



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
B A J Í O

Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

“Determinación de la dominancia del lenguaje con IRM (tensor de difusión),
mediante las diferencias de coeficiente de anisotropía del fascículo arcuato
bilateral en pacientes con epilepsia refractaria”

TESIS DE POSGRADO

Presenta

Dr. Juan Luis Bautista Guaso

Para obtener el título de

Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Director de Tesis:

Dr. Jaime Iván Castro Macias

Neurofisiólogo Clínico

Dr. Omar Sánchez Figueroa

Neurorradiólogo

León, Guanajuato a 09 de Octubre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Agradezco a Dios y a la vida por permitirme vivir este momento.

A mi madre, Dalila Guaso por darme ánimos en los momentos cuando quise abandonar medicina, que a pesar de lo difícil que estuvo la economía siempre hiciste lo posible para que no me faltase nada, quien hasta el día de hoy me sigues alentando a ser un mejor profesionalista. Te amo mamá.

A mi padre, a pesar de lo anfractuoso que fue nuestra relación me enseñaste la persistencia y la templanza.

A mis hermanos y mis sobrinas, que a la distancia han seguido mi trayectoria.

A mi prometido, Jorge. Gracias por tu paciencia, apoyo y serenidad, por amarme y entenderme cuando ni siquiera yo lo hago. Te amo chato.

A todos mis profesores a lo largo de mi vida, sin ellos no lo hubiese logrado. En especial a quien me dio las herramientas necesarias y me enseñó a amar la imagenología, poniendo su ejemplo día a día; porque entre negros y grises me enseñaron a ver la luz.

*¿Dónde estoy? Aquí
¿Qué hora es? Ahora
¿Qué soy yo? Este momento*

Peaceful Warrior

ÍNDICE

Antecedentes.....	4
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivo General.....	9
Objetivos Particulares.....	9
Hipótesis.....	9
Material y Métodos	10
Diseño del estudio	10
Población	10
Criterios de Inclusión	10
Criterios de Exclusión	10
Operacionalización de variables	11
Protocolo IRM Tensor de difusión (adquisición imágenes)	12
Análisis Estadístico	14
Resultados	15
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	
Aprobación comité Investigación.....	24
Aprobación comité de Ética.....	25
Carta información al paciente y consentimiento informado.....	26
Mapa Parametrico de Color y ubicación ROI.....	28
Tabla de Coeficientes de anisotropía	29
Proceso obtención del Coeficiente de Anisotropía y Tractografía	30

ANTECEDENTES

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias: Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación o una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas así como por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que provocan esta enfermedad. ¹

Aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia en general presentan farmacorresistencia o refractariedad, que se define como la falla en el tratamiento con el uso de fármacos antiepilépticos indicados apropiadamente, en monoterapia o en combinación para alcanzar la libertad de crisis sostenidas en dos ensayos terapéuticos, incrementando el riesgo de muertes prematuras, lesiones y problemas psicosociales.² El 30 % de los pacientes con epilepsia suele ser refractaria al tratamiento así mismo con efectos adversos después de la administración de múltiples fármacos antiepilépticos, lo que lleva a una frecuencia alta de comorbilidades y reducción en la calidad de vida. ³

La cirugía resectiva puede llevar a un control de las crisis epilépticas a largo plazo en algunos pacientes, y otros finalmente dejan de recibir la terapia farmacológica. La cirugía de epilepsia realizada con más frecuencia es una lobectomía temporal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con y sin esclerosis mesial la cual muestra farmacorresistencia. Se ha demostrado en ensayos clínicos que la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal es superior en relación con la libertad de crisis en comparación a la terapia farmacológica a largo plazo. ⁴

La neuroimagen debe ser obtenida en todos los pacientes con crisis epilépticas de reciente inicio excepto en individuos con epilepsias genéticas generalizadas tales como epilepsia de ausencias juveniles, mioclónica juvenil, etcétera.⁵ Esta puede apoyar a diagnóstico, así como para definir estrategias terapéuticas, identificar

regiones asociadas a epilepsia, las cuales incluyen trastornos cerebrales prenatales o perinatales, malformaciones del desarrollo cortical (áreas de displasia cortical focal), tumores, asociadas a enfermedad vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico, anomalías vasculares, esclerosis hipocampal, etc.⁶ Por lo cual la resonancia magnética (IRM) es la principal modalidad de neuroimagen para detectar lesiones epileptogénicas del 14 al 35% de pacientes con crisis no provocadas de reciente inicio.⁷

Imágenes las cuales se demuestran por IRM, por ejemplo, esclerosis temporal mesial, displasia cortical focal o una tumoración, que puede resecarse completamente es el factor pronóstico más importante para lograr la libertad de crisis postoperatorias a largo plazo en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Aproximadamente $\geq 80\%$ de los pacientes con estas lesiones permanecen libres de crisis al menos por ≥ 12 meses después de la cirugía.⁸

Se pueden utilizar otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada por emisión de fotones (ictal-interictal), magnetoencefalografía, para identificar la zona epileptogénica en algunos pacientes con epilepsia farmacorresistente no lesional.⁹ Sin embargo, la mayoría de los pacientes con epilepsia no lesional que tienen una zona epileptogénica fuera del lóbulo temporal requieren implantación de electrodos profundos intracraneal para localizar la zona epileptogénica, a través de diferentes estrategias una de ellas el registro con estereoencefalografía para la planeación de la cirugía de epilepsia resectiva, pero estos estudios pueden incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad.¹⁰

Las imágenes funcionales, como la resonancia magnética funcional (IRMf), pueden identificar regiones corticales relacionadas con funciones cognitivas y sensitivo-motoras específicas. Estos estudios guían la resección segura identificando áreas elocuentes para evitar la pérdida de funciones críticas durante la cirugía de epilepsia.¹⁰

La prueba de Wada ha sido la técnica más ampliamente utilizada en la evaluación prequirúrgica de la lateralización de los dominios lenguaje y memoria en los candidatos a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal cuyo objetivo es identificar áreas elocuentes para dichos dominios, la cual consiste en la administración selectiva intracarotídea de un barbitúrico de acción rápida (amobarbital), así como otros anestésicos incluidos el propofol el cual inhibe la función del hemisferio cerebral ipsilateral, y evaluar su actividad en relación a la lateralidad de los dominios evaluados. Los hemisferios deben evaluarse por separado además de tener un monitoreo electroencefalográfico continuo durante el procedimiento, así como las implicaciones en relación al riesgo del procedimiento invasivo.¹¹ Por lo cual se ha sugerido que la lateralización del lenguaje por imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) es un reemplazo potencial para la misma; debido a que de la IRMf tiene un menor costo y el ser no invasiva.¹²

