

# **Caja Costarricense de Seguro Social Centro Nacional de Resonancia Magnética**

Establecimiento de patrones de referencia normales para estudios de mapas funcionales de sustancia blanca y activación funcional de corteza motora, lenguaje, visual y memoria de trabajo. Centro Nacional de Resonancia Magnética, Hospital Calderón Guardia, 2014-2015

Investigadores:

MSc Gustavo Vega Garbanzo  
MD. José Vega Molina  
MD. Carolina Mejías Soto

Agosto 2018

## INDICE

<i>Lista de Abreviaturas</i>	3
<i>Descriptores</i>	4
<i>Introducción</i>	5
<i>Antecedentes</i>	6
<i>Justificación</i>	7
<i>Planteamiento y formulación del problema</i>	8
<i>Sistematización del problema</i>	9
<i>Objeto de estudio</i>	9
<i>Objetivo General</i>	9
<i>Objetivos específicos</i