



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIFERENCIAS EN LOS VALORES DE FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA Y DIFUSIÓN MEDIA, SEGÚN PROTOCOLOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CON TENSOR DE DIFUSIÓN EN LOS TRACTOS EXTRA-TEMPORALES, ENTRE PACIENTES CON EPILEPSIA TEMPORAL POR ESCLEROSIS MESIAL (CASOS) Y PACIENTES SANOS (CONTROLES)

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:
DAVID ERNESTO TIMARAN MONTENEGRO

TUTOR: DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2020



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.



ISSSTE

" Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado "

"Informe de Avances para protocolos de Investigación"

Anexo 3 "Guía para la elaboración del protocolo de Investigación"

INFORMACIÓN GENERAL

PROTOCOLO

NO. DE REGISTRO	Diferencias en los valores de fracción de anisotropía y difusión media, según protocolos de resonancia magnética con tensor de difusión en los tractos extra temporales, entre pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial (casos) y pacientes sanos (controles)
	*Servicio(s): Radiología e Imagen.
	*Unidad Médica(s): Centro Médico Nacional 20 Noviembre ISSSTE.
	*Delegación(s): Sur.
	Fecha: 1/4/2019
	Teléfono/Ext: (55) 52 00 50 03 ext. 14186
	Fax.:

* Indicar el área geográfica donde se realizara el estudio, en caso de ser varios los lugares involucrados incluir todos los servicios y unidades médicas involucradas anexando también los nombres de las delegaciones a las que pertenece cada unidad médica.

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE	UNIDAD Y/O DEPARTAMENTO	INSTITUCIÓN	FIRMA
Investigador responsable	Dra. Mariana Navarro E	Imagenología Diagnóstica y Terapéutica	CMN 20 de Noviembre	<i>Mariana Navarro Escobar</i>
Investigador asociado 1	Dr. David Timaran Montenegro	Imagenología Diagnóstica y Terapéutica	CMN 20 de Noviembre	<i>David Timaran</i>
Investigador asociado 2	Dra Lina Parra	Imagenología Diagnóstica y Terapéutica	CMN 20 de Noviembre	
Investigador asociado 3	Dra Alexa Ortiz Escobar	Imagenología Diagnóstica y Terapéutica	CMN 20 de Noviembre	

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

Investigador asociado 3	Dr Manuel Hernandez Salazar	Neurocirugía	CMN 20 de Noviembre	
Dirección postal completa del investigador responsable y correo electrónico. Av. Felix Cuevas No. 540, Col.Del Valle. Benito Juarez CP 03229. TELÉFONO: 52005003 CORREO ELECTRÓNICO: juorzcova@yahoo.com				

1. INFORMACIÓN CURRICULAR DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL.
<p>1. Licenciatura Medicina Universidad Nacional Autónoma de Nayarit (UAN)</p> <p>2. Médico Radiólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).</p> <p>3. Miembro de la Sociedad Mexicana de Neuroradiología Diagnóstica y Terapéutica</p> <p>4. Subespecialidad Neuroradiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía</p> <p>5. Investigador Asociado para la realización de Tesis de Especialidad de Neurología Pediátrica. “Correlación del Índice de Espectroscopia por Resonancia Magnética con la Evolución Clínica y Resistencia al Tratamiento en Pacientes Pediátricos con Epilepsia del lóbulo temporal</p> <p>6. Asesor de Tesis de Especialidad de Radiología e Imagen. “ Tensor de Difusión en Resonancia Magnética Funcional para el diagnóstico diferencial de Gliomas de alto grado vs Metástasis cerebrales, utilizando el Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente”.</p> <p>7. Asesor de Tesis de Especialidad de Radiología e Imagen. “Shwanoma y Meningioma del Ángulo pontocerebeloso. Diferencia obtenidas de valores de Fracción de Anisotropía y Coeficiente de Difusión Aparente por Resonancia Magnética”.</p> <p>8. Asesor de Tesis de Especialidad de Radiología e Imagen. “Evaluación por Resonancia Magnética de la Médula Espinal en su segmento Cervical por Imagen de Tensor de Difusión en paciente con Esclerosis Múltiple como indicador de progresión de la Enfermedad</p>

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.
Diferencias en los valores de fracción de anisotropía y difusión media, según protocolos de resonancia magnética con tensor de difusión en los tractos extra temporales, entre pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial (casos) y pacientes sanos (controles)

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**
“Informe de Avances para protocolos de investigación”

2. RESUMEN.

La epilepsia es una afección neurológica común que implica disfunción cerebral en diferentes campos y la presencia de episodios convulsivos. Los síndromes epilépticos pueden clasificarse como focales o generalizadas. Dentro de las focales, la epilepsia del lóbulo temporal es la más común. En estos paciente, la esclerosis mesial temporal es la causa principal de eventos epilepticos.

El hallazgo más común por imagen de esclerosis mesial es la atrofia hipocampal. Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes no presenta afectación estructural en los protocolos de resonancia magnética convencional. Este tipo de estudios negativos es más común en los pacientes con estadio tempranos de la enfermedad.

Recientemente, el uso de secuencias y análisis post-proceso de resonancia magnética avanzado incluyendo espectroscopia y tensor de difusión han sido utilizados para el estudio de pacientes con epilepsia sin hallazgos estructurales grandes en los protocolos de resonancia convencional.

El objetivo de dichos protocolos es encontrar alteraciones metabólicas en las estructuras cerebrales extra temporales y peri hipocampales utilizando los métodos de espectroscopia o el estudio de la alteración de difusión mediante la medición de la anisotropía mediante las secuencias con uso de tensor de difusión.

El objetivo del presente estudio es la evaluación de los cambios en la integridad de las estructuras peri hipocampales medidas de acuerdo a los parámetros de la secuencia de tensor de difusion en pacientes con diagnostico de esclerosis mesial temporal comparado con pacientes sin evidencia de afectación por síndrome epilépticos.

Materiales y Métodos. Estudio longitudinal, retrospectivo, unicentrico, de casos y controles, de los pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal estudiados con resonancia magnética nuclear cerebral incluyendo secuencias de espectroscopia y tensor de difusión (casos) y de pacientes sin diagnóstico de ningún tipo de epilepsia o antecedente de episodios convulsivos (controles) que cuenten con los mismos protocolos de imagen por resonancia magnetica cerebral que los pacientes seleccionados como casos. Las variables a recolectar son: datos demográficos (edad, genero); diagnostico de esclerosis mesial temporal, lateralidad del padecimiento, estudio de resonancia magnética cerebral (fracción de anisotropía lado afectado y contralateral, difusion media lado afectado y contralateral, concentración de metabolitos por espectroscopia del lado afectado contralateral, volumen hipocampal del lado afectado y contralateral).

