.

Análisis estadístico

Para realizar la combinación estadística de los datos se utilizó el programa estadístico Meta-Disc versión 1.3⁹.

En un primer momento se planteó averiguar si la heterogeneidad debida al efecto umbral desaconsejaba realizar la técnica estadística del metanálisis. Para ello, se evaluó el coeficiente de correlación de Spearman y se valoró la forma del plano ROC, encontrándose que no existía efecto umbral, ya que el coeficiente de correlación de Spearman no fue significativo, y el plano ROC no presentó un patrón curvilíneo.

A continuación, se procedió al cálculo de índices agrupados por el método de Mantel-Haenszel (modelo de efectos fijos), para aquellos indi-

⁸ Whiting P, Rutjes A WS, Reitsma JB, Bossuyt P MM and Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2003, 3:25 doi:10.1186/1471-2288-3-25. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25>

⁹ Zamora J, Muriel A, Abraira V. Meta-DiSc for Windows: A Software package for the Meta-analysis of Diagnostic Tests. XI Cochrane Colloquium. Barcelona, 2003. (Disponible en <http://www.hrc.es/investigacion/metadisc.html>)

ces en que la Ji-Cuadrado no indicaban heterogeneidad, y el modelo de efectos variables cuando sí existía heterogeneidad. Los índices promedio se calcularon ponderando por la inversa de la varianza.

Como ya se ha señalado, se evaluaron otras fuentes de heterogeneidad para la sensibilidad y la especificidad mediante la prueba Ji-cuadrado. Se consideró que existía heterogeneidad cuando se obtuvieron valores de $p < 0,05$. Para valorar la heterogeneidad de los cocientes de probabilidad se usó la prueba Q de Cochrane, usando como pesos los inversos de la varianza. Se realizó un análisis de subgrupos para descartar las causas de heterogeneidad.

Se consideraron valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos. Se eligió la opción de sumar 0,5 a todas las celdas de los estudios en los que alguna de las celdas fuera 0.

Análisis de sensibilidad

Se examinó la robustez de los hallazgos mediante un análisis de sensibilidad que consideró diferentes asunciones.

En primer lugar se calculó el efecto global utilizando el modelo de efectos aleatorios y el de efectos fijos en los casos en los que el estadístico mostrara heterogeneidad.

En segundo lugar se calcularon para los indicadores que mostraban heterogeneidad seleccionando únicamente los estudios que se realizaron con la técnica dinámica de susceptibilidad ponderada en T2*, al ser esta la técnica más frecuentemente utilizada.

En tercer lugar, se calcularon los indicadores que mostraban heterogeneidad seleccionando únicamente los estudios de mayor tamaño muestral, estableciendo arbitrariamente como valor mínimo de tamaño muestral 30 pacientes.

Por último, se calcularon los indicadores que mostraban heterogeneidad separando los estudios en dos grupos, los trabajos en que se utilizó el método eco de gradiente y aquellos en que se utilizó el método eco de spin.

Estudio coste-efectividad

Población de estudio

La población objeto de estudio son pacientes con diagnóstico de glioma y desconocimiento sobre su grado. Dada la edad media de los pacientes

¹⁰ T2*-weighted dynamic susceptibility

incluidos en el metanálisis realizado, y teniendo en cuenta que es en adultos donde aparecen con mayor frecuencia los tumores cerebrales primarios supratentoriales, se ha considerado una edad media de 40 años de edad para el caso base de análisis.

Alternativas comparadas

Las alternativas que se consideraron fueron la RMp que se compararon con la histopatología mediante Bx.

Los gliomas son tumores muy heterogéneos, y las muestras histológicas obtenidas por biopsia en un lugar erróneo o una muestra demasiado pequeña pueden llevar a asignar un grado histológico menor del real, con la indicación de tratamiento también inadecuada. Aunque los gliomas son muy heterogéneos se asumió que la histopatología mediante Bx tiene una sensibilidad y especificidad del 100%.

Proceso de diagnóstico de un tumor cerebral primario

Con objeto de definir el proceso diagnóstico se definió un plan de actividades (Figura 1), que explica el proceso del paciente desde el diagnóstico hasta el tratamiento según grado del glioma. Aunque se incluyen otras técnicas de imagen, para el análisis sólo se han tenido en cuenta, tal y como se menciona en el apartado anterior, las opciones de RMp, y la Bx como *gold estándar*.

Los tumores cerebrales pueden ser de gran tamaño en el momento de la presentación de los síntomas, sobre todo los de localización hemisférica (lugar más frecuente para los gliomas). Se suelen presentar con un déficit neurológico focal progresivo, debido a la compresión de las neuronas o de la sustancia blanca (por el tumor o por el edema). También puede producirse un trastorno neurológico no focal, como cefaleas (por irritación o desplazamiento de las estructuras sensibles al dolor), convulsiones (por estimulación de los circuitos corticales estimuladores), alteraciones de la personalidad (cuando aún no son de gran tamaño) y trastornos en la marcha.

No suelen presentar manifestaciones generales (pérdida de peso, astenia o anorexia) salvo los de naturaleza metastásica.

Ante la presentación de alguno de estos síntomas en una persona adulta previamente sana y asintomática, la primera sospecha es la tumoral. Dado que el estudio del líquido cefalorraquídeo residual se limita al diagnóstico de una posible meningitis o metástasis meníngea, pero en su práctica puede provocarse una herniación de la masa encefálica, no se realiza de rutina en la sospecha de tumor. La primera prueba complementaria a reali-

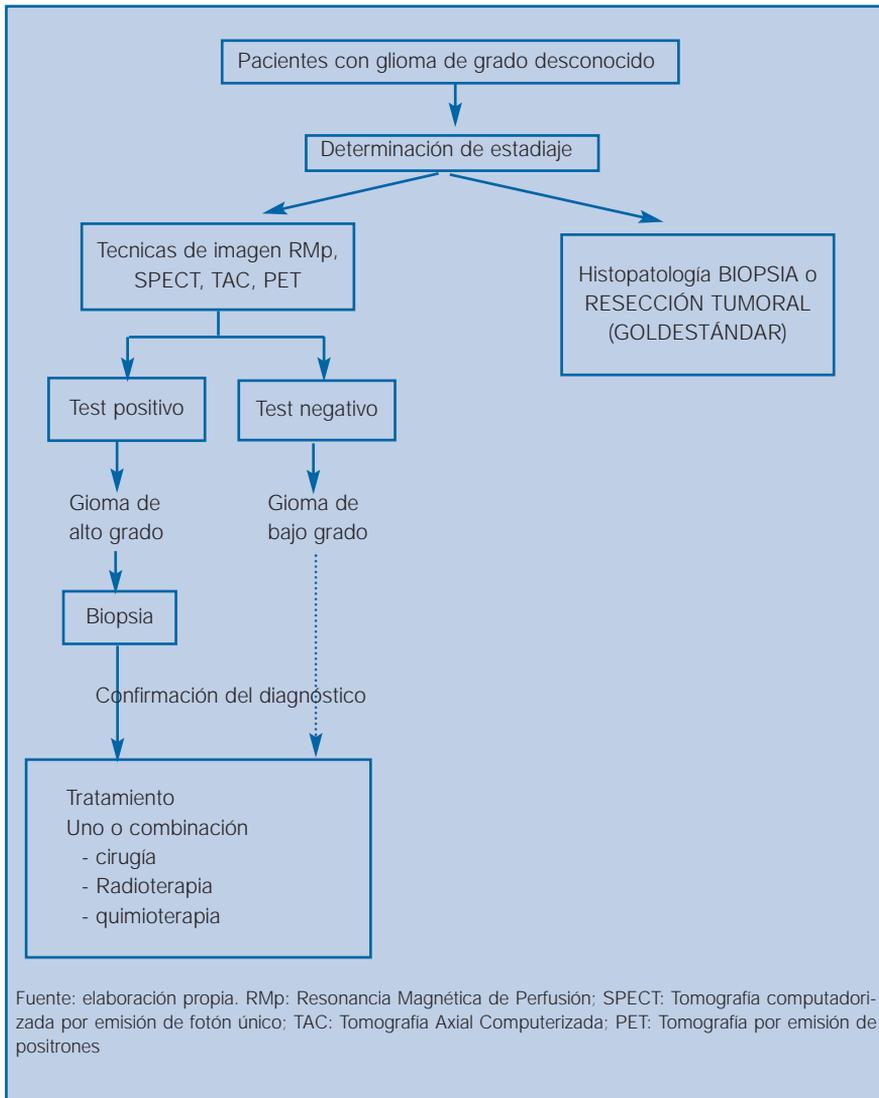
zar es una técnica de imagen. Dependiendo del lugar donde se realice la exploración inicial del paciente será una Tomografía computerizada (TAC) o una Resonancia Magnética. La TAC no es la prueba de imagen de elección pero en la mayoría de los Servicios de Urgencia es la técnica disponible. En muchas ocasiones sirve para la aproximación diagnóstica, bien porque se visualice el tumor o bien por los signos indirectos (desplazamientos de estructura por efecto masa, etc).