La función del lenguaje está localizada en nodos funcionales asociados a tractos de sustancia blanca uno de ellos el que vincula la corteza temporal lateral con la corteza frontal a través de una proyección dorsal que se arquea alrededor de la cisura de Silvio, llamado fascículo arcuato.¹³ Este fascículo se encarga de enlazar el área de Wernicke y el área de Broca, corresponde a la parte medial del fascículo longitudinal superior que conecta las cortezas frontal lateral y parietotemporal lateral siguiendo las cápsulas externa y extrema, ascendiendo a la sustancia blanca profunda lateral por el asta posterior del ventrículo lateral superior, a través de la sustancia blanca profunda lateral al asta posterior del ventrículo lateral y a nivel del ventrículo lateral superior, el cual se curva en sentido anterior a la sustancia blanca profunda alrededor de la porción media del ventrículo lateral superior.¹⁴

Este fascículo está involucrado con la asociación de áreas funcionales elocuentes para el lenguaje por lo que el impacto de su lesión durante la cirugía resectiva deberá de evaluarse con un estudio de localización funcional de la matriz lenguaje previo al procedimiento con la prueba de Wada; no obstante, este estudio ha sido comparado con la IRMf al no ser invasivo y de bajo costo a través del efecto BOLD,

para definir la lateralidad los dominios lenguaje y memoria. Sin embargo, depende de la cooperación del paciente para el buen rendimiento de la prueba.¹⁵

La imagen de tensor de difusión (DTI), permite la visualización y localización de los tractos neurales en el nivel subcortical, para examinar la integridad o direccionalidad de los tractos de sustancia blanca.¹⁶ Cuando los tractos de fibra son densos, por ejemplo, la restricción impuesta por su densidad conduce a una dependencia direccional o difusión anisotrópica; por lo cual en los tractos de fibra de materia blanca bien organizados e intactos, la forma de difusión del agua se producirá a lo largo de dichos tractos, es decir de manera más anisotrópica. Por el contrario, cuando existe menos organización o falta de estructura de fibras alineadas y organizadas la forma de difusión del agua, será más isotrópica. Comúnmente, el grado de alineación y anisotropía se calcula como: fracción de anisotropía; donde los valores van desde 0 a 1, donde 0 representa la difusión isotrópica y 1 representa la difusión anisotrópica. Los valores de fracción de anisotropía más altos representan un grado de mielinización y densidad axonal con mejor estructura.¹⁷

JUSTIFICACION

La resonancia magnética en su técnica de imagen ponderada en difusión (DTI) y en su imagen tridimensional (TG por DTI) consiste en una técnica no invasiva, no ionizante y reproducible que permite la disección in vivo de las fibras de proyección, de asociación y comisurales, en este caso las fibras encargadas del lenguaje las cuales son valoradas por este método diagnóstico de imagen.

Se puede considerar a la IRM tensor de difusión como una opción para localizar la lateralidad del dominio lenguaje comparado con la prueba diagnóstica estándar (Test de Wada con propofol intracarotídeo) en pacientes con epilepsia focal refractaria del lóbulo temporal que serán sometidos a tratamiento quirúrgico resectivo, para predecir los déficits del lenguaje postquirúrgico de la resección del lóbulo temporal.

Debido a que la secuencia magnética funcional estándar, requiere de comandos que deben ser seguidos por el paciente y en algunos casos esto imposibilita la realización de dicho estudio, por lo que esta técnica TDI (Tensor de difusión), donde no se requiere de la cooperación para dichos comandos de evaluación del dominio lenguaje, podría establecerse como una herramienta en apoyo a la valoración prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria para establecer la lateralidad del dominio lenguaje a través de este método no invasivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia entre el coeficiente de anisotropía del fascículo arcuato derecho e izquierdo evaluado por resonancia magnética (tensor de difusión) en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía de epilepsia, para determinar la dominancia del lenguaje?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la dominancia del lenguaje mediante el coeficiente de anisotropía del fascículo arcuato bilateral por resonancia magnética por técnica tensor de difusión en pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal, candidatos a cirugía de epilepsia.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Evaluar la anatomía y describir por resonancia magnética en su técnica tensor de difusión las características del fascículo arcuato en ambos hemisferios cerebrales.
2. Comparar los coeficientes de anisotropía del fascículo arcuato en los pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía.

HIPOTESIS

Ho: No existen diferencias en los coeficientes de anisotropía entre los fascículos arcuatos de ambos hemisferios cerebrales por resonancia magnética por técnica tensor de difusión, en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia. Hi: Existen diferencias en los coeficientes de anisotropía entre los fascículos arcuatos de ambos hemisferios cerebrales por resonancia magnética por técnica tensor de difusión, en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Ambiespectivo, comparativo y transversal prospectivo.

Se realizó un estudio ambiespectivo evaluando una cohorte de pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal que serán sometidos a cirugía resectiva quienes cumplieron los criterios de inclusión de la clínica de epilepsia del HRAEB.

Se analizaron variables como la edad, sexo, factores de anisotropía del fascículo arcuato bilateral y se compararon estas mediciones con la lateralidad evaluada previamente con la prueba de Wada.

A) POBLACIÓN:

Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de epilepsia refractaria del lóbulo temporal en protocolo de estudio para cirugía resectiva.

B) CRITERIOS ELIMINACION:

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes que no cumplan con los criterios propuestos por la ILAE de epilepsia refractaria.

C) CRITERIOS INCLUSION:

Pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal mayores de 18 años quienes son candidatos a cirugía resectiva.

D) CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes que no cumplan con los criterios propuestos por la ILAE de epilepsia refractaria.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES			
VARIABLES	VALORES	CRITERIOS	TECNICAS DE MEDICION
Edad	Numérica	>18 años	Expediente clínico
Sexo	Dicotómica nominal	Masculino/ Femenino	Expediente clínico
Lateralidad epiléptica	Dicotómica nominal	Derecha/ Izquierda	Expediente clínico
Lateralidad manual	Dicotómica nominal	Derecha/ Izquierda	Expediente clínico
Lateralidad de Prueba de Wada	Dicotómica nominal	Derecha/ Izquierda	Expediente clínico
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Factor de anisotropía	Numérica continua	0: Isotropía 1: Anisotropía	Coeficiente de anisotropía por tensor de difusión

DEFINICIÓN OPERACIONAL

Epilepsia refractaria: La ILAE establece aquella epilepsia que falla a dos ensayos terapéuticos farmacológicos adecuados de dos o más fármacos bien tolerados, regímenes apropiados de fármacos antiepilépticos y utilizados adecuadamente (ya sea administrados como monoterapias o en combinación) para lograr una libertad sostenida de crisis.

Dominancia: se determinó por el resultado del factor de anisotropía de ambos fascículos arcuatos, obteniendo valores entre 0 y 1; donde 0 representa la difusión isotrópica y 1 la difusión anisotrópica; los fascículos con valores cercanos a 1 se comportan con mejor mielinización y densidad axonal; por lo cual se estableció la diferencia en relación con la lateralidad entre ambos fascículos cuyo valor de anisotropía se encontró lo más próximo a 1.

