



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

TITULO

**ESTUDIO COMPARATIVO ANTES-DESPUÉS DE CIRCUITOS NEURONALES  
EN ESTADO DE REPOSO EN PACIENTES OPERADOS POR GLIOMAS  
CEREBRALES**

TESIS QUE PRESENTA

DRA LUCERO NOEMI LAGUNES PADILLA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

NEUROCIRUGIA

ASESOR: DR BAYRON ALEXANDER SANDOVAL BONILLA

---



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO SERVICIO NEUROLOGIA S. A. 00  
"DR. GONZALEZ DE OTEIZA"  
22 AGO 2019  
DOCTORA  
DIRECCION DE EDUCACION  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

BLAS EZEQUIEL LOPEZ FELIX  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGIA



DOCTOR

BAYRON SANDOVAL BONILLA  
ASESOR CLINICO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA

### III AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la oportunidad de servir a los demás por medio de esta hermosa presión.

A mis padres, Norma y Jorge, por la educación que me brindaron, sus cuidados y sacrificios para que yo cumpliera mis objetivos profesionales.

A mis hermanos, Diana y Jorge, por ser y estar siempre en mi vida, a mi sobrina Leah por alegrar y dar luz a nuestra vida.

A todos mis profesores, al Dr Bayron por su amplia disposición para la enseñanza en todo momento, a la Dra Barbara, por ser como una Madre de la vida Neuroquirurgica y mostrarnos el mundo de los gliomas como una disciplina atractiva y apasionante.

A todos mis amigos y compañeros residente, que considero mis Hermanos de la Neurocirugia.

A mis hermanos de residencia Talia, Isaias y Cesar, con quienes viví los últimos 5 años de la vida, disfrutando la Neurocirugía con todos sus sabores.

A los cientos de pacientes que me permitieron el privilegio de poner su vida en mis manos, ya que entre el conocimiento teórico de los libros a la experiencia quirúrgica, existe una vida humana de diferencia.

## DEDICATORIA

A mi Abuelo Noé Lagunés, que gracias a tu ejemplo y por ti decidí ser lo que soy, donde quiera que te encuentres.

A mi sobrina Leah Noemí Lagunés Padilla, esto es para ti...

## IV INDICE

I CARATULA	1
II HOJA DE FIRMAS	2
III AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS	3
IV INDICE	4
V DATOS PERSONALES TUTOR, TUTOR Y TESIS	5
VI RESUMEN	6
VII MARCO TEORICO	7
VIII JUSTIFICACION	17
IX PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
X OBJETIVO	17
XI HIPOTESIS DE TRABAJO	17
XII MATERIAL Y METODOS	18
XIII ANALISIS ESTADISTICO	19
XIV RESULTADOS	22
XV DISCUSION	28
XVI CONCLUSIONES	30
XVII BIBLIOGRAFIA	31
XVIII ANEXOS	37

<p>AUTOR</p> <p>APELLIDO PATERNO  APELLIDO MATERNO  NOMBRE  TELEFONO  UNIVERSIDAD</p> <p>FACULTAD O ESCUELA  CARRERA  NUMERO DE CUENTA</p>	<p>LAGUNES  PADILLA  LUCERO NOEMI  312 21 07 301  UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  DE MEXICO  FACULTAD DE MEDICINA  NEUROCIRUGIA  515233331</p>
<p>ASESOR</p> <p>APELLIDO PATERNO  APELLIDO MATERNO  NOMBRE</p>	<p>SANDOVAL  BONILLA  BAYRON</p>
<p>TESIS</p> <p>TITULO</p> <p>NUMERO DE PAGINAS  AÑO  NUMERO DE REGISTRO</p>	<p><b>ESTUDIO COMPARATIVO ANTES-  DESPUÉS DE CIRCUITOS  NEURONALES EN ESTADO DE  REPOSO EN PACIENTES OPERADOS  POR GLIOMAS CEREBRALES</b></p> <p>P  2019  R-2019-3601-147</p>

## **I. RESUMEN**

Antecedentes:

“ El hecho de que el cuerpo este acostado, no es razón para suponer que la mente está en paz”... Seneca 1969; Desde hace 2 milenios se ha visto que el cerebro de los humanos presenta una actividad continua, independientemente de la presencia o ausencia de cualquier comportamiento observable, sin embargo la investigación científica del estado de reposo, presenta desafíos conceptuales y metodológicos<sup>1</sup>.

Objetivo: Identificar la topografía de las redes funcionales cerebrales en estado de reposo, en una población mexicana de pacientes operados de glioma cerebrales, mediante la realización de imágenes por resonancia magnética funcional en estado de reposo, en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **DISCUSIÓN**

Los pacientes con lesiones en zonas elocuentes -usualmente Gliomas de bajo grado- presentan frecuentemente algún tipo de compromiso cognitivo antes de la cirugía. Este déficit es un reflejo directo de una alteración “crónica” en la conectividad cerebral dada la naturaleza intrínseca de este tipo de tumores (tasa de crecimiento lento, origen en la sustancia blanca que es el lugar donde se localizan los tractos que conectan una o varias regiones cerebrales entre si, y tendencia a invadir zonas funcionales del hemisferio). Una manera de estudiar y planificar las cirugías de este tipo de pacientes es someterlos a una técnica de imagen denominada tractografía -rutinaria en Centro Médico Nacional- que consiste en identificar el tracto específico -que conlleva una función implícita en su definición anatómica- dentro del campo quirúrgico proyectado. Dicha técnica nos permite además de planificar y ajustar el abordaje y tasa de resección, evaluar el resultado funcional posquirúrgico de cada paciente en particular.

## **CONCLUSIONES**

Los Gliomas de bajo grado condicionan (por un mecanismo biológico inicialmente mecánico que compromete vías específicas de conexión cerebral) eventualmente la reorganización de uno o más circuitos neuronales tanto en la proximidad como en la lejanía del tumor o lesión estudiado. La cirugía resectiva tumoral (lesional) está asociada a una mayor conectividad de la red de comprensión de lenguaje en el hemisferio dominante. La cirugía resectiva tumoral (lesional) está asociada a una mayor conectividad de la red de expresión de lenguaje en el hemisferio dominante. La cirugía resectiva tumoral (lesional) está asociada a una mayor conectividad de la red sensoriomotora en el hemisferio dominante.



## MARCO TEORICO

### II. INTRODUCCION.

Las topografías de las regiones funcionalmente conectadas a través del cerebro son conocidas como redes de estado de reposo, también se les llama redes de conectividad intrínseca<sup>2</sup>, los escaneos a esas redes son generalmente tomadas mientras el sujeto está en un estado de reposo<sup>4</sup>, la importancia de las redes neuronales en estado de reposo estriba en el hecho de que su topografía corresponde muy apegadamente a las respuestas obtenidas en una amplia variedad de tareas sensoriales, cognitivas y motoras<sup>7</sup>, las RSNS persisten durante el sueño<sup>10,11</sup> o incluso bajo sedación y anestesia general<sup>12</sup>. La amplitud de las fluctuaciones espontáneas durante estados de conciencia reducida y de supresión farmacológica sugiere que esta actividad neuronal intrínseca es fundamental para el mantenimiento de la integridad funcional del cerebro<sup>13</sup>. La actividad BOLD espontánea a sido detectada en todas las especies de mamíferos investigadas<sup>14-16</sup>, más allá de apoyar la importancia de este fenómeno fisiológico. A pesar de la presencia ubicua de los RSNS la función precisa de las redes neuronales en reposo endógenas aún no se ha entendido por completo.

Quizás la red neuronal en reposo más importante es la red que está de modo predeterminado, la primera identificada por un meta análisis basado en una tarea funcional, con un experimento de la neuroimagenología ejecutado con la tomografía con emisión de positrones<sup>17, 18</sup>. La propiedad definitoria del DMN ( default mode network ) es que es más activo en el descanso que durante la ejecución de tareas dirigidas hacia una meta, el DMN fue identificado por primera vez usando rs-fMRI (resonancia magnética funcional en reposo) por Grei Cius et-al<sup>19</sup>, un hallazgo que desde entonces ha tenido o ha sido replicado muchas veces usando varios métodos de análisis<sup>7, 20, 26</sup>. Algunos investigadores han hecho la hipótesis de que hay 2 grandes sistemas anti-correlacionados en el cerebro<sup>27, 28</sup>, uno anclado por el DMN y el otro comprendido de sistemas de control ejecutivo y mecanismos de atención. Esta dicotomía ha sido variadamente referida como “tarea positiva” vs “tarea negativa”<sup>22, 26, 27, 29, 30</sup> y también se le conoce como intrínseco vs extrínseco<sup>28, 31</sup>. Aunque la nomenclatura asociada con el DMN aún es controversial<sup>32, 33</sup>, su topografía es remarcablemente consistente a través de diversas estrategias de análisis.

La red neuronal en reposo sensorial y motora primarias incluyen la red somatomotora abreviándose esta como SMN (somato-motor network) fueron identificadas por Biswal et al<sup>5</sup>, la cual engloba las áreas sensorial y motora primaria. La red visual (VIS) se extiende desde la corteza occipital<sup>7, 20-23</sup>. La red auditiva incluye el giro de Heschl, el giro temporal superior y la ínsula posterior<sup>7</sup>. La red del lenguaje incluye las áreas de Broca y Wernicke, pero además se extiende hacia las regiones prefrontal, temporal, parietal y regiones subcorticales<sup>34-36</sup>.

El RSNS involucrado en el control de la atención y cognitivo incluye la red de atención dorsal (DAN) y la red de atención ventral (VAN)<sup>9, 22, 23, 37, 38</sup>. La DAN incluye el surco intraparietal y el campo frontal del ojo, y está establecido por requerimientos de tareas de control de la atención espacial. La VAN la cual incluye la unión temporoparietal y la

corteza frontal – ventral, está involucrada en la detección de los eventos ambientalmente sobresalientes<sup>37-39</sup>.