La prueba de elección es la Resonancia Magnética, que deja ver las zonas de distinta densidad, el edema perilesional y la mejor visualización de las estructuras desplazadas o afectadas por la masa tumoral. Cada vez más se recurre a la Resonancia Magnética de Perfusión (RMp) (en los centros donde se dispone de ella o bien se puede concertar su realización a otros centros), ya que deja ver la vascularización del tumor, su grado de infiltración y ayuda a distinguir mejor entre áreas de edema perilesional y áreas de infiltración.

La biopsia estereotáxica aporta la filiación histológica del tumor, aunque en gran parte de los casos no se recurre a ella ya que con los datos de la presentación sintomática y su evolución temporal, el resto de características clínicas del paciente, la localización y las imágenes que ofrece se puede llegar a un diagnóstico muy cercano y a su gradación o estadiaje (importante para afrontar el estadiaje y sobre todo el pronóstico).

En cuanto al tratamiento, la primera elección suele ser la cirugía y en segundo lugar, y dependiendo del caso, la radioterapia. A veces el diagnóstico histológico exacto del tumor se hace por la histología postoperatoria, ya que los gliomas son tumores de gran heterogeneidad, y en numerosas ocasiones se obtiene una biopsia estereotáxica de una zona que no refleja la auténtica naturaleza del tumor. Por eso, aunque en los tratados y protocolos se incluya la biopsia previa, la práctica real nos dice que con cierta frecuencia el tipo histológico se añade tras la cirugía, sin que esto interfiera negativamente ni en el tratamiento ni en la evolución o pronóstico del caso.

Figura 1. Mapa de actividades



Perspectiva del análisis

El análisis se realizó desde la perspectiva del financiador público, por lo que sólo se han incluidos los costes directos tangibles incurridos por el sistema sanitario. Todos los costes se presentaron en euros del 2006.

Diseño del estudio

En primer lugar se realizó un estudio de coste-efectividad. La medida de efectividad considerada fueron los años de vida del paciente. La estructura del modelo se presenta en la figura 2, que representa el árbol de decisión de las dos estrategias del análisis. El análisis basal es el de un paciente que teniendo una sospecha clara de tener un glioma cerebral, se le practica una técnica de imagen con el fin de diagnosticar el grado tumoral (alto grado o bajo grado).

La probabilidad de tener un glioma de alto o bajo grado viene determinada por la incidencia.

La exactitud diagnóstica, también llamada precisión, eficacia o rendimiento diagnóstico, es la característica más importante de la prueba como instrumento de clasificación: mide la capacidad de una prueba diagnóstica para distinguir entre dos estados de salud. Así se han tomado los valores de Sensibilidad y Especificidad de la RMp resultantes del metanálisis (Tabla 1) para distinguir entre los gliomas de alto grado bien y mal diagnosticados.

Tabla 1. Parámetros de Sensibilidad y Especificidad de las Pruebas diagnósticas consideradas

	Sensibilidad	Rango	Especificidad	Rango
RMp	0,958	0,929-0,977	0,806	0,741-0,860
SNC: biopsia	1	-	1	-

De la misma manera también se incluyeron para el análisis de sensibilidad los valores de especificidad de los subgrupos presentados en la Revisión: el metanálisis con modelo de efecto fijo, estudios con tamaño muestral > 30, estudios que realizaron la prueba de RMp con la técnica más habitual en la práctica clínica de T2*, estudios que utilizaron la técnica de eco gradiente y eco de spin. Todos estos valores se muestran en la tabla 2

Tabla 2. Valores de Especificidad para el análisis de sensibilidad

	Especificidad de RMp
Modelo de efectos fijos	0,811
Tamaño muestral > 30	0,807
Técnica dinámica de susceptibilidad ponderada en T2*	0,811
Eco de gradiente	0,707
Eco de Spin	0,804

Fuente: elaboración propia a partir del metanálisis

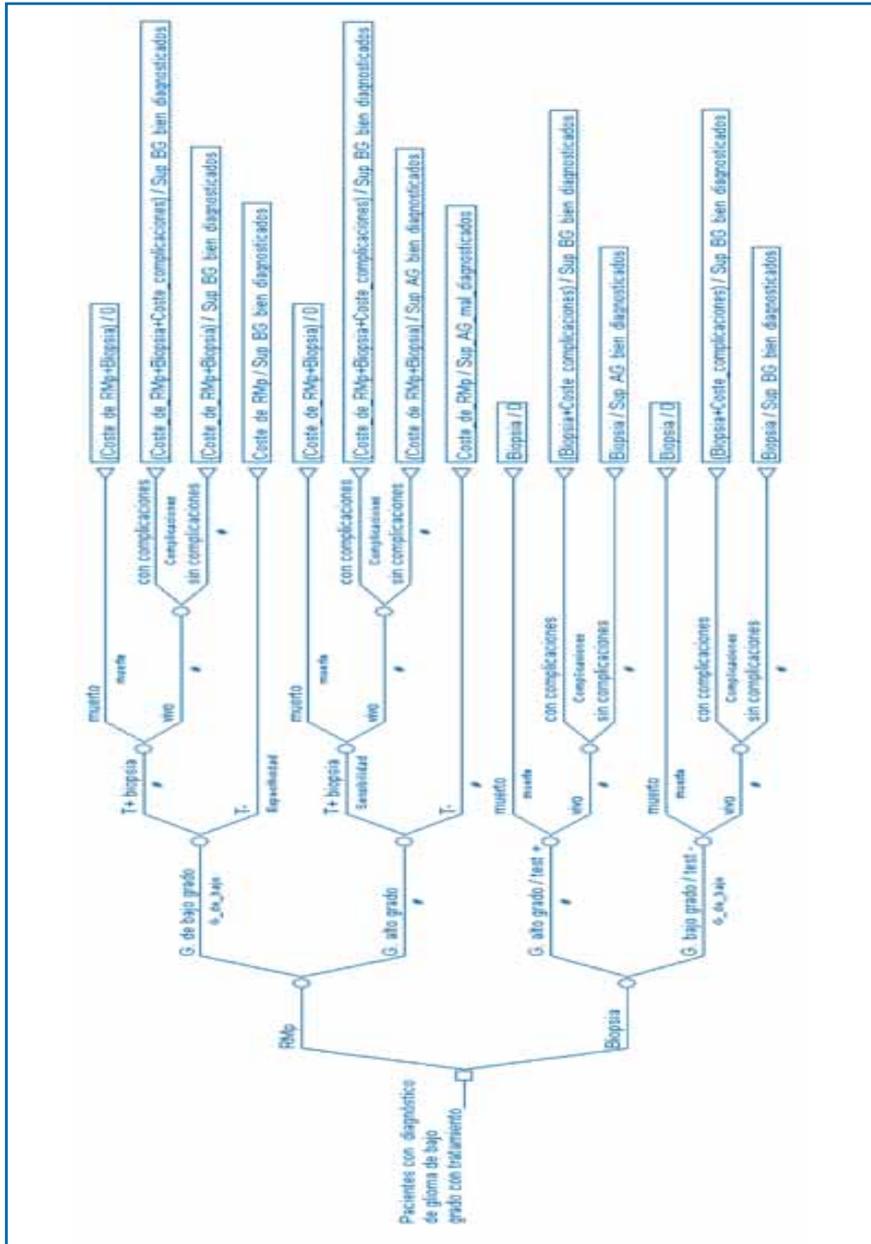
Es importante mencionar que el contraste usado por la resonancia de perfusión, el gadolinio, no presenta efectos secundarios dignos de tener en cuenta para la valoración tanto de los costes como de los resultados. Los contrastes yodados dan reacciones alérgicas de distinta gravedad, y cuando un paciente es alérgico y han de realizarse pruebas que requieren contraste, se recurre al gadolinio como alternativa, ya que se le considera seguro e hipoalergénico. En la literatura revisada sólo se describe algún caso anecdótico de reacción leve. Por este motivo no se tomarán en cuenta reacciones adversas a la técnica.

