

**Valores normales del coeficiente aparente de difusión en el tejido encefálico
en población clínicamente sana en Bogotá Colombia, medidos en
resonadores de 1.5T**

Investigador principal

Dr. Camilo Alejandro Díaz Rojas

Médico residente

Radiología e imágenes diagnósticas

Clínica Universitaria Colombia / Clínica Reina Sofía

Co-investigadores

Dra. Ana María Quintero

Médico especialista en imágenes diagnósticas. Neurorradiología

Clínica Reina Sofía

Dr David Sebastián Romero Leal

Médico residente- Radiología e imágenes diagnósticas

Clínica Universitaria Colombia / Clínica Reina Sofía

Asesor metodológico

Kelly Patricia Estrada Orozco MD, MSc

Docente investigadora- Unidad de investigaciones

Grupo y línea de investigación

Imágenes Diagnósticas Sanitas

Radiología

Clínica Universitaria Colombia

2019

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
2.1. Pregunta de investigación	11
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	13
5. ESTADO DEL ARTE	23
6. OBJETIVOS.....	26
6.1. Objetivo general.....	26
6.2. Objetivos específicos	26
7. METODOLOGÍA	27
7.2. Ubicación espacio-temporal.....	27
7.3. Población blanco.....	27
7.4. Población de estudio.....	27
Pacientes sin antecedentes neurológicos que puedan generar cambios en la estructura del tejido cerebral, a los que se les haya practicado un estudio de resonancia magnética cerebral en la Clínica Universitaria Colombia y Clínica Reina Sofía y se haya interpretado dentro de los parámetros de normalidad.	27
7.5. Criterios de inclusión.....	28
7.6. Criterios de exclusión	28
7.7. Tamaño de la muestra:	29
Mediante la estimación de una muestra para media poblacional con desviación estándar esperada de 0.103(17), error máximo de estimación 3% y nivel de confianza 95% se calculó un tamaño de muestra de 45 pacientes. Se decidió calcular por separado hombres y mujeres, por lo que se consideró una muestra total de 45 sujetos por cada grupo para un total de 90 pacientes.	29

7.8. Selección de la muestra	29
7.9. Matriz de variables Ver Anexo 1.	29
7.10. Fuentes de información:	29
7.11. Estandarización de mediciones:	30
7.12. Sistematización de la información:.....	31
7.13. Control de calidad de la información.....	31
7.14. Conducción del estudio	31
7.15. Análisis de la información	32
7.17. Control de sesgos	33
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: VER ANEXO 4	33
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS:	33
10. PRESUPUESTO: VER ANEXO 5	35
11. RESULTADOS	35
12. REFERENCIAS	48
13. ANEXOS.....	52

1. RESUMEN

Introducción

La resonancia magnética es una modalidad de estudio por imagen que usa principios físicos nucleares para obtener imágenes anatómicas de acuerdo al comportamiento de los átomos que componen cada tejido y cavidad anatómica.(1) Específicamente las secuencias de resonancia magnética en la modalidad de difusión, se basan en la cuantificación del movimiento traslacional aleatorio de las moléculas de agua en el medio biológico, el cual tiende a cambiar según las propiedades del medio como la temperatura o la viscosidad.(2,3) Fue descrita en 1965, pero sólo se empezaron a explorar las posibilidades en el diagnóstico médico hasta 1971, y fue presentado en la práctica clínica hasta la década de 1990 debido a sus altos requisitos de ingeniería con gradientes de campos magnéticos de alto rendimiento, y sólo hasta hace algunos años se viene aplicando ampliamente a la evaluación de la patología cerebral.(4) La modalidad incluye secuencias isotrópicas o imágenes de rastreo, las secuencias exponenciales, y el coeficiente de difusión aparente(ADC), el cual se puede representar en un mapa anatómico y es susceptible de cuantificación. Actualmente las secuencias de difusión representan una herramienta fundamental para el radiólogo en el diagnóstico clínico, que permite obtener información acerca de los diferentes tejidos corporales, de forma no invasiva.

A pesar del uso frecuente de la difusión y de los valores de ADC, en la práctica clínica no existe estandarización para las medidas entre los límites normales o el rango de valores normales, posiblemente por la variabilidad interobservador que se ha descrito para determinadas áreas cerebrales en la medición de valores de ADC.(5) Se han sugerido valores patológicos menores de 1.0 a $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, como puntos de corte para considerar restricción en ésta modalidad, e incluso se han logrado categorizar las alteraciones del sistema nervioso central según los valores de ADC(6,7). Teniendo en cuenta la falta de estandarización descrita, surge la necesidad de contar con valores establecidos de normalidad en nuestro país, por lo que el presente estudio tiene como objetivo describir los valores normalidad encontrados en población clínica y radiológicamente sana, así como evaluar la correlación interobservador, con el fin de calcular la variabilidad en la medición de los ADC que imprime el radiólogo.

Objetivo

Determinar valores normales (estadísticamente de referencia) del coeficiente de difusión aparente (ADC) en el tejido encefálico para la población clínica y radiológicamente sana.

Metodología

Estudio de corte transversal sobre datos retrospectivos, con el fin de obtener valores de normalidad del ADC para 21 regiones encefálicas (sustancia gris frontal, parietal y temporal, sustancia blanca frontal y parietal, núcleo caudado, putamen, tálamo, cápsula interna, hemisferios cerebelosos bilateralmente y puente del tallo cerebral) en población clínica y radiológicamente sana, con muestreo a conveniencia, en dos clínicas privadas de Bogotá, medidos por dos observadores, con análisis comparativo de los resultados según el sexo y la edad de los pacientes, y de la correlación interobservador.

Resultados

Valores normales del ADC, en población clínica y radiológicamente sana, en 21 territorios encefálicos, análisis comparativo de los resultados según el sexo y edad de los pacientes, y correlación entre las mediciones realizadas por dos investigadores.

Palabras clave

Español: Imagen de difusión por resonancia magnética, valores de referencia, encéfalo.

Inglés: Diffusion magnetic resonance imaging, reference values, brain.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El coeficiente aparente de difusión es una medida obtenida a partir de una de las modalidades de imagen disponibles en la resonancia magnética. Mediante éste es posible obtener valores numéricos que representan la cuantificación del movimiento de agua en un tejido específico, evitando errores e inexactitudes relacionados con la evaluación visual subjetiva en la representación de imágenes potenciadas en difusión.

El desarrollo técnico en la difusión ha permitido aumentar las aplicaciones, haciendo cada vez más frecuente su uso en el contexto clínico y experimental.(5) La resonancia magnética con secuencias potenciadas en difusión han sido usadas exitosamente en la región de la cabeza y el cuello, actualmente hacen parte de gran número de protocolos clínicos en la evaluación del sistema nervioso central gracias a un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con la tomografía computarizada o la resonancia magnética convencional.(2) En teoría cualquier cambio estructural de un tejido alteraría las mediciones de ADC, debido a que los protones de agua en cada porción que lo conforman contribuyen a la difusión total del tejido.(5) Entonces los procesos patológicos susceptibles de ser demostrados mediante la difusión son aquellos que, bajo cualquier principio, generen cambios en el volumen del espacio intra y extracelular, aumento de la tortuosidad del espacio extracelular, o disminución en la movilidad del compartimiento intracelular.(2) Actualmente la difusión tiene utilidad en el diagnóstico de patología de diversos tipos, como la patología cerebral isquémica, en donde es considerada el método

más fiable para la detección precoz de isquemia cerebral por su capacidad de demostrar cambios tempranos en el parénquima cerebral, después del inicio de la inducción isquémica.(3) Adicionalmente las imágenes obtenidas en difusión resaltan las lesiones con alta celularidad, característica histológica propia de tumores con células estrechamente relacionadas, como tumores neuroendocrinos, sarcomas, cáncer de células pequeñas, de mama, linfoma o mieloma.(5,8) Uno de los principales beneficios potenciales del uso del ADC en los estudios de difusión es poder discernir entre tejido cerebral infiltrado por un proceso neoplásico, del tejido cerebral adyacente con cambios isquémicos o edematosos. Condiciones de alta viscosidad como abscesos cerebrales intraparenquimatosos también demuestran un aumento en los valores del ADC, los cuales, en ausencia de imágenes en difusión podrían llegar a ser difícilmente diferenciables de los cambios inflamatorios del tejido cerebral adyacente.