La red de control frontoparietal, la cual incluye la corteza lateral prefrontal y el lóbulo parietal inferior, está asociada con la memoria de trabajo y el control del comportamiento dirigido hacia metas<sup>40</sup>. Finalmente, la red cíngulo – opercular, también conocida como la red prominente (21) o la red de control del núcleo<sup>42</sup>, incluye la corteza medial frontal superior, la ínsula anterior y la corteza anterior prefrontal. La red cíngulo opercular aunque está pensada para ejecutar tareas que requieren del control ejecutivo<sup>22, 42, 43</sup>.

## II.I METODOS DE PROCESAMIENTO:

Desde una perspectiva neuroquirúrgica es importante tener un entendimiento de los métodos usados en la identificación del RSNS porque ellos pueden impactar en la interpretación de la localización cortical además impactar en la facilidad de la implementación de la imagenología en un ambiente clínico dado. Los abordajes son categorizados generalmente como supervisados o sin supervisión, de acuerdo con los métodos de clasificación.

Los resultados obtenidos con 2 métodos sin supervisión:

- Análisis del componente espacial independiente (sICA)
- C – means clustering

Y 2 métodos supervisados: una correlación de mapeo convencional basado en semillas y un mapeo de RSN utilizando un clasificador entrenado de perceptrón multicapa (MLP).

Correlación de Mapeo basado en semillas:

Es una de las técnicas más ampliamente adoptadas para estudiar cofluctuaciones en la actividad neuronal intrínseca o conectividad funcional<sup>6,44</sup>. La alta tasa de adopción del acercamiento o de la aproximación basada en semillas es atribuible en parte a la simplicidad de su implementación y a las facilidades con las cuales pueden ser interpretados los resultados.

Biswal Et – al<sup>5</sup>, utilizaron este método para demostrar la factibilidad de utilizar la IRM funcional en la detección de redes espacialmente distribuidas.

La correlación del producto momentáneo de Pearson es la medición más ampliamente usada de conectividad funcional<sup>5, 6, 19, 27, 45, 46</sup>. El análisis basado en semillas requiere el conocimiento previo de la localización por regiones de interés<sup>47</sup>. Estas pueden ser obtenidas de un atlas cerebral previamente determinado, coordinado o desde unos datos basado en la

resonancia magnética funcional de tarea. Por ejemplo, sencillo comportamiento motor paradigmático puede ser usado para generar datos de la red motora. Un tema es respondido a mover su extremidad y el BOLD es analizado. El voxel de la IRM con la activación más fuerte es usada como una semilla región a estudiar entonces en estado de reposo. Una vez identificadas las coordenadas del voxel de la región semilla, rs-BOLD las mediciones entre la semilla y el resto del cerebro son comparadas para generar un mapa de correlación. Estas técnicas avanzadas del uso de un abordaje basado en semillas tienen una promesa sustancial pero aún no han sido introducidas a la práctica clínica debido al alto nivel de soporte técnico necesario para crear estos mapas de estado de reposo. El uso del abordaje basado en semillas puede ser parcial por la selección de regiones semillas y es técnicamente una labor intensa. A menudo múltiples regiones son examinadas hasta identificar la red óptima. Mientras este proceso es frecuentemente exitoso usando el atlas de coordenadas standart en cerebros normales, esto se convierte en un desafío en cerebros que presentan cambios estructurales por las enfermedades, por ejemplo los tumores.

#### Análisis del componente independiente:

El manejo de datos de los abordajes sin supervisión es de interés para los investigadores que buscan analizar datos del estado de reposo sin haber asumido alguna respuesta. sICA es el abordaje de manejo de datos más ampliamente usado en el análisis de datos en estado de reposo<sup>48-51</sup>. El sICA divide los datos de la rs – IRM (tiempo x espacio) dentro de componentes espaciales que son máximamente independientes. Cada componente espacial está asociado con un particular curso del tiempo. Los componentes son útiles para diferenciar datos de ruido de datos fisiológicos, así como para identificar sistemas estadísticamente independientes. La comparación de estudios entre la correlación de mapas basados en semillas y patrones espaciados determinados por sICA han encontrado patrones espaciales similares<sup>20, 52</sup>.

Aunque el abordaje sICA elimina la necesidad de una identificación a priori de semilla, al usuario se le requiere para elegir el numero inicial de componentes así como también para seleccionar cuales componentes representan ruido y cuales representan una red funcional. Mientras algunos estudios han apuntado a automatizar este proceso y a utilizar el sICA como un método para identificar y eliminar el ruido dentro de la señal BOLD<sup>53, 54</sup>, se mantiene una necesidad sustancial de experiencia técnica en despliegue y la asignación de redes para ellos después de ser usados clínicamente.

#### AGRUPAMIENTO DE ALGORITMOS:

Otro método usado para analizar datos de la rs – fIRM utiliza el agrupamiento de algoritmos. El agrupamiento de algoritmos intenta agrupar elementos que son parecidos sobre la base de un conjunto de características relevantes para el problema de interés. Los

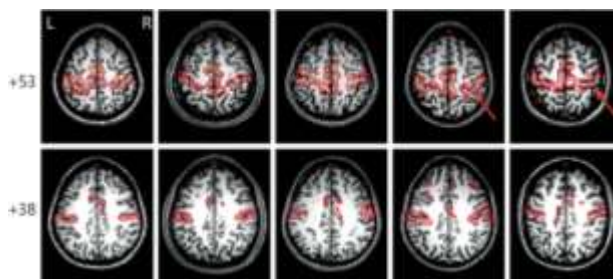
Voxeles pueden ser agrupados a base de su similitud de sus cursos de tiempo de BOLD usando una distancia métrica, tal como la correlación de Pearson. Un ejemplo de agrupamiento de algoritmo es la agrupación jerárquica<sup>55, 56</sup>, la cual construye un dendrograma (como la estructura de un árbol) en la cual contruye un dendrograma de todos los miembros. Otros ejemplos de agrupamiento de algoritmos son el k-means<sup>28</sup> y el c – means confuso<sup>26</sup>. En estos algoritmos todos los voxels se colocan en uno o más grupos, dependiendo de la distancia a partir del centro de cada grupo. La cual en cambio está calculada desde un promedio de sus miembros. Los agrupamientos de algoritmos actualizan repetitivamente la membresía y centros de agrupamiento, hasta que se alcanza convergencia de todos<sup>26</sup>. Otras variaciones en el agrupamiento de algoritmos incluyen agrupamiento con base en la espectrometría<sup>57</sup> y en gráficos <sup>25</sup>. Aunque automatizado la agrupación de algoritmos debido a que es un clasificador sin supervisión, sufre de similares restricciones como el sICA, que después de los grupos se generan deben ser asignados a una red en particular por un experto.

MLP entrenado:

Nosotros recientemente describimos una técnica para mapear la topografía del RSNs conocido en individuos usando el MLP<sup>36</sup>. Los perceptores son máquinas aprendiendo algoritmos que pueden ser entrenados para asociar arbitrariamente patrones de entrada con etiquetas discretas de salida <sup>58</sup>. Aquí un LMP fue entrenado para asociar mapas de correlación basados en semillas con RSNS particulares. Una vez que se echó a andar el MLP entrenado sobre mapas de correlación, correspondieron a todos los voxel en el cerebro generados con estimaciones de RSN. Así el mapeo de RSN usando un MLP entrenado ejemplifica una clasificación supervisada.

Es crítico advertir que nuestro MLP asigna los RSN a los mapas de correlación rs-fIRM. Esta es una diferencia crucial de los métodos sin supervisión, donde los componentes o grupos deben ser subsecuentemente asignados a una red por un experto. Aquí la asignación de RSN (somatomotor / lenguaje) es automática y así no requiere una aportación de expertos a través del proceso analítico.

Además, es importante hacer notar que, aunque los métodos sin supervisión tienen buena utilidad en la segregación de RSNs a lo largo de los datos y los sujetos, ellos tienen una ejecución más pobre sobre los datos individuales del sujeto. Los métodos MLP sin embargo tienen una ejecución muy ampliamente en sujetos individuales..



En esta imagen se demuestra el grado en el cual el MLP capta la variabilidad individual mediante la muestra de que en cada sujeto normal la localización del surco central, en la superficie cortical segmentada usando FreeSurfer<sup>59</sup> está altamente correlacionado con la localización del centro SMN calculado por el MLP. La evaluación cuantitativa detallada del comportamiento del MLP a sido especificada previamente <sup>36</sup>. El comportamiento MLP también fue comparado con esquemas alternativos de estimación RSN, tales como regresión dual y análisis lineal discriminatorio. Y se encontró que provee mejoría en el área bajo la curva de estimación con mejor estimado ortogonal de membresía de pertenencia RSN. En resumen, el MLP está liderando los abordajes desde un punto de vista analítico para la aplicación clínica. El MLP genera topografía RSN estimada en individuos, la cual es consistente en topografías de estudios previos, incluso en regiones cerebrales no representadas en datos explorados previamente, y puede ser usado para generar mapas de RSN en cada paciente de manera individual. Estas evidencias son importantes para futuras aplicaciones porque demuestran que este abordaje puede mapear segura y efectivamente múltiples RSNs a lo largo de sujetos individuales. En la escuela de medicina de la universidad de Washington esta metodología a sido desarrollada como una opción de imagenología radiológica clínica en el hospital judío Barnes y a sido rápidamente adoptado y ampliamente usado por neurocirujanos.

## II.II PLANEACION PREQUIRURGICA: APLICACIÓN DE LA IRM FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO:

Actualmente la IRM funcional facilita cuidados preoperatorios anatómicos de la proximidad de una región elocuente a un tumor dado. Esta información brinda a los neurocirujanos información útil pero no definitiva que puede facilitar la estrategia quirúrgica (por ejemplo, regiones que tienen que evitar o áreas que requieren mapeo cortical intraoperatorio, debiendo ser cirugías con paciente despierto). Los tipos más comunes de corteza elocuente que utiliza el mapeo preoperatorio son las regiones corticales que realizan la función motora y del lenguaje. Con IRM basado en tareas, la localización requiere que el paciente este consiente, atento y con capacidad de participar en la tarea cognitiva dado. En el marco de un tumor cerebral la participación efectiva puede estar dañada debido a un déficit neurológico o confusión. Adicionalmente debido a que el paciente debe estar despierto durante el procedimiento de la IRM, la sedación no debe ser usada, eliminando así a los pacientes pediátricos o claustrofóbicos, debido a que las RSNs son tareas independientes y deben ser mostradas para ser presentadas a pesar del nivel de conciencia (por ejemplo, durante el sueño o la anestesia), las limitaciones de la IRM funcional basada en tareas, no aplican y así hace este abordaje substancialmente de más

amplia aplicación. Algunos autores reportan mapeo de IRM funcional en estado de reposo en pacientes con tumores cerebrales.