Sin embargo, la biopsia estereotáxica sí puede presentar complicaciones, entre ellas la más comunes son las hemorrágicas sintomáticas entre un 0,4% y 7,2% de los pacientes sometidos a biopsia, ésta última se da con mayor incidencia en los gliomas de alto grado debido probablemente a la mayor proliferación vascular. De esta forma, sólo se ha contemplado para el análisis su coste, y se ha asumido que no tiene mayores consecuencias a largo plazo sobre la salud, es decir, se toma como una complicación que se resuelve en el hospital. Por otro lado, se determina una mortalidad asociada a la prueba entre un 0% y un 11,8%⁴. Para cada efecto adverso: complicación hemorrágica y muerte asociada a la biopsia, se tomaron valores medios de 0,038 y 0,059 respectivamente.

En segundo lugar, se realizó un análisis de coste-consecuencia a partir de la incidencia anual considerada.

Para la elaboración del árbol de decisión y el análisis de los datos se utilizó el programa TreeAge Pro 2007.

Figura 2. Árbol de decisión



Fuente: elaboración propia.

G: Glioma; RmP: Resonancia Magnética de Perfusión; AG: alto grado; BG: bajo grado; T+: test positivo; T-: test negativo; Sup: Supervivencia

Efectividad

La efectividad se midió en función de la supervivencia del paciente según el grado tumoral del diagnóstico. Para ello, del estudio de Laws E. Et al (2003)¹¹ se obtuvo la supervivencia media en años para los gliomas de alto grado.

Para calcular la esperanza de vida de una persona con glioma de bajo grado se convirtió la probabilidad de supervivencia a tasas anuales de mortalidad. El estudio de Claus et al (2005)¹² analiza la supervivencia de una muestra de 156 pacientes con glioma de bajo grado y edad media de 40 años, obteniéndose una supervivencia a los 5 años del 17,6% (tasa anual de mortalidad: 0,0387). A partir de estos datos, junto con la tabla de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística¹³ se calculó el riesgo de mortalidad atribuible al glioma de bajo grado. Este riesgo es una medida que permite conocer en términos absolutos cuanto mayor es la mortalidad entre los pacientes con glioma de bajo grado. Asumiendo que el riesgo es constante e independiente de la edad del paciente, y teniendo en cuenta que la probabilidad anual de morir a los 40 años de edad es de 0,0015, el riesgo atribuible al glioma de bajo grado resultó de 0,0371 ($0,0371=0,0387-0,0015$). Con todos estos datos se estimó la esperanza de vida, que fue de 19,410 años.

Para los paciente con alto grado, asumiendo una supervivencia con tratamiento adecuado de 1,02 años para el glioblastoma multiforme (grado IV) y 1,63 años para los gliomas de grado III¹², se estimó un promedio entre los dos grupos de gliomas de alto grado de 1,33 años. Para aquellos pacientes con un glioma de alto grado y diagnosticados de bajo (falsos negativos), se consideró que la supervivencia va condicionada a un tratamiento que no es óptimo, y por lo tanto es menor, que en este caso fue de 0,6 años.

Los valores de supervivencia se muestran en la Tabla 3.

¹¹ Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003 Sep;99(3):467-73.

¹² Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer.* 2005 Mar 15;103(6):1227-33.

¹³ Instituto Nacional de Estadística [consultado el 1 de Mayo de 2007]. Disponible en www.ine.es

Tabla 3. Supervivencia con y sin tratamiento óptimo para cada grado de glioma tumoral

Pacientes de 40-60 años	Supervivencia (años) con tratamiento óptimo	Rango	Supervivencia (años) sin tratamiento óptimo	Rango
Grado I, grado II	19,410	[2-25]	N/A	N/A
Grado III y IV	1,33	[0,6-2]	0,6	[0 -1,33]

Fuente: elaboración propia; N/A: no aplicable

Costes

Los costes incluidos en el estudio fueron los costes directos de la realización de las pruebas diagnósticas y las complicaciones de la biopsia. Se encuentra bastante variabilidad en la realización de las pruebas, según la disponibilidad, la presión de la demora para realizarla, etc. Así se ha estimado el coste total de ambas técnicas según el precio real de mercado que cobran los centros concertados a los hospitales que no disponen de ellas. Se trata de unos precios oficiales negociados desde los Servicios Centrales del Servicio Andaluz de Salud (SAS) con los Centros, y controlados y regulados por cada una de las Delegaciones de Salud y los propios Hospitales de la red del SAS. En ese precio cerrado y final (en euros) están incluidos tanto el material, el contraste cuando se utiliza, el tiempo de personal y todo lo relacionado con la prueba diagnóstica. La RMp no requiere hospitalización del paciente y se realiza de manera ambulatoria, es decir, el paciente acude por sus medios al centro donde se ha de realizar la técnica y una vez terminada se marcha. No ocurre así para la biopsia que dependiendo del caso puede precisar hospitalización de uno o dos días. Por ello, se ha considerado una hospitalización de dos días.

Todos los costes se han supuesto sufragados en su totalidad por el Sistema Nacional de Salud. (Tabla 4). Asimismo se calculó un rango para cada uno de los costes para el análisis de sensibilidad variándolo en un 50%.

Tabla 4. Costes de recursos consumidos para la diferenciación del grado del glioma tumoral (euros 2006)

	Coste	Rango
Técnica de imagen: RMp	473,04	[236,52-709,56]
Gold estándar: Histopatología por Biopsia	122,19	[61,10-183,29]
Estancia hospitalaria (unidad)	507,98	[253,99-761,97]
Coste total de Biopsia (incluye 2 días de estancia hospitalaria)	1.138,15	[569,08-1.707,23]
Complicación: hemorragia intracraneal (GRD 810)	10.210,15	---

Fuente: Boja nº 210:46-83

RMp: Resonancia Magnética de Perfusión; GRD: Grupo relacionado con el diagnóstico

Resultados

Revisión sistemática

Resultados de la búsqueda

Bases de datos referenciales

Tras buscar en Medline y Embase se recuperaron 232 referencias bibliográficas. Una vez eliminados los estudios que se encontraban duplicados, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 64 artículos a texto completo, 57 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, incluyéndose por tanto 7 trabajos.

Otras fuentes

No se encontró ningún estudio en las agencias de evaluación, organismos con funciones similares ni bases de datos de guías de práctica clínica.

Tampoco se encontró ningún trabajo en las páginas web de las sociedades científicas revisadas. En la web de la “International Society for Magnetic Resonance in Medicine” se localizó un grupo de trabajo permanente para la resonancia magnética perfusión y difusión¹⁴. La misión de este grupo es facilitar el desarrollo, la evaluación y la aplicación clínica de la resonancia magnética perfusión y difusión. Sin embargo, en el momento de la revisión no existía ningún documento de trabajo (documentos de consenso, revisión de la evidencia científica, guía de práctica clínica, etc.) a disposición del público.

Mediante las búsquedas en los índices disponibles en internet de revistas sobre el tema se localizaron otros 8 estudios que cumplían los criterios de selección.

No se encontró ningún trabajo en el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov. Por el contrario, sí se localizó un estudio que podía cumplir criterios de inclusión a través del registro de ensayos clínicos National Research Register¹⁵. Como ya se ha dicho, al no disponer del texto comple-

¹⁴ *International Society for Magnetic Resonance in Medicine Diffusion Study Group*
<http://www.ismrm.org/dpmr/index.htm>

¹⁵ Macarthur DC, Macarthur D. Use of Perfusion Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance spectroscopy to Estimate the Grade of Gliomas. Nottingham University Hospital NHS Trust, Nottingham, 2001.

to del trabajo intentamos contactar con los autores del mismo. No obtuvimos respuesta, de manera que los resultados de este trabajo no se incluyeron finalmente en el metanálisis.