PROTOCOLO IRM TENSOR DE DIFUSION

- Las imágenes por TDI se obtuvieron utilizando un sistema Siemens 1.5T (Tesla) equipado con una bobina de cabezal, con una secuencia de imagen eco planar de un solo disparo con dos gradientes de difusión antes y después de una radio frecuencia de 180 °
- Se adquirieron cortes axiales (sin espacio ni solapamiento) paralelos a la comisura anterior hasta comisura posterior, un total de 40 cortes.
- Los parámetros de imagen: matriz 180 x 180, campo de visión: 230 x 230mm², TE: 94ms, TR: 6500ms, resolución en fase: 100, promedio: 4, Valor -b 1: 0, Valor -b 2: 1000, grosor de corte: 3.0mm, dirección de fase: AP, direcciones difusión: 12. Tiempo adquisición: 5:59min.

- Una vez realizada la adquisición, se envió a la estación de trabajo para el postprocesado que consiste en la obtención de Mapa Paramétrico Coloreado, el cual muestra la organización de las fibras en los tres planos del espacio; por convenio azul: superior-inferior, rojo: derecha-izquierda y verde: anterior-posterior.
- Y como paso final la adquisición de la imagen tridimensional y factor de anisotropía se logró, mediante un algoritmo matemático que integra las 12 direcciones de difusión del tensor para cada píxel, bajo la integración del método FACT (fiber assignment by continuous tracking), colocando dos regiones de interés (ROI), en la localización anatómica del fascículo arcuato establecido en diversos estudios de anatomía radiológica.

LOCALIZACION ANATOMICA DEL FASCICULO ARCUATO: Consiste en una parte horizontal (anterior-superior) y una vertical (posterior-inferior). La parte horizontal, se muestra en color verde y la parte vertical se muestra en azul en las imágenes del tensor de difusión en el mapa paramétrico coloreado. Se colocan las regiones de interés (ROI) en dos puntos anatómicos.

A: Punto más posterosuperior de la parte vertical del fascículo arcuato a nivel del ventrículo lateral, en imagen de IRM sagital.

B: Punto más posterior de la parte horizontal del fascículo arcuato en imagen de IRM axial en el nivel de la corona radiada.

ANALISIS ESTADISTICO

Tamaño muestra: El número fue determinado del 50% en la muestra establecida; así mismo, se consideró una confianza estadística del 0.95, una potencia estadística del 0.80 y un tamaño del efecto de 0.95 (sensibilidad) y una desviación estándar de 1.27. Se empleó la siguiente fórmula:

$$A = (1/q1 + 1/q0) = 4.00000$$

$$B = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 7.84887$$

$$\text{Total, group size} = N = AB/(E/S)^2 = 56.108$$

El análisis descriptivo de los datos colectados dependerá de la naturaleza de las variables. Para las variables cuantitativas se describirán mediante medias y su desviación estándar o medianas y su rango intercuartílico (Q1 a Q3) si la distribución de los datos no muestra normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para las variables cuantitativas los datos se describirán mediante proporciones y su tasa porcentual. Las comparaciones entre variables se realizarán mediante pruebas inferenciales que dependen de la naturaleza de las variables y su distribución.

Para la comparación entre variables numéricas se utilizará la prueba t de Student o su versión no paramétrica en caso de no mostrar distribución normal.

Para las variables cuantitativas se utilizará la prueba de chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según la distribución de los datos esperados. Se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$ así mismo se determinará la concordancia con la prueba estándar por el valor de Kappa.

RESULTADOS:

ANALISIS DESCRIPTIVO:

Se incluyeron 29 pacientes (15 mujeres), con una media de 32 años (desviación estándar +/-10.30) y una mediana 33 años quienes tuvieron el diagnóstico de epilepsia refractaria y en protocolo de cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, además de incluir los criterios de inclusión.

El 68.9% de los pacientes evaluados mostró una asociación entre la lateralidad de la prueba de Wada y el valor del coeficiente de anisotropía expresado en la escala del 0 al 1 para el dominio lenguaje; definiendo la lateralidad cuando el coeficiente se acerca a 1 debido al mayor número de fibras mielinizadas y estructuradas de dicho fascículo.

Tabla 1. Variables dependientes

Tabla 2. Variables independientes

Total, pacientes	n = 29	Total, pacientes	n = 29
Mujeres, n (%)	15 (51)	Mujeres, n(%)	15 (51)
Hombres, n (%)	14 (49)	Hombres, n (%)	14 (49)
Edad Min-Max (media)	21-56 (32)	Edad Min-Max (media)	21-56 (32)
Lateralidad manual		Lateralidad factor de anisotropía	
Derecha, n (%)	25 (86)	Derecha, n (%)	9 (31)
Izquierda, n (%)	3 (10,6)	Izquierda, n (%)	20 (69)
Ambidiestra, n (%)	1 (3,4)		
Lateralidad epiléptica			
Derecha, n (%)	14 (48)		
Izquierda, n (%)	13 (45,2)		
No concluyente, n (%)	2 (6,8)		
Prueba Wada			
Derecha, n (%)	4 (13,7)		
Izquierda, n (%)	21 (72,6)		
No concluyente, n (%)	4 (13,7)		

Tabla 3. Lateralidad de la prueba de Wada por genero

		WADA					
		DERECHO (n)	%	IZQUIERDO (n)	%	NO CONCLUYENTE (n)	%
GENERO							
	MASCULINO	2	6,89	10	34,4	2	6,8
	FEMENINO	2	6,89	11	37,9	2	6,8

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó un análisis descriptivo, así como tablas de contingencia de las variables mediante Chi-cuadrada y Prueba exacta de Fisher, estableciendo una asociación significativa cuando el valor de p fuese menor de 0.05, el cual demostró significancia para la evaluación del fascículo arcuato en relación con la prueba de Wada, teniendo un valor $p = 0.002$; sin establecer concordancia por el valor de $Kappa$ de 0.32 demostrando débil concordancia entre ambas pruebas.

Además, se evaluó la asociación entre la lateralidad manual y el fascículo arcuato, así como la lateralidad manual y la prueba de Wada sin poder establecer una diferencia significativa estadísticamente. En todos los pacientes se les realizo resonancia estructural, así como la imagen en 3D de tractografía por tensor de difusión.