### II.III MAPEO PREOPERATORIO SENSORIOMOTOR EN PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL, USANDO EL METODO BASADO EN SEMILLAS.

Zhang et al<sup>3</sup> describió su experiencia inicial en el uso del mapeo cerebral de IRM funcional en estado de reposo, para planificación preoperatoria de resecciones de tumores en 4 pacientes. Los tumores fueron adyacentes a las cortezas motora y sensorial, necesitando así localización precisa previo a la cirugía para minimizar los déficits postoperatorios. Cada uno de los pacientes fue estudiado utilizando IRM funcional basado en tareas mientras ejecutaba una tarea de tocar una superficie con un dedo “finger – tapping task”. La IRM funcional en cada uno de estos pacientes incluyeron 4 episodios de 7 minutos cada uno (28 minutos en total). Los datos de la IRM funcional en estado de reposo, previamente adquiridos de un grupo control de pacientes normales (n=17) fueron además usados para la comparación. El procesamiento estándar de los datos BOLD IRM funcional, fue usado tanto para los datos en el estado de reposo como para los datos de IRM funcional con inducción de tareas<sup>60</sup>. El mapeo de la estimulación cortical eléctrica directa (ECS) fue realizado en 3 de 4 pacientes con tumores, y estos datos en relación a los de la IRM funcional basados en tarea, fueron usados para las comparaciones con los datos del estado de reposo.

Los 17 cerebros del grupo de control, fueron mapeados usando la región semilla en la corteza sensorimotora izquierda, las correlaciones de la actividad entre el estado de reposo y la región semilla fueron registrados por cada uno de los otros voxels del cerebro. El promedio del grupo fue usado como un control para mostrar la distribución de la red sensorimotora en los cerebros sanos. Para confirmar la reproducibilidad de este método en sujetos individuales, el conjunto completo de los datos de la IRM funcional en estado de reposo en cada sujeto fue dividido dentro de 4 escaneos separados de 7 minutos cada uno, y un análisis separados fue ejecutado en cada segmento. La corteza somatomotora fue consistentemente vista en la misma región sobre los 4 escaneos en todos los sujetos controlados. Los 4 pacientes de tumor fueron también mapeados individualmente siguiendo la ubicación de las regiones semilla en el lado contralateral del cerebro.

Un ejemplar fue tomado de estas series. Un hombre de 64 años de edad, desarrollo crisis focales motoras secundarias a una tumoración en el hemisferio izquierdo. La IRM funcional con el ejercicio de tocar una superficie con un dedo “finger – tapping task”, mostro una respuesta topográfica atípica incluyendo la activación en la corteza parietal derecha, además de la activación esperada del área somatomotora. El mapeo de la IRM funcional en estado de reposo basado en semillas mostro el RSN somatomotor sin involucramiento parietal. El mapeo de correlación con semilla en la corteza parietal derecha fue relacionado con la topografía del DAN. La interpretación de estos hallazgos son que

durante la IRM funcional de tarea, el paciente tubo enfocada fuertemente su atención con miras a completar la tarea, lo cual cuenta para la activación en la red de la atención. Este caso ilustra el potencial incremento de la especificidad el método de la IRM funcional en estado de reposo. Además de notar que la localización motora del rs – fMRI, fue consistente con los la estimulación eléctrica cortical transoperatoria.

Los hallazgos ilustrados por Zhang et al<sup>60</sup>, han sido corroborados por otros estudios evaluando la eficacia del mapeo de las redes cerebrales basadas en semillas de la IRM funcional en estado de reposo, en pacientes con tumores cerebrales. Quigley et al<sup>61</sup> encontraron 40% de coincidencia entre la IRM funcional basada en tareas y la de estado de reposo, en 11 pacientes con tumores cerebrales, quistes y malformaciones. LIU et al<sup>8</sup>, encontró que el mapeo de la IRM funcional en estado de reposo, mostro selectividad por la región motora de la mano y la lengua y semejante a la IRM funcional basada en tareas y estimulación cortical transoperatoria. Otten et al<sup>62</sup>, demostraron que las anomalías de la IRM funcional en estado de reposo, presentes en los pacientes con tumores están correlacionados con predicción de debilidad. Estos métodos de IRMf basados en semillas con tuvieron hallazgos paralelos similares usando métodos ICA<sup>63</sup>. Juntos estos estudios apoyan el rol del método de la IRMf en estado de reposo para localizar redes corticales en pacientes con tumores cerebrales.

Los déficit neurológicos se correlacionan con la red de conectividad motora en estado de reposo en pacientes con tumores cerebrales. Otten Et al<sup>62</sup> utilizaron métodos de IRMf en estado de reposo para medir redes motoras en pacientes con tumores cerebrales y mostraron conectividad reducida en pacientes con déficits motores pre y postoperatorios. Ellos encontraron que hay correlación entre el déficit postoperatorio y las redes RSN postoperatorias. Más aun la recuperación clínica de la función motora fue acompañada por la reconstitución de la red motora RSN. Será necesario que los futuros estudios evalúan el rol que desempeñan las RNS en la predicción de los déficits postoperatorios.

Comprensión de la red de mapeo de la corteza funcional usando el MLP:

Mitchell et al (77), reportaron la aplicación del MLP basado en el mapeo de RSN para planeación prequirurgica en 6 pacientes con epilepsia intratable y 7 pacientes con tumores cerebrales. Los pacientes con epilepsia fueron sometidos a monitoreo de electrocorticografía, para localizar la zona epileptogénica de la crisis y para llevar a cabo mapeo funcional con estimulación eléctrica cortical. Pacientes con tumores fueron sometidos a mapeo intraoperatorio ECS antes de la resección del tumor. La lesión fue manualmente segmentada utilizando imágenes de IRM en T1 y T2. El LMP fue utilizado y aplicado de nuevo en cada paciente con tumor. Omitiendo los voxels de tumor. Adicionalmente para los pacientes implantados con electrodos de rejilla, los electrodos fueron coregistrados vía Tomografía computarizada, con la IRM anatómica y funcional, para una comparación estadística de estimulación de sitios positivos y negativos. Las

regiones motoras fueron definidas por la presencia de movimientos motores involuntarios inducidos. Las áreas del lenguaje fueron definidas por arresto del habla durante la estimulación eléctrica.

Un electrodo fue clasificado como positivo o negativo en los resultados MLP de acuerdo a la probabilidad de su pertenencia al RSN apropiado (motor o lenguaje). Estas probabilidades fueron comparadas con los resultados de la ECS para generar curvas de características de recepción de operación (ROC). Estas curvas ROC fueron promediadas, y el área debajo del promedio de la curva (AUC) fueron usadas como una medida del acuerdo entre el método MLP y el ECS.

Con todos los pacientes el MLP demostró una sólida habilidad para identificar las 7 redes funcionales canónicas. Esto fue verdadero para los cerebros estructuralmente normales (por ejemplo, epilepsia) y los cerebros anatómicamente distorsionados (por ejemplo tumores). Para redes en las cuales no fue posible una dirección clínica de comparación, los mapas adquiridos estuvieron en buena parte acordes con resultados publicados. Estos incluyen el VIS<sup>20,24</sup>, DAN y VAN<sup>9,38</sup>. Red de control frontoparietal<sup>22,40,65</sup> y DMN<sup>19,66</sup>. Para las redes motora y del lenguaje, las cuales fueron comparadas con los resultados clínicos utilizando ECS, hubo un alto grado de coincidencia cualitativa, entre los 2 métodos. Las comparaciones cuantitativas fueron llevadas a cabo con un análisis ROC. Los hallazgos dieron un promedio AUC de 0.89 para la red motora y un promedio AUC de 0.76 para la red del lenguaje.

El lugar del mapeo MLP se ubicó fuera del RSN apropiado pero elocuente como determinado por el ECS fue determinado como MLP falso negativo. La minimización de falsos negativos MLP es crucial para reducir la morbilidad quirúrgica, debido a que la resección de un área falsa negativa puede conducir a un déficit clínico. Una evaluación de los límites anatómicos de los falsos negativos MLP demostró que la probabilidad de los MLP falso negativo puede ser menor al 2%, mediante la expansión de la zona de no resección de 15mm alrededor del contorno correspondiente al 85% de probabilidad de pertenencia del RSN motor.

En resumen, el MLP basado en mapeo RSN identificó sólidamente todas las redes en todos los pacientes, incluyendo aquellos con una anatomía distorsionada atribuible al efecto de masa y demostró una fuerte correlación con la estimulación eléctrica cortical. Estos hallazgos demuestran que el MLP definido RSNs son capaces de identificar la corteza elocuente.