En resumen, tras las diversas búsquedas realizadas se seleccionaron un total de 15 estudios que cumplieran los criterios de inclusión, y que presentamos en la página siguiente en la Tabla 5:

Tabla 5. Estudios que cumplieron los criterios de inclusión.					
Título y año	Diseño	Nº pacientes	Tipo de pacientes	Prueba estudiada	Prueba de referencia
Assessment of Diagnostic Accuracy of Perfusion MR Imaging in Primary and Metastatic Solitary Malignant Brain Tumors. 2005. (5)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	75	Pacientes con tumor cerebral, incluyendo gliomas cerebrales y metástasis de origen extracerebral	RMp con técnica eco de spin	Histopatología. Desconocemos en cuántos pacientes se realizó biopsia y en cuántos resección.
Using Relative Cerebral Blood Flow and Volume to Evaluate the Histopathologic Grade of Cerebral Gliomas: Preliminary Results. 2002. (4)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	17	Pacientes con glioma cerebral	RMP. Faltaban datos para averiguar si se trataba de eco de gradiente o eco de spin	Histopatología. Biopsia en 4 pacientes y resección tumoral en 13.
Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. 2003. (9)	Pacientes seleccionados retrospectivamente a partir de un registro de pacientes con tumor cerebral	160	Pacientes con glioma cerebral	RMp, RM convencional y espectroscopia	Histopatología. Desconocemos en cuántos pacientes se realizó biopsia y en cuántos resección.

Tabla 5. Estudios que cumplieron los criterios de inclusión. (Cont.)

Título y año	Diseño	N° pacientes	Tipo de pacientes	Prueba estudiada	Prueba de referencia
Glial Tumor Grading and Outcome Prediction Using Dynamic Spin-Echo MR Susceptibility Mapping Compared with Conventional Contrast-Enhanced MR: Confounding Effect of Elevated rCBV of Oligodendrogliomas. 2004. (2)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	30	Pacientes con sospecha clínica de glioma cerebral	RMp con técnica eco de spin	Histopatología. En todos los pacientes menos uno biopsia
Preoperative Assessment of Intracranial Tumors with Perfusion MR and a Volumetric Interpolated Examination: A Comparative Study with DSA. 2002. (10)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	22	Pacientes con tumor cerebral, incluyendo gliomas, tumores neuroepiteliales, meningiomas y metástasis	RMp con técnica eco de gradiente, RM convencional con contraste de realce y angiografía por sustracción digital	Histopatología. Desconocemos si se trató de resección o biopsia y en qué porcentajes.
Cerebral Blood Volume Maps of Gliomas: Comparison with Tumor Grade and Histologic Findings. 1994. (11)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	19	Pacientes con glioma cerebral	RMp con técnica eco de spin y RM convencional	Histopatología. Desconocemos si se trató de resección o biopsia y en qué porcentajes
High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. 2005. (12)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	33	Pacientes con glioma cerebral	RMp con técnica eco de gradiente y RM convencional	Histopatología. Se realizó biopsia en 3 pacientes y resección tumoral en 30
Glial neoplasms: dynamic contrast enhanced T2* weighted MR imaging. 1999. (13)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	29	Pacientes con astrocitoma	RMp con técnica eco de gradiente y RM convencional	Histopatología. Se realizó biopsia en 11 pacientes y resección tumoral en 18 biopsia.

Tabla 5. Estudios que cumplieron los criterios de inclusión. (Cont.)

Título y año	Diseño	Nº pacientes	Tipo de pacientes	Prueba estudiada	Prueba de referencia
Perfusion MR Imaging in Gliomas: Comparison with Histologic Tumor Grade. 2001. (1)	Estudio comparativo con selección retrospectiva de pacientes	22	Pacientes con glioma cerebral	Rmp con técnica eco de gradiente y RM convencional	Histopatología. Se realizó biopsia en 6 pacientes y resección tumoral en 16
Pre-operative grading of intracranial glioma. Comparison of MR-determined cerebral blood volume maps with thallium-201 SPECT. 2001. (14)	Falta información	19	Pacientes con glioma cerebral	Rmp y RM convencional, SPECT y espectroscopia	Histopatología. Desconocemos cuántos se sometieron a biopsia y cuántos a resección parcial.
Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. 2004. (15)	Estudio comparativo con selección de pacientes	21	Pacientes con sospecha de glioma de bajo grado de malignidad tras la realización de RM convencional	Rmp con técnica eco de espin y RM convencional	Histopatología. Todos los pacientes se sometieron a biopsia.
Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. 2006. (16)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	28	Pacientes con tumor cerebral, incluyendo gliomas, gangliogliomas, linfomas, leiomiomas y metástasis	Rmp con técnica eco de gradiente y RM convencional	Histopatología. Desconocemos cuántos hicieron biopsia y cuántos reseción.

Tabla 5. Estudios que cumplieron los criterios de inclusión. (Cont.)

Título y año	Diseño	Nº pacientes	Tipo de pacientes	Prueba estudiada	Prueba de referencia
Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. 2006. (17)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	18	Pacientes con glioma cerebral	RMp con técnica eco de gradiente y PET	Histopatología. Se realizó biopsia en 13 pacientes y resección tumoral en 5.
Cerebral Blood Volume Measurements and Proton MR Spectroscopy in Grading of Oligodendroglial Tumors. 2007. (18)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	22	Pacientes con oligodendroglioma o con oligoastrocitoma supratentoriales	RMp con técnica eco de spin, RM convencional y espectroscopía	Histopatología. Todos los pacientes se sometieron a resección tumoral.
Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. (19)	Estudio comparativo con selección prospectiva de pacientes	24	Pacientes con oligodendroglioma	RMp (no se pudo averiguar si eco de gradiente o eco de spin), RM convencional y espectroscopía	Histopatología. Se realizó biopsia en 2 pacientes y resección tumoral en 22.

En el Anexo I se presentan los estudios excluidos tras su lectura a texto completo.

Calidad de los estudios seleccionados

Describimos la calidad de los estudios según los criterios facilitados por la herramienta QUADAS.

Fortalezas

Diseño

La selección de los pacientes se realizó de forma prospectiva en la mayoría de los estudios. Sólo en dos de ellos se seleccionó a los pacientes de forma retrospectiva (1, 9). En uno de los estudios no se encontró información suficiente para identificar el sentido temporal en que se realizó la selección de los pacientes (14).

Prueba de referencia

En todos los estudios se utilizó como prueba de referencia la histopatología. Esta puede llevarse a cabo de dos formas: resección tumoral o biopsia. La resección tumoral ofrece mejores resultados porque se cuenta con mayor zona del tumor, mientras que la biopsia toma una muestra más pequeña del mismo, siendo posible que se tome la biopsia de una zona del tumor con una celularidad diferente de la que le correspondería teniendo en cuenta su grado histológico. El criterio para preferir resección o biopsia suele consistir en elegir la biopsia cuando el tumor se encuentra localizado en un área cerebral funcionalmente relevante. Sintetizando, en todos los estudios se realiza histopatología. En 9 de ellos se describe el número de pacientes sometidos a cada una de estas pruebas, pero en 6 de ellos desconocemos a cuántos se realizó biopsia y a cuántos resección tumoral (5, 9, 10, 11, 14, 16). No obstante no se conoce que la localización del tumor en zonas neurológicamente relevantes esté asociada a un mayor grado de malignidad de los tumores, por lo que pensamos que esta característica no ha introducido sesgos.

Descripción de la población y de la prueba estudiada

La población se describe en términos de edad media, rango de edad y sexo de los pacientes. No se ofrece en ninguno de los trabajos datos sobre otro tipo de características que pudieran afectar al resultado de la prueba. En dos estudios (11, 19) falta la edad media.

La prueba estudiada se describe con suficiente detalle en todos los trabajos, incluyendo información sobre el tipo de equipamiento empleado, el agente de contraste inyectado, la dosis del mismo, la secuencia de toma de imágenes y el método para calcular los rCBV.

Umbral de diagnóstico

En la mayor parte de los estudios se ha seleccionado el valor umbral que maximiza la sensibilidad. En uno de los estudios (9), se ofrecen los resultados de sensibilidad y especificidad para diversos valores umbrales. Siguiendo la línea de la mayoría de los otros estudios, los autores de este metanálisis decidimos seleccionar el valor umbral de la prueba que maximiza la sensibilidad. En otro de los estudios (15), se ofrece una tabla que resume los resultados de la histología y la RMp para cada uno de los pacientes estudiados. A partir de esta tabla, los autores de este trabajo hemos elegido también el valor umbral que maximiza la sensibilidad. Por último, en uno de los estudios (19), falta información para saber por qué se eligió el nivel de umbral de diagnóstico que se proporciona.