Tabla 4. Asociación de la Prueba de Wada con Fascículo Arcuato por TDI

		ARCUATO						
		DERECHO	%	IZQUIERDO	%	χ^2	p	k
WADA	NO CONCLUYENTE	4	13,7	0	0	12,31	0.002	0.32
	DERECHO	2	6,8	2	6,8			
	IZQUIERDO	3	10,3	18	62			

GRAFICO 1. LATERALIDAD DEL FASCICULO ARCUATO POR TDI Y ASOCIACION CON PRUEBA DE WADA

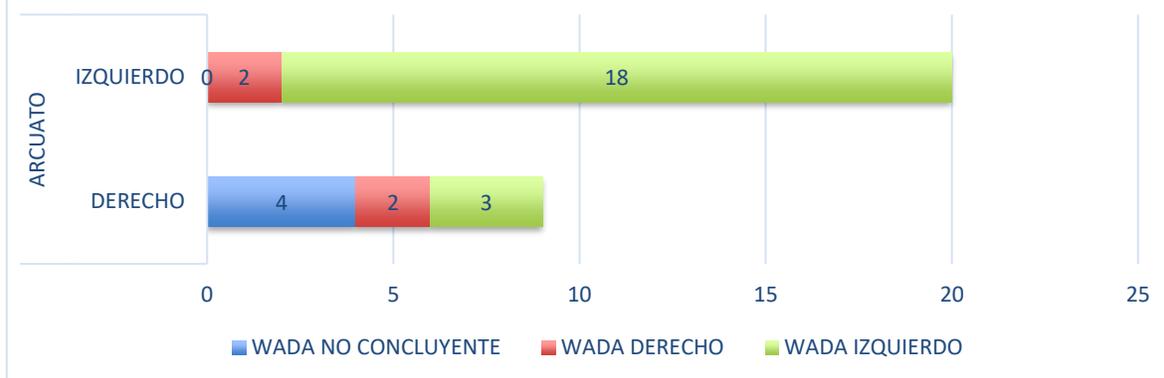


Tabla 5. Asociación de la lateralidad manual con Fascículo Arcuato por TDI

		FASCICULO ARCUATO				χ^2	<i>p</i>	<i>k</i>
		DERECHO	%	IZQUIERDO	%			
LAT MANUAL	NO CONCLUYENTE	0	0	1	3,4	2.08	0.35	0.11
	DERECHO	9	31	16	55,1			
	IZQUIERDO	0	0	3	10,3			

Tabla 6. Asociación de la lateralidad manual con Prueba de Wada

		WADA						χ^2	<i>p</i>	<i>k</i>
		NO CONCLUYENTE	%	DERECHO	%	IZQUIERDO	%			
LAT MANUAL	NO CONCLUYENTE	0	0	0	0	1	3,4	8.24	0.083	0.11
	DERECHO	4	13,7	2	6,8	19	65,5			
	IZQUIERDO	0	0	2	6,8	1	3,4			

DISCUSION:

En los mecanismos del lenguaje, la corteza cerebral es la estructura más importante del encéfalo asociada a dicha función y claramente depende de la influencia subcortical de algunas estructuras como la formación reticular y la interacción funcional de los núcleos de la base, el tálamo y estructuras límbicas.

La lateralidad de las estructuras anatómicas se ha asumido durante mucho tiempo como crucial para el lenguaje. Fundamentalmente gran parte de los mecanismos de asociación de áreas elocuentes en los humanos está estructurada poco después del nacimiento, así como lateralizado hacia el hemisferio izquierdo dominante en la mayoría de los individuos. El fascículo arcuato proporciona el primer sustrato para los mecanismos de conectividad del lenguaje en humanos.

Por lo cual se decidió valorar al fascículo arcuato, como representante del lenguaje para nuestro estudio.

Los estudios que utilizan tensor de difusión e imagen ponderada por difusión, junto con tractografía, indican que el fascículo arcuato, es un haz que conecta la corteza frontal inferior con el temporal, que se desarrolla fuertemente en humanos, no así en los primates, que conlleva al ser humano en un avance en la evolución.

Aunque el fascículo arcuato asocie a las principales áreas del lenguaje, existen otras subáreas principalmente áreas peri-silvianas y temporales, las cuales tienen especial importancia para el procesamiento de los mecanismos del lenguaje (fonética-semántica), las cuales no fueron evaluadas en este estudio.

La imagen por RM en tensor de difusión y tractografía, su método de análisis es proporcionarle un ROI basado en la anatomía de cada fascículo, el cual puede causar un sesgo dependiente del operador. Por el contrario, el método combinado

del IRMf / TDI que proporciona un ROI utilizando los resultados de IRMf, siendo un proceso independiente del operador y es técnicamente superior al TDI. Por lo tanto, el hecho de que no analizáramos el TDI con IRMf es una limitación de este estudio, sin embargo, se decidió la evaluación exclusivamente con TDI debido a que la IRMf necesita de la cooperación del paciente para evaluar los paradigmas y en ciertos pacientes, no se logra la adecuada valoración por falta de cooperación secundario al padecimiento de base.

Así como el tamaño muestral puede jugar un papel limitante, debido a que no mostró una distribución normal, con un tamaño de muestra pequeño y al realizar tablas de contingencia en alguna celda se ubicaron valores menores de 5 pacientes, por lo cual se decidió realizar la prueba exacta de Fisher.

Nosotros rechazamos la hipótesis nula, debido a contar con un valor $p= 0.002$, lo cual es estadísticamente significativo, aceptando nuestra hipótesis alterna donde existen diferencias en los coeficientes de anisotropía del mismo fascículo en cada hemisferio cerebral.

CONCLUSIONES:

En el presente estudio se observó que a pesar de que el 68.9% de los pacientes evaluados mostró una asociación entre la lateralidad de la prueba de Wada y el valor del coeficiente de anisotropía, existiendo diferencias estadísticamente significativas en los fascículos arcuatos de manera bilateral; la IRM por tensor de difusión tiene concordancia débil con el estándar de oro (prueba de Wada).

Se necesitará alcanzar una muestra mayor o en su defecto correlacionar IRMf/ TDI con prueba de Wada para lograr un nivel de asociación y concordancia significativa, para poder establecerlo como un método de evaluación de la lateralidad del dominio lenguaje en los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento que cumplen criterios para cirugía de epilepsia del lóbulo temporal.

BIBLIOGRAFIA:

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. Definición clínica práctica de la epilepsia INFORME OFICIAL DE LA ILAE. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
2. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, et al. Epilepsia farmacorresistente: Uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol*. 2012;54(3):159-166.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
4. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-318. doi:10.1056/NEJM200108023450501
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
6. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*. 2009;132(10):2785-2797. doi:10.1093/brain/awp187
7. Hakami T, Mcintosh A, Todaro M, et al. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology*. 2013;81(10):920-927.

doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35193

8. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128(5):1188-1198. doi:10.1093/brain/awh449
9. O'Brien TJ, Miles K, Ware R, Cook MJ, Binns DS, Hicks RJ. The Cost-Effective Use of 18F-FDG PET in the Presurgical Evaluation of Medically Refractory Focal Epilepsy. *J Nucl Med*. 2008;49(6):931-937. doi:10.2967/jnumed.107.048207
10. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:18024. doi:10.1038/nrdp.2018.24
11. I. P, H.C. S, F. L, D. S-A, M. L. Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord*. 2007;9(2):111-126. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007319030>.
12. Recio Rodríguez M, Hernández Aceituno D, Hernández González LC, Martínez de Vega Fernández V, Carrascoso J. Imagen de tractografía 3T: anatomía y aplicaciones clínicas. *Radiología*. 2013;55(1):57-68. doi:10.1016/j.rx.2011.10.003
13. Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM, et al. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nat Neurosci*. 2008;11(4):426-428. doi:10.1038/nn2072
14. Hong JH, Kim SH, Ahn SH, Jang SH. The anatomical location of the arcuate fasciculus in the human brain: A diffusion tensor tractography study. *Brain*