## II.IV ALCANCES:

Mapeando más allá del área motora y del lenguaje:

En adición al incremento de la población de pacientes que pueden ser mapeados preoperatoriamente, el uso de IRMf en estado de reposo, para la identificación de múltiples redes corticales también ensancha la capacidad de lo que las operaciones cognitivas pueden ser evaluadas y pueden potencialmente redefinir cuales regiones son consideradas elocuentes, las correlaciones previamente reportadas entre mapeo de estimulación y en RSNs somatomotor y del habla, apoyan que las otras redes corticales identificadas también son funcionalmente relevantes. Otras operaciones cognitivas de atención, control ejecutivo y percepción sensorial son desafiadas sino es que imposibles de mostrar pre e intraoperatoriamente de una manera comprensiva. Ya sea el número de tareas necesarias para identificar todas esas regiones funcionalmente relevantes serán simplemente demasiado amplio para examinarlas en un IRM, o no hay maneras de obtener o interrumpir esas complejas operaciones cognitivas en el quirófano en una forma confiable. Aunque el estándar actual para el cuidado es que el cirujano hace su mayor esfuerzo para preservar la habilidad del paciente para hablar y moverse después de la cirugía, esas otras operaciones cognitivas y sus redes asociadas, pueden además jugar un rol de los resultados clínicos a largo plazo los cuales son difíciles de examinar. El uso de métodos automatizados tales como el MLP, para identificar rápidamente todas esas redes con un breve escaneo, pueden proveer una importante herramienta para hacer posible una apreciación más sutil sobre como esos pacientes se van a comportar cognitivamente en el ámbito clínico, mas allá de las tareas simples motora y del lenguaje. Como un ejemplo la percepción dentro de la localización de las redes de atención puede ayudar a prevenir una negligencia o a evitar la red de control frontoparietal en una alta funcionalidad profesional para evitar comprometer su decisión, haciéndolos a ambos clínicamente relevantes.

Integración con imagen estereotactica:

Para proveer información anatómica en tiempo real al neurocirujano, la navegación estereostática a demostrado que mejora la extensión de la resección del tumor<sup>67</sup> y como un resultado mejora las estadísticas de sobrevivencia<sup>26</sup>, no es rutina durante las resecciones hacer uso de neuro navegadores que reflejen la organización funcional del cerebro. Por lo tanto, como el neurocirujano a menudo tiene poca percepción acerca de las funciones cognitivas pueden comprometerse debido al procedimiento operativo. El IRM – f basado en tareas a sido empleado como un medio de localización de la función preoperatoria<sup>68</sup>, pero no es rutinariamente integrado, con los neuronavegadores estándar. Debido a que la IRM-f en estado de reposo provee un mapa funcional más completo del cerebro, lo que lo hace mucho más confiable y con mayor eficiencia de tiempo, esto podría convertirse en el adjunto natural de la imagen preoperatoria estereostática. Así cada paciente tendrá sus datos anatómicos y funcionales relevantes disponibles para cada caso quirúrgico. Aunque el impacto de la cirugía sobre esas redes necesite ser específicamente probada antes de cada recomendación clínica este abordaje combinado podrá proveer por lo menos de las herramientas necesarias para dirigir esas preguntas importantes.

## **JUSTIFICACIÓN**

Reconocer los cambios en los circuitos neuronales pre y postquirúrgicos en pacientes con Gliomas operados, que permitan evaluar el compromiso antes y después de la cirugía y por ende, que impliquen un impacto en el pronóstico del tratamiento.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes operados por Gliomas del Hospital de Especialidades del Centro Médico nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social operados:

¿Existe diferencia entre los circuitos cerebrales definidos en estado de reposo antes y después de la cirugía?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir y comparar las redes neuronales en estado de reposo antes y después de la cirugía de gliomas en pacientes en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

En el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI:

1. Describir las redes neuronales en estado de reposo en pacientes con diagnóstico de glioma cerebral programados para cirugía antes del procedimiento quirúrgico.
2. Describir las redes neuronales en estado de reposo en pacientes con diagnóstico de glioma cerebral programados para cirugía después del procedimiento quirúrgico.
3. Comparar las redes neuronales en estado de reposo antes y después de la cirugía.

## **HIPÓTESIS**

Las redes neuronales en estado de reposo se encuentran preservadas después la cirugía de gliomas en pacientes en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio transversal comparativo, retrospectivo, en pacientes operados por cirugía de gliomas en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Universo de trabajo**

**Población:** 10 pacientes operados por cirugía de gliomas en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con estudio prequirúrgico y postquirúrgico de control que incluye una fase de estado de reposo.

**Muestra:** Pacientes operados por cirugía de gliomas en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cuenten con estudio prequirúrgico y postquirúrgico de control que incluya una fase de estado de reposo.

### **Criterios de Selección**

#### **Criterios de inclusión**

- 1.- Pacientes operados por cirugía de gliomas en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI
2. Que cuenten con estudio prequirúrgico y postquirúrgico de control por resonancia magnética que incluya una fase de estado de reposo, que rutinariamente se lleva a cabo como protocolo prequirúrgico y control postquirúrgico.
3. Mayores de 18 años.
4. Expediente clínico disponible

#### **Criterios de exclusión**

- 1.-Pacientes externos al Instituto Mexicano del Seguro Social
- 2.- Pacientes menores de 16 años
- 3.- Pacientes mujeres embarazadas
- 4.- Pacientes a los que no se les pueda realizar una RM: portadores de implantes cocleares y neuroestimuladores incompatibles; portadores de marcapasos, clips de aneurisma y expansores de mama desconocidos o incompatibles; sospecha de existencia de fragmentos férricos orbitarios.

#### **Criterios de eliminación**

- 1.- Pacientes sin expediente clínico
- 2.- Pacientes que se nieguen a tratamiento quirúrgico

<b>Variables independientes</b>	<b>Tipo de escala</b>	<b>Categoría</b>
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Cualitativa nominal	0= Mujer 1= Hombre
Area motora primaria	Cualitativa nominal	0= Presente 1= Ausente
Area motora de lenguaje	Cualitativa nominal	0= Presente 1= Ausente
Area sensitiva de lenguaje	Cualitativa nominal	0= Presente 1= Ausente
Memoria	Cualitativa nominal	0= Presente 1= Ausente
<b>Variable dependiente</b>		
Estado de reposo	Cualitativa nominal	0= Presente 1= Ausente

### **Tamaño de muestra**

Se incluyeron 10 pacientes operados por cirugía de gliomas en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con estudio prequirúrgico y postquirúrgico de control que incluye una fase de estado de reposo desde Julio 2018 a Junio 2019.

## **X III ANALISIS ESTADISTICO:**

### **DESCRIPCION GENERAL**

Los sujetos fueron evaluados por resonancia magnética de manera ambulatoria y programada previa valoración por neuropsicología y examen médico general (de ingreso al Instituto Mexicano del Seguro Social).

Las fases en las que se recopiló la información son las siguientes:

1. Identificación de los pacientes: Pacientes que tuvieron diagnóstico de Glioma cerebral y que fueron operados por parte del Servicio de Neurocirugía entre Julio 2018 a Junio 2019 en quienes se realizó resonancia magnética que incluya fase en estado de reposo el cual se emplea como parte del protocolo prequirúrgico que se lleva a cabo en todos los pacientes a ser operados y que cuenten con estudio postquirúrgico de control con las mismas características.

2. Revisión de los expedientes clínicos: Se revisaron expedientes clínicos para la obtención de variables demográficas como edad y sexo en el Servicio de DIMAC (Departamento de Información Médica y Archivo clínico), de las Historias clínicas, notas de ingreso, así como el estado de la enfermedad.

3. Revisión en el Sistema Imagenológico: Se obtuvieron las resonancias magnéticas de la base de datos para su análisis en el sistema digital, valorando los valores convencionales y de resting state

4. Recolección de información y reconstrucción de la base de datos: se recolectaron datos clínicos y demográficos, que fueron herramienta para evaluar la información recabada.

## **Participantes**

Del 2018 al 2019 fueron seleccionados 10 pacientes, 5 hombres y 5 mujeres, con media de edad de 44.4 años (Rango=49). Todos ellos tuvieron tumores cerebrales supratentoriales localizados en regiones asociadas con funciones sensoriomotoras y de lenguaje; 10 pacientes tuvieron glioma de bajo grado y uno tuvo un angioma cavernoso; 3 pacientes tuvieron la lesión en regiones temporales, 3 en regiones precentrales, 1 temporo-parietal, 1 parieto-occipital y 2 frontoparietales.

## **Adquisición de datos de RM.**

Los pacientes fueron escaneados preoperativamente y a 3 meses posteriores a la neurocirugía funcional. Los datos se adquirieron por medio de un escáner de RM marca Siemens Magnetom modelo Skyra de 3T, en la Unidad de Radiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se adquirieron imágenes morfológicas isométricas de alta resolución en T1 para reconstrucción en los tres planos con los siguientes parámetros: 256 cortes adquiridos en dirección sagital, con un TE=3.0 ms, TR=2.0 ms, matriz de 256 x 256, angulación= 90°, grosor de corte=0.9 mm, gap=0.5 mm.

Para las imágenes funcionales en resting state se adquirieron 200 volúmenes de 36 cortes cada uno mediante una secuencia de imágenes eco-planares, eco de gradiente con los siguientes parámetros: TR=3000 ms, TE=2500, flip angle=90°, matriz de 64 x 64, FOV=250 x 250 mm, grosor de corte=2.5mm, gap=3.0mm y tamaño de voxel= 3.75 x 3.75 x 4.0.

## **Pre-procesamiento de datos fMRI**

Las imágenes funcionales y estructurales fueron convertidas del formato nativo DICOM a NIfTI utilizando la aplicación *dcm2nii* incorporada en el software MRICron<sup>1</sup>. Una vez convertidas las imágenes se realizó el pre-procesamiento con ayuda de los toolbox SPM (Statistical Parametric Mapping 12, Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) y CONN<sup>2</sup> instalados en Matlab versión 2018b. Las

imágenes fueron sometidas a realineación, corrección de movimiento, slice-time correction y co-registro con las imágenes estructurales de alta resolución. Las imágenes estructurales fueron segmentadas en: sustancia gris, blanca y líquido cerebro-espinal. Se implementó detección de outliers en movimiento, intensidad global de la señal y calidad, como parte de la preparación de los datos para analizar. Los outliers y parámetros de movimiento se incluyeron como regresores en el análisis de primer nivel. Se estimaron fuentes de ruido fisiológico provenientes de diferencias entre tejidos y del líquido cerebro-espinal. Finalmente resultó una señal BOLD de entre 0.009 y 0.8 Hz, la cual se sometió a análisis de segundo nivel.