La incidencia en Estados Unidos de tumores cerebrales primarios malignos y no malignos es de 14.8 por cada 100,000 habitantes cada año, con variaciones en la distribución tumoral según la los grupos étnicos y países.(9) Las tasas de supervivencia descritas para los tumores cerebrales primarios malignos se calcula en 29 y 25% a 5 y 10 años respectivamente, en promedio, sin embargo los de peor pronóstico como el glioblastoma, alcanzan tasa de supervivencia del 3% a 5 años.(9) El progreso en la tecnología diagnóstica, como la resonancia magnética, ha contribuido a un aumento en la incidencia, particularmente de los tumores benignos. A pesar de la gran variabilidad en la supervivencia de éste tipo de

tumores, varía dependiendo del sitio y del momento en el cual se haga el diagnóstico de la lesión.(9)

Los abscesos intracraneanos representan una de las enfermedades más serias del sistema nervioso central, sus complicaciones incluyen convulsiones, alteración persistente del estado mental y déficit motor focal.(10) La incidencia del absceso cerebral se calcula en alrededor del 8% en países en desarrollo, y a pesar de que la mortalidad ha disminuido de alrededor del 50% al 20% desde la introducción de estudios de imagen cerebral, se considera un problema significativo en países en desarrollo por su alta mortalidad, la cual aumenta sin un diagnóstico temprano y oportuno.(10) El ADC, como parte de las imágenes potenciadas en difusión, es una herramienta indispensable en la evaluación del tejido cerebral, ya sea en un contexto isquémico o incluso, en la diferenciación de lesiones tumorales e infecciones intracraneales de tejido cerebral potencialmente recuperable. Los cambios demostrados en difusión se correlacionan con déficit clínico y son potencialmente útiles en demostrar cambios antes que otras modalidades de imagen, permitiendo un diagnóstico más temprano y mejorando el pronóstico del paciente.(11)

El ADC como una herramienta complementaria en la resonancia magnética permite una valoración no invasiva de la celularidad tumoral y asignarle un valor cuantitativo, sugiriendo una relación inversa entre los valores de ADC y el grado tumoral en neoplasias gliales. Igualmente se ha demostrado que el uso del ADC combinado

con otras modalidades diagnósticas aumenta la exactitud diagnóstica de la resonancia magnética en la valoración prequirúrgica del grado tumoral.(12)

La dificultad con los valores de ADC medidos en la práctica clínica, es que no existe unanimidad entre los límites normales o el rango de valores normales. Se han sugerido valores patológicos menores de 1.0 a 1.1 x 10⁻³ mm²/s, como puntos de corte para considerar restricción en ésta modalidad, e incluso se han logrado categorizar las alteraciones del sistema nervioso central según los valores de ADC, sin embargo surge la necesidad de contar con valores propios establecidos de normalidad, especialmente en nuestra institución, para lograr una interpretación adecuada en el contexto clínico.(6,7)

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los valores estadísticamente normales o de referencia del coeficiente aparente de difusión (ADC) para el tejido encefálico, medidos con un resonador de 1.5T en sujetos clínicamente y radiológicamente sanos atendidos en dos instituciones de alta complejidad en Colombia en los años 2017 y 2018?

3. JUSTIFICACIÓN

La medición del coeficiente aparente de difusión ADC nos permite obtener información acerca de los tejidos corporales evaluados de forma no invasiva. Es una modalidad de la resonancia magnética cuya utilidad aún se encuentra en periodo de investigación, pero se perfila como un estudio con utilidad en el seguimiento de la evolución de la enfermedad.

Para lograrlo es fundamental contar con un punto de comparación de normalidad a partir del cual empezar a comparar ante la sospecha de un proceso patológico. Es por eso que el presente estudio busca determinar como primera aproximación, los valores promedios de ADC para el tejido encefálico en población clínicamente sana Atendidos en nuestra institución.

El ADC, como parte de las imágenes potenciadas en difusión, es una herramienta indispensable en la evaluación del tejido cerebral, ya sea en un contexto isquémico o incluso, en la diferenciación de lesiones tumorales e infecciones intracraneales de tejido cerebral potencialmente recuperable. Los cambios demostrados en difusión se correlacionan con déficit clínico y son potencialmente útiles en demostrar cambios antes que otras modalidades de imagen, permitiendo un diagnóstico más temprano y mejorando el pronóstico del paciente.(11)

Dado que hay varios estudios publicados en la literatura, pero el rango de los valores es amplio y variable, y no existen estudios en Colombia que describan los valores normales para el tejido encefálico, surge la necesidad del mismo. Al hacerlo se

logrará aumentar la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico radiológico de condiciones patológicas cerebrales como tumores, infartos y abscesos, permitiendo un diagnóstico más temprano, una mejor orientación de los tratamientos y por ende un mejor pronóstico para los pacientes. Se considera que no hacer este trabajo es perder la oportunidad de establecer valores de referencia en población Colombiana, para trabajar así, no sobre datos estimados desde otras poblaciones, sino estandarizar procesos, haciéndolos más reproducibles de una manera sistemática.

4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La resonancia magnética es una modalidad de estudio por imagen que usa principios físicos nucleares para obtener imágenes anatómicas de acuerdo al comportamiento de los átomos que componen cada tejido y cavidad anatómica.(1)

Para comprender el funcionamiento de los equipos con los que se obtienen imágenes anatómicas diagnósticas mediante la resonancia magnética es necesario comprender algunos conceptos físicos básicos. Los átomos componen toda la materia existente conocida y están compuestos por tres tipos de partículas elementales agrupadas: los neutrones, los protones y los electrones. Los dos primeros se encuentran en la región central denominada núcleo del átomo, los últimos se encuentran girando en torno al núcleo. Los protones tienen carga

positiva, los electrones tienen carga negativa, los neutrones no tienen carga alguna. Una cuarta partícula es el fotón, que no tiene carga ni masa y cobra importancia con la radiación electromagnética. El número atómico es la cantidad de protones y neutrones que tiene un átomo, los átomos con un mismo número atómico corresponden a un mismo elemento químico.(1)

Los cuatro tipos de interacciones mediante las que se relacionan las partículas mencionadas son la gravitatoria, la nuclear débil, la nuclear fuerte y la que más nos interesa en el presente estudio, la electromagnética.(1)

En condiciones normales la materia tiene carga neutra, consecuencia del equilibrio entre cargas positivas, de los protones y cargas negativas de los electrones que la componen. Partículas con carga de mismo tipo se repelerán y partículas con diferente carga serán atraídas, esto es la fuerza eléctrica.(1) Cuando un cuerpo cargado se encuentra en una situación de movimiento relativo aparece la fuerza magnética y al conjunto de fuerza magnética y fuerza eléctrica se le denomina fuerza o interacción electromagnética.(1) Cuando se habla de campos electromagnéticos se refiere a la magnitud de la intensidad de fuerzas eléctricas y magnéticas en un punto del espacio. La unidad de medida para un campo electromagnético se denomina tesla (T) y son fuerzas con magnitudes vectoriales con dirección y sentido determinables. El dipolo magnético es una magnitud vectorial perpendicular a la dirección del movimiento de las cargas que lo generan y se puede considerar el elemento básico para el campo magnético.(1)

Las ondas electromagnéticas están formadas entonces por un campo eléctrico y otro magnético que oscilan, perpendiculares entre sí y a su dirección de propagación, y también son capaces de propagarse en el vacío.(1) Son ondas que transportan energía con propiedades similares a las ondas mecánicas y con efectos conocidos como radiación electromagnética. Las diferencias en la frecuencia de éstas ondas determinan el espectro de las ondas electromagnéticas, en donde se incluyen rayos gamma, ondas ultravioleta, luz visible, infrarrojo, microondas y las que cobran importancia para la resonancia magnética, las ondas de radiofrecuencia.(1)

Otra manera de interpretar la radiación electromagnética además de una onda propagándose por el espacio, es la de un flujo de partículas que transportan energía, denominados fotones, y entendidos como partículas sin masa pero con un campo magnético y eléctrico asociados, perpendiculares entre sí y que oscilan de forma sinusoidal.(1)

El espín es una propiedad cuantificable de las partículas (protones, neutrones y electrones), representado como un vector o momento magnético orientado en la dirección del espín y generando un campo magnético a su alrededor. Para entenderlo mejor suele esquematizarse la partícula como una esfera girando sobre sí misma, como un trompo. El núcleo atómico tiene un espín determinado por los protones y neutrones que tenga, en condiciones usuales los espines del núcleo

tienden a anularse, sin embargo, los núcleos activos electromagnéticamente son los que tienen un espín diferente a cero.(1)

El átomo más simple es el hidrógeno, con un protón y un electrón, es el elemento más abundante en los organismos vivos y es fundamental para las técnicas de resonancia magnética. Por eso en muchos textos y documentos se omite la aclaración de que al referirse al espín y las propiedades de un núcleo en particular, se están refiriendo al núcleo o protón del hidrógeno específicamente.(1)

En condiciones normales el espín del núcleo (de hidrógeno), está orientado en cualquier dirección en el espacio. Cuando se ubica el núcleo bajo la influencia de un campo magnético, el vector del espín tiende a alinearse con él, sea en la misma dirección (orientación paralela), con un nivel de energía considerado más bajo, o en la dirección opuesta (orientación antiparalela) con un estado de energía más alto y entre los cuales pueden sufrir transición los protones mediante la transferencia de energía necesaria mediante fotones. La frecuencia a la cual se produce la transición entre los dos niveles de energía se denomina frecuencia de Larmor, y depende de la razón giromagnética y del campo electromagnético aplicado.(1)

Macroscópicamente y considerando la materia como un conjunto de muchos espines nucleares de los átomos que lo componen, se entiende el momento magnético como la suma vectorial de los momentos magnéticos de cada espín nuclear y se denomina vector de magnetización, el cual, en condiciones normales, será nulo, pero al aplicar un campo magnético que genere una alineación de sus

espines se genere una magnetización orientada paralela al campo magnético, sin componente transversal y consecuencia de una ligera tendencia de los espines a alinearse en paralelo, sobre los que se alinean en antiparalelo.(1)

En los estudios de resonancia magnética se usa un campo magnético estático de gran potencia para lograr alinear los espines nucleares en la mayor medida posible.(1) Luego, para la obtención de imágenes bajo el principio de resonancia magnética se aplica un pulso de radiofrecuencia calculado mediante la ecuación de Larmor, con el objetivo de excitar lo espines de los protones. Al hacerlo se logra que los espines nucleares absorban energía y sufran un intercambio del estado de baja energía al de alta energía, generando un cambio en el vector de magnetización alejándose de su posición de equilibrio mientras dura el efecto de éste segundo campo magnético consecuencia del pulso. La intensidad de éste campo de radiofrecuencia y su duración, determinarán el efecto final sobre el vector de magnetización, cuantificado según el ángulo de separación (ángulo de inclinación) que genere sobre la posición inicial de equilibrio. Mediante el mismo principio se pueden aplicar diversos ángulos de inclinación y hasta combinaciones sucesivas de pulsos con diferentes efectos en el ángulo de inclinación.(1)