Aplicabilidad de los resultados en otras poblaciones

En cuanto a la aplicabilidad de los resultados a otro tipo de poblaciones, no hemos encontrado en esta revisión que se vea amenazada de manera importante. Los datos de edad, sexo e información clínica disponibles son similares en todos los estudios.

Problemas metodológicos

Problemas que pueden afectar a la validez interna

- **Tamaño muestral.** El tamaño muestral de la mayoría de los estudios es pequeño, encontrándose tamaños grandes sólo en tres trabajos. Por ello, los intervalos de confianza de los parámetros estimados son amplios, pudiendo haber pasado desapercibidas algunas diferencias entre los gliomas de alto y bajo grado debido a la escasez del número de pacientes estudiados.
- **Periodo de tiempo transcurrido entre la realización de ambas pruebas.** En 9 estudios se desconoce el periodo de tiempo transcurrido entre la realización de la prueba estudiada y de la prueba de referencia (11, 19, 4, 17, 16, 15, 1, 9, 12). Es posible que un tumor de bajo grado de malignidad evolucione con el tiempo hacia la malignización, con una tasa de conversión que puede llegar al 50% (14). Por ello, si la histopatología se realizó antes de la RMp, podrían haberse incrementado los falsos positivos (la RMp los identificó como gliomas de alto grado, mientras que la histopatología no los identificó, ya que cuando se realizó esta prueba eran aún tumores de bajo grado de malignidad). Esto ocurre en 3 estudios (11, 1, 12) para todos los pacientes y en otros 3 para parte de los pacientes: Sadeghi (17) en 5 de 18, Rollin (16) en 9 de 28 y Law

(9) en 43 de 160. Por el contrario, si la RMp se realizó antes de la histopatología, podrían haberse aumentado los falsos negativos (la RMp los identificó como gliomas de bajo grado, mientras que la histopatología los identificó como tumores de alto grado de malignidad). Esto ocurrió para todos los pacientes en 3 estudios (19, 4, 15), y para parte de los pacientes en otros 3: Sadeghi (17) en 13 de 18, Rollin (16) en 19 de 28 y Law (9) en 117 de 160.

- **Experiencia del patólogo:** para la mayoría de los estudios se desconoce la experiencia del patólogo que realizó la histopatología. Sólo en dos de los estudios (9, 14) se encuentra la afirmación de que los patólogos contaban con experiencia, aunque no se explica en qué consistía ésta. Este hecho puede afectar a los resultados, ya que los patólogos con mayor experiencia presentarán resultados más certeros, y sabrán evaluar mejor los resultados de difícil valoración. Sin embargo, como no conocemos la experiencia en la mayoría de los casos, no sabemos de qué forma podrían verse afectados los resultados.
- **Experiencia del radiólogo:** ocurre lo mismo que con la experiencia del patólogo. Como se trata de una prueba de imagen donde la valoración subjetiva del evaluador puede tener gran repercusión, la curva de aprendizaje tiene una gran influencia en la calidad de los resultados. En los estudios seleccionados lo más frecuente es que se desconozca la experiencia de los radiólogos en la lectura de imágenes de RMp. Sólo en tres de los estudios se afirma que los radiólogos contaban con experiencia, aunque nuevamente desconocemos en qué consistía esta, excepto en el estudio Rollin (16), en que el radiólogo contaba con 5 años de experiencia en la lectura de imágenes de RMp.
- **Sesgo de revisión.** Si los resultados de la RMp se interpretan conociendo los resultados previos de la histopatología, o al contrario la histopatología se interpreta conociendo los resultados previos de la RMp, es posible que se incremente el grado de acuerdo entre los resultados de ambas pruebas, especialmente para el caso de las imágenes de difícil valoración. Esto tiene lugar en todos los estudios excepto dos (13, 17), por lo que probablemente los resultados están sobreestimados.
- **Resultados de difícil valoración.** En ocasiones las imágenes de las pruebas diagnósticas pueden ser difíciles de valorar, no quedando claro si se trata de un tumor de alto grado de malignidad o de bajo grado. El tratamiento estadístico que se le dé a este tipo de resultados

es importante. Suele recomendarse que se excluyan del análisis las imágenes que no se puedan valorar. Otra opción sería interpretar estos resultados como negativos (en nuestro caso, como glioma de bajo grado de malignidad). En esta revisión, sólo en dos estudios (11, 13) se ofrece información sobre la solución que se le dio a este problema: mediante el consenso entre los dos radiólogos que valoraban las imágenes. Para el resto de trabajos desconocemos qué ocurrió.

Resultados de los estudios

El estudio del efecto umbral mostró ausencia de efecto en el plano ROC y un coeficiente de correlación de Spearman= -0,429 (p= 0,110). Por tanto, no se encontró efecto umbral, estando indicado entonces la realización del metanálisis.

Mediante la prueba Ji-cuadrado se valoró la existencia de heterogeneidad para la sensibilidad y especificidad, y mediante la prueba Q de Cochrane para los cocientes de probabilidad positivo y negativo. Se encontró que no presentaban heterogeneidad (Ji-cuadrado y Q de Cochrane estadísticamente igual que el valor nulo) la sensibilidad y el cociente de probabilidad negativo, y que sí presentaban heterogeneidad la especificidad y el cociente de probabilidad positivo (Ji-cuadrado y Q de Cochrane estadísticamente diferente del valor nulo).

Por ello, se decidió utilizar el modelo de efectos fijos para la sensibilidad y el cociente de probabilidad negativo, y el modelo de efectos aleatorios para la especificidad y el cociente de probabilidad positivo. Los resultados de estos 4 parámetros obtenidos en el metanálisis se presentan en la Tabla 6:

Tabla 6. Resultados del metanálisis		
Parámetro	Valor e intervalo de confianza 95%	Modelo utilizado
Sensibilidad	0,958 (IC: 0,929-0,977)	Modelo de efectos fijos
Especificidad	0,806 (IC: 0,741-0,860)	Modelo de efectos aleatorios
Cociente de probabilidad positivo	3,923 (IC: 2,258-6,814)	Modelo de efectos aleatorios
Cociente de probabilidad negativo	0,086 (IC: 0,049-0,151)	Modelo de efectos fijos

Como puede observarse, la sensibilidad y la especificidad ofrecen valores altos (0,958 y 0,806 respectivamente), mientras que el cociente de probabilidad positivo tiene un valor pequeño (no es muy bueno para confirmar la presencia de alto grado de malignidad cuando se sospecha que éste es el caso), y el cociente de probabilidad negativo tiene un valor concluyente (es muy bueno para descartar que se trate de un glioma de alto grado cuando existe una alta sospecha de que se trata de un glioma de bajo grado).

Para realizar el análisis de sensibilidad se decidió calcular los valores de especificidad y cociente de probabilidad positivo para el modelo de efectos fijos, ya que previamente se había utilizado el modelo de efectos aleatorios.

También se realizaron análisis de subgrupos. Uno de los análisis se realizó para los estudios cuyo tamaño muestral era superior a los 30 pacientes (2,5,9,12), con el fin de evitar la posible falta de potencia estadística debida a lo reducido del tamaño muestral. Otro de los análisis se realizó para los estudios que se realizaron mediante la técnica dinámica de susceptibilidad ponderada en T2* (1,5,9,10,12,13,16,17), ya que esta es la técnica más habitual en la práctica clínica. Por último, se realizaron análisis para los estudios que emplearon el modo¹⁶ eco de gradiente (1, 9, 10, 12, 13, 16, 17) y eco de spin (2, 5, 11, 15, 18).

Los resultados de estos análisis se presentan en la Tabla 7:

	Modelo de efectos aleatorios	Modelo de efectos fijos	Tamaño muestral >30	Técnica dinámica de susceptibilidad ponderada en T2*	Eco de gradiente	Eco de spin
Especificidad	0,806	0,811	0,807	0,811	0,707	0,804
CPP	3,923	3,560	3,789	3,866	3,092	3,355

Tras el análisis de la varianza no se encontraron diferencias para la especificidad para los diferentes análisis realizados. En cuanto al cociente de probabilidad positiva,

¹⁶ Para los estudios Lam, Law y Shin no se encontró si se utilizó el modo eco de gradiente o eco de spin.