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

3. INDICE.	
Título del proyecto	2
Resumen	3
Abreviaturas	4
Introducción	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	9
Hipótesis (si es el caso)	11
Objetivo General	11
Objetivos particulares	11
Metodología de la Investigación	11
Prueba piloto (si es el caso)	18
Aspectos éticos	18
Consentimiento informado	
Conflicto de intereses	
Condiciones de bioseguridad	19
Recursos	19
Cronograma de actividades programadas	19
Resultados esperados y productos entregables	20
Aportación o beneficios para el Instituto	20
Perspectivas	20
Difusión	21
Patrocinadores	21
Referencias bibliográficas	22
Autorizaciones	23
Anexos	24

4. ABREVIATURAS.	
<p>PACS: Picture Archiving and Communication System. FA: Fracción de anisotropía RMN: Resonancia magnética nuclear ADC: Coeficiente de difusión aparente ILAE: Liga contra la epilepsia MRS: Resonancia magnética con espectroscopia MD: Difusión media</p>	

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

5. INTRODUCCION

La epilepsia es un desorden común del sistema nervioso caracterizado por el exceso de estímulos de neuronas corticales y subcorticales. Los pacientes con epilepsia pueden tener una variedad de manifestaciones clínicas tales como disquinesia, alteración sensorial, disfrenia y déficit cognitivo.^{1,2}

Entre los tipos de epilepsia focal, la epilepsia del lóbulo temporal es la más común. Entre los pacientes con este tipo de epilepsia muchos presentan esclerosis mesial temporal, un grupo específico de anomalías relacionadas a la muerte neuronal y gliosis en el hipocampo afectado, así como lesiones a nivel de la amígdala y en algunas áreas corticales.³

Las lesiones relacionadas con esclerosis mesial son comúnmente observadas en las imágenes por resonancia magnética (RMN) como disminución en el volumen hipocámpal y aumento en la intensidad en el hipocampo en secuencias T2. En los casos de esclerosis mesial unilateral, estos hallazgos son factores pronósticos de buenos resultados post tratamiento quirúrgico.⁴

En estos pacientes la mayoría de los estímulos epileptogénicos son generados en el lóbulo temporal, sin embargo estas anomalías no están restringidas a este lóbulo cerebral. Se ha demostrado que hay una amplia propagación de estímulos neuronales sincronizados en desordenes convulsivos mediante redes neuronales corticales y subcorticales.^{3,5,6}

Muchos estudios con difusión por RMN, particularmente imágenes por tensión de difusión, han demostrado anomalías en la difusión en la sustancia blanca ipsilateral al lóbulo temporal afectado que se cree reflejan el daño de la arquitectura microestructural de los fascículos de sustancia blanca. Adicionalmente, los análisis que incluyen múltiples voxels de la totalidad del grosor, densidad de la sustancia gris y en otros estudios de tensor de difusión ha demostrado anomalías de la difusión de forma simétrica. Recientemente, muchos estudios han encontrado aumento en la difusión media y disminución en la fracción de anisotropía en las estructuras subcorticales tales como la amígdala, hipocampo y tálamo, los cuales son ipsilaterales a los focos convulsivos.⁷

Otros estudios han encontrado regiones focales de materia blanca y fascículos incluyendo el proceso uncinado ipsilateral, fornix y el cuerpo calloso. Estos resultados sugieren que la epilepsia de lóbulo temporal pueden derivar a una alteración estructural amplia en el cerebro. Por eso, la evaluación de las regiones extra temporales pueden brindar una información útil como los cambios de la difusión en el cerebro que acompaña la epilepsia temporal.^{4,8}

El objetivo del presente estudio es evaluar las diferencias en fracción de anisotropía,

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

difusion media y coeficiente de difusión (ADC) en la sustancia blanca a extra temporal en pacientes con diagnóstico de epilepsia por esclerosis mesial temporal unilateral usando resonancia magnetica con secuencias de tensor de difusión versus controles sanos .

6. ANTECEDENTES.

La epilepsia es una enfermedad asociada a desajustes en el funcionamiento cerebral y la predisposición a convulsiones recurrentes. Las causas pueden estar asociadas causas infecciones, genéticas, estructurales, metabólicas e inmunológicas o en algunas circunstancias las causas son desconocidas. Las epilepsias focalizadas o relacionadas a una localización se llamaban previamente como epilepsias parciales.^{3,5}

La mayoría de las epilepsias locales son estructurales o desconocidas, lo que quiere decir que hay una presunción que un daño estructural aunque no se pueda identificar en los estudios de imagen en el historial clínico. Este tipo de epilepsias pueden encontrarse tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

La esclerosis hipocampal, o esclerosis mesial temporal es la característica patológica más común de la epilepsia del lóbulo temporal. Los estudios patológicos revelan perdida neuronal en el hipocampo, predominantemente comprometiendo la región hilar, el segmento CA1, CA3 y CA4, y el núcleo dentado con conservación de la región CA2.^{3,5}

De acuerdo a las guías de la Liga Contra la Epilepsia (ILAE) se reconocen tres subtipos:^{3,5,6}

HS ILAE tipo 1: Pérdida neuronal severa y gliosis comprometiendo predominantemente las regiones CA1 y CA4. El segmento CA1 es el más severamente afectado con una pérdida mayor al 80%, pero otros segmentos también muestran un grado de afección variable. Aproximadamente el 60 a 80% de los procedimientos quirurgicos en estos paciente fallan.

HSA ILAE tipo 2 : Es caracterizado por la pérdida neuronal y gliosis del segmento CA1 con conservación del segmento CA2-CA4.

HSA ILAE tipo 3: Esta caracterizado por perdida neuronal, mayor al 50%, en el segmento CA4.

Este tipo de alteración puede ser tanto unilateral como bilateral, pero es predominantemente bilateral. La reorganización de las redes neuronales en respuesta a la perdida neuronal inicial se ha asociado al origen de las crisis epilépticas.

La patogénesis de la esclerosis mesial temporal no esta claramente entendida. Mientras se describe un desarrollo neurológico durante el embarazo y el nacimiento es usualmente

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

normal, el antecedente de crisis convulsivas febriles es común. Una larga duración e convulsiones febriles, en particular, aparecen estar asociados con el incremento del riesgo de la esclerosis mesial temporal.⁹⁻¹¹ En algunos pacientes y familias, existen factores genéticos que influyen en la ocurrencia de episodios convulsivos febriles y después en esclerosis mesial temporal. Se ha descrito un enlace entre antecedente de infección por herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) y la ocurrencia de esclerosis mesial temporal.¹² Además se han descrito cambios inflamatorios autoinmunes del sistema límbico.

Adicionalmente, algunos estudios de neuroimagen en pacientes con esclerosis mesial temporal han demostrado que existen alteraciones que no se limitan al lóbulo temporal y pueden involucrar tanto la sustancia blanca como la sustancia gris tanto en el lado ipsilateral a la lesión como en el lado contralateral.

Los hallazgos por imagen más comunes en pacientes con esclerosis mesial temporal son de atrofia hipocampal e incremento de señal del hipocampo en secuencias T2 y FLAIR. Tales hallazgos son mejor vistos en estudios de alta resolución con adquisiciones coronales delgadas (menores a 1.5 mm). Hasta en el 30% de los pacientes se pueden observar alteraciones en la intensidad de señal sin observar cambios de atrofia hipocampal. Así mismo, hasta en el 20% de los pacientes se puede apreciar anomalías bilaterales en los estudio de resonancia magnética.¹³

En los casos en que los cambios anatómicos son incipientes o en etapas tempranas de la enfermedad, los cambios de atrofia y gliosis hipocampal no son evidentes en resonancia magnética convencional. Recientemente, se han utilizado otras alternativas de imagen por resonancia magnética que incluye que incluye la espectroscopia por resonancia magnética (MRS). La MRS es una técnica capaz de suministrar información metabólica sobre los diferentes tejidos realizando una caracterización bioquímica de un tejido aumentando la información provista por la resonancia magnética convencional. En muchos casos, las anomalías metabólicas preceden las alteraciones estructurales, sin embargo, en muchas ocasiones no se puede establecer una real conexión entre la severidad del desorden metabólico con la severidad de la alteración estructural y la severidad de las manifestaciones clínicas.