Una vez se suspende el pulso de radiofrecuencia los núcleos vuelven a su posición de equilibrio en función del campo magnético inicial, en un proceso conocido como relajación nuclear, en el cual se recupera el vector de magnetización de equilibrio

en función de la estructura molecular en la que se encuentre, el estado de la materia y la temperatura y emitiendo fotones de energía de radiofrecuencia en el proceso.(1) El contraste anatómico que brinda la resonancia magnética resulta de los tiempos de relajación nuclear, llamados T1 y T2, los cuales caracterizan qué tan rápido la magnetización del agua vuelve a su equilibrio, después de la perturbación inducida por las ondas electromagnéticas del pulso de radiofrecuencia y que depende de la naturaleza del tejido.(13)

Las imágenes en secuencias de resonancia magnética en la modalidad de difusión, se basan en el movimiento traslacional aleatorio de las moléculas de agua en el medio biológico, el cual tiende a cambiar según las propiedades del medio como la temperatura o la viscosidad.(2,3) Fue descrita en 1965, pero sólo se empezaron a explorar las posibilidades en el diagnóstico médico en 1971.(4) En principio se basa en la pérdida de señal generada por la aplicación de gradientes de campo magnético, localizados alrededor de un pulso de 180° .(2) Un primer pulso de gradiente genera un desfase en los espines en función a su posición, luego, las moléculas con capacidad de movimiento evolucionan, cambiando su posición, mientras las moléculas estáticas no cambian de posición. Un segundo pulso de gradiente es aplicado con la misma área, y las moléculas estáticas recuperan la fase ya que no han cambiado de posición, mientras las moléculas que cambiaron de posición con el segundo gradiente no pueden recuperar la fase y se genera una pérdida de señal en la imagen. La caída de señal será mayor a medida que el desfase sea mayor, logrando una mayor potenciación en difusión. Entonces, para

una mayor potenciación en difusión se pueden separar los gradientes de difusión que permita mayor desplazamiento de las moléculas, considerada como la forma más eficiente, o también se puede aumentar el área de los gradientes de difusión, aumentando el desfase entre los espines antes de su desplazamiento y generando una mayor pérdida de señal.(2)

La señal de la imagen para las potenciaciones en difusión está determinada por la señal sin potenciación en difusión y es afectada por factores de la secuencia como efectos T1 y T2 y por el coeficiente de difusión o ADC por sus siglas en inglés y que representa el movimiento neto de las moléculas de agua, como propiedad del tejido que se quiere medir con las técnicas de difusión.(2,3) El movimiento aleatorio de moléculas de agua es relativamente libre en estructuras homogéneas que contengan líquido. A éste tipo de fluido se le denomina difusión isotrópica.(5)

La potenciación de una secuencia en difusión se mide con el valor b , obtenido por una fórmula que tiene en cuenta la intensidad de los gradientes aplicados, el tiempo de aplicación de los gradientes, la separación entre los lóbulos de gradiente y la constante giromagnética.(2,3) A mayor valor de b , mayor desfase entre los espines, dejando la señal de las regiones en las cuales los espines tienen limitado su movimiento. La elección de b es importante para lograr un contraste adecuado que represente la propiedad que se está midiendo en un el tejido evaluado determinado. Para seleccionar el valor de b en un estudio de difusión se considera que siempre es mejor elegir el valor de b más alto posible para cada anatomía. Debido a que para un nivel de ruido constante, a mayor separación de los valores de b en las

secuencias, más precisa la estimación del ADC y menor la variabilidad para los valores de ADC. También se debe asegurar que el valor de b más alto, brinde suficiente señal como para permitir una adecuada estimación del ADC en los tejidos de interés.(2) Estudios que buscan determinar el valor mínimo de b necesario para la determinación de valores reproducibles de ADC usando 5 medidas con diferentes combinaciones de b , determinando un coeficiente de variación y la relación señal ruido (SNR por sus siglas en inglés), y determinaron que a mayores valores de b disminuía el coeficiente de variación y SNR.(8) Los valores superiores de b pueden ser tan bajos como 400s/mm^2 en tejidos de baja difusividad y tan altos como mayores de 1000s/mm^2 , en tejidos con alta difusividad.(8) A pesar de que 600s/mm^2 se considera un buen valor para lograr estabilidad en los valores de ADC, en los estudios de difusión para la cuantificación del ADC se sugiere la medición con dos valores de $b=0$ y $b=1000\text{s/mm}^2$.(3,8) Como la intensidad de señal en difusión depende no solo de la restricción, sino del tiempo de relajación T_2 , los mismos autores estudiaron el impacto de la variación del T_2 y TE en la medición del ADC con 9 combinaciones diferentes de b .(8) Encontraron que los valores de ADC disminuyen con mayores valores de TE y tienden a incrementar con valores mayores de relajación en T_2 . Concluyen que el ADC se puede medir con alta reproducibilidad, pero tiene gran dependencia de valores de b y de TE .(8)

El valor de difusión se considera una propiedad vectorial, lo que quiere decir que cambia de acuerdo a la dirección del gradiente en la que se potencia, aún con el mismo valor de b y se explica por la distribución anisotrópica de las estructuras

celulares.(2,3) Una potenciación en difusión en una dirección oblicua del espacio se logra con una combinación de gradientes en 3 direcciones diferentes del espacio, correspondientes a los ejes del espacio xyz.(2,3) Variando las intensidades relativas de los distintos ejes de gradiente se logra adquirir la misma información en diferentes direcciones del espacio y si se adquiere en suficientes direcciones se puede estudiar la dirección privilegiada de la difusión, mediante un método conocido como tensor de difusión o DTI por sus siglas en inglés. En tejidos tan estructurados como los tractos de sustancia blanca es importante la propiedad vectorial de la difusión. La medición de la potenciación en difusión en tres direcciones perpendiculares del espacio permite hacer la media de la potenciación para un tejido determinado, correspondiente a una propiedad conocida como difusión media propia de cada tejido.(2)

En la evaluación de las imágenes obtenidas con difusión se pueden valorar visualmente, determinando las zonas de mayor intensidad en las imágenes con mayor potenciación en difusión, relacionadas a una mayor restricción del movimiento de agua y en los mapas de ADC, que reflejan el análisis cuantitativo de la difusividad del tejido.(2,8) Se cree que éste tipo de evaluación está sujeto a errores en la evaluación de las imágenes por el comportamiento de los tejidos según los parámetros de la adquisición.(2)

Los valores de ADC pueden ser calculados automáticamente con el uso de mapas de ADC y ROIs (Region of interest, se refiere a la muestra de tejido cerebral seleccionada por el radiólogo, para hacer la medición del valor del ADC). También

es posible calcular el valor del movimiento de agua, para hacerlo deben adquirirse dos imágenes con diferentes valores de b adecuados y calcular el ADC mediante una ecuación logarítmica para cada una de las direcciones de difusión, para luego promediarlas y obtener el valor de mayor interés del ADC, también conocido como ADC isotrópico o difusividad media.(2) Para medir el ADC se determinan una o varias regiones de interés (ROI), un proceso considerado operador dependiente y no estandarizado. No hay consenso sobre la medida de ADC más válida, entonces se usa frecuentemente el valor medio, la mediana o el valor mínimo. La medida más utilizada el ADC medio, y representa el valor de la magnitud promedio del movimiento de las moléculas de agua en un tejido específico, aunque no refleja la heterogeneidad de las lesiones.(2) Algunos consideran más práctico el uso de los histogramas para representar la heterogeneidad del ADC en un ROI, éstos permiten la diferenciación de los componentes con ADC medio similar pero con distinta distribución de los valores de ADC.(2) La elección de la localización, número y tamaño de los ROIs es operador dependiente.(5) Estudios que han evaluado la variabilidad interobservador de las ROI en imágenes de ADC encontraron que puede llegar a ser una medida poco fiable en la valoración de patología cerebral en áreas específicas del cerebro, debido a la alta variabilidad interobservador y los diferentes tamaños del ROI, e incluso de causa de sesgo por selección del sitio, limitando la reproducibilidad de los resultados.(5) Los ROIs que incluyan tejido heterogéneo puedan representar mediciones que incluyan varios tipos de tejido diferentes a los que se quiere evaluar y entre más grande el ROI mayor variabilidad en la medición.(5)

En teoría cualquier cambio estructural de un tejido alteraría las mediciones de ADC, debido a que los protones de agua en cada porción que lo conforman contribuyen a la difusión total del tejido.(5) Entonces los procesos patológicos susceptibles de ser demostrados mediante la difusión son aquellos que, bajo cualquier principio, generen cambios en el volumen del espacio intra y extracelular, aumento de la tortuosidad del espacio extracelular, o disminución en la movilidad del compartimiento intracelular.(2)

5. ESTADO DEL ARTE

El desarrollo técnico en la difusión ha permitido aumentar las aplicaciones, haciendo cada vez más frecuente su uso en el contexto clínico y experimental.(5) La resonancia magnética con secuencias potenciadas en difusión y ADC, han sido usadas exitosamente en la región de la cabeza y el cuello, actualmente hacen parte de gran número de protocolos clínicos en la evaluación del sistema nervioso central gracias a un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con la tomografía computarizada o la resonancia magnética convencional.(2) Actualmente la difusión tiene utilidad en el diagnóstico de patología de diversos tipos, como la patología cerebral isquémica, en donde es considerada el método más fiable para la detección precoz de isquemia cerebral por su capacidad de demostrar cambios en las imágenes, tan solo minutos después del inicio de la inducción isquémica.(3) También es conocido que las imágenes en difusión resaltan las lesiones con alta

celularidad, característica histológica propia de tumores con células estrechamente relacionadas, como tumores neuroendocrinos, sarcomas, cáncer de células pequeñas, de mama, linfoma o mieloma.(5,8) Específicamente para el estudio de la patología del sistema nervioso central, se ha demostrado la utilidad de las secuencias de difusión y del ADC en la valoración de alteraciones celulares, diferenciando tumores benignos y malignos, y logrando un impacto sobre el pronóstico, tratamiento, recidivas, diferenciación de patología inflamatoria e infecciosa, quistes epidermoides y aracnoideos, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y otras condiciones.(3,5)