Evaluación económica

Estudio de coste-efectividad

El análisis de coste efectividad de las estrategias tomando como efectividad los años de vida se presenta en la tabla 8 y Figura 3. Por un lado el coste promedio por paciente es 147,36€ mayor en la RMp, y la efectividad medida en años de vida es igualmente mayor en esta estrategia (0,19 años). Por otro lado, el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de la RMp comparada con la Biopsia es de 788,20€ por año de vida.

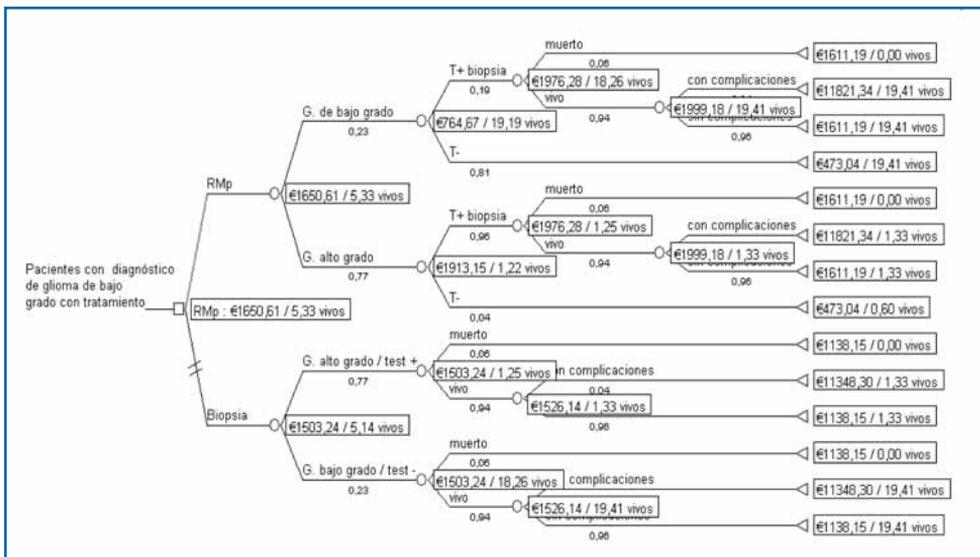
Tabla 8. Análisis de coste-efectividad incremental

Alternativas	Coste (euros)	Coste incremental (euros)	Efectividad (años de vida)	Efectividad incremental (años de vida)	RCEI (€/años de vida)
Biopsia	1503,24	---	5,14	---	---
RMp	1650,61	147,36	5,33	0,19	776,02

Fuente: elaboración propia.

RCEI: ratio coste efectividad incremental

Figura 3. Resultado del análisis coste-efectividad



Fuente: elaboración propia con el software informático TreeAge Pro 2007

Coste-Consecuencia

A partir de los costes por paciente de cada alternativa, los valores de sensibilidad y especificidad de la RMp, y la incidencia estimada para la población española (a 1 de Enero de 2006: 44.708.964 millones de personas), se calcularon los costes y consecuencias de cada alternativa para un año. Estos datos se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Análisis de coste-consecuencia			
CONSECUENCIAS por incidencia anual de 1.565 pacientes			
	RMp	BIOPSIA	Diferencia (RMp-Biopsia)
Diagnósticos correctos	1445	1565	-120
Casos perdidos (falsos negativos)	51	0	51
Falsos positivos	61	0	61
Complicaciones Biopsia	45	59	-14
Muerte por Biopsia	72	92	-20
COSTES PROMEDIO (euros 2006)			
	RMp	BIOPSIA	Diferencia
Coste según incidencia anual	2.583.205	2.352.571 ?	-443960

Considerando una incidencia de gliomas de alto y bajo grado de 1.207 y 358 personas anuales respectivamente, la utilización de la RMp para la diferenciación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales supone diagnosticar correctamente a 1.445 enfermos, con lo que 51 pacientes se diagnostican de bajo grado cuando tienen un glioma de alto grado, y el resto, un total de 61, se diagnostican con un grado mayor del que realmente tienen. Por otro lado, debido a la probabilidad de complicaciones de la biopsia, esta alternativa contempla 14 casos más de complicaciones que la RMp, así como 20 casos más de muerte.

Además, el coste anual de las pruebas diagnósticas a partir de la incidencia considerada fue 443.960€ mayor en la RMp que en la biopsia.

Análisis de Sensibilidad

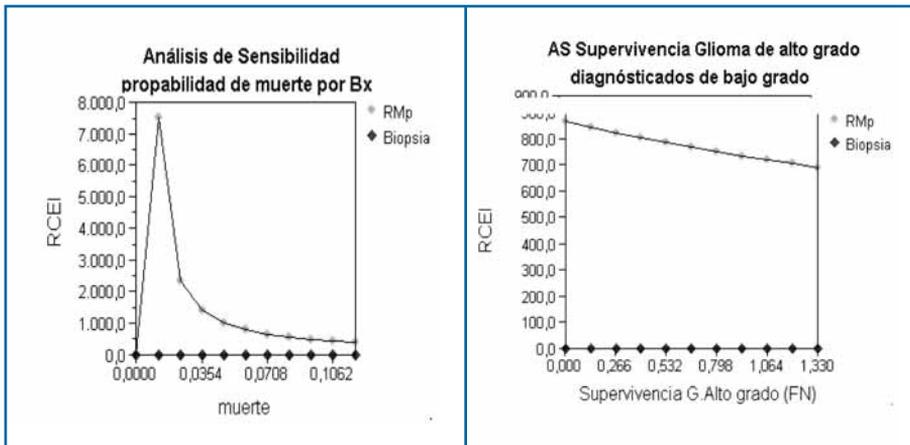
Los Análisis de Sensibilidad (AS) se realizaron con la probabilidad de muerte por la biopsia, así como con los rangos en los años de vida considerados para cada grado de glioma tumoral (alto y bajo).

Al variar la probabilidad de muerte con la biopsia, se observa que cuando ésta es menor del 0,005 la RMp pasa a ser una alternativa dominada a la biopsia (Figura 4).

Por otro lado, se observa que el RCEI de la RMp comparada con la biopsia, disminuye a medida que aumenta la supervivencia de los gliomas de alto grado mal diagnosticados y los gliomas de bajo grado (Figura 5 y Figura 7). Además el RCEI disminuye a medida que lo hace la supervivencia de los gliomas de alto grado (Figura 6).

Figura 4. A.S. Muerte por Biopsia

Figura 5. A.S Años de vida con Glioma de alto grado mal diagnosticado



Por último, para incluir todos los valores de especificidad descritos en la metodología, se realizó un AS considerando un rango amplio del valor de este parámetro (0,707-0,860). La figura 8 muestra los valores de RCEI resultante del análisis. Se observa como a medida que aumenta este parámetro, el RCEI disminuye.

Figura 6. A.S. Años de vida de G. Alto grado

Figura 7. A.S Años de vida con Glioma de bajo grado

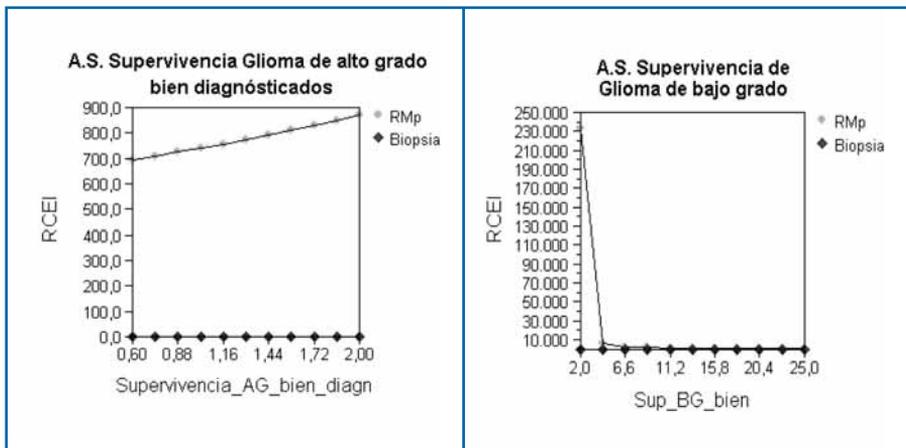
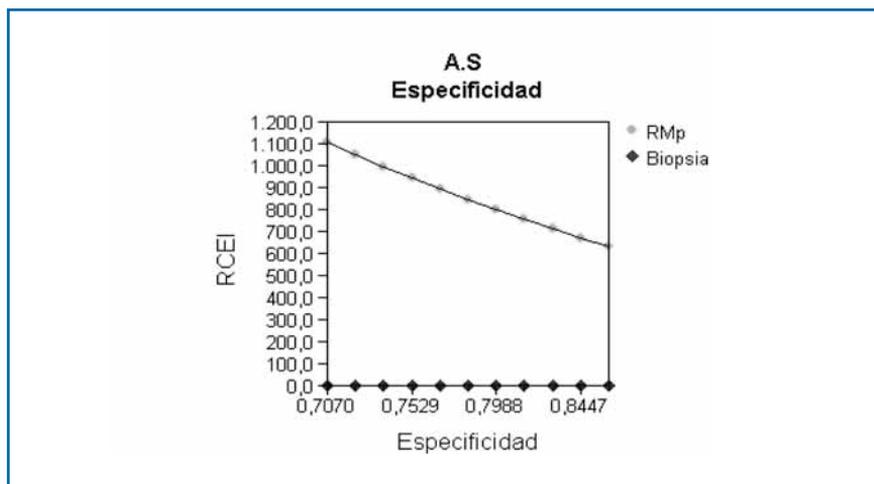