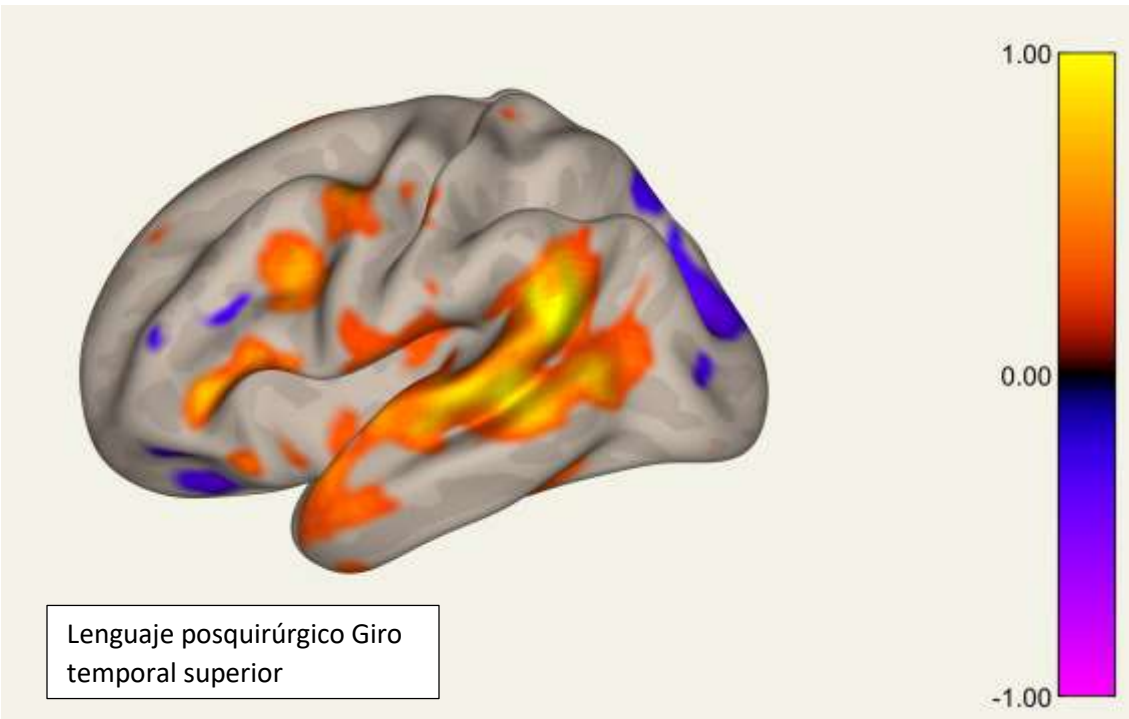
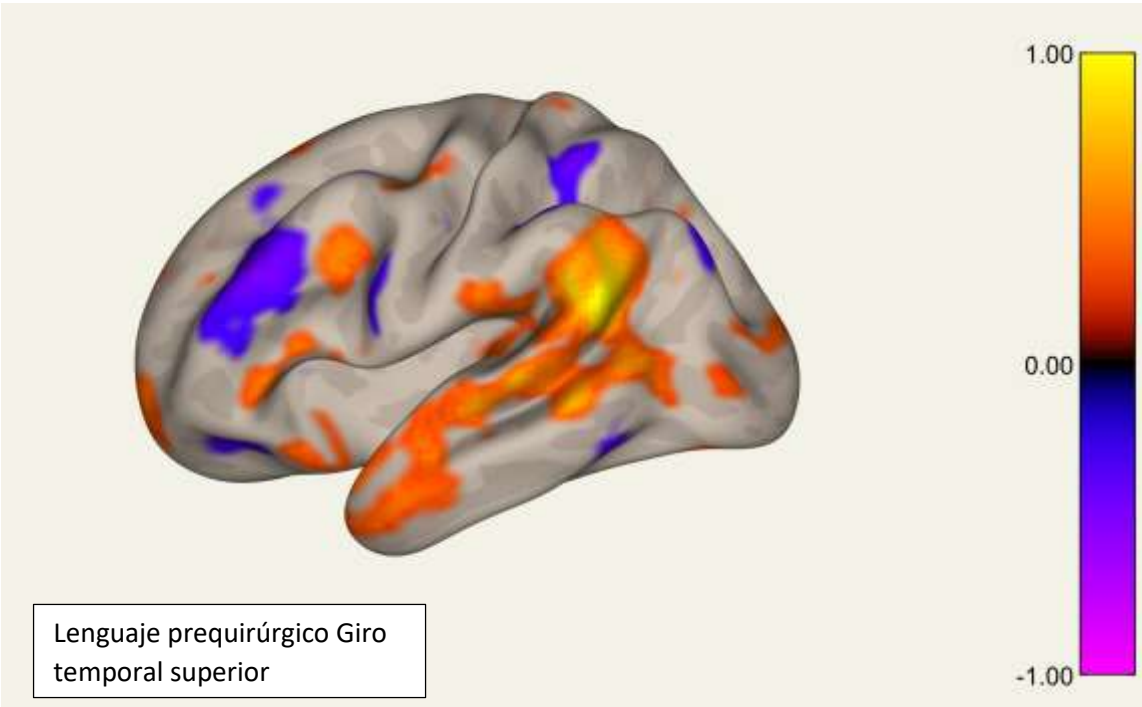
Para el análisis de segundo nivel, se ejecutaron comparaciones entre la condición pre-quirúrgica y la post-quirúrgica. Se realizó un análisis de Seed-to-voxel para detectar la señal promedio entre ambas condiciones y conocer en qué grado diferían.

## XIV RESULTADOS

Se realizó un análisis Seed-to-Voxel para encontrar las áreas altamente correlacionadas que configuran una red y para conocer si existen diferencias significativas se realizó una t de Student de medidas repetidas para las condiciones pre y post, tomando un valor alfa de 0.05. Los resultados de la red de lenguaje se encuentran en la tabla 1 y la de red sensoriomotora en la tabla 2. Se encontró mayor integración de las redes de lenguaje en términos de conectividad espacio-temporal, con excepción de la red, cuyo seed se encuentra en el Giro frontal inferior derecho, la cual no resultó ser significativa. En el caso de las redes sensoriomotoras se reporta una mayor integración en los pacientes post-quirúrgicos, con excepción del seed que da origen a la red Sensoriomotora lateral derecha, la cual resultó tener menor valor de conectividad en la medición post-quirúrgica, pero no significativa ( $p = 0.1072$ ).

Tabla 1. Valores de conectividad Seed.to-Voxel para las cuatro redes de lenguaje en las condiciones pre y post-quirúrgico.

Red	Coordenadas en MNI	Valores de conectividad pre-quirúrgicos (r)	Valores de conectividad post-quirúrgicos (r)	Significancia ( $p \leq 0.05$ )
Giro frontal inferior izquierdo	-51, 26, 2	0.7528	0.7746	0.0071
Giro frontal inferior derecho	54, 28, 1	0.7721	0.6763	0.0621
Giro temporal superior posterior izquierdo	-57, -47, 15	0.6451	0.7785	0.0313
Giro temporal superior posterior derecho	59, -42, 13	0.6399	0.7681	0.0258





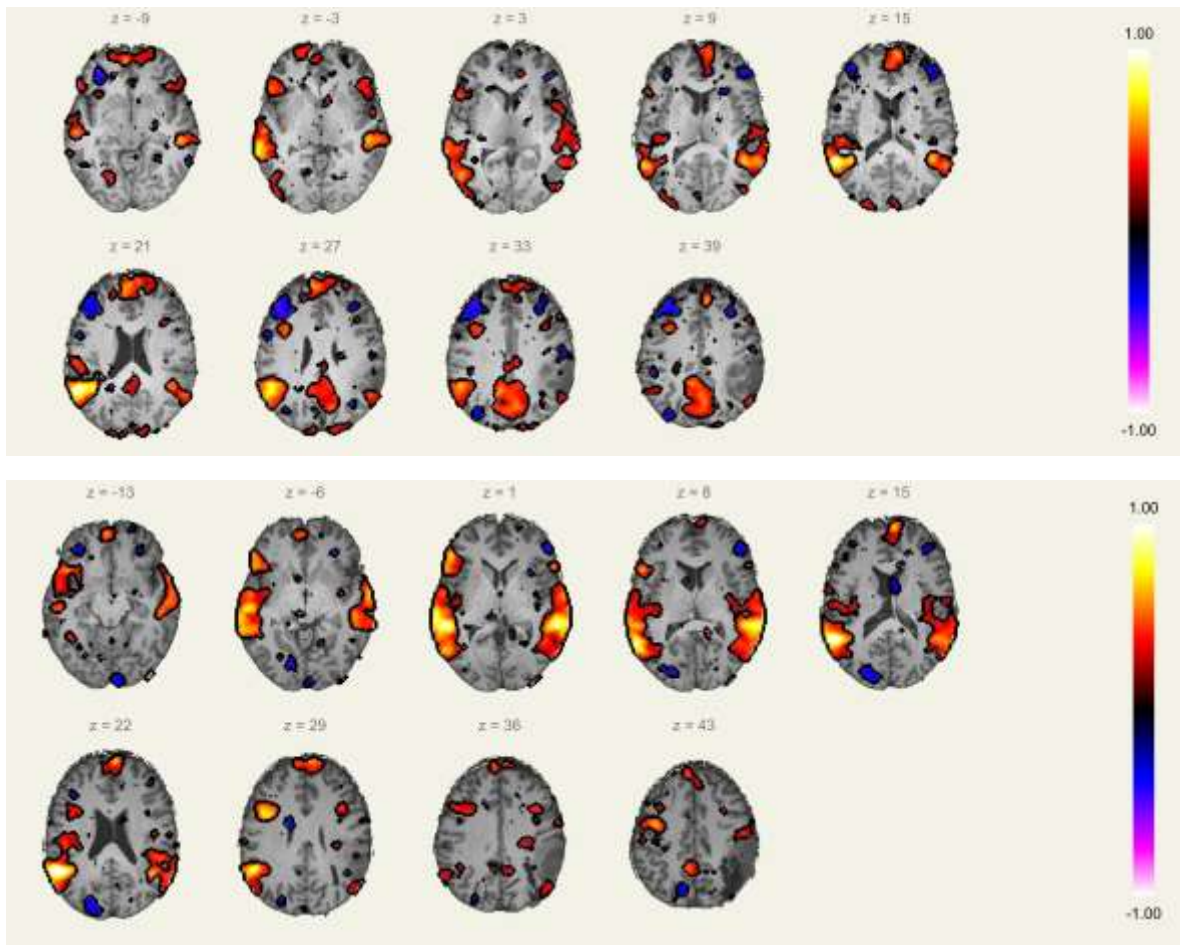
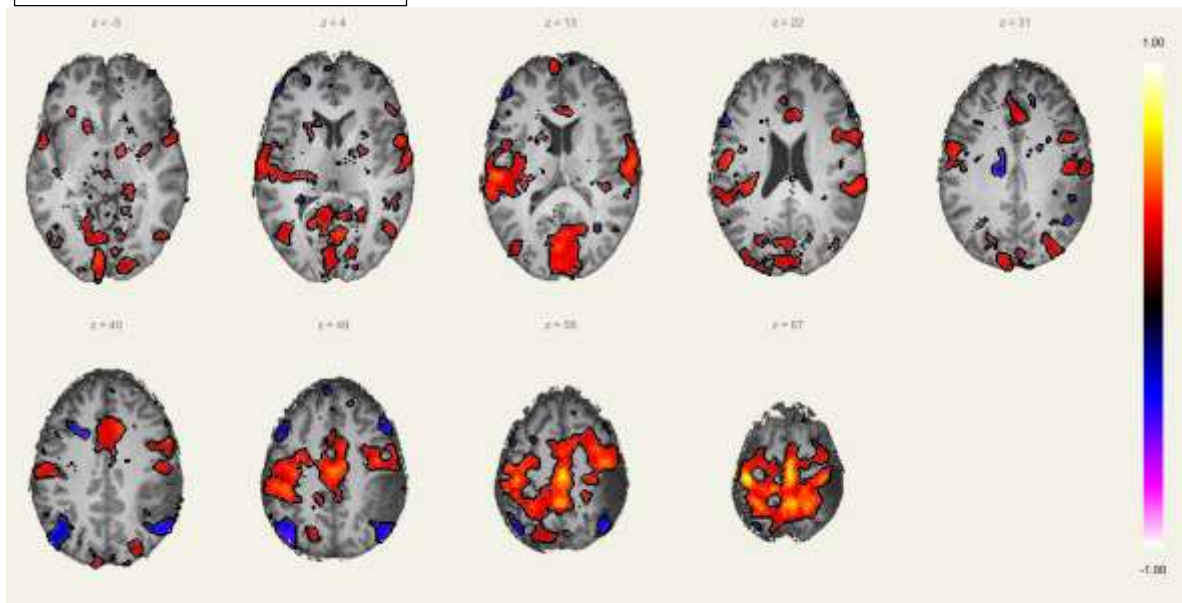