Los valores de ADC se consideran entonces, medidas conocidas útiles para la valoración de las alteraciones celulares en condiciones patológicas cerebrales.(5)

Los valores de ADC se calculan automáticamente por un software, y luego se muestran en un mapa paramétrico que refleja el grado de difusión de las moléculas de agua, como se explicó previamente. Posteriormente en una estación de trabajo, las mediciones de ADC son grabadas para una región específica cerebral mediante el uso de regiones de interés (ROI) en los mapas de ADC, para ser expresados en unidades de mm^2/s .(11) Usualmente las lesiones benignas presentan valores de ADC más altos que las malignas, aunque existe un grado de solapamiento, incluso se han descrito valores medios de ADC para diversos tumores malignos como metástasis, sarcomas o linfomas.(2)

Estudios que determinan el valor absoluto del coeficiente aparente de difusión (ADC) en tejido cerebral normal han demostrado la reproducibilidad en la medición

de éste parámetro, otros describen dificultad en la medición por la variabilidad de los valores, específicamente para centros semiovalares, sustancia blanca frontal, puente, sustancia negra y núcleo rojo.(3,5) También se encontró que los valores de ADC obtenidos en la sustancia negra, núcleo rojo y puente eran las únicas regiones estadísticamente significativas si se usan áreas de ROI de diferentes tamaños.(5) Actualmente se considera que el valor de ADC en las imágenes de difusión es un parámetro de potencial utilidad en varios tipos de cáncer y se realizan estudios acerca de la reproducibilidad en las mediciones de ADC, valores óptimos de b en diferentes enfermedades, cambios graduales en los valores de ADC del tejido cerebral durante la etapa fetal como reflejo de cambios microestructurales, e incluso valor predictivo de los valores de ADC a la respuesta de linfomas y lesiones metastásicas a quimioterapia.(8,14–16)

En la búsqueda de la literatura realizada en las bases de datos de Pubmed, Ovid y Scielo, con los términos “Apparent Diffusion Coefficient”, “Normal” y “Brain” encontrando 3 artículos relacionados en el primer buscador, incluyendo un estudio que compara los valores de ADC en diferentes regiones en pacientes con infarto cerebral, uno que describe los valores encontrados en tejido cerebral normal incluyendo una clasificación de las alteraciones según el valor del ADC, y otro que describe los cambios en los valores de ADC relacionados con la edad. En el segundo buscador se encontraron 3 artículos relacionados que incluyen estudios que describen cambios en el ADC en diferentes regiones cerebrales, otra con los cambios por el crecimiento de la sustancia gris en la infancia, otro con valores en

población adulta en resonadores de diferente teslaje. Ningun artículo relacionado se encontró en el último buscador, y ninguno de ellos realizado en latinoamérica o en Colombia.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Determinar valores normales (estadísticamente de referencia) del coeficiente aparente de difusión (ADC) en el tejido encefálico para la población clínica y radiológicamente sana, atendida en la Clínica Colombia y la clínica Reina Sofía de Bogotá.

6.2. Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de población de estudios.
2. Realizar la medición de los valores de ADC en cada uno de los territorios de interés.
3. Estimar los valores de referencia de ADC en población mediante el cálculo de promedios y su respectiva desviación estándar para el grupo.
4. Calcular el promedio de ADC por subgrupos de edad y sexo y las desviaciones estándar respectivas
5. Calcular los valores de ADC en 15 territorios cerebrales evaluados bilateralmente y determinar si hay diferencias entre los mismos.

6. Determinar la variabilidad inter observador para el ADC en el estudio.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio , observacional, descriptivo de corte transversal, sobre datos retrospectivos.

7.2. Ubicación espacio-temporal

El estudio se desarrolló en la Clínica Universitaria Colombia y Clínica Reina Sofía en la ciudad de Bogotá, Colombia en los meses de enero a marzo de 2018. Durante este periodo de tiempo se hará la recolección de datos.

7.3. Población blanco

Pacientes a los que se les haya practicado un estudio de resonancia magnética cerebral y se haya interpretado dentro de los parámetros de normalidad.

7.4. Población de estudio

Pacientes sin antecedentes neurológicos que puedan generar cambios en la estructura del tejido cerebral, a los que se les haya practicado un estudio de

resonancia magnética cerebral en la Clínica Universitaria Colombia y Clínica Reina Sofía y se haya interpretado dentro de los parámetros de normalidad.

7.5. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años a los que se les haya realizado un estudio de resonancia magnética cerebral en la Clínica Universitaria Colombia o en la Clínica Reina Sofía y haya sido interpretado como normal.

7.6. Criterios de exclusión

Signos o historia de trastorno neurológico o sistémico que puedan alterar los valores normales del ADC en el parénquima cerebral, incluyendo patología de tipo tumoral, neoplásico, autoinmune, neurodegenerativa, inmunocompromiso secundario, infeccioso, isquémico o traumático con lesiones anatómicamente evidenciables en estudios imagenológicos como se especifica a continuación.

Se excluyeron pacientes con antecedentes quirúrgicos intracraneanos; antecedentes de tumores primarios benignos cerebrales o malignos de cualquier parte del cuerpo; malformaciones craneoencefálicas; cualquier tipo de déficit cognitivo; antecedentes de eventos isquémicos o hemorrágicos cerebrales; antecedentes de infecciones intracraneanas incluyendo cualquier tipo de encefalitis y enfermedad por priones; trauma craneoencefálico moderado o severo con o sin hemorragias intracraneanas; antecedente de intoxicación por monóxido de carbono o metronidazol, trastornos relacionados a cambios morfológicos cerebrales

incluyendo condiciones de epilepsia; enfermedades autoinmunes con cambios cerebrales en especial las de tipo desmielinizantes como esclerosis múltiple, e incluyendo artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

7.7. Tamaño de la muestra:

Mediante la estimación de una muestra para media poblacional con desviación estándar esperada de 0.103(17), error máximo de estimación 3% y nivel de confianza 95% se calculó un tamaño de muestra de 45 pacientes. Se decidió calcular por separado hombres y mujeres, por lo que se consideró una muestra total de 45 sujetos por cada grupo para un total de 90 pacientes.

7.8. Selección de la muestra

Muestreo no probabilístico a conveniencia de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Para mayor representatividad y para las comparaciones por grupos femenino y masculino, se hará un emparejamiento por edad durante el proceso de selección de la muestra.

7.9. Matriz de variables Ver Anexo 1.

7.10. Fuentes de información:

Las imágenes fueron obtenidas y analizadas mediante el sistema de archivo y comunicación de imágenes de la clínica Colombia y la clínica Reina Sofía, llamado Impax, es una herramienta usada para el almacenamiento, recuperación y

presentación de las imágenes. El Impax se encuentra integrado con los resonadores magnéticos donde se obtienen las imágenes, y con las estaciones de trabajo, que son las unidades donde se procesan las imágenes para la medición del ADC.

Los antecedentes de cada paciente se revisaron mediante el software integrado para la gestión de la historia clínica de ambas clínicas, llamado “Sophia”.

7.11. Estandarización de mediciones:

Las mediciones de los valores de ADC fueron obtenidos por dos evaluadores, residentes de radiología e imágenes diagnósticas, mediante softwares en estaciones de trabajo que permiten la medición de los valores del ADC a partir de las secuencias obtenidas. Los valores fueron medidos en las secuencias con valores de b de 1000 tanto en la Clínica Colombia como en la Clínica Reina Sofía, de forma estandarizada, mediante el uso de ROIs de 3mm de diámetro, en 21 regiones cerebrales previamente establecidas, especificadas en el formato de recolección de datos, los cuales incluyen sustancia blanca de cada lóbulo, sustancia gris de cada lóbulo, cuernos frontales y occipitales, núcleo caudado, putámen, tálamo, cápsula interna y puente; cada uno de forma bilateral.

A cada residente le fueron entregados los pacientes periódicamente, y realizaron las mediciones de forma independiente, así como el ingreso de los datos a las bases de datos.

7.12. Sistematización de la información:

La información se almacenó en un formato de excel diseñado específicamente para éste estudio. (Ver anexo 2 y 3).

7.13. Control de calidad de la información

El formato de recolección de información permitió el registro de datos dentro de un rango predeterminado, para evitar valores fuera de rango.

Se advirtió a los medidores de los valores que la importancia de completar toda la información solicitada.

Se realizó una recolección y revisión periódica de los datos para evitar datos faltantes, para recuperar los datos en caso de ser necesario.

7.14. Conducción del estudio

1. De forma periódica se realizó una selección de los estudios interpretados como normales, buscando en la base de datos todos los estudios realizados en ambas instituciones.
2. Teniendo los datos de los pacientes con estudios interpretados como normales, se procedió a revisar la historia clínica en busca de criterios que lo excluyan como candidato al estudio, los seleccionados de cada sexo, fueron emparejados por edad.

3. La lista de pacientes que cumplieron con criterios para ser incluidos en el estudio fue entregada a cada uno de los residentes de radiología, para que de forma individual realizaran las mediciones pertinentes y las consignaran en los formatos de recolección de datos.
4. Los datos obtenidos por las mediciones de cada uno de los radiólogos fueron recogidos periódicamente por el investigador principal.
5. Al completar la recolección de datos con los pacientes suficientes se hizo la comparación de resultados, con las observaciones pertinentes y el análisis respectivo.