Res Bull. 2009;80(1-2):52-55. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.05.011

15. Cesar AB-L, M^a Á, Parcet A. *APLICACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN LA EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA EN NEUROCIRUGÍA.*
http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/79709/forum_2001_14.pdf?sequence=1. Accessed March 21, 2019.
16. Upadhyay J, Hallock K, Ducros M, Kim DS, Ronen I. Diffusion tensor spectroscopy and imaging of the arcuate fasciculus. *Neuroimage.* 2008;39(1):1-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.046
17. Little DM, Holloway RG. Diffusion tensor imaging: Scientific advance, clinical tool, or just a pretty picture? *Neurology.* 2007;68(1):9-10.
doi:10.1212/01.wnl.0000251193.41966.a8

ANEXO I



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



León, Gto., 11-abril-2019
Memorando No. HRAEB/CI/017/2019
Asunto: Dictamen Protocolo

Dr. Omar Sánchez Figueroa
Dr. Jaime Iván Castro Macías
Responsable Técnico
Dr. Juan Luis Bautista Guaso
Autor

Presente

Estimado **Dr. Omar Sánchez Figueroa** al respecto de su solicitud de evaluación del protocolo de investigación **Determinación de la dominancia del lenguaje con IRM funcional (tensor de difusión), mediante las diferencias de dimensiones del fascículo arcuato bilateral, en pacientes con epilepsia refractaria**, se le comunica la decisión del Comité.

APROBADO con el número de registro **CI/HRAEB/013/2019**

Se sugiere:

Mejorar la congruencia entre los diferentes apartados del protocolo (pregunta, hipótesis y objetivos). No está completa la caracterización de las variables de estudio. El tamaño de muestra se calculó para una prevalencia pero el estudio no es de prevalencia, se debe recalcular.

La propuesta es factible y medianamente clara. Mejorar la congruencia entre los apartados del protocolo y operacionalizando las principales variables de estudio

Se le informa que la aprobación cuenta **con vigencia de un año**, al final de la cual deberá entregar un reporte de los avances o finalización de la investigación.

Sin otro particular, me despido reiterándole nuestro más alto compromiso institucional.

Atentamente

Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales
Presidente del Comité de Investigación.

ANEXO II

CEI-15-19

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD

León, Gto. a 11 de abril de 2019.

Asunto: Respuesta del Comité de Ética en Investigación a la propuesta de revisión de los documentos del Proyecto **“Determinación de la dominancia del lenguaje con IRM funcional (tensor de difusión), mediante las diferencias de dimensiones del fascículo arcuato bilateral, en pacientes con epilepsia refractaria”**

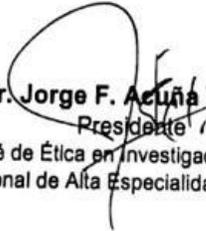
Dr. Jaime Iván Castro Macías, Neurofisiólogo; Dr. Omar Sánchez Figueroa, Neurorradiólogo y Dr. Juan Luis Bautista Guaso, Residente en Imagen Diagnóstica y Terapéutica
Investigadores Principales

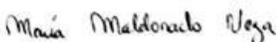
Le informo que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío ha evaluado los siguientes documentos: Protocolo del proyecto

De acuerdo a lo anterior, ha resuelto emitir la siguiente decisión: **APROBADO**

Sin observaciones:

Le reiteramos el apoyo del CEI para el logro de su proyecto. Conforme al cronograma de actividades y a los procedimientos internos de este Comité, será necesario que usted presente un reporte de avances cada 6 meses durante el desarrollo y al finalizar el proyecto, así también deberá informar cualquier modificación que realice al protocolo original. El protocolo tiene vigencia de 1 año, en caso de continuar en su desarrollo, deberá informar al CEI para su renovación y vigencia.


Dr. Jorge F. Acuña Valerio
Presidente
Comité de Ética en Investigación, Hospital
Regional de Alta Especialidad del Bajío


Dra. María Maldonado Vega
Secretario
Comité de Ética en Investigación, Hospital
Regional de Alta Especialidad del Bajío



HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO



R 24 ABR. 2019
RECIBIDO
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

ANEXO III

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Determinación de la dominancia del lenguaje con IRM funcional (tensor de difusión), mediante las diferencias de coeficiente de anisotropía del fascículo arcuato bilateral en pacientes con epilepsia refractaria

La Resonancia Magnética Cerebral es una técnica de imagen, sin uso de radiación ionizante, no invasiva, con mejor definición anatómica de la región del cuerpo a estudiar, que permite valorar y medir las características del cerebro. Hoy en día la Resonancia Magnética funcional por Tensor de Difusión se utiliza para detallar de manera exacta la anatomía de los tractos nerviosos encargados de las funciones mentales superiores (lenguaje, memoria, calculo, visual-espacial).

El **objetivo principal** de nuestro estudio es determinar la dominancia del lenguaje por esta técnica, mediante las diferencias del coeficiente de anisotropía (densidad) que presenta el fascículo arcuato en cada uno de los hemisferios cerebrales.

Los pacientes a los que se les realizará el estudio tienen un diagnóstico de Epilepsia refractaria con un rango de edad mayor a 18 años.

El estudio tiene una duración aproximada de 15min.

El paciente no requiere de alguna preparación especial para la realización del estudio, y no interfiere con la toma de sus medicamentos, únicamente debe presentarse en el servicio de Imagenología, en el área de resonancia magnética a la hora establecida al momento de solicitar su cita.

Este estudio no conlleva riesgos adicionales, debido a que es un estudio no invasivo.

Beneficio del participante: Una vez terminado el estudio, se envía directamente al sistema de visualización de imágenes (PACS), donde puede ser consultado por su médico tratante y con base a los resultados aportar nuevas herramientas en la evaluación prequirúrgica de su padecimiento.

Cabe aclarar que este trabajo no genera ningún costo adicional para usted.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación serán confidenciales, así como los datos personales de los pacientes participantes en el estudio. Esos datos sólo se usarán con objetivo científico. Los resultados finales de todos los pacientes pueden publicarse en revistas científicas, pero en ningún caso figurará el nombre ni datos personales de los participantes.

En cualquier momento del desarrollo del estudio el participante puede abandonar el mismo sin que ello suponga ningún perjuicio en su atención y seguimiento clínico.

Si el paciente lo desea se le informará de los resultados generales de la investigación durante el desarrollo del estudio.