Otras técnicas de imagen por resonancia magnética se han desarrollado para permitir visualizar lesiones estructurales incipientes en periodos temprano de la enfermedad que se correlacionen con la severidad clínica de los eventos convulsivos. Uno de esto es el desarrollo de la imagen por tensor de difusión. Mediante esta técnica no invasiva, se puede segregar la conectividad entre sustancia gris y sustancia blanca en el cerebro humano. Mediante la modulación direccional de los campos magnéticos durante las secuencias de difusión, la dirección de difusión de las moléculas de agua a través de diferentes tejidos puede ser medida. La difusión isotrópica (movimiento igual en todas las direcciones) es indicativo de un espacio con pocas barreras anatómicas tales como el sistema ventricular para el tránsito de líquido cefalorraquídeo. El movimiento anisotrópico (movimiento en un eje primario) es indicativo de difusión constreñida como puede verse a

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

nivel axonal de la sustancia blanca. La selección preferencial de difusión anisotrópica de agua resulta en una representación indirecta de la micro y macro estructura de neuro anatomía de la sustancia blanca que puede representarse en mapas tridimensionales. Los algoritmos avanzados de tractografía son usados para aislar tractos específicos de sustancia blanca para estudiar por fibras conectoras que pasan a través de regiones de interés. Una vez estos tractos son aislados, las medidas de difusión y anisotropía pueden ser tomadas para investigar la integridad de los tractos.^{7, 14}

Previos trabajos de investigación en pacientes pediátricos y adultos han demostrado la baja variabilidad y alta reproducibilidad en la evaluación de los hallazgos encontrados por tractografía en pacientes con esclerosis mesial. Sin embargo aún no existen trabajos que evalúen la asociación entre hallazgos de estudios que evalúen cambios tempranos de esclerosis mesial temporal como alteración bioquímicas encontradas por MRS y lesiones de tractos de sustancia blanca extra hipocampal por tractografía por tensor de difusión.

El objetivo del presente estudio es determinar las diferencias en los valores de fracción de anisotropía y difusión media, medidas por resonancia magnética y tensor de difusión, en pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal versus los valores encontrados en pacientes sin diagnóstico de epilepsia ni antecedente de episodios convulsivos, considerados como grupo control de sanos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La epilepsia de lóbulo temporal es el tipo más común de todas las epilepsias focales. Dentro de estos pacientes, hasta el 65% de ellos son diagnosticados con esclerosis mesial temporal, una entidad caracterizada por un grupo de anomalías tisulares relacionadas con muerte neuronal y gliosis en el hipocampo afectado. Este tipo de lesiones son comúnmente vistas en los protocolos de resonancia magnética convencional como una disminución en el volumen y aumento de la intensidad de señal del hipocampo en la secuencia T2.

En estos pacientes, se ha descrito que las convulsiones son generadas en centros epileptogénicos del lóbulo temporal, sin embargo, dichos centros no solo se localizan en este lóbulo. Las imágenes de resonancia con difusión, particularmente usando imágenes con tensor de difusión, han demostrado anomalías en la difusión a nivel de la sustancia blanca dentro y fuera del lóbulo temporal que se cree están relacionadas con daño de la arquitectura micro estructural de fascículos de la sustancia blanca. De hecho, estas anomalías son mayores cuando la esclerosis mesial está presente. Aunque estos cambios en la sustancia blanca podrían considerarse secundarios, no se conoce si ellos anteceden el diagnóstico de epilepsia temporal o sirven como factores pronóstico.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, el estudio de epilepsia es frecuente. Actualmente, el estudio de epilepsia es una de las principales indicaciones de resonancia

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

magnética cerebral, siendo la 3ra indicación de la resonancia cerebral, después del estudio de tumores intra craneales y el estudio de cefaleas. Dentro de esta población de pacientes existe una variedad de perfiles clínicos con una gran diversidad en el estado de severidad de la enfermedad. Muchos de estos pacientes presentan una frecuencia de crisis convulsivas aumentadas con o sin resistencia al manejo médico anti epiléptico. En algunos de estos pacientes las causas de la diferencias en la severidad de la enfermedad y las causas de resistencia de la enfermedad no son conocidas.

A pesar de la amplia población con epilepsia en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” y de contar con equipo de resonancia magnética útil para el estudio avanzado cerebral incluyendo secuencias con tensor de difusión, los resultados de las resonancias magnéticas en pacientes con epilepsia temporal y esclerosis mesial estudiados con tensor de difusión no han sido analizados de forma sistemática.

Debido al tipo de pacientes con esclerosis mesial que se tratan en la institución, quienes en el mayor de los casos presentan diferencias en la severidad de la enfermedad y algunos son resistentes al manejo médico con anticonvulsivos, se hace necesario que se realice un análisis sistemático de los resultados de los pacientes estudiados con resonancia magnética utilizando secuencias con tensor de difusión, para determinar si existen diferencias en los resultados de estos pacientes con respecto a pacientes considerados como sanos. Este tipo de estudios permitiría conocer si existen diferencias significativas en los valores de fracción de anisotropía y difusión media en pacientes con diagnósticos de esclerosis mesial temporal en fascículos de sustancia blanca extra tempora comparados con los resultados obtenidos en pacientes sin evidencia de epilepsia. Dichas diferencias puede ser analizadas para medir la asociación con la severidad de la enfermedad y/o presencia de resistencia al tratamiento médico con anticonvulsivos.

8. JUSTIFICACIÓN.

La epilepsia es una enfermedad que condiciona la disminución en la funcionalidad cerebral con la predisposición a ataques convulsivos. Se estima que alrededor de 50 millones de personas a nivel mundial pueden sufrir epilepsia en algún momento de la vida. Uno de los principales tipos de epilepsia es la epilepsia focal. En este tipo de epilepsia se presume que existe una alteración estructural, aunque en muchos casos no se puede establecer la lesión en los estudios de imagen rutinarios y solo se puede comprobar de forma posquirúrgica en estudios de patología.

La epilepsia del lóbulo temporal es la epilepsia más común dentro de las epilepsias parciales. De este tipo de epilepsia, la esclerosis mesial temporal es la causa más común. Se ha reportado que hasta en el 65% de los pacientes sometidos a lobectomía

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

temporal por epilepsia, se encuentran áreas de pérdida neuronal, atrofia y gliosis en la formación hipocampal. Sin embargo, estos hallazgos pueden ser encontrados en estadios tardíos o avanzados de la enfermedad. En estadios más tempranos cerca del 40% de los pacientes puede no presentar anomalías en los estudios de resonancia magnética convencional.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, el estudio de epilepsia es una de las principales indicaciones de resonancia magnética cerebral. De acuerdo con revisiones administrativas, el estudio de epilepsia junto con el estudio de tumores intra craneales y el estudio de cefaleas ocupan las 3 principales indicaciones de resonancia cerebral. Al igual que lo reportado anteriormente, la mayoría de los pacientes con epilepsia presentan patología del lóbulo temporal, principalmente esclerosis mesial. En nuestra institución, tanto la población pediátrica como de pacientes adultos con epilepsia en estudio es bastante grande. De tal manera que la severidad de la enfermedad en la población estudiada en el centro médico es muy variada y no todos los pacientes presentan los mismos hallazgos estructurales.