7.15. Análisis de la información

Una vez obtenidos los datos se realizó el análisis descriptivo con medidas de frecuencia relativa y absoluta de la población, para las variables descriptivas sociodemográficas, la variable principal y los valores de ADC. Se hicieron mediciones para cada territorio estimando los valores medios, se organizaron mediante valores estadísticos de resumen de los datos, medidas de tendencia central y sus respectivas medidas de dispersión.

Adicionalmente se calculó la variabilidad interobservador para este estudio calculando las diferencias en los valores de ADC reportados entre los investigadores que realizan las mediciones.

Todas las medidas fueron presentadas con su respectivo IC 95%. Se usó el software estadístico STATA V14 ®

7.17. Control de sesgos

Los principales errores sistemáticos que atentan contra los estudios de corte transversal son los sesgos de memoria, y en menor medida los sesgos de selección.

Los sesgos de memoria fueron controlados con la verificación de los antecedentes clínicos de los pacientes que se van a incluir en el estudio, tanto en el software integrado de historia clínica como en el software de integración de imágenes diagnósticas llamado Impax.

Los sesgos de selección se controlaron verificando de forma sistemática los criterios adecuados de inclusión y exclusión para cada uno de los pacientes que se van a evaluar, así como la adecuada verificación del informe, estudios previos y antecedentes clínicos como se explicó previamente.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: VER ANEXO 4

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente estudio se acoge a la normatividad establecida por el Ministerio de Salud en la resolución número 8430 de 1993 para el desarrollo de la actividad investigativa en salud, y se rige bajo los principios del acuerdo de Helsinki, en el cual se especifican los principios básicos de la práctica médica en la investigación clínica, como se explica a continuación.

Todos los datos obtenidos a partir del estudio fueron archivados en un formato predeterminado. El formato fue entregado a los evaluadores en un archivo de excel,

al cual sólo se podía acceder con clave. En éste archivo se consignaron los datos registrados y se realizaba una copia semanalmente en el computador del investigador principal. Cada paciente será identificado mediante el primer apellido seguido de los primeros 4 dígitos del documento de identidad, sólo investigadores tendrán acceso a ellos.

Se puso a consideración del comité de ética la posibilidad de omitir el requisito de consentimiento informado en el presente estudio, con aprobación respectiva.

Clasificación del estudio:

Según la resolución 8430 de 1993 expedida por el ministerio de salud, por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente se considera un estudio clasificado como sin riesgo, por tratarse de un estudio retrospectivo sin intervención de variables de los individuos que participan en el estudio.

Confidencialidad, seguridad, protección y publicación de datos:

Los datos serán almacenados con un código asignado a cada paciente según el orden de registro de los datos y sólo los investigadores tendrán acceso a los mismos. Los datos serán publicados y analizados grupalmente, sin individualización de los resultados ni publicación de datos personales. Cumpliendo con los principios descritos en el acuerdo de Helsinki.

El protocolo de investigación fue probado por el comité de ética en investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, mediante el acta 5566-17, el 29 de septiembre de 2017.

10. PRESUPUESTO: VER ANEXO 5

11. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 hombres (50%) y 45 mujeres (50%) con edad promedio en total de 41.76 años, promedio de edad para hombres de 42.24 años con mínima de 18 y máxima de 74, y promedio de 41.28 para las mujeres, con mínima de 20 y máximo de 80.

Tabla 1. Valores de ADC medidos por el investigador 1, para cada territorio encefálico.

Valores ADC mm ² /s 10 ⁻³							
Territorio	Promedio	Desviación estándar	Coficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,92	0,14	0,16	0,63	1,2	0,88	(0,71-1,45)
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,93	0,15	0,16	0,63	1,23	0,89	(0,72-1,58)
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,85	0,13	0,15	0,6	1,11	0,82	(0,70-1,27)
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,91	0,23	0,25	0,45	1,38	0,86	(0,68-2,03)
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,88	0,13	0,14	0,63	1,13	0,85	(0,70-1,36)

Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0,89	0,13	0,15	0,62	1,15	0,84	(0,70-1,37)
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,81	0,08	0,1	0,66	0,97	0,8	(0,65-1,06)
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,81	0,1	0,12	0,61	1,01	0,79	(0,60-1,2)
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,78	0,06	0,07	0,67	0,89	0,77	(0,66-0,98)
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,8	0,08	0,1	0,64	0,96	0,78	(0,61-1,16)
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,07	0,09	0,65	0,94	0,77	(0,68-1,16)
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,78	0,08	0,11	0,62	0,95	0,77	(0,66-1,23)
Putamen derecho (N=90)	0,74	0,05	0,06	0,65	0,83	0,74	(0,61-0,91)
Putamen izquierdo (N=90)	0,72	0,04	0,06	0,63	0,8	0,72	(0,62-0,88)
Tálamo derecho (N=90)	0,77	0,04	0,05	0,69	0,84	0,77	(0,68-0,86)
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,06	0,07	0,66	0,89	0,77	(0,65-1,01)
Cápsula interna derecha (N=90)	0,77	0,08	0,1	0,61	0,93	0,78	(0,600,98)
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,74	0,07	0,1	0,59	0,89	0,75	(0,55-0,91)
Puente (N=90)	0,66	0,07	0,11	0,51	0,81	0,66	(0,41-0,93)
Cerebelo derecho (N=90)	0,68	0,04	0,07	0,6	0,77	0,68	(0,59-0,84)
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,7	0,06	0,09	0,58	0,82	0,68	(0,59-0,9)

Valores de ADC medidos por el investigador 1, para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango.

Tabla 2. Valores de ADC medidos por el investigador 2, para cada territorio

Valores ADC mm ² /s 10-3							
Territorio	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,86	0,12	0,14	0,61	1,11	0,83	(0,69-1,34)
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,87	0,16	0,19	0,55	1,2	0,82	(0,65-1,43)
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,82	0,1	0,12	0,62	1,01	0,8	(0,65-1,24)
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,83	0,1	0,13	0,62	1,03	0,8	(0,67-1,24)
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	1	0,16	0,16	0,68	1,31	0,96	(0,68-1,58)
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	1	0,19	0,18	0,62	1,37	0,95	(0,72-1,5)
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,84	0,09	0,1	0,67	1,02	0,83	(0,69-1,14)
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,84	0,12	0,16	0,61	1,07	0,83	(0,58-1,2)
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,82	0,14	0,17	0,54	1,09	0,78	(0,67-1,6)
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,84	0,13	0,16	0,58	1,11	0,8	(0,67-1,37)
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,07	0,88	0,65	0,92	0,77	(0,68-1,2)
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,78	0,08	0,1	0,63	0,94	0,78	(0,65-1,04)
Putamen derecho (N=90)	0,73	0,04	0,11	0,65	0,81	0,73	(0,62-0,81)
Putamen izquierdo (N=90)	0,72	0,04	0,06	0,63	0,81	0,72	(0,62-0,9)
Tálamo derecho (N=90)	0,75	0,05	0,07	0,65	0,86	0,75	(0,65-0,95)
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,07	0,1	0,62	0,91	0,75	(0,63-1,11)
Cápsula interna derecha (N=90)	0,77	0,07	0,09	0,63	0,91	0,77	(0,60-0,99)
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,75	0,08	0,1	0,59	0,9	0,76	(0,58-0,89)

Puente (N=90)	0,66	0,06	0,13	0,53	0,78	0,66	(0,72-0,90)
Cerebelo derecho (N=90)	0,71	0,07	0,1	0,57	0,86	0,72	(0,55-1,03)
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,73	0,08	0,11	0,56	0,9	0,7	(0,60-1,03)

Valores de ADC medidos por el investigador 2 para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango.

Tabla 3. Valores de ADC organizados por sexo, para cada territorio encefálico.

Territorio	Valores ADC mm ² /s 10-3 Hombres						Valores ADC mm ² /s 10-3 Mujeres		
	Promedio	Desviación estándar	Coeficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango	Promedio	Desviación estándar
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,95	0,16	0,16	0,64	1,26	0,9	(0,74-1,45)	0,88	0,12
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,93	0,1	0,11	0,72	1,13	0,91	(0,74-1,15)	0,93	0,19
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,86	0,13	0,15	0,61	1,11	0,83	(0,7-1,27)	0,85	0,13
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,93	0,23	0,25	0,46	1,39	0,87	(0,72-1,69)	0,9	0,23
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,9	0,15	0,17	0,6	1,2	0,85	(0,72-1,36)	0,87	0,1
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0,91	0,14	0,15	0,63	1,19	0,89	(0,71-1,28)	0,86	0,12
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,8	0,08	0,09	0,65	0,96	0,8	(0,65-1,02)	0,82	0,08

Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,79	0,07	0,09	0,64	0,94	0,78	(0,61-0,97)	0,83	0,12
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,78	0,05	0,07	0,67	0,88	0,77	(0,66-0,91)	0,78	0,06
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,8	0,09	0,12	0,61	0,99	0,77	(0,62-1,16)	0,8	0,06
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,08	0,11	0,62	0,96	0,77	(0,71-1,16)	0,79	0,06
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,78	0,09	0,12	0,6	0,96	0,76	(0,67-1,23)	0,78	0,08
Putamen derecho (N=90)	0,74	0,04	0,06	0,65	0,83	0,74	(0,66-0,92)	0,74	0,05
Putamen izquierdo (N=90)	0,71	0,04	0,06	0,63	0,79	0,72	(0,62-0,79)	0,72	0,05
Tálamo derecho (N=90)	0,77	0,04	0,05	0,7	0,85	0,78	(0,7-0,86)	0,76	0,04
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,06	0,08	0,65	0,89	0,77	(0,65-0,93)	0,77	0,06
Cápsula interna derecha (N=90)	0,77	0,08	0,11	0,61	0,93	0,76	(0,63,0,99)	0,77	0,08
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,73	0,08	0,11	0,56	0,89	0,73	(0,56-0,91)	0,75	0,06
Puente (N=90)	0,67	0,08	0,11	0,52	0,82	0,66	(0,42-0,94)	0,66	0,07
Cerebelo derecho (N=90)	0,69	0,05	0,07	0,59	0,78	0,68	(0,6-0,82)	0,68	0,04
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,7	0,06	0,08	0,59	0,81	0,69	(0,6-0,86)	0,69	0,06

Tabla comparativa de los valores de ADC en cada sexo, para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango.