Consideramos que la investigación es muy importante ya que puede revelar datos para diagnóstico, tratamiento, pronóstico, seguimiento y control en la epilepsia refractaria de pacientes candidatos a cirugía.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de este Hospital (HRAEB), circunstancia que garantiza el cumplimiento de todas las condiciones exigibles por la normativa vigente y por los postulados éticos en vigor respecto a este tipo de estudios.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o sobre su participación en el mismo, puede preguntarle al médico responsable cuyo nombre es:

Dr. Juan Luis Bautista Guaso, teléfono para cualquier duda y/o aclaración: 045 477 854 2117.

ANEXO IV

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE RESONANCIA MAGNETICA Y PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

León. Guanajuato; ____ de _____ del 2019

El (la) que suscribe _____

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE

Con domicilio en _____

CALLE, COLONIA, CO, DELEGACIÓN O MUNICIPIO, ESTADO

Acudo voluntariamente a este hospital para el tratamiento de mi enfermedad (o la de mi familiar) y de acuerdo con lo que me han explicado e informado en un lenguaje claro y sencillo, expreso mi consentimiento y en consecuencia autorizo al personal médico y paramédico de este hospital para la realización de una **Resonancia magnética cerebral y participar en el protocolo de investigación: Determinación de la dominancia del lenguaje con IRM funcional (tensor de difusión), mediante las diferencias del coeficiente de anisotropía del fascículo arcuato en pacientes con epilepsia refractaria.**

Este estudio tiene como objetivo la obtención de imágenes cerebrales para la evaluación de su estructura y función, lo cual contribuiría en la valoración de mi enfermedad. Durante este estudio percibiré estímulos sonoros y pudiese presentar claustrofobia debido a la estructura del equipo. Por lo que reitero mi consentimiento válidamente informado. Consecuentemente, firmo el calce o pongo la huella digital de mi pulgar para efectos legales procedentes.

Entiendo y autorizo que los datos e imágenes obtenidos durante mi estudio pueden ser publicados, exhibidos o demostrados con fines científicos o para el propósito de educación profesional y desde luego se privilegiará el anonimato del paciente.

Finalmente entiendo los procedimientos médicos que se realizarán para el estudio y las complicaciones que pudieren derivarse. Así mismo comprendo que el estudio materia de este documento tiene utilidad diagnóstica para apoyo de decisiones de tratamiento y no garantiza un resultado o cura para el suscrito o para mi familiar.