Es importante ofrecer a estos pacientes con epilepsia y con resultados negativos en resonancia magnética convencional, otros métodos mínimamente invasivos que permitan establecer cambios incipientes de la enfermedad para hacer diagnóstico oportuno y ofrecer tratamiento temprano. El equipo de resonancia magnética del Centro Médico tiene la capacidad de realizar secuencias y análisis post proceso que incluyen la espectroscopia y el tensor de difusión. Este tipo de técnicas permite el estudio de estructuras microscópicas y el comportamiento metabólico cerebral que en muchos casos se presentan de forma más temprana a los cambios estructurales más grandes encontrados con resonancia magnética convencional. Hasta el momento en nuestra institución no se ha hecho una revisión sistemática que incluya hallazgos tempranos sugestivos de esclerosis mesial de acuerdo a protocolos avanzados de resonancia magnética como espectroscopia y tensor de difusión y que sea validados al compararlos con un grupo control de pacientes sanos.

El objetivo del presente estudio es evaluar las variaciones en los parámetros de tensor de difusión en las estructuras extra temporales en los pacientes con diagnóstico de epilepsia por esclerosis mesial versus los resultados de dichos parámetros en pacientes sin antecedente de epilepsia y considerados como “sanos” para eventos convulsivos.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

9. HIPÓTESIS.
Hipótesis de Trabajo: Hipótesis 1: Existen diferencias significativas en los valores de fracción de anisotropía (FA) y difusión media (MD), en imágenes por tensor de difusión en resonancia magnética en los tractos de sustancia blanca extra temporal en los pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal versus pacientes sin diagnóstico de algún tipo de epilepsia y sin antecedente de convulsiones, pacientes sanos.
10. OBJETIVO GENERAL.
<ul style="list-style-type: none">• Evaluar las diferencias en los valores de fracción de anisotropía valor de y difusión media (MD), medidos en imágenes por tensor de difusión en resonancia magnética en los tractos extra temporales, en pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal comparado con pacientes con diagnóstico clínico negativo para epilepsia ni antecedente de convulsiones (pacientes sanos/ controles) que hayan sido estudiados con resonancia magnética cerebral en Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.
<ol style="list-style-type: none">1. Determinar las diferencias entre los valores de FA, ADC y MD entre el lado afectado con esclerosis mesial temporal versus el lado contralateral.2. Determinar las diferencias en concentración de partículas por millón de metabolitos en áreas extra temporales determinados por MRS en pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal y pacientes sin diagnóstico de ningún tipo de epilepsia y sin antecedente de convulsión.3. Establecer correlación entre la los valores de FA, ADC y MD según los resultados MRS en pacientes con esclerosis mesial temporal y las concentraciones en partículas por millón de metabolitos determinados por MRS en pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal.
12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION
12.1 Diseño y tipo de estudio.
Estudio retrospectivo, unicentrico, de casos y controles.
12.2 Población de estudio.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

Pacientes, hombres o mujeres, mayores de 7 años, con diagnóstico clínico de esclerosis mesial temporal unilateral por historia clínica y/o hallazgos de electroencefalograma y pacientes con rango de edad similar, sin diagnóstico de ningún tipo de epilepsia ni antecedente de eventos convulsivos con indicación de resonancia magnética cerebral.

12.3 Universo de trabajo

- Pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal unilateral por historia clínica y/o hallazgos por electroencefalograma .
- Pacientes a quienes se les realizo resonancia magnética nuclear cerebral sin diagnóstico de ningún tipo de epilepsia ni antecedente de convulsiones
- Pacientes sin antecedente de cirugía a nivel intra parenquimatoso supra tentorial
- Derechohabientes del Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión al momento de la realización de la resonancia magnética nuclear cerebral.

12.4 Tiempo de ejecución.

12 meses

12.5 Esquema de selección.

12.5.1 Definición del grupo control.

El grupo control consistirá en un grupo histórico de pacientes a quienes se les realizo resonancia magnética nuclear cerebral que no tengan diagnóstico de ningún tipo de epilepsia y sin antecedente de eventos convulsivos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Para la selección de los pacientes, el grupo control será acotejado en base a las siguientes variables:

- Edad
- Genero
- Indicación de resonancia magnética

12.5.2 Definición del grupo a intervenir.

No se realizará intervención alguna de tipo investigacional. El presente estudio es estrictamente observacional.

Aquellos sujetos enrolados en quienes se consulten datos para evaluar antecedentes de diagnóstico de esclerosis mesial temporal y que cuenten con estudio de resonancia magnética nuclear cerebral.

12.5.3 Criterios de inclusión.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

- Pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal unilateral de acuerdo a hallazgos por electroencefalograma o historia clínica (grupo de casos)
- Pacientes mayores a 7 años
- Pacientes con resonancia magnética cerebral con las secuencias necesarias para la realización de post proceso con espectroscopia y tractografía (tensor de difusión)
- Pacientes a quienes se les haya realizado resonancia magnética cerebral sin diagnóstico de ningún tipo de epilepsia y sin antecedente de eventos convulsivos (controles)
- Pacientes sin otra alteración neurológica progresiva
- Pacientes con expediente electrónico en el CMN 20 de Noviembre
- Pacientes derechohabientes del ISSSTE

12.5.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes con antecedentes de enfermedades desmielinizantes progresivas
- Pacientes con diagnóstico de otras entidades epilépticas a esclerosis medial temporal
- Pacientes con estudios de resonancia magnética incompletos para el post proceso con espectroscopia y tractografía
- Pacientes con contraindicaciones para la realización de resonancia magnética nuclear
- Pacientes con presencia de lesiones tumorales inta-axiales supra-tentoriales.
- Pacientes con neuroinfección
- Pacientes con antecedentes de alteraciones psiquiátricas (controles)
- Pacientes con antecedente de cirugía cerebral por lesiones intra parenquimatosas, supra tentoriales.

12.5.5 Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cuenten con estudio de resonancia magnética cerebral
- Pacientes con contraindicación a realización de resonancia magnética cerebral
- Pacientes con expediente clínico incompleto en quienes no se pueda definir el tipo de epilepsia y la evaluación de criterios de inclusión y exclusión

12.6.2 Muestreo no probabilístico.

No procede.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Cuarenta pacientes (40) serán enrolados en este estudio; 20 pacientes en cada grupo (casos y controles). El cálculo de la muestra fue considerado de acuerdo a la fracción de anisotropía (FA) reportada en estudio previos en pacientes con epilepsia temporal, así:

$$A=(1/q_1+1/q_0)=4.00000$$

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

$$\text{Tamaño total de grupo}^{15, 16}=N=AB/(E/S)^2=40$$

- Error alfa (Z_α): 0.05 (two-tailed)
- Error beta (Z_β): 0.2
- Poder:0.8
- Proporción de sujetos:1(q_1):1(q_0)
- Tamaño de efecto (E):0.56 (X,-Y el al.)¹⁴
- Desviación estándar (S): 0.6 (X,-Y el al.)¹⁴

12.8 Descripción operacional de las variables.

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento de medición	Unidades	Fines descriptivos / analíticos
Sexo	Condición biológica o genética que diferencia a un hombre de una mujer.	Cualitativa nominal	Visual	1= sexo masculino 2 = sexo femenino	Descriptivo Independiente
Edad	Cantidad de años con los que cuenta una persona.	Cuantitativa discreta	Años	Años	Descriptivo Independiente
Lateralidad de epilepsia	Lado con actividad eléctrica anormal	Cualitativa Nominal	Visual	Derecho:1 Izquierdo:2	Descriptivo Independiente