La tabla 3 presenta de forma comparativa los resultados de las mediciones según el sexo de los pacientes. No se observaron diferencias en los promedios ni en los intervalos de confianza en la comparación por sexo.

Tabla 4. Valores de ADC organizados por edad, para cada territorio encefálico.

Territorio	Valores ADC mm ² /s 10-3 Grupo 1						Valores ADC			
	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,9	0,14	0,15	0,62	1,17	0,86	(0,71-1,37)	0,96	0,14	0,15
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,91	0,15	0,17	0,6	1,22	0,89	(0,73-1,58)	0,96	0,14	0,14
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,85	0,13	0,15	0,59	1,12	0,82	(0,72-1,27)	0,85	0,12	0,14
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,9	0,23	0,26	0,44	1,37	0,86	(0,68-2,03)	0,94	0,23	0,24
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,88	0,13	0,14	0,63	1,13	0,85	(0,71-1,36)	0,89	0,13	0,15
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0,87	0,1	0,12	0,66	1,08	0,84	(0,72-1,14)	0,93	0,18	0,19
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,81	0,08	0,1	0,64	0,97	0,79	(0,65-1,06)	0,83	0,07	0,08
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,82	0,11	0,14	0,59	1,04	0,79	(0,61-1,20)	0,8	0,06	0,08
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,78	0,06	0,07	0,66	0,9	0,78	(0,66-0,99)	0,6	0,05	0,06
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,79	0,07	0,09	0,65	0,93	0,77	(0,62-1,00)	0,83	0,1	0,12
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,06	0,08	0,67	0,91	0,77	(0,70-1,03)	0,8	0,1	0,12
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,79	0,09	0,11	0,61	0,96	0,78	(0,67-1,23)	0,78	0,08	0,1

Putamen derecho (N=90)	0,74	0,05	0,06	0,65	0,83	0,73	(0,66-0,92)	0,73	0,04	0,06
Putamen izquierdo (N=90)	0,72	0,05	0,06	0,63	0,81	0,72	(0,62-0,89)	0,71	0,04	0,06
Tálamo derecho (N=90)	0,77	0,04	0,05	0,7	0,84	0,77	(0,69-0,86)	0,77	0,04	0,05
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,05	0,07	0,67	0,87	0,76	(0,65-0,92)	0,78	0,07	0,09
Cápsula interna derecha (N=90)	0,76	0,07	0,09	0,62	0,91	0,77	(0,62-0,88)	0,78	0,1	0,12
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,74	0,08	0,1	0,59	0,89	0,75	(0,56-0,91)	0,74	0,07	0,1
Puente (N=90)	0,67	0,08	0,11	0,52	0,82	0,66	(0,42-0,94)	0,66	0,07	0,11
Cerebelo derecho (N=90)	0,68	0,03	0,05	0,61	0,75	0,67	(0,60-0,77)	0,7	0,06	0,09
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,69	0,05	0,08	0,58	0,8	0,68	(0,60-0,87)	0,71	0,07	0,1

Tabla comparativa de los valores de ADC en dos grupos etarios, para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango. El grupo 1 corresponde a pacientes con edad entre 18 y 49 años, El grupo 2 incluye a pacientes con edad entre 50 y 80 años.

La tabla 4 presenta de forma comparativa los resultados de las mediciones según los grupos de edad, donde el grupo 1 corresponde a pacientes de 18 a 49 años, y el grupo 2 a pacientes con edad entre 50 y 80 años. Se encontró que los valores promedio son similares en ambos grupos y que la diferencia matemática es inferior a 0,1, con superposición de los intervalos de confianza, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. Correlación interobservador.

Territorio	Índice de correlación intraclase	Intervalo de Confianza 95%
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,32	0,12- 0,49
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,2	0-0,39
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,15	0- 0,34
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,22	0,01- 0,41
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,02	0- 0,22
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0	0- 0,07
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,23	0,03- 0,41
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,09	0- 0,28
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,14	0- 0,33
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0	0- 0,20
Núcleo caudado derecho (N=90)	0	0- 0,20
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,13	0- 0,33
Putamen derecho (N=90)	0,05	0- 0,24
Putamen izquierdo (N=90)	0,13	0- 0,32
Tálamo derecho (N=90)	0,08	0- 0,27
Tálamo izquierdo (N=90)	0,05	0- 0,25
Cápsula interna derecha (N=90)	0,63	0,49- 0,74
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,61	0,46- 0,72
Puente (N=90)	0,28	0,08- 0,46
Cerebelo derecho (N=90)	0,08	0- 0,28
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,16	0- 0,35

Valores del índice de correlación intraclase con su respectivo intervalo de confianza del 95, para cada territorio encefálico

La tabla 5 representa el índice de correlación intraclase (ICC por sus siglas en inglés) con su respectivo intervalo de confianza del 95%, para la correlación entre la medición de los dos investigadores para cada una de las regiones encefálicas medidas. De las 21 regiones evaluadas, en 19 se encontraron valores de coeficiente iguales o menores a 0.40 (sustancia blanca frontal bilateral, sustancia blanca parietal bilateral, sustancia gris frontal bilateralmente, sustancia gris parietal bilateralmente, sustancia gris occipital bilateralmente, núcleo caudado bilateralmente, putamen bilateralmente, tálamos bilateralmente, puente y ambos hemisferios cerebelosos). En 2 regiones (cápsulas internas derecha e izquierda) se obtuvo un CCI igual o mayor a 0.61. En ningún caso se obtuvo un índice mayor a 0.8.

11.1 Discusión

Se obtuvieron los valores del ADC promedio, mediana, así como coeficientes de variación, desviación estándar e intervalos de confianza para 21 regiones encefálicas en población adulta clínica y radiológicamente sana, entre 18 y 80 años, incluyendo pacientes de ambos sexos. Se encontraron los valores más altos de ADC en la sustancia blanca parietal izquierda (0,67-2,03), y los valores más bajos en el puente del tallo cerebral (0,41-0,90). Hay que considerar, particularmente para los valores encontrados en sustancia gris y sustancia blanca, el volumen parcial que se puede registrar en las mediciones, debido a su cercanía con el líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo y los ventrículos laterales. En el análisis comparativo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

entre los diferentes territorios analizados. Esto puede reflejar la semejanza en las características y propiedades del tejido encefálico en condiciones normales.

En la comparación de valores según el sexo y grupo etario de los pacientes, se encontró que los territorios analizados no presentan diferencias en cuanto a valores de ADC, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura(18). Esto podría representar la similitud que existe entre la microestructura del tejido encefálico entre hombres y mujeres al igual que resulta compatible con los hallazgos descritos por Helenius y colaboradores, al sugerir que los valores de ADC no cambian con la edad(3). Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de un poder estadístico insuficiente, particularmente en los grupos etarios, el cual no permite descartar los resultados de Chun y Watanabe, quienes encontraron que los valores de ADC se mantienen constantes durante la mayoría de la edad adulta, con incremento lineal en los valores de ADC, reflejo de los cambios normales del envejecimiento, después de la edad de 60 años(19,20).

El ICC se usó para determinar la correlación entre la medición de los dos investigadores para cada una de las regiones encefálicas medidas. En 19 territorios se encontraron valores de coeficiente iguales o menores a 0.40 demostrando un grado de correlación ligero y casi insignificante en algunos casos. Solamente en las cápsulas internas se obtuvo un CCI de 0,63 y 0,61 derecha e izquierda, respectivamente, que representa una correlación sustancial, contrario a los resultados de Brander y colaboradores, pero tampoco se demostró ningún territorio un índice mayor a 0.8 que represente una correlación casi perfecta.(18) A pesar de

que los valores de ADC son más constantes en la población adulta sana, se ha descrito una variabilidad considerable en los valores de ADC y la reproducibilidad de las mediciones regionales, aún cuando las mediciones se realizan de una forma altamente estandarizada.(18) Los resultados se correlacionan con dificultades descritas en la literatura para la reproducibilidad en la medición de territorios determinados, por la variabilidad en los valores de ADC, específicamente para centros semiovais, sustancia blanca frontal y puente.(3,5)

La variabilidad en los diferentes territorios podría estar relacionada principalmente con el tamaño y la localización de los ROIs, modificados y ubicados independientemente en los territorios por cada investigador según su criterio, y representa un problema importante en la interpretación y reproducibilidad de las mediciones del ADC. Se sugiere estandarizar al máximo el uso de los ROIs, con tamaños representativos, no muy pequeños que hagan la medición susceptible de alteraciones por microestructuras imperceptibles, como espacios perivasculares, pero cuidando una medición alterada por incluir volumen parcial de tejidos contiguos.

Entre las limitaciones del estudio se declara el riesgo de sesgo de selección, al incluir pacientes posiblemente sintomáticos leves con cefalea o trastornos de somatización, pero clínica y radiológicamente sanos. Cabe la posibilidad de haber incluido pacientes con patologías en curso aún sin diagnosticar, a pesar de tomar todas las medidas estrictas para su prevención, especialmente al revisar

exhaustivamente los antecedentes patológicos y la búsqueda de hallazgos anormales en la resonancia magnética.