Figura 8. A.S con Especificidad de RMp



Discusión

La diferenciación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales es muy importante a la hora de establecer el pronóstico del paciente y de instaurar el tratamiento más adecuado. Si se trata de tumores de bajo grado de malignidad, el tratamiento se limitará a cirugía, y el pronóstico del paciente será mejor. Por el contrario, si se trata de tumores de alto grado de malignidad, el tratamiento podrá incluir, además de la cirugía, radioterapia o quimioterapia, y el pronóstico será peor. Para averiguar el grado de malignidad, actualmente se acepta como prueba diagnóstica de referencia la histopatología. Esta puede llevarse a cabo mediante resección tumoral, o mediante biopsia, especialmente cuando el tumor se localice en una zona del cerebro funcionalmente relevante. Esta prueba de referencia conlleva los riesgos habituales de cualquier otra cirugía cerebral, y además pueden existir dificultades para tomar una zona del tumor que contenga las características citológicas y vasculares propias del grado de malignidad real del glioma, debido a la heterogeneidad del tejido existente en el interior del tumor. Por ello, si la RMp ofreciera altos valores en los parámetros de rendimiento diagnóstico, podrían evitarse los riesgos de la cirugía y los falsos positivos y negativos que ahora tienen lugar, al menos en alguna medida.

Los resultados de nuestro trabajo indican que los valores de sensibilidad, especificidad, y cocientes de probabilidad positivo y negativo son suficientemente relevantes como para que la RMp sea útil para diferenciar el grado de malignidad de los gliomas cerebrales. Ahora bien, debemos preguntarnos si las amenazas que afectan a la validez interna y externa, la comparación con los resultados de otras pruebas diagnósticas diferentes de la histopatología y de la RMp y las consideraciones sobre la utilidad práctica de la RMp en un contexto clínico real permiten confiar en la utilidad de la RMp para el propósito que estamos estudiando. También hubiera tenido interés comparar con los resultados de otras revisiones o metanálisis. Al no haber encontrado ninguno, no podremos realizar esta comparación.

Las amenazas a la validez interna tienen que ver con el tamaño muestral pequeño de la mayoría de los estudios, la falta de conocimiento del tiempo que transcurrió entre la realización de la prueba estudiada y la prueba de referencia, la experiencia de los patólogos y los radiólogos y el tratamiento que se le dio a los resultados de difícil valoración. Para estos problemas metodológicos no conocemos si han introducido sesgos en los resultados. Otro problema que amenaza a la validez interna es un posible riesgo de revisión, estando los resultados en general sobreestimados.

En cuanto a los tamaños muestrales pequeños, es posible que de contar con mayor número de pacientes los resultados de la RMp fueran mejores, identificando diferencias entre gliomas de alto y bajo grado que ahora pasan desapercibidas debido a la escasez de pacientes. No obstante, en el análisis de sensibilidad, al incluir sólo los resultados de los trabajos que incluían más de 30 pacientes no se encontraron diferencias apreciables. Por otra parte, en 9 de los estudios no conocemos qué tiempo transcurrió entre la realización de la RMp y la histopatología (11, 19, 4, 17, 16, 15, 1, 9, 12). En 109 pacientes (20,2% de los 539 pacientes totales incluidos en el metanálisis), la histopatología se ha realizado antes de la RMp, lo que podría incrementar los falsos positivos. En 117 pacientes (21,7% de los 539 pacientes totales incluidos en el metanálisis), la RMp se ha realizado antes de la histopatología, lo que podría incrementar los falsos negativos. Como no conocemos la probabilidad de incremento del grado de malignidad con el paso del tiempo, ni el tiempo transcurrido, sólo podemos afirmar que los resultados podrían verse afectados, pero no podemos conocer qué sentido tendría el sesgo ni cuál sería su tamaño.

En relación con la valoración de las imágenes de RMp, ésta posee un componente subjetivo por parte de los radiólogos que puede afectar a los resultados de la misma. Si la experiencia de los radiólogos es menor, es de esperar que los resultados sean menos fiables. En la misma línea, si la experiencia de los radiólogos es mayor, es de esperar mayor fiabilidad en los resultados. Sólo para 1 de los 15 estudios seleccionados conocemos que el radiólogo que valoró las imágenes poseía una experiencia superior a los 5 años con la RMp (aunque desconocemos qué número de casos total ha valorado). Por tanto, con los datos de que disponemos no podemos conocer si existe un sesgo debido a la curva de aprendizaje ni qué sentido podría tener este.

Lo mismo ocurre con la experiencia de los patólogos que valoraron las muestras de las resecciones tumorales y las biopsias. Al desconocer su experiencia, no podemos juzgar si los resultados se ven afectados.

En relación con la existencia de un sesgo de revisión, es probable que los resultados de los parámetros estudiados estén sobreestimados, ya que en todos los estudios excepto dos, a la hora de analizar los resultados de una de las pruebas, se conoce los resultados de la otra prueba. Es decir, cuando se valora la RMp, se conoce los resultados de la histopatología, y al revés, cuando se valora la histopatología, se conocen los resultados de la RMp.

Por último en relación con los problemas de validez interna, para el caso en que las imágenes de la RMp eran de difícil valoración, tampoco podemos conocer si existe sesgo, puesto que desconocemos el tratamiento estadístico que se le dio a este problema en todos los trabajos excepto en 2.

Hasta aquí hemos comentado los problemas que podrían afectar a la validez interna. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados a otro tipo de poblaciones, no hemos encontrado en esta revisión que la validez externa se vea amenazada de manera importante. Los datos de edad, sexo e información clínica disponibles son similares en todos los estudios. Podrían existir diferencias en cuanto al tipo de equipamiento tecnológico utilizado, o al tipo de técnica de RMp empleada. En el análisis de sensibilidad realizado los resultados muestran robustez, y no se ven modificados una vez que hemos tenido en cuenta el tipo de técnica de RMp más frecuente y el tamaño muestral.

También, debemos considerar que la RMp no es la única prueba que se postula como sustituta o complementaria de la histopatología para diferenciar el grado de malignidad de los gliomas cerebrales. Otras pruebas que están siendo estudiadas son, por ejemplo, espectroscopia mediante RM, RM convencional, RM con realce de contraste, PET o SPECT. En algunos estudios estas pruebas obtienen buenos resultados, que incluso pueden ser mejores que los de la RMp.

Además, es frecuente que se estudie el resultado combinado de varias de estas pruebas, por ejemplo, una batería de pruebas que incluya la RM convencional y la RMp, o la RM espectroscopia y la RMp. Por tanto, debemos considerar si en la práctica clínica real la RMp podría utilizarse, no como una prueba sustitutiva de la histopatología, sino como una prueba complementaria, o bien una prueba que formara parte de una batería de pruebas diagnósticas más amplia.