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

	epileptogeno determinado por resultado de electroencefalograma				
Edad de inicio de síntomas	Edad en años cuando iniciaron los síntomas de epilepsia y/o se estableció el diagnostico de esclerosis mesial temporal.	Cuantitativa discreta	Visual	Años	Descriptivo independiente
Indicación de resonancia magnética en pacientes control	Motivo para la realización de resonancia magnética nuclear cerebral en pacientes sin diagnóstico de epilepsia mesial temporal (controles)	Cualitativo nominal	Visual	Texto/ Descriptivo	Descriptivo Independiente
Valores por partículas por millón de colina	Cantidad de unidades de Colina que hay por cada millón de unidades del órgano (hígado). Medida utilizada en Espectroscopi	Cuantitativa Continua	Resonancia Magnética con espectroscopia de hidrogeno	Partes por millón (ppm)	Dependiente

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

	a				
Valores por partículas por millón de creatina	Cantidad de unidades de Colina que hay por cada millón de unidades del órgano (hígado). Medida utilizada en Espectroscopia	Cuantitativa Continua	Resonancia Magnética con espectroscopia de hidrogeno	Partes por millón (ppm)	Dependiente
Valores por partículas por millón de N-acetil-aspartato	Cantidad de unidades de Colina que hay por cada millón de unidades del órgano (hígado). Medida utilizada en Espectroscopia	Cuantitativa Continua	Resonancia Magnética con espectroscopia de hidrogeno	Partes por millón (ppm)	Dependiente
Valores relación de N-acetil-aspartato/ creatina+colina	Cantidad de unidades de Colina que hay por cada millón de unidades del órgano (hígado). Medida utilizada en Espectroscopia	Cuantitativa Continua	Resonancia Magnética con espectroscopia de hidrogeno	Partes por millón (ppm)	Dependiente

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

Fracción anisotropía	Valor fraccional entre 0 y 1	Cuantitativa continua	Resonancia Magnética Imagen por tensor de difusión	Valor numérico entre 0 y 1	Dependiente
Difusión Media	Dirección de difusión promedio de moléculas de agua dentro de axones de sustancia blanca cerebral	Cuantitativa continua	Resonancia Magnética Imagen por tensor de difusión	10^{-4} mm ² /s	Dependiente
Valores de Coeficiente de difusión aparente.	Es la cuantificación de la difusión, grado de difusibilidad del agua, medida en mm ² /seg.	Cuantitativa Continua	Resonancia Magnética secuencia Difusión	mm ² /seg.	Dependiente

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Revisión de expediente clínico.
Revisión de sistema PACS de estudios de tomografía computada dinámica de hígado.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Estadística descriptiva: Medias y desviación estándar

Análisis paramétrico/no paramétrico según sea el caso utilizando análisis de varianza (ANOVA) serán aplicados para determinar si los valores de FA, MD y ADC en los tres grupos son diferentes (Grupo 1: lado afectado [casos]; Grupo 2: lado contralateral [casos]; Grupo 3= cualquier lado en pacientes sanos [control]). La prueba de Tukey-Kramer será realizada para determinar el grupo con mayor número de FA < MD y/o ADC en resonancia por tensor de difusión.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

En caso de que no se pueda garantizar distribución normal, la prueba de transformación logarítmica será realizada para alcanzar distribución normal. En caso de no obtener distribución normal, la prueba de U-Mann-Withney con corrección de Bonferroni será realizada para determinar diferencias entre los grupos. De igual manera, la prueba de Tukey-Kramer será realizada para determinar el FA, MD y ADC por grupo.

13. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No corresponde

14. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

14.1 Consentimiento informado.

El estudio propuesto es de tipo estrictamente observacional con reclutamiento de sujetos retrospectivo y por lo tanto no se contará con acceso a los pacientes por lo que no es factible la firma de consentimiento informado.

14.2 Conflicto de intereses.

No existen conflictos de intereses entre los investigadores y la realización del presente proyecto.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

15. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se utiliza material biológico. Durante la realización del estudio no se recogerán ni manipularán muestras biológicas, tales como muestra histológicas o de laboratorio. Los resultados de laboratorios que sean utilizados para el proceso de tamizaje previo al enrolamiento y/o en el seguimiento post tratamiento, simplemente se realizarán consultas al expediente electrónico. Todos los laboratorios consultados son parte del manejo estándar de pacientes con esta enfermedad y son realizados en relación al manejo clínico de esta condición independiente de la participación en el estudio.

16. RECURSOS.

Sistema PACS.
Sistema SIAH.
Expediente clínico electrónico y físico.

16.1 RECURSOS HUMANOS.

La realización de los procedimientos relacionados con el presente estudio estará a cargo por parte de los investigadores nombrados en la página 1 de este documento. No existirá participación de personal externo al grupo de investigación ni a la institución en ningún procedimiento relacionado con el estudio.

16.2 RECURSOS MATERIALES.

Expedientes clínicos, computadora personal, material de oficina, computadoras institucionales con acceso al sistema PACS para evaluación de imágenes de tomografía y resonancia magnética.

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

El estudio no representa el consumo de recursos financieros para la institución.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

A partir de la autorización del presente protocolo, esperando iniciar en .

	Abril 2019	Abril 2019	Julio 2019	Abril 2020	Junio 2020
Revisión de la Literatura					

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

Presentacion del protocolo de investigacion						
Realizacion de protocolo						
Analisis de datos						
Desarrollo de discusion y conclusion						
Terminacion del protocolo						

18. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Los resultados esperados durante la realización del presente estudio son los siguientes:

- Determinar signos tempranos en protocolos de resonancia magnética avanzada en pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial
- Encontrar correlación entre la severidad de las diferencias micro estructurales de acuerdo los parámetros de tensor de difusión y el desequilibrio metabólico de las estructuras extra temporales determinados por espectroscopia
- Encontrar alteraciones micro estructurales y en el metabolismo cerebral en estructuras extra temporales en pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial.

19. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

La intención del presente estudios es generar datos que puedan servir para mejorar los resultados de diagnóstico temprano de alteraciones estructurales en pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial. Dichos resultados pueden servir para la atención mas oportuna de estos pacientes incluyendo tratamientos quirúrgicos tempranos.

20. PERSPECTIVAS.

Presentación de resultados en reuniones científicas.
 Publicación de artículos científicos en revista indexada.
 Posible realización de tesis con resultados obtenidos.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**
“Informe de Avances para protocolos de investigación”

--

21. DIFUSIÓN.

Presentación de resultados en reuniones científicas.
Publicación de artículos científicos en revistas indexadas.

22. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	No se cuenta.
Nombre del Laboratorio	No se cuenta.
Nombre de la Institución u Organismo	No se cuenta.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

23. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	
1.	Fisher RS. Final comments on the process: ILAE definition of epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2014;55:492-3.
2.	Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2014;55:475-82.
3.	Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. <i>Epilepsy Behav</i> 2009;15:34-9.
4.	Burianova H, Faizo NL, Gray M, Hocking J, Galloway G, Reutens D. Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. <i>Epilepsy Res</i> 2017;137:45-52.
5.	Blumcke I, Cross JH, Spreafico R. The international consensus classification for hippocampal sclerosis: an important step towards accurate prognosis. <i>Lancet Neurol</i> 2013;12:844-6.
6.	Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. <i>Epilepsia</i> 2013;54:1315-29.
7.	Carlson HL, Laliberte C, Brooks BL, Hodge J, Kirton A, Bello-Espinosa L, et al. Reliability and variability of diffusion tensor imaging (DTI) tractography in pediatric epilepsy. <i>Epilepsy Behav</i> 2014;37:116-22.
8.	Mankinen K, Jalovaara P, Paakki JJ, Harila M, Rytty S, Tervonen O, et al. Connectivity disruptions in resting-state functional brain networks in children with temporal lobe epilepsy. <i>Epilepsy Res</i> 2012;100:168-78.
9.	Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? <i>Brain</i> 1995;118 (Pt 6):1521-8.
10.	Bonilha L, Montenegro MA, Cendes F, Li LM. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures, or refractory partial seizures. <i>Med Sci Monit</i> 2004;10:RA40-6.
11.	Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. <i>Curr Opin Neurol</i> 2004;17:161-4.
12.	Leibovitch EC, Jacobson S. Human Herpesvirus 6 as a Viral Trigger in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. <i>J Infect Dis</i> 2015;212:1011-3.
13.	Urbach H, Egger K, Rutkowski K, Nakagawa JM, Schmeiser B, Reiser M, et al. Bilateral cingulum fiber reductions in temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis. <i>Eur J Radiol</i> 2017;94:53-7.
14.	Yin XY, Qiu SJ, Liu ZY, Wang HZ, Xiong WF, Li SS, et al. Extratemporal abnormalities of brain parenchyma in young adults with temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study. <i>Clin Radiol</i> 2014;69:589-96.
15.	Hulley SB CS, Browner WS, Grady D, Newman TB. <i>Designing clinical research : an epidemiologic approach.</i> 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
16.	Chow S-C SJ, Wang H. <i>Sample size calculations in clinical research.</i> 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2008.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



ISSSTE

“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”
“Informe de Avances para protocolos de Investigación”

24. AUTORIZACIONES

Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Mauricio Di Silvio Lopez	

Del Jefe de Servicio	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez	

Del Asesor del Protocolo (tesis)	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Mariana Navarro E	

Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA
Dr. José Alfredo Merino Rajme	

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**
“Informe de Avances para protocolos de investigación”

25. ANEXOS.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	ID	Fecha	Esclerosis mesial lado	esclerosis mesial	vol hipocampo	edad	Sexo	ANGIOTAC	RMN	FA	DM	ADC	coolina	GAAA	creatina	Lipidos	FA cont	DM cont	ADC cont
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			
13																			
14																			
15																			
16																			
17																			
18																			
19																			
20																			
21																			
22																			
23																			
24																			
25																			
26																			
27																			

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado”**

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

**Anexo 5
Informe de Terminación para protocolos de investigación**

Unidad: (1)	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Delegación: (2)	Benito Juárez

No. de protocolo: (3)		No. de protocolo SRPI: (4)	344.2019
------------------------------	--	-----------------------------------	-----------------

Título del protocolo: (5)	Diferencias en los valores de fracción de anisotropía y difusión media, según protocolos de resonancia magnética con tensor de difusión en los tractos extra temporales, entre pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial (casos) y pacientes sanos (controles)				
Palabras Clave: (6)	Esclerosis Mesial Temporal	Hipocampo	MRI	Espectroscopia	Difusión

Investigadores: (7)			
	Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre(s)
Responsable	Navarro	Estrada	Beatriz Mariana
Asociado 1	Timaran	Montenegro	David Ernesto
Asociado 2	Parra		Lina
Asociado 3	Ortiz	Escobar	Alexa
Asociado 4	Hernández	Salazar	Manuel

Introducción (Breve no mayor a 250 palabras): (8)
<p>La epilepsia es una afección neurológica común que implica disfunción cerebral en diferentes campos y la presencia de episodios convulsivos. Los síndromes epilépticos pueden clasificarse como focales o generalizadas. Dentro de las focales, la epilepsia del lóbulo temporal es la más común. En estos pacientes, la esclerosis mesial temporal es la causa principal de eventos epilépticos.</p> <p>El hallazgo más común por imagen de esclerosis mesial es la atrofia hipocampal. Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes no presenta afectación estructural en los protocolos de resonancia magnética convencional. Este tipo de estudios negativos es más común en los pacientes con estadio tempranos de la enfermedad.</p> <p>Recientemente, el uso de secuencias y análisis postproceso de resonancia magnética avanzado incluyendo espectroscopia y tensor de difusión han sido utilizados para el estudio de pacientes con epilepsia sin hallazgos estructurales grandes en los protocolos de resonancia convencional.</p> <p>El objetivo de dichos protocolos es encontrar alteraciones metabólicas en las estructuras cerebrales extra temporales y peri hipocampales utilizando los métodos de espectroscopia o el estudio de la alteración de difusión mediante la medición de la anisotropía mediante las</p>

Elaboró:	Revisó:	Aprobó

secuencias con uso de tensor de difusión.

El objetivo del presente estudio es la evaluación de los cambios en la integridad de las estructuras peri hipocampales medidas de acuerdo con los parámetros de la secuencia de tensor de difusión en pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal comparado con pacientes sin evidencia de afectación por síndrome epilépticos.

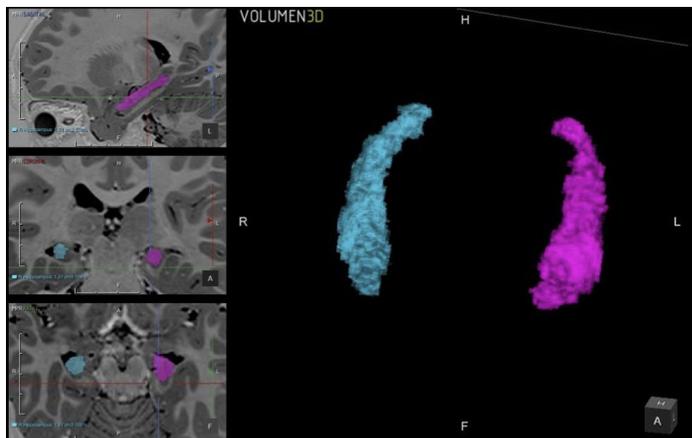
Material y Métodos (Descripción breve de la metodología no mayor a 200 palabras): (9)

Estudio longitudinal, retrospectivo, unicentrico, de casos y controles, de los pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial temporal estudiados con resonancia magnética nuclear cerebral incluyendo secuencias de espectroscopía y tensor de difusión (casos) y de pacientes sin diagnóstico de ningún tipo de epilepsia o antecedente de episodios convulsivos (controles) que cuentan con los mismos protocolos de imagen por resonancia magnética cerebral que los pacientes seleccionados como casos. Las variables a recolectar son: datos demográficos (edad, genero); diagnóstico de esclerosis mesial temporal, lateralidad del padecimiento, estudio de resonancia magnética cerebral (fracción de anisotropía lado afectado y contralateral, difusión media lado afectado y contralateral, concentración de metabolitos por espectroscopia del lado afectado contralateral, volumen hipocampal del lado afectado y contralateral).

Resultados más relevantes: (10)

Un total de 88 fueron revisados de manera retrospectiva. En total, 65 pacientes (34 hombres [52%] y 31 mujeres [48%]) fueron incluidos en el estudio. De ellos, 15 (21%) pacientes tenían diagnóstico esclerosis mesial temporal unilateral.

Entre los pacientes con esclerosis mesial, el promedio del volumen del hipocampo en lado afectado (casos) fue de 1.5 cc (DE, \pm 0.4 cc), mientras que en el lado sano (controles) fue de 1.35 cc (DE, \pm 0.4 cc)(Figure 1).



Lado afectado (azul): 1.5 cc

Lado sano (rojo): 1.35 cc

Figura 1: Volumetría hipocampal bilateral utilizado técnicas de segmentación en base a imágenes de resonancia magnética utilizando secuencias SPC-IR volumétrica.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó

Así mismo, la mediana de los valores de espectroscopia determinados por la relación entre la concentración de N-acetil-aspartato/ creatina+ colina fue 0.48 (rango inter cuartil [IQR], 0.33-0.61) en el lado afectado versus 0.78 (IQR, 0.71-0.90) en el lado sano (Figura 2).