Este es el primer estudio que reporta los valores de normalidad del ADC, para tejido encefálico en la población colombiana, además cuenta con una muestra representativa por sexo, que permite extrapolar los resultados al resto de la población. Teniendo en cuenta que las propiedades estructurales del tejido encefálico no cambian significativamente según la raza, estos hallazgos también pueden ser extrapolables a la población latina.

Estos valores del coeficiente de difusión aparente pueden servir como punto de referencia para futuras investigaciones que busquen evaluar los valores de ADC en patologías neurológicas como isquemia, enfermedades desmielinizantes o patología tumoral.

11.2 Conclusiones

Con este estudio mostramos los valores normales del ADC, en población clínica y radiológicamente sana, en 21 territorios encefálicos. Realizando un análisis comparativo de los resultados según el sexo y la edad de los pacientes, así como la correlación entre las mediciones realizadas por dos investigadores, para cada territorio. Se concluyó que no existen diferencias significativas entre los valores de ADC entre los diferentes territorios analizados, ni en los valores obtenidos entre hombres y mujeres. Tampoco se demostraron diferencias significativas entre los grupos etarios analizados, sin embargo, considerando una limitación en el poder

estadístico del estudio se sugieren estudios adicionales con estandarización de las medidas por grupos etarios menos amplios.

También se demostró una correlación interobservador leve en la mayoría de los territorios analizados, reflejando una limitación importante en la reproducibilidad de las mediciones realizadas mediante esta modalidad. Aspecto que debe ser considerado en la practica radiológica habitual, para considerar protocolos estrictos de medición, que consideren puntos de reparos precisos.

Estos hallazgos sirven como referencia para la población colombiana normal, y en particular, establecen un punto de comparación al momento de evaluar patologías intracraneanas que tengan valores ADC que se encuentren por fuera de los intervalos de confianza, es decir que ayudan a realizar una mejor práctica radiológica al detectar alteraciones difíciles de percibir con la inspección visual.

Por otro lado, se abre la posibilidad a desarrollar nuevos proyectos de investigación que busquen determinar los valores de ADC en población enferma y comparar los datos presentados, y así establecer límites con los que se pueda asegurar que existe una enfermedad en el sistema nervioso central e incluso un proceso de envejecimiento acelerado.

12. REFERENCIAS

1. Celda B, Fernandez G, García J, Gili J, Lafuente J, Martí-Bonmatí L.
Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. Panamericana;
2006.
2. Luna A, Vilanova JC, Acevedo A, Alcalá L, Baleato S, Barceló J, et al.
Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión.
Primera ed. España; 2012.
3. Helenius J, Soinne L, Perkio J, Salonen O, Kangasma A, Kaste M, et al.
Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age
Groups. 2002;(February):194–9.
4. de Figueiredo E, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic concepts of MR
imaging, diffusion MR imaging and diffusion tensor imaging. Magn Reson

- Imaging Clin NA [Internet]. 2011;19(1):1–22. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2010.10.005>
5. Bilgili Y, Unal B. Effect of Region of Interest on Interobserver Variance in Apparent Diffusion Coefficient Measures. *Am Soc Neuroradiol.* 2004;(January):108–11.
 6. Sener RN. Diffusion MRI : apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med imaging Graph.* 2001;25:299–326.
 7. Haaga JR, Dogra VS, Gilkeson RC, Ha HK, Sundaram M. TC y RM Diagnóstico por imagen del cuerpo humano. Quinta edi. Barcelona, España: Elsevier; 2011.
 8. Schmidt H, Gatidis S, Schwenzer N, Martirosian P. Impact of Measurement Parameters on Apparent Diffusion Coefficient Quantification in Diffusion-Weighted-Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol.* 2015;50(January).
 9. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium. 2008;113:1953–68.
 10. Alvis Miranda H, Castellar-Leones SM, Elzain M, Moscote-Salazar LR. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4.
 11. El Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of Apparent Diffusion

- Coefficient Value Measurement on PACS Workstation: A Comparative Analysis. *Am J Roentgenol.* 2011;(March):280–4.
12. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Lagares A, et al. The Added Value of Apparent Diffusion Coefficient to Cerebral Blood Volume in the Preoperative Grading of Diffuse Gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2012;33:701–7.
 13. Bihan D Le. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev.* 2003;4(June).
 14. Jakubovic R, Zhou S, Heyn C, Soliman H, Zhang L, Aviv R, et al. The predictive capacity of apparent diffusion coefficient (ADC) in response assessment of brain metastases following radiation. *Clin Exp Metastasis.* 2016;(July):277–84.
 15. Zhang Y, Zhang Q, Wang X, Deng X, Zhu Y. Value of pretherapeutic DWI in evaluating prognosis and therapeutic effect in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma given high-dose methotrexate-based chemotherapy : ADC-based assessment. *Clin Radiol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.017>
 16. Schneider XJ, Kober T, Graz MB, Meuli XR, Hu PS, Hagmann P, et al. Evolution of T1 Relaxation , ADC , and Fractional Anisotropy during Early Brain Maturation : A Serial Imaging Study on Preterm Infants. *Am Soc Neuroradiol.* 2016;(January).

17. Lopez-Mejia M, Roldan-Valadez E. Comparisons of Apparent Diffusion Coefficient Values in Penumbra , Infarct , and Normal Brain Regions in Acute Ischemic Stroke : Confirmatory Data Using Bootstrap Confidence Intervals , Analysis of Variance , and Analysis of Means. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016;25(3):515–22. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.033>
18. Brander A, Kataja A, Saastamoinen A, Ryymin P, Huhtala H, Ohman J, et al. Diffusion tensor imaging of the brain in a healthy adult population : Normative values and measurement reproducibility at 3 T and 1 . 5 T. *Acta radiol.* 2010;
19. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Ulug AM. Diffusion Changes in the Aging Human Brain. *Am J Neuroradiol.* 2000;(July):1078–83.
20. Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A, Kussman S, Jara H. Age-related Apparent Diffusion Coefficient Changes in the Normal Brain. *Radiology.* 2013;266(2):575–82.

13. ANEXOS

ANEXO 1. Matriz de Variables

Nombre	Definición operativa	Nivel y escala de medición	Unidad de medición
Valor de ADC por territorio evaluado	Valor del ADC	Cuantitativa, discreta	mm ² /s
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa, discreta	años
Sexo	Sexo	Cualitativa, nominal	Masculino, femenino
Región anatómica	Sitio anatómico evaluado del tejido cerebral	Cualitativa, nominal	Los territorios evaluados son: Sustancia blanca frontal, parietal, temporal y occipital, sustancia gris frontal, temporal, parietal y occipital, cuerno frontal y occipital de los ventrículos laterales, núcleo caudado, putámen, tálamo,

			cápsula interna y puente, cada una de forma bilateral
Resonador	Marca del resonador usado para la medición del valor de ADC	Cualitativa, nominal	Resonadores General Electric de 1.5T "Signa" de Clínica Colombia y "HDXT" de la Clínica Reina Sofía

ANEXO 2: Formato de recolección de datos investigador 1.