ATENTAMENTE

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE O RESPONSABLE LEGAL

MÉDICO RESPONSABLE DEL ESTUDIO

TESTIGO POR EL PACIENTE

ANEXO V

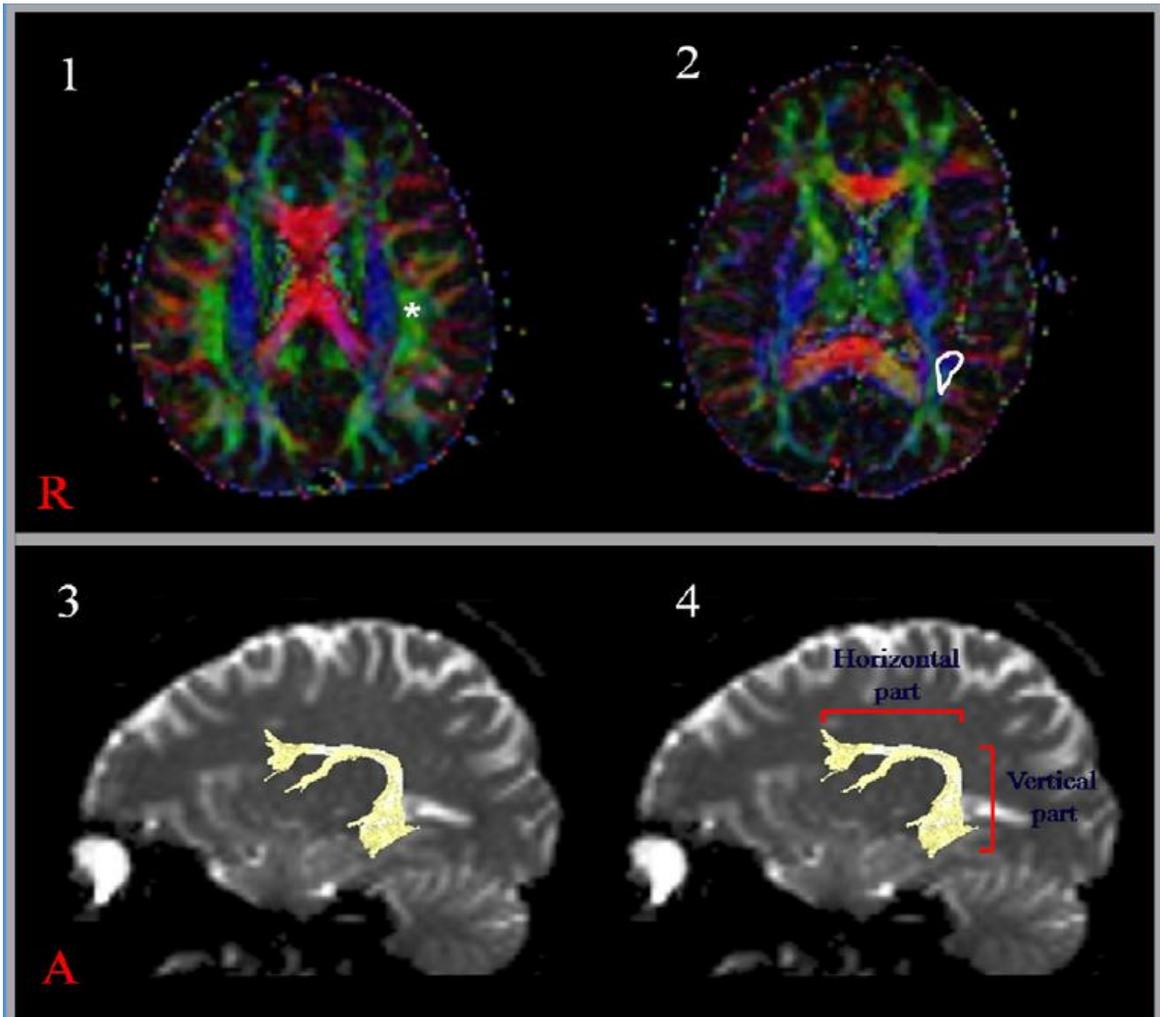


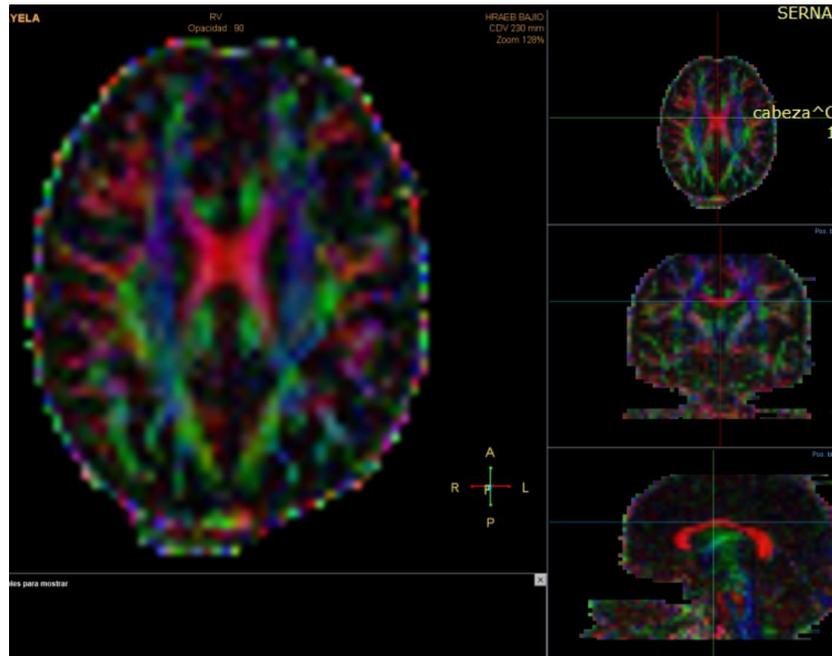
Figura R: Mapa Paramétrico de Colores; los colores utilizados son rojo (componente x, izquierda-derecha), verde (componente y, anterior-posterior) y azul (componente z, superior-inferior)
Figura A: El fascículo arqueado reconstruido sobre una imagen sagital dividido en la parte horizontal y la parte vertical.

ANEXO VI

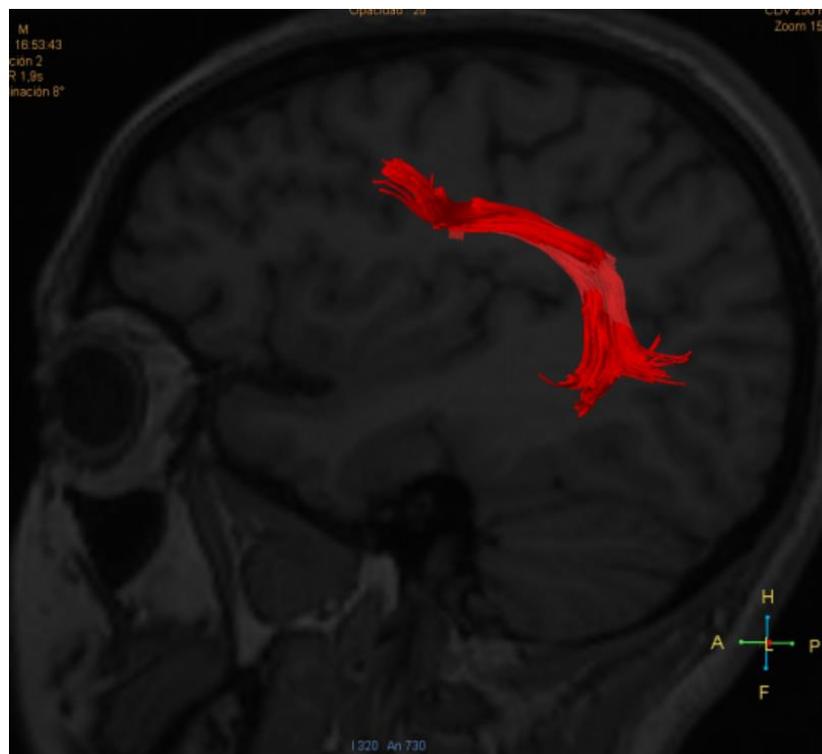
Factores de anisotropía por TDI, del fascículo arcuato derecho e izquierdo en 29 pacientes con epilepsia refractaria en protocolo de cirugía de epilepsia en el HRAEB

PACIENTE	FASCICULO ARCUATO									
	DERECHO					IZQUIERDO				
	VOXELES	VOLUMEN	FA	CDA	LONGITUD	VOXELES	VOLUMEN	FA	CDA	LONGITUD
1	299	9706,11	0,400±0,186	0,804±0,253	43,21±20,17	295	9576,26	0,424±0,167	0,775±0,196	51,64±33,85
2	159	4368,65	0,367±0,136	0,883±0,147	38,43±20,66	518	14232,44	0,413±0,170	0,939±0,355	65,45±26,21
3	160	4396,12	0,420±0,125	0,786±0,116	39,84±15,42	228	6264,47	0,394±0,158	0,841±0,169	41,28±18,20
4	104	2587,48	0,335±0,187	1,303±0,585	38,76±16,17	177	4863,21	0,356±0,162	0,870±0,278	26,21±8,54
5	199	2388,00	0,475±0,159	0,740±0,104	27,41±11,38	452	5424,00	0,474±0,154	0,779±0,243	35,11±17,54
6	440	12089,34	0,482±0,222	0,980±0,486	63,57±35,11	439	12061,86	0,467±0,214	1,052±0,579	56,22±27,35
7	133	4317,43	0,438±0,149	0,771±0,072	33,66±15,34	161	5226,37	0,426±0,150	0,761±0,101	29,87±17,05
8	169	4643,40	0,435±0,148	0,740±0,097	31,56±20,55	80	2198,06	0,359±0,172	1,444±0,755	25,97±7,75
9	140	3846,61	0,474±0,157	0,711±0,113	36,04±12,74	178	4890,68	0,476±0,162	0,717±0,237	37,76±16,06
10	326	8957,10	0,422±0,169	0,768±0,173	55,71±17,65	140	3846,61	0,427±0,131	0,728±0,107	38,92±13,14
11	242	6649,13	0,395±0,157	0,785±0,184	34,68±16,99	166	4560,98	0,423±0,158	0,765±0,163	43,90±21,11
12	105	2884,96	0,373±0,129	0,783±0,101	27,44±14,07	149	4093,89	0,413±0,141	0,779±0,118	25,00±14,40
13	210	5769,91	0,423±0,155	0,774±0,137	63,29±19,18	235	6456,80	0,419±0,146	0,747±0,154	77,35±22,50
14	249	8083,02	0,408±0,159	0,756±0,106	45,93±20,94	241	7823,32	0,409±0,166	0,787±0,182	34,89±18,75
15	163	4478,55	0,454±0,152	0,736±0,078	41,75±16,32	110	3022,33	0,433±0,166	0,750±0,124	24,18±14,45
16	137	3764,18	0,437±0,161	0,741±0,145	34,33±13,77	211	5797,39	0,453±0,182	0,737±0,184	50,81±21,81
17	184	5055,54	0,462±0,145	0,754±0,112	36,94±15,26	249	6841,46	0,490±0,153	0,714±0,113	50,40±23,01
18	260	7143,70	0,468±0,153	0,745±0,129	43,93±14,70	261	7171,17	0,469±0,171	0,766±0,214	61,44±20,96
19	218	5989,72	0,383±0,186	0,972±0,386	40,87±11,01	226	6209,52	0,447±0,155	0,748±0,165	43,41±15,50
20	370	10166,03	0,487±0,212	0,923±0,380	51,92±30,64	171	4698,35	0,485±0,156	0,753±0,087	40,77±16,39
21	150	4121,36	0,386±0,139	0,846±0,144	34,03±11,00	304	8352,63	0,444±0,154	0,801±0,129	65,05±27,07
22	265	7281,08	0,434±0,148	0,794±0,163	41,55±13,45	192	5275,35	0,471±0,157	0,764±0,121	63,33±25,61
23	169	4643,40	0,417±0,153	0,775±0,100	52,95±20,31	119	3269,62	0,489±0,173	0,720±0,088	37,69±21,18
24	100	2747,58	0,426±0,145	0,900±0,240	40,69±17,37	184	5055,54	0,434±0,142	0,808±0,134	44,63±22,65
25	43	1181,46	0,325±0,116	0,952±0,1570	31,50±14,73	321	8819,72	0,388±0,180	1,351±0,790	56,21±22,56
26	170	4670,88	0,384±0,129	0,864±0,175	39,60±20,29	135	3709,23	0,402±0,151	0,864±0,253	33,70±15,43
27	206	5660,01	0,427±0,149	0,876±0,357	59,25±19,49	198	5440,20	0,476±0,172	0,774±0,245	76,54±15,28
28	255	7006,32	0,423±0,161	0,770±0,114	55,17±21,70	105	2884,95	0,324±0,115	1,009±0,299	23,96±12,61
29	207	5687,48	0,395±0,161	0,888±0,321	42,96±18,95	168	4615,93	0,452±0,161	0,758±0,111	31,03±13,47