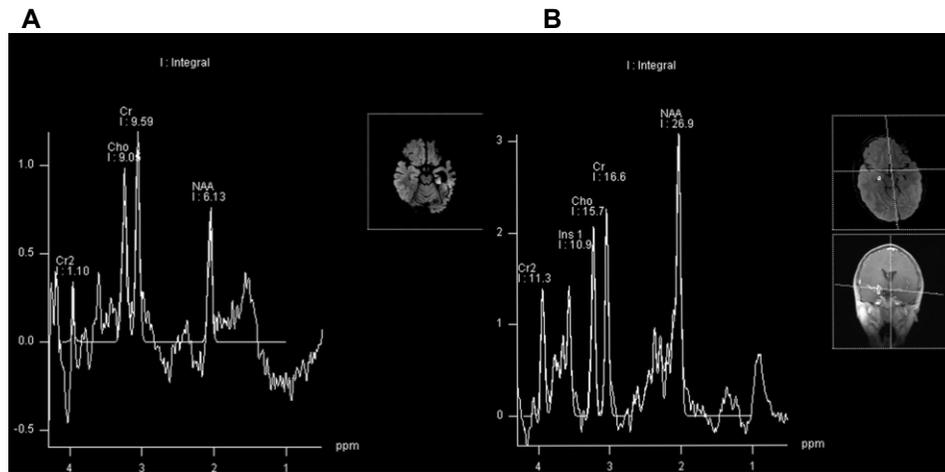


Figura 2: Imágenes de espectroscopia hipocampal por resonancia magnética cerebral con protocolo de estudio estandarizado para epilepsia. Imagen A, lado afectado (casos) con disminución del pico de N-acetil-aspartato con respecto a los picos de colina y creatina. Imagen B. Espectroscopia del lado sano (control) con conservación de los picos de N-acetil-aspartato, colina y creatina.

Es interesante que los valores de espectroscopia entre el lado sano y afectado presentaron una correlación inversa ($r=-0.46$, $p=0.07$). De igual manera, el volumen hipocampal en lado sano tuviera una correlación inversa con los valores de espectroscopia del lado no afectado ($r=-0.58$, $p=0.02$) (Figura 3 A y B).

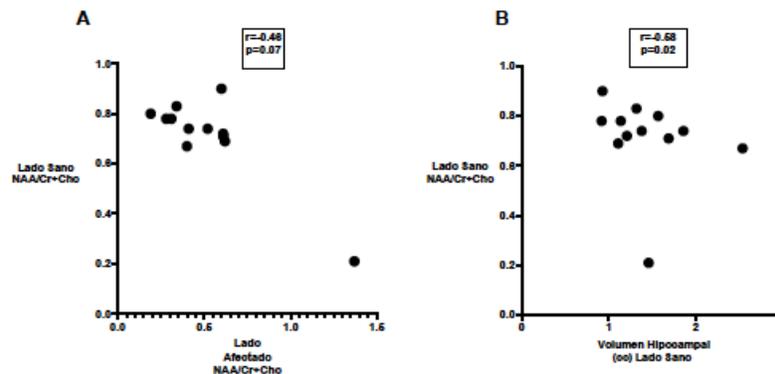


Figura 3. Correlación entre valores de espectroscopia en el lado sano y afectado (A) y correlación entre volumen hipocampal del lado sano y valores de espectroscopia del lado contralateral (B).

Elaboró:	Revisó:	Aprobó

Valores de espectroscopia, volumetría hipocampal, déficit cognitivo y enfermedad refractaria.

Entre los pacientes con enfermedad unilateral, 7 (47%) fueron diagnósticos con déficit cognitivo y 2 (13%) fueron clasificados como con terapia refractaria. El volumen hipocampal en el lado sano de los pacientes con enfermedad unilateral con déficit cognitivo fue de 1.12 cc (\pm 0.14 cc) versus 1.55 cc (\pm 0.5 cc) en pacientes sin déficit cognitivo ($p=0.05$) (Figura 4). Sin embargo, el volumen hipocampal en el lado afectado, no presento diferencias significativas entre los pacientes con y sin déficit cognitivo (1.55 cc [\pm 0.48cc] versus 1.45 cc [\pm 0.33 cc] $p=0.6$).

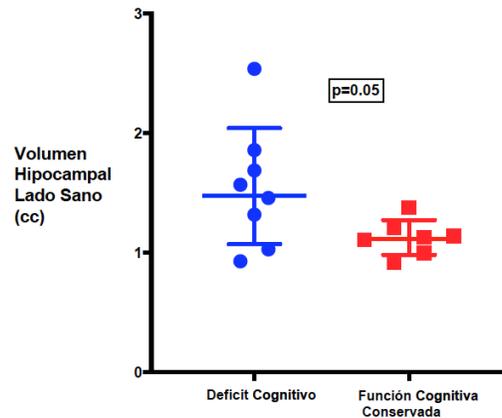


Figura 4. Volumen hipocampal del lado sano en pacientes con y sin déficit cognitivo.

Por otra parte, los pacientes con esclerosis mesial temporal refractaria tenían un volumen hipocampal en el lado afectado de 1.08 cc (\pm 0.17 cc) y en el lado contralateral de 1.56 cc (\pm 0.39 cc) (Figura 5). Sin embargo, el volumen hipocampal en el lado sano no demostró tener diferencias significativas en los pacientes con y sin enfermedad refractaria al tratamiento.

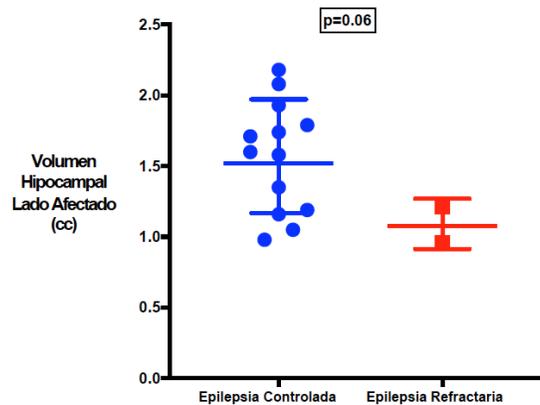


Figura 5. Volumetría hipocampal en el lado afectado entre pacientes con y sin epilepsia refractaria.

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

Lo resultados de espectroscopia no demostraron tener diferencias significativas entre el lado afectado y sano en pacientes con y sin déficit cognitivo ($p=0.6$), así como en los pacientes con y sin epilepsia refractaria al tratamiento ($p=0.7$).

Finalmente, los valores de fracción de anisotropía medidos a 6 pacientes demostraron que el FA en lado afectado a nivel del cíngulo fue de $0.40 (\pm 0.02)$ y $0.41 (0.03)$ en el lado sano. Así mismo, se realizó la medición del coeficiente de difusión encontrando un valor de ADC de $7.602 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0.266 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) en el lado afectado y $7.56 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en el lado sano (control) ($0.238 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Discusión (Breve y clara no mayor a 500 palabras de los resultados más relevantes: (11)

De acuerdo a nuestros resultados la frecuencia de esclerosis mesial temporal unilateral se presentó hasta en el 17% de nuestra población en estudio. Dentro de estos pacientes el 47% tenían diagnóstico de déficit cognitivo y 13% de epilepsia refractaria al tratamiento.