Anexo 2 Base de datos		1		10		2		11		3		12		4		13		5		14		6		15		7		8		9		16		17		18		19		20		21	
Código	Paciente	Educat	Sexo	Etnia	Sustancia Fibrosa				Sustancia Grca				Glucosa				Lipidos				Fibrona				Sustancia Proteica				Puntos														
					Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental	Intz	Foral	Intz	Parental
1	MA354	42	F	1	0.824	0.755	0.746	0.751	0.897	0.889	0.888	0.735	0.713	0.752	0.786	0.763	0.701	0.745	0.807	0.753	0.81	0.8	0.623	0.659	0.671																		
2	NRS17	53	F	1	0.775	0.766	0.713	0.795	1	0.871	0.921	0.834	0.727	0.745	0.726	0.715	0.787	0.7	0.761	0.752	0.825	0.75	0.661	0.682	0.693																		
3	LG5238	41	F	1	0.736	0.778	0.762	0.743	0.993	1.05	0.883	0.782	0.787	0.8	0.731	0.729	0.719	0.742	0.769	0.783	0.773	0.793	0.624	0.642	0.675																		
4	MB256	47	F	1	0.713	0.737	0.75	0.738	0.892	0.817	0.809	1.2	0.922	0.836	0.752	0.686	0.691	0.701	0.743	0.714	0.753	0.712	0.693	0.632	0.631																		
5	GF101	25	F	1	0.775	0.744	0.809	0.78	0.922	0.827	0.989	0.771	0.805	0.901	0.785	0.789	0.718	0.729	0.771	0.741	0.808	0.813	0.642	0.662	0.664																		
6	DN474	41	F	1	0.775	0.725	0.733	0.761	0.853	1.01	0.825	0.97	0.858	0.765	0.749	0.785	0.798	0.694	0.751	0.724	0.842	0.811	0.648	0.767	0.735																		
7	DG503	32	F	1	0.818	0.81	0.732	0.681	0.859	0.875	0.858	0.788	0.82	0.756	0.786	0.777	0.697	0.758	0.736	0.748	0.867	0.719	0.627	0.67	0.71																		
8	AP190	38	M	1	0.875	0.869	0.833	0.821	0.87	0.981	0.759	0.966	0.857	0.778	0.724	0.724	0.786	0.721	0.771	0.771	0.778	0.789	0.703	0.76	0.75																		
9	SH417	62	F	1	1.15	1.04	0.83	0.801	0.804	0.745	0.806	0.794	0.774	0.83	0.709	0.709	0.746	0.675	0.736	0.74	0.802	0.771	0.641	0.845	0.836																		
10	PG539	33	F	1	0.762	0.731	0.721	0.726	0.95	0.845	0.777	0.79	0.706	0.731	0.763	0.727	0.699	0.712	0.778	0.807	0.781	0.752	0.667	0.666	0.673																		
11	CD190	70	M	1	0.895	0.876	0.86	0.878	0.992	0.946	0.899	0.744	0.864	0.919	0.765	0.755	0.749	0.699	0.78	0.745	0.982	0.888	0.75	0.65	0.653																		
12	LD4038	48	F	1	0.819	0.916	0.961	0.7	0.885	0.811	0.839	1.08	0.893	0.866	1.03	1.06	0.74	0.777	0.806	0.798	0.678	0.715	0.739	0.684	0.716																		
13	NG565	33	F	1	0.86	0.891	0.817	0.867	0.708	0.749	0.798	0.809	0.776	0.79	0.818	0.741	0.775	0.741	0.773	0.796	0.795	0.758	0.655	0.667	0.666																		
14	BP103	28	F	1	0.822	0.818	0.768	0.729	0.978	0.864	0.838	0.924	0.818	0.935	0.768	0.689	0.747	0.688	0.756	0.719	0.721	0.729	0.647	0.64	0.625																		
15	DM303	49	F	1	0.88	0.89	0.759	0.793	0.823	0.923	0.737	0.836	0.835	0.788	0.883	0.721	0.76	0.708	0.839	0.784	0.859	0.759	0.696	0.66	0.678																		
16	HL940	51	M	1	0.88	0.897	0.869	0.784	0.838	1.28	0.808	0.773	0.764	0.764	0.773	0.724	0.775	0.745	0.817	0.776	0.793	0.759	0.636	0.73	0.778																		
17	CR7921	41	M	1	0.928	0.908	0.738	0.749	0.745	0.807	0.749	0.755	0.754	0.771	0.833	0.74	0.733	0.767	0.768	0.722	0.761	0.764	0.63	0.62	0.711																		
18	ES1034	27	F	1	0.919	0.975	0.854	0.803	0.845	0.849	0.969	1.01	0.853	0.819	0.807	0.8	0.813	0.772	0.844	0.823	0.884	0.849	0.823	0.688	0.741																		
19	RG529	33	F	1	0.988	0.966	0.725	0.93	0.808	0.771	0.795	0.788	0.775	0.705	0.838	0.839	0.747	0.735	0.725	0.742	0.78	0.853	0.777	0.674	0.655																		
20	OL1032	23	M	1	0.833	0.787	0.756	1.01	0.775	0.843	0.817	0.864	0.819	0.794	0.861	0.713	0.747	0.72	0.709	0.751	0.821	0.783	0.676	0.703	0.768																		
21	AG791	57	M	1	0.827	0.963	0.703	0.717	0.572	0.705	0.761	0.809	0.773	0.713	0.778	0.742	0.691	0.657	0.723	0.655	0.791	0.716	0.658	0.669	0.672																		
22	FM524	47	F	1	0.884	0.889	0.804	0.803	0.777	0.748	1.06	0.974	0.807	0.784	0.806	0.778	0.74	0.703	0.81	0.745	0.848	0.83	0.629	0.653	0.654																		
23	SL4557	47	F	1	0.86	0.808	0.777	1.06	0.849	0.753	0.801	0.882	0.821	0.762	0.813	0.729	0.801	0.737	0.77	0.707	0.879	0.855	0.653	0.695	0.661																		
24	DG524	34	F	1	0.892	0.799	1.07	0.82	0.777	0.804	0.872	0.879	0.834	0.774	0.767	0.784	0.767	0.732	0.762	0.742	0.836	0.76	0.686	0.736	0.695																		
25	OM28	64	F	1	0.853	0.985	0.87	0.86	0.758	0.709	0.769	0.833	0.774	0.769	0.755	0.74	0.747	0.681	0.739	0.814	0.656	0.678	0.681	0.691																			
26	CB102	19	M	1	0.947	0.988	0.887	0.856	0.812	0.805	0.877	0.833	0.802	0.857	0.786	0.813	0.806	0.753	0.769	0.77	0.845	0.849	0.685	0.677	0.69																		
27	CT647	37	F	1	0.859	1	0.914	0.888	0.762	0.722	1.02	0.792	0.812	0.766	0.742	0.821	0.711	0.716	0.731	0.75	0.793	0.748	0.675	0.659	0.656																		
28	WP792	53	M	1	0.884	0.859	0.822	0.72	0.737	0.764	0.829	0.84	0.845	0.788	0.734	0.734	0.709	0.749	0.776	0.771	0.816	0.652	0.669	0.642	0.681																		
29	ER1073	31	M	1	0.858	0.839	0.867	0.974	0.871	0.717	0.86	0.799	0.847	0.819	0.965	0.882	0.918	0.787	0.85	0.808	0.848	0.91	0.669	0.681	0.683																		
30	NF1012	20	F	1	0.829	0.813	0.775	0.959	0.736	0.79	0.746	0.756	0.811	0.726	0.8	0.791	0.808	0.74	0.753	0.759	0.83	0.83	0.673	0.648	0.678																		
31	MG52	47	F	1	0.855	1	1.13	0.904	0.711	0.762	0.777	0.788	0.756	0.77	0.818	0.785	0.737	0.716	0.637	0.747	0.782	0.743	0.655	0.671	0.653																		
32	MD414	76	F	1	1.04	1.42	0.954	0.753	0.877	0.804	0.895	0.844	0.783	0.762	0.864	0.721	0.726	0.694	0.783	0.746	0.792	0.753	0.66	0.634	0.644																		
33	DM102	23	F	1	0.867	0.952	0.855	0.955	0.976	0.869	0.878	0.873	0.777	0.84	0.758	0.754	0.877	0.812	0.789	0.81	0.877	0.823	0.714	0.689	0.696																		
34	LB1014	24	F	1	0.85	0.88	0.832	0.834	1.02	0.884	0.817	0.816	0.76	0.77	0.74	0.776	0.782	0.793	0.748	0.79	0.794	0.839	0.867	0.735	0.72																		
35	PB7924	55	M	1	0.822	0.82	0.792	0.836	1	1.22	0.995	0.79	0.75	1.16	0.748	0.733	0.819	0.751	0.787	0.781	0.79	0.818	0.712	0.748	0.727																		
36	KE5304	34	M	1	0.759	0.809	0.773	0.76	1.1	0.886	1.02	0.894	0.913	0.801	0.812	0.854	0.75	0.706	0.718	0.762	0.753	0.683	0.612	0.724	0.725																		
37	MD1011	25	F	1	0.794	0.779	0.756	0.771	1.11	1.14	0.774	0.807	0.736	0.797	0.798	0.777	0.774	0.716	0.742	0.734	0.876	0.792	0.68	0.75	0.84																		
38	GC525	38	F	1	0.783	0.771	0.789	0.713	0.941	0.933	0.749	1.02	0.772	0.957	0.783	0.775	0.739	0.762	0.801	0.769	0.642	0.74	0.867	0.67	0.867																		
39	JF7943	50	M	1	0.851	0.811	0.708	0.958	1.09	0.957	0.883	0.778	0.73	0.737	0.883	0.721	0.749	0.678	0.745	0.812	0.744	0.77	0.704	0.795	0.861																		
40	LO103	31	F	1	0.761	0.777	0.781	0.718	0.987	0.868	0.821	0.86	0.795	0.845	0.765	0.787	0.729	0.732	0.683	0.756	0.795	0.638	0.694	0.635																			
41	FG414	70	F	1	0.843	0.832	0.86	0.725	1.02	1.01	0.863	0.886	0.752	0.788	0.901	0.855	0.778	0.715	0.802	1.01	0.946	0.693	0.669	0.731	0.656																		
42	AM519	50	F	2	1.07	1.07	0.775	0.849	0.787	0.836	0.806	0.795	0.708	0.822	0.804	0.778	0.719	0.688	0.751	0.709	0.607	0.649	0.662	0.731	0.676																		
43	JR807	33	M	2	0.906	1.03	0.999	0.886	0.806	0.887	0.793	0.609	0.77	0.782	0.806	0.791	0.696	0.686	0.796	0.7	0.854	0.621	0.636	0.748	0.687																		
44	LG102	24	F	2	0.998	0.952	1.14	0.908	0.72	0.795	0.734	0.743	0.769	0.772	0.751	0.717	0.689	0.662	0.766	0.833	0.656	0.624	0.715	0.651	0.655																		
45	EM105	30	F	2	1.08	1.58	0.873	1.13	0.823	0.83	0.742	0.721	0.734	0.774	0.7	0.896	0.688	0.887	0.708	0.722	0.695	0.672	0.56	0.678	0.647																		
46	JB730	61	M	2	1.03	0.911	0.852	0.737	0.896	0.826	0.786	0.859	0.739	0.844	0.769	0.793	0.72	0.742	0.794	0.772	0.718	0.605	0.503	0.638	0.661																		
47	AA101	32	F	2	0.794	0.846	0.916	1.03	0.782	0.782	0.77	0.729	0.731	0.924	0.811	0.857	0.714																										

ANEXO 4: Cronograma de actividades.

MESES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ACTIVIDADES														
FASE 1														
Revisión bibliográfica	X	X	X											
Elaboración del protocolo		X	X	X										
Presentación al comité de ética					X									
FASE 2														
Recolección de información							X	X	X					
Análisis de los datos										X	X	X		
Elaboración del artículo													X	X
Elaboración de documento del trabajo de grado														X

ANEXO 5. Presupuesto

Ítem o Rubro	Descripción	Valor unidad	Valor total
Personal	1. Médico especialista	80.000/hora	680.000 /mes
	2. Médico residente	30.000 /hora	600.000/mes
	3. Asesor metodológico o estadístico	80.000 /hora	680.000/mes
Transporte	Transporte para recolección de información	20.000 /semana	80.000 /mes
Material bibliográfico	Compra Artículos Publicación	500.000 1.000.000	1.500.000
Total			3.540.000