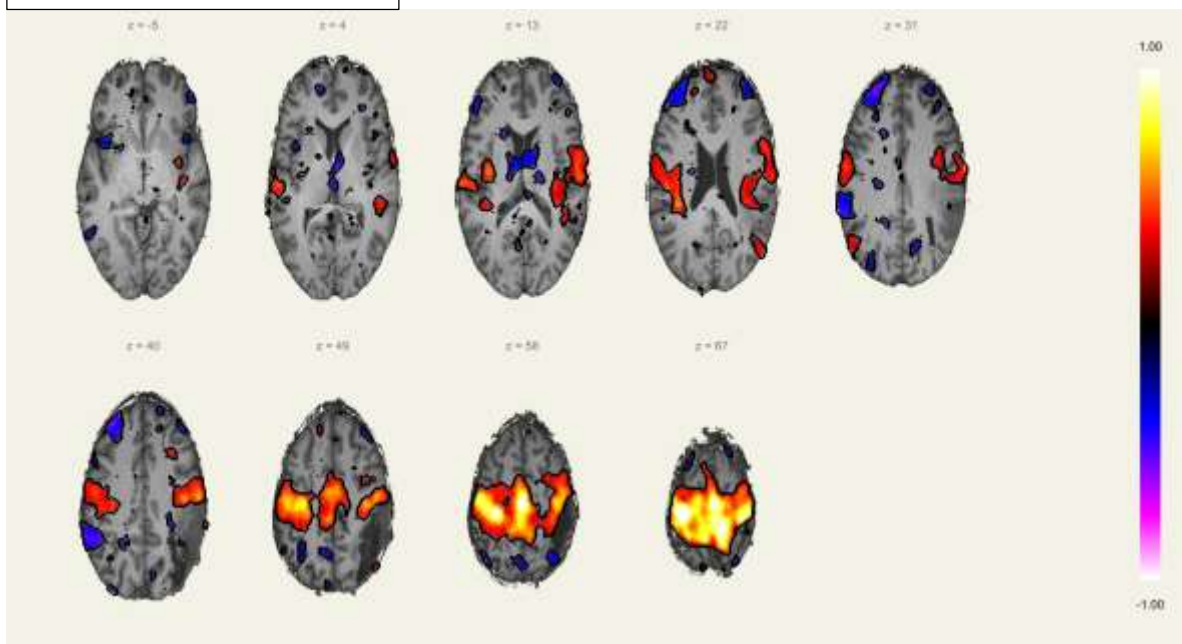
Tabla 2. Valores de conectividad Seed.to-Voxel para las tres redes sensoriomotoras en las condiciones pre y post-quirúrgico.

Red	Coordenadas en MNI	Valores de conectividad pre-quirúrgicos (r)	Valores de conectividad post-quirúrgicos (r)	Significancia ( $p \leq 0.05$ )
Sensoriomotora lateral izquierda	-51, 26, 2	0.4170	0.7507	0.0211
Sensoriomotora lateral derecha	56, -10, 29	0.6188	0.4947	0.1072
Sensoriomotora superior	0, -31, 67	0.4559	0.7090	0.0178