Conclusiones

- La RMp puede obtener buenos resultados en la diferenciación del grado de malignidad de los gliomas cerebrales. En nuestro trabajo los valores de la sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y cociente de probabilidad negativo han sido respectivamente 0,958; 0,806; 3,923 y 0,086.
- Son necesarios estudios de investigación con tamaños muestrales amplios y selección prospectiva de pacientes, en que se tome como prueba de referencia la histopatología, y se compare con ella no sólo la RMp, sino también, y de manera simultánea, otras pruebas diagnósticas alternativas, como por ejemplo la RM espectroscopia. En estos estudios deberán tenerse en cuenta las diferentes técnicas posibles para realizar la RMp, así como los distintos agentes de contraste posible y las diversas dosis en que estos pueden inyectarse. También es importante que en estos estudios se realice la lectura de los resultados de manera cegada a los resultados de las otras pruebas diagnósticas.
- A partir de la incidencia estimada para la población española de 3,5 por 100.000 personas, y los parámetros de sensibilidad y especificidad de la prueba, la utilización de la RMp supondría diagnosticar a 51 pacientes con un grado inferior al que realmente tienen. Sin embargo, la utilización de la Bx contemplaría 14 casos más de complicaciones y 20 casos más de muerte.
- Por otro lado, el coste promedio por paciente de la RMp fue de 147,36€ mayor que en la Bx, aunque la efectividad medida en años de vida es también mayor en la RMp (0,19 años.) Al realizar el análisis de coste efectividad, resultó un ratio de coste por año de vida (RCEI) de la RMp comparada con la Biopsia fue de 776€. Asimismo, los resultados se muestran sensibles debido a la probabilidad de muerte con biopsia, ya que cuando ésta es menor de 0.005, la RMp pasa a ser una alternativa dominada.
- La utilización de la RMp supondría un coste anual adicional de aproximadamente 444.000€.
- Mientras no se obtenga mejor evidencia científica, la RMp puede tener una función complementaria como prueba adicional en los casos en que las pruebas diagnósticas realizadas previamente no hayan logrado despejar la duda sobre el grado de malignidad de un glioma.

Recomendación

1. Utilizar la RMp sólo como prueba adicional en los casos en que las pruebas diagnósticas anteriores no hayan logrado clasificar correctamente el grado de malignidad de los gliomas cerebrales.

Referencias

1. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Lee GK, Lee EJ, Park IS, Jung JM, Kang KH, Shin T. Perfusion MR Imaging in Gliomas: Comparison with Histologic Tumor Grade. *Korean Journal of Radiology*; 2001 March; 2(1):1-7.
2. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR, Fitzek MM, Chiocca EA, Rabinov JD, Csavoy AN, Rosen BR, Hochberg FH, Schaefer PW, Gonzalez RG. Glial Tumor Grading and Outcome Prediction Using Dynamic Spin-Echo MR Susceptibility Mapping Compared with Conventional Contrast-Enhanced MR: Confounding Effect of Elevated rCBV of Oligodendrogliomas. *Am J Neuroradiol* 25:214-221, February 2004.
3. Cha S. Perfusion MR Imaging of Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging* _ Volume 15, Number 5, October 2004, 279-289.
4. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, Suh DC. Using Relative Cerebral Blood Flow and Volume to Evaluate the Histopathologic Grade of Cerebral Gliomas: Preliminary Results. *AJR*:179, September 2002, 783-789.
5. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A, Tayfun C, Ucoz T, Somuncu I. Assessment of Diagnostic Accuracy of Perfusion MR Imaging in Primary and Metastatic Solitary Malignant Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 26:2187-2199, October 2005.
6. Cha S. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echo-planar Perfusion MR Imaging. *Radiology* _ April 2002, 11-29.
7. Fayed-Miguel N, Morales-Ramos H, Modrego-Pardo PJ. Resonancia magnética con espectroscopia, perfusión y difusión cerebral en el diagnóstico de los tumores cerebrales. *REV NEUROL* 2006; 42 (12): 735-742
8. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic Magnetic Resonance Perfusion Imaging of Brain Tumors. *The Oncologist* 2004;9:528-537

9. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 24:1989–1998, November/December 2003.
10. Wetzel SA, Cha S, Law M, Johnson G, Golfinos J, Lee P, Nelson PK. Preoperative Assessment of Intracranial Tumors with Perfusion MR and a Volumetric Interpolated Examination: A Comparative Study with DSA. *Am J Neuroradiol* 23:1767–1774, November/December 2002.
11. Aronen HJ, Grazit IE, Louis DN. Cerebral blood volume Maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994; 191:41 – 51.
12. Hakyemez C, Erdogan I, Ercan N, Ergin S, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *B. Clinical Radiology* (2005) 60, 493–502.
13. Knopp EA, Cha S, Johnson G. Glial neoplasms: dynamic Contrast-Enhanced T2 weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 21:791-798.
14. Lam WW, Chan KW, Wong WL, Poon WS, Metreweli C. Pre-operative grading of intracranial glioma. *Acta Radiol* 2001; 42(6):548-554.
15. Maia AC, Malheiros S, Da Rocha AJ, Stávale JN, Guimarães IF, Borges L, Santos AJ, Da Silva CJ, De Melo JG, Lanzoni OP, Gabbai AA, Ferraz F. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 101:970–976, 2004
16. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, Tran Minh VA, Cotton F. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology* (2006) 48: 150–159.
17. Sadeghi N, Salmon I, Thanh Tang BN, Denolin V, Levivier M, Wikler D, Rorive S, Balériaux D, Metens T, Goldman S. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: Preliminary results. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006 Nov;24(5):989-94.

18. Spampinato MY, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, Camacho DLA, Castillo M. Cerebral Blood Volume Measurements and Proton MR Spectroscopy in Grading of Oligodendroglial Tumors. *AJR*:188, January 2007.
19. Xu M, See SJ, Ng WH, Arul E, Back MF, Yeo TT, Lim T. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *NEUROSURGERY VOLUME 56 | NUMBER 5 | MAY 2005 | 919*

Anexo I Estrategias de búsqueda en Medline y Embase

Búsqueda en Medline

- #1 6053 "Magnetic-Resonance-Angiography"/ all subheadings
- #2 85995 "Magnetic-Resonance-Imaging"/ all subheadings
- #3 368 ("cerebral blood volume" or "cerebral blood flow" or "mean transit time") near3 (measurement? in ti,ab)
- #4 113 "perfusion magnetic resonance" in ti
- #5 7601 (rCBV or rCBF or MTT or "MR perfusion") in ti,ab
- #6 20202 explode "Brain-Neoplasms"/ blood , blood-supply , cerebrospinal-fluid , complications , diagnosis , drug-therapy , metabolism , pathology , physiopathology , radionuclide-imaging , radiotherapy , surgery , therapy , ultrastructure
- #7 11356 explode "Glioma"/ blood , blood-supply , cerebrospinal-fluid , complications , diagnosis , drug-therapy , metabolism , pathology , physiopathology , radionuclide-imaging , radiotherapy , surgery , therapy , ultrastructure
- #8 23623 #6 or #7
- #9 3969 brain with ((cancer or tumor? or tumour? or neoplas* or metasta* or lymphoma*) in ti)
- #10 7733 (glioma? or glioblastoma? or meningioma?) in ti
- #11 57538 ((#1 or #2) in mjme) or #3 or #4 or #5 or ((perfusion or dynamic) in ti) or ((ASL or DSC or arterial?spin) in ti,ab)
- #12 21683 ((#6 or #7) in mjme) or (#9 or #10)
- #13 1528 #11 and #12
- #14 76 likel?hood near1 (ratio in TI)
- #15 139889 explode "Sensitivity-and-Specificity"/ all subheadings
- #16 139947 #14 or #15
- #17 216 #13 and #16
- #18 707560 (tg=animals) not (tg=humans)
- #19 208 #17 not #18

Búsqueda en Embase

- #1. glioma:ti AND grading:ti AND sensitivity:ti AND [2 1 09 Feb 2007 000-2007]/py
- #2. 'brain tumor'/exp
- #3. 'central nervous system tumor'/exp
- #4. #2 OR #3
- #5. 'perfusion weighted imaging'/exp
- #6. #4 AND #5
- #7. brain:ti AND (cancer:ti OR tumour*:ti OR neoplas*:ti OR metasta*:ti OR lymphoma:ti)
- #8. (brain:ti AND (cancer:ti OR tumour*:ti OR neoplas*:ti OR metasta*:ti OR lymphoma:ti)) OR glioma*:ti
- #9. rc bv:ti OR (mr:ti AND perfusion:ti) OR perfusion:ti OR dynamic:ti
- #10. #8 AND #9 1
- #11. #6 OR #10



Precio: 6 €