En general, la relación NAA/ Cho+Cr entre el lado afectado y sano (control) demostraron resultados similares a la literatura internacional con valores de 0.48 y 0.78 respectivamente. De acuerdo a resultados de estudios previos un valor de la relación NAA/Ch+Cr menor a 0.7 ha demostrado de ser un parámetro sensible que sugiere el diagnóstico esclerosis mesial temporal por espectroscopia. Sin embargo, el volumen hipocampal no demostró tener diferencias significativas entre el lado afectado y sano.

En nuestro estudio la volumetría hipocampal, sin embargo, demostró de ser de utilidad para determinar la asociación entre la disminución del volumen del hipocampo del lado sano y la ocurrencia de déficit cognitivo, así como la disminución del volumen del hipocampo afectado con el desarrollo de epilepsia refractaria al tratamiento. Hasta el momento no existe literatura que analice el impacto de la medición de volumetría hipocampal con la evolución clínica de los pacientes con esclerosis mesial temporal. Otros estudios con muestras de mayor tamaño son necesarios para corroborar nuestros resultados.

En conclusión, la espectroscopia y la volumetría hipocampal son 2 técnicas de resonancia magnética cerebral efectivas para estudiar a pacientes con esclerosis mesial temporal. De hecho, un volumen hipocampal reducido en el lado afectado y sano está asociado con el desarrollo de déficit cognitivo concomitante y epilepsia refractaria al tratamiento, respectivamente. Igualmente, la fracción de anisotropía entre el lado sano y el lado afectado ha demostrado tener diferencias significativas que pueden orientar al diagnóstico de esclerosis mesial temporal.

Perspectivas (Síntesis): (12)

Las técnicas de resonancia magnética incluyendo espectroscopia, volumetría hipocampal y tensor de difusión con medición de la fracción de anisotropía son efectivas para el diagnóstico de pacientes con esclerosis mesial temporal unilateral.

Además, la disminución del volumen hipocampal tanto en el lado afectado como en el lado sano está asociada con la ocurrencia de déficit cognitivo y enfermedad refractaria al tratamiento,

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



**“ INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO”**
“INFORME DE AVANCES PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN”

respectivamente.

Referencia bibliográfica de la investigación (si fue publicada): (13)					
Autores:	David Timaran, Leonardo M Morales-Jaramillo, Yohana S Mateo-Camacho, K Daniela Fuentes-Badillo, Gustavo A Feria, Carlos Bartolo, José D Aguirre, Julita del Socorro Orozco V, Beatriz Mariana Navarro				
Título del artículo:	Impact of Hippocampal Volume Quantification and H-MR Spectroscopy Results on Outcomes of Pediatric Patients with Unilateral Mesial Temporal lobe Epilepsy (MTLE)				
Revista:	American Journal of Neuroradiology (AJNR)				
Año:	2020	Volumen:	En revisión	Páginas:	En revisión

En caso de tesis: (14)			
Nombre del alumno	David Ernesto Timaran Montenegro		
Título de tesis	Diferencias en los valores de fracción de anisotropía y difusión media, según protocolos de resonancia magnética con tensor de difusión en los tractos extra temporales, entre pacientes con epilepsia temporal por esclerosis mesial (casos) y pacientes sanos (controles)		
Institución que avaló el proyecto (en caso de aplicar)	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre/ISSSTE Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)	Fecha de Graduación	Febrero 2021
Director de tesis			

Dr. Mondragón Terán Paul	
<i>A. Paterno A. Materno Nombre (s)</i>	<i>Firma</i>
Jefe de Enseñanza e Investigación de la Unidad Médica (15)	

30/Julio/2020 <i>(dd) (mmmm) (aaaa)</i>	Dra. Navarro Estrada Beatriz Mariana <i>A. Paterno A. Materno Nombre (s)</i>	<i>Beatriz Mariana Navarro Estrada</i> <i>Firma</i>
Fecha del informe (16)	Investigador responsable (17)	

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

INSTRUCTIVO DE LLENADO, ANEXO 5

No.	Dato	Debe anotarse
1	Unidad	El nombre completo de la unidad médica correspondiente.
2	Delegación	El nombre completo de la delegación médica correspondiente.
3	No. de protocolo	El número de registro asignado por la Unidad.
4	No. de protocolo SRPI	El número otorgado por el Departamento de Investigación de la Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria de la Dirección Médica al momento de haber registrado el protocolo de investigación.
5	Título del protocolo	El nombre del protocolo de investigación autorizado, sin abreviaturas.
6	Palabras Clave	Cinco palabras que identifican el tema de investigación para su búsqueda o publicación. Una por número.
7	Investigadores	Nombre (s), Apellido Paterno, Apellido Materno del investigador principal y de los investigadores adjuntos (en caso de aplicar).
8	Introducción	Exposición del marco teórico de la investigación, señalando brevemente la definición del problema, los antecedentes, proporcionando las referencias bibliográficas, la justificación, la hipótesis, según sea el caso, y los objetivos..
9	Material y Métodos	Descripción detallada de la manera como se llevó a cabo la investigación, explicando el diseño y la ejecución de la misma incluyendo, según corresponda, los aparatos e instrumentos utilizados, así como los criterios de validez y controles de calidad.
10	Resultados	Presentación de los datos en forma descriptiva, por medio de cuadros y gráficas; descripción de las características numéricas de los datos y presentación de los resultados de las pruebas estadísticas que otorguen significancia a los hallazgos de la Investigación
11	Discusión	Análisis e interpretación, de los hallazgos de la investigación comparándolos con los resultados de otras investigaciones que sirvieron de antecedente o que apoyan o contradicen sus resultados, proporcionando las referencias bibliográficas..
12	Perspectivas	Breve descripción de la influencia a futuro de las aportaciones que pueda tener la investigación y sus resultados en la institución o en la población.
13	Referencia bibliográfica de la investigación (si fue publicada)	La (s) cita (s) bibliográfica (s), en caso de haberse publicado el trabajo de investigación, incluyendo: *Nombre(s) del o los autor (es). *Título del artículo. *Nombre de la revista. *Año, volumen y páginas (anexar copia de la primera página de la publicación).

Elaboró:	Revisó:	Aprobó



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

“Informe de Avances para protocolos de investigación”

14	En caso de tesis	<p>En el caso de participación de un alumno con fines de tesis, deberá anotar:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Nombre y apellidos paterno y materno del alumno. *Título de la tesis. *Institución que avaló el proyecto. *Día, mes y año de graduación del alumno. <p>El profesional con el grado académico correspondiente en la disciplina del tema que va a asesorar adscrito a la Unidad Médica. Anotar el nombre completo del director de tesis, indicando apellido paterno, materno y nombre(s), y firma.</p>
15	Jefe de Enseñanza e Investigación de la Unidad Médica	El responsable del área de investigación de la unidad médica, indicando el apellido paterno, materno y nombre(s), y firma.
16	Fecha del informe	Día, mes y año de la presentación de este informe.
17	Investigador responsable	<p>Anotar el apellido paterno, materno y nombre(s) y firma de:</p> <ul style="list-style-type: none"> *El Investigador responsable: Es el profesional de la salud con formación académica y experiencia en la dirección de proyectos de investigación en materia de salud. *Tesisista: Estudiante de posgrado de los cursos que se imparten en la unidad, y que se encuentra activo en el proceso de elaboración de un trabajo de investigación para la obtención del grado de estudio.
En caso de no entregar el formato debidamente requisitado no procederá el registro.		

Elaboró:	Revisó:	Aprobó