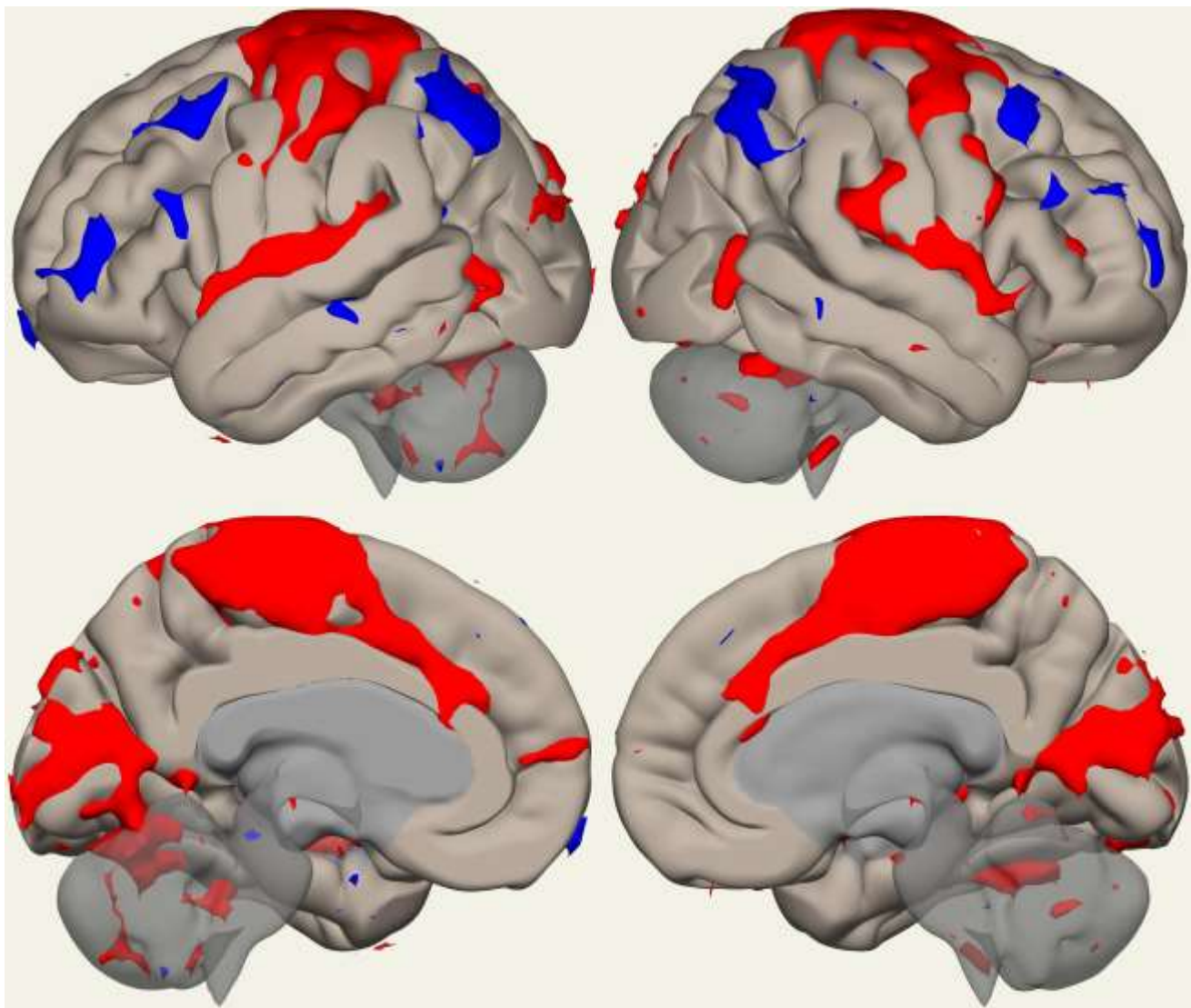
Red sensorimotora pre-Op



Red sensorimotora post-Op

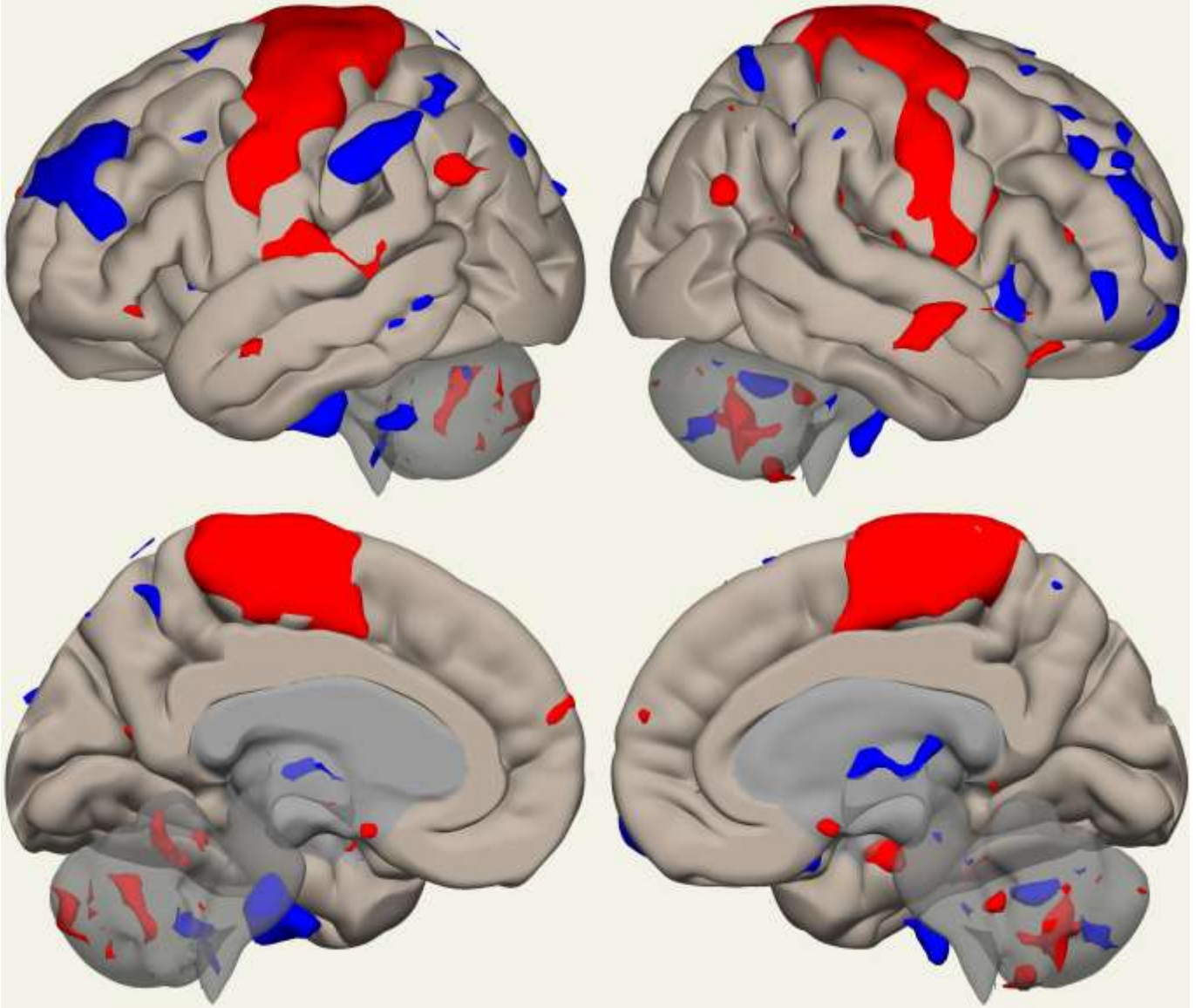


Red sensorimotor pre-Op





Red sensorimotora post-Op



## DISCUSIÓN

Los pacientes con lesiones en zonas elocuentes -usualmente Gliomas de bajo grado- presentan frecuentemente algún tipo de compromiso cognitivo antes de la cirugía. Este déficit es un reflejo directo de una alteración “crónica” en la conectividad cerebral dada la naturaleza intrínseca de este tipo de tumores (tasa de crecimiento lento, origen en la sustancia blanca que es el lugar donde se localizan los tractos que conectan una o varias regiones cerebrales entre si, y tendencia a invadir zonas funcionales del hemisferio). Una manera de estudiar y planificar las cirugías de este tipo de pacientes es someterlos a una técnica de imagen denominada tractografía -rutinaria en Centro Médico Nacional- que consiste en identificar el tracto específico -que conlleva una función implícita en su definición anatómica- dentro del campo quirúrgico proyectado. Dicha técnica nos permite además de planificar y ajustar el abordaje y tasa de resección, evaluar el resultado funcional posquirúrgico de cada paciente en particular.

No obstante esta ventaja indudable de la tractografía en el tratamiento de los Gliomas, la identificación de un tracto en particular es insuficiente dado que cada haz de fibras no se encuentra aislado dentro de la sustancia blanca cerebral y si bien es de gran utilidad la visualización anatómica, no necesariamente . El “ajuste” de la imagen funcional se lleva a cabo en quirófano durante el mapeo cerebral, que es el estándar de oro de la localización funcional en cirugía de tumores cerebrales.

La identificación de circuitos neuronales extensos representa una ventaja indiscutible puesto que permite no solamente identificar la vía implicada en la conexión entre una o más áreas funcionales del segmento cortico-suncortical implicado en la cirugía proyectada sino que además permite evaluar la conectividad global de dicho segmento y se convierte en una herramienta más completa para planificar y ejecutar tanto el procedimiento quirúrgico como el seguimiento del paciente, circunstancia que impacta positivamente en el pronóstico.

En el caso particular de la presente serie, es evidente la indemnidad de la conectividad después de la cirugía en dos de los circuitos elegidos para este fin. En cuanto a lenguaje, encontramos mayor integración de las redes de lenguaje en términos de conectividad espacio-temporal ( $p < 0.05$ ) , con excepción de la red cuyo seed se encuentra en el giro frontal inferior derecho, la cual no resultó ser significativa. Este resultado arrojó un resultado de conectividad mayor ( $p < 0.007$  ) para la red de expresión de lenguaje en el hemisferio dominante, y también ( $p < 0.062$ ) para el componente de expresión del hemisferio no dominante. En el hemisferio dominante, la comprensión del lenguaje también aumentó, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0313$ ) sobre el valor basal. Este resultado demuestra la mejoría de la conectividad no solamente a nivel de los

tractos y áreas funcionales localizadas dentro como en la adyacencia del campo quirúrgico en el ámbito de uno o varios componentes del circuito de lenguaje sino además con áreas de conexión multimodal asociadas.

Los resultados de la red sensoriomotora del hemisferio dominante indicaron una conectividad superior respecto al nivel basal prequirúrgico ( $p < 0.0211$ ). No ocurrió lo mismo en el hemisferio no dominante, en el cual las diferencias no fueron significativas.

En todos los pacientes estudiados antes de la cirugía hubo al menos algún grado de reorganización de la conectividad (por debajo del nivel de normalidad) que mejoró después del procedimiento quirúrgico resectivo

Estos datos representan una herramienta invaluable en la planificación y manejo de los pacientes con Gliomas cerebrales, especialmente en los de bajo grado, en los cuales la lenta tasa de crecimiento permite una reorganización de la conectividad y el enfoque anatómico-funcional tradicional es insuficiente puesto que en cada paciente el proceso de plasticidad cerebral potencial que se presenta en este tipo de pacientes amerita la realización de un estudio de esta naturaleza.

El potencial impacto terapéutico de estos datos puede verse enriquecido si se obtuvieran niveles basales de conectividad en sujetos sanos que permitieran un estudio comparativo adicional, de manera tal que el proceso de rehabilitación de estos pacientes pudiera tener metas objetivas definidas que con el presente estudio no pueden ser enunciadas específicamente.

Esta ventana de oportunidad utilizando una serie de pacientes sanos referenciales puede verse enriquecida en futuras mediciones con la asociación del estudio neuropsicológico que confronte el grado de conectividad con la mejoría (o deterioro) cognitivo, dependiendo de la zona resecada.

## **XVI CONCLUSIONES**

1. Los Gliomas de bajo grado condicionan (por un mecanismo biológico inicialmente mecánico que compromete vías específicas de conexión cerebral) eventualmente la reorganización de uno o más circuitos neuronales tanto en la proximidad como en la lejanía del tumor o lesión estudiado.
2. La cirugía resectiva tumoral (lesional) está asociada a una mayor conectividad de la red de comprensión de lenguaje en el hemisferio dominante
3. La cirugía resectiva tumoral (lesional) está asociada a una mayor conectividad de la red de expresión de lenguaje en el hemisferio dominante
4. La cirugía resectiva tumoral (lesional) está asociada a una mayor conectividad de la red sensoriomotora en el hemisferio dominante

### III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Snyder AZ, Raichle ME. A Brief History of the Resting State: the Washington university perspective, Elsevier, 2012, vol 62, pp: 902 – 910.
2. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
3. Zhang D, Johnston JM, Fox MD, Leuthardt EC, Grubb RL, Chicoine MR, Smyth MD, Snyder AZ, Raichle ME, Shimony JS: Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery* 2009; 65: 226–236.
4. Fox MD, Raichle ME: Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 700–711.
5. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541.
6. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME: Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1636–1644.
7. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF: Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 13040–13045.
8. Liu H, Buckner RL, Talukdar T, Tanaka N, Madsen JR, Stufflebeam SM: Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *J Neurosurg* 2009; 111: 746–754.
9. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD: Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27: 2349–2356.
10. Samann PG, Tully C, Spoormaker VI, Wetter TC, Holsboer F, Wehrle R, Czisch M: Increased sleep pressure reduces resting state functional connectivity. *MAGMA* 2010; 23: 375–389.
11. Larson-Prior LJ, Zempel JM, Nolan TS, Prior FW, Snyder AZ, Raichle ME: Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4489–4494.
12. Mhuirheartaigh RN, Rosenorn-Lanng D, Wise R, Jbabdi S, Rogers R, Tracey I: Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of



consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J Neurosci* 2010; 30: 9095–9102.

13. Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, Shimony JS, Limbrick DD, Raichle ME, Schlaggar BL, Smyth MD: Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11638–11643.
14. Hutchison RM, Gallivan JP, Culham JC, Gati JS, Menon RS, Everling S: Functional connectivity of the frontal eye fields in humans and macaque monkeys investigated with restingstate fMRI. *J Neurophysiol* 2012; 107: 2463–2474.
15. Schwarz AJ, Gass N, Sartorius A, Risterucci C, Spedding M, Schenker E, Meyer-Lindenberg A, Weber-Fahr W: Anti-correlated cortical networks of intrinsic connectivity in the rat brain. *Brain Connect* 2013; 3: 503–511.
16. Nasrallah FA, Tay HC, Chuang KH: Detection of functional connectivity in the resting mouse brain. *Neuroimage* 2013; 86: 417–424.
17. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE: Common blood flow changes across visual tasks. II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 648–663.
18. Gusnard DA, Raichle ME: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 685–694.
19. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V: Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 253–258.
20. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM: Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 1001–1013.
21. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM: fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006; 29: 1359–1367.
22. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, Vogel AC, Laumann TO, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE: Functional network organization of the human brain. *Neuron* 2011; 72: 665–678.
23. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zollei L, Polimeni JR, Fischl B, Liu H, Buckner RL: The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 1125–1165.

24. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF: Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13848–13853.
25. van den Heuvel M, Mandl R, Hulshoff Pol H: Normalized cut group clustering of restingstate fMRI data. *PLoS One* 2008; 3:e2001.
26. Lee MH, Hacker CD, Snyder AZ, Corbetta M, Zhang D, Leuthardt EC, Shimony JS: Clustering of resting state networks. *PLoS One* 2012; 7:e40370.
27. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9673–9678.
28. Golland Y, Golland P, Bentin S, Malach R: Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems. *Neuropsychologia* 2008; 46: 540–553.
29. Chai XJ, Castanon AN, Ongur D, WhitfieldGabrieli S: Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage* 2012; 59: 1420–1428.
30. Zhang Z, Liao W, Zuo XN, Wang Z, Yuan C, Jiao Q, Chen H, Biswal BB, Lu G, Liu Y: Resting-state brain organization revealed by functional covariance networks. *PLoS One* 2011;6:e28817.
31. Doucet G, Naveau M, Petit L, Delcroix N, Zago L, Crivello F, Jobard G, Tzourio-Mazoyer N, Mazoyer B, Mellet E, Joliot M: Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J Neurophysiol* 2011; 105: 2753–2763.
32. Jack AI, Dawson AJ, Begany KL, Leckie RL, Barry KP, Ciccio AH, Snyder AZ: fMRI reveals reciprocal inhibition between social and physical cognitive domains. *Neuroimage* 2012; 66C:385–401.
33. Spreng RN: The fallacy of a ‘task-negative’ network. *Front Psychol* 2012; 3: 145.
34. Tomasi D, Volkow ND: Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 841–854.
35. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS: Restingstate fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1866–1872.

36. Hacker CD, Laumann TO, Szrama NP, Baldassarre A, Snyder AZ, Leuthardt EC, Corbetta M: Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage* 2013; 82: 616–633.
37. Corbetta M, Shulman GL: Control of goal- directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 201–215.
38. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME: Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103: 10046–10051.
39. Astafiev SV, Shulman GL, Corbetta M: Visuospatial reorienting signals in the human temporo-parietal junction are independent of response selection. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 591– 596.
40. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL: Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2008; 100: 3328–3342.
41. Power JD, Petersen SE: Control-related systems in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 223–228.
42. Dosenbach NU, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, Burgund ED, Grimes AL, Schlaggar BL, Petersen SE: A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 2006; 50: 799–812.
43. Power JD, Petersen SE: Control-related systems in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 223–228.
44. Shehzad Z, Kelly AM, Reiss PT, Gee DG, Gotimer K, Uddin LQ, Lee SH, Margulies DS, Roy AK, Biswal BB, Petkova E, Castellanos FX, Milham MP: The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2209–2229.
45. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA: Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 1998; 7: 119–132.
46. Xiong J, Parsons LM, Gao JH, Fox PT: Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 151–156.
47. Zhang D, Raichle ME: Disease and the brain’s dark energy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:15–28.
48. De Luca M: *Low Frequency Signals in fMRI*. Oxford, University of Oxford, 2005.

49. Goldman R, Cohen M: Tomographic distribution of resting alpha rhythm sources revealed by independent component analysis. Ninth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, New York, 2003. *Neuroimage* 2003;19:S412.
50. Beckmann CF, Smith SM: Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23: 137–152.
51. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4637–4642.
52. Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, Mandelli ML, Bruzzone MG: Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 180–187.
53. Starck T, Remes J, Nikkinen J, Tervonen O, Kiviniemi V: Correction of low-frequency physiological noise from the resting state BOLD fMRI – effect on ICA default mode analysis at 1.5 T. *J Neurosci Methods* 2010; 186: 179–185.
54. Tohka J, Foerde K, Aron AR, Tom SM, Toga AW, Poldrack RA: Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI. *Neuroimage* 2008; 39: 1227–1245.
55. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E: Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1332–1342.
56. Cordes D, Haughton V, Carew JD, Arfanakis K, Maravilla K: Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Imaging* 2002;20: 305–317.
57. Bellec P, Rosa-Neto P, Lyttelton OC, Benali H, Evans AC: Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. *Neuroimage* 2010; 51: 1126–1139.
58. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ: Learning representations by back-propagating errors. *Nature* 1986; 323: 533–536.
59. Fischl B: FreeSurfer. *Neuroimage* 2012; 62: 774–781.
60. Zhang D, Snyder AZ, Fox MD, Sansbury MW, Shimony JS, Raichle ME: Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J Neurophysiol* 2008; 100: 1740–1748.

61. Quigley M, Cordes D, Wendt G, Turski P, Moritz C, Haughton V, Meyerand ME: Effect of focal and nonfocal cerebral lesions on functional connectivity studied with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 294–300.
62. Otten ML, Mikell CB, Youngerman BE, Liston C, Sisti MB, Bruce JN, Small SA, McKhann GM 2nd: Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours. *Brain* 2012; 135: 1017–1026.
63. Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, Kantola J, Starck T, Haapea M, Tuominen J, Tervonen O, Kiviniemi V: Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 733–740.
64. Mitchell TH, Hacker CD, Breshears JD, et al: A novel data-driven approach to preoperative mapping of functional cortex using restingstate functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2013; 73: 969–982.
65. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, Schlaggar BL, Petersen SE: Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11073–11078.
66. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL: A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 676–682.
67. Slavin KV: Neuronavigation in neurosurgery: current state of affairs. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5: 1–3.
68. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A: Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2009; 65: 463–469; discussion 469–470.

## XV. ANEXOS

### ANEXO 1: Formato de Carta de Consentimiento Informado

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud Comisión Nacional  
de Investigación Científica

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION

Nombre del protocolo: **“ESTUDIO COMPARATIVO ANTES-DESPUÉS DE CIRCUITOS NEURONALES EN ESTADO DE REPOSO EN PACIENTES OPERADOS POR GLIOMAS CEREBRALES**

”

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: Le estamos invitando a participar en un estudio de investigación, que se lleva a cabo en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades de CMN SXXI.

El presente estudio permitirá evaluar las vías cerebrales antes y después de la cirugía con la finalidad de evitar daño y además obtener una herramienta de utilidad para el pronóstico postoperatorio de pacientes operados en zonas elocuentes del cerebro

Usted ha sido seleccionado para participar en dicho estudio, considerando que tiene el antecedente de ser un sujeto sano físicamente y mentalmente

Si usted acepta participar en el estudio, firmará esta carta de consentimiento. Su participación es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

- a. ¿Por qué se está realizando este estudio? Para identificar sus vías cerebrales antes y después de la cirugía
- b. ¿Qué se está investigando en el estudio? Se plantea valorar las vías cerebrales antes y después de la cirugía
- c. ¿Cómo está organizado el estudio? Este es un estudio de investigación que permite valorar vías cerebrales por medio de una resonancia magnética para comparar la resonancia antes y después de su cirugía.
- d. ¿Quién puede participar en este estudio? Todos los sujetos mayores de edad, que hayan sido operados de resección de glioma del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social que acepten participar y firmen su carta de consentimiento bajo información
- e. ¿Cuánto de mi tiempo se requerirá para el estudio? Los datos y estudios de imagen se obtendrán durante el tiempo de su estancia hospitalaria.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Usted no recibirá ningún beneficio al participar en este estudio. El beneficio será contribuir a la generación de nuevo conocimiento que se podría aplicar en el tratamiento quirúrgico futuro de pacientes con Gliomas cerebrales.

Participación y retiro. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de Salud u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento y este hecho no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación solo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea hacerlo.

Privacidad y confidencialidad: Toda información que usted nos proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Sus datos personales serán codificados y protegidos, a través de un número, que utilizaremos para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos, de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio o, en su caso, de estudios futuros. Solo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegará a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia).

Nos comprometemos a proporcionar información nueva sobre los resultados del estudio durante el seguimiento a través de la consulta externa.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con: Dra. Lucero Noemí Lagunes Padilla celular 3122107301 Tel. 5556276900 ext 21493 o 21112, en un horario de 07:30 a 17:00 horas de lunes a viernes; o con el Dr. Bayrón Sandoval Bonilla, quien es el investigador responsable del estudio en el Hospital de Especialidades CMN SXXI. Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos, como participante en el estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS a través del número Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, o bien, correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx), la comisión se encuentra ubicada en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de nuestra participación en el estudio.

Sus firmas indican su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

### Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio: \_\_\_\_\_

Acepto que mi familiar o representado participe en el estudio. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de paciente o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, Relación, Dirección, Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, Relación, Dirección, Firma

- 
1. <sup>1</sup> Snyder AZ, Raichle ME. A Brief History of the Resting State: the Washington university perspective, Elsevier, 2012, vol 62, pp: 902 – 910.