ANEXO VII PROCESO DE OBTENCION TDI- TRACTOGRAFIA



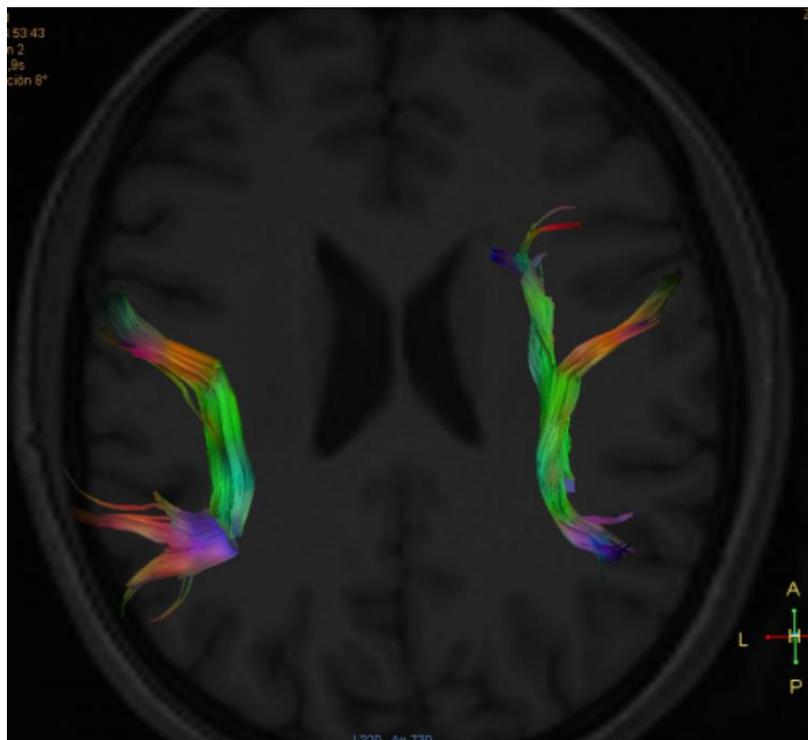
- 1.- Obtención de Mapa Paramétrico de Color, se coloca ROI en el tracto del fascículo arcuato, para la obtención del Factor de Anisotropía.



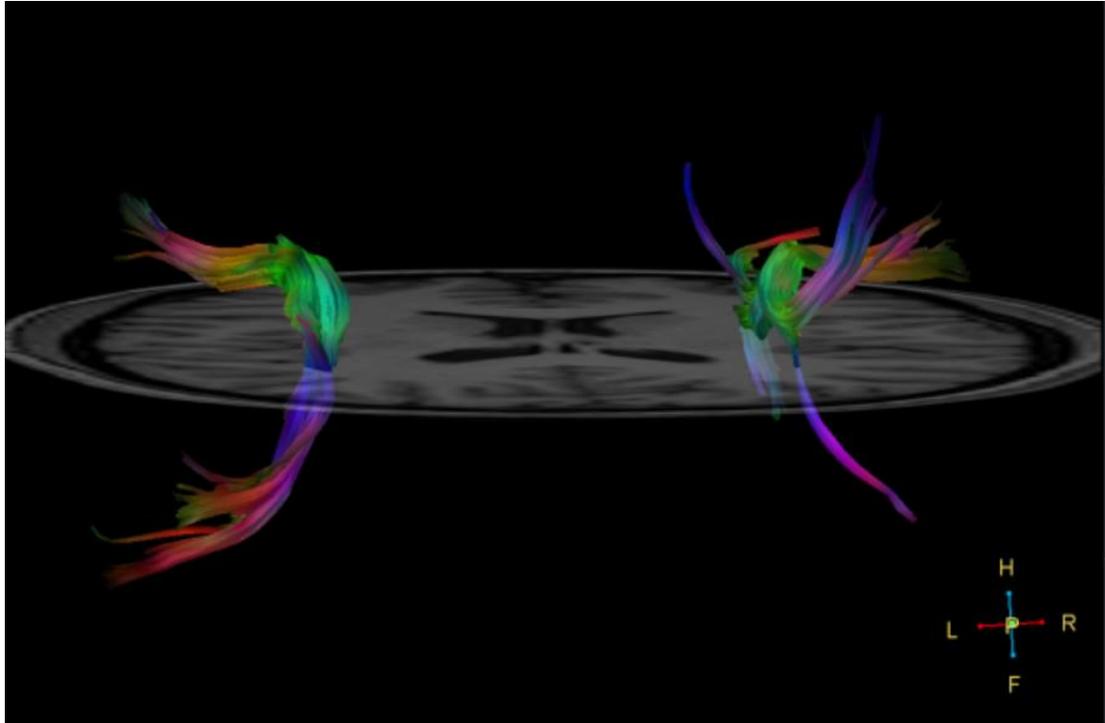
- 2.- Reconstrucción mediante ROI, del fascículo arcuato izquierdo en 3D y su versión de tractografía



3.- Reconstrucción mediante ROI, del fascículo arcuato derecho en 3D y su versión de tractografía



4.- Comparación del FA bilateral en tractografía



5.- Vista posterior de ambos fascículos arcuatos por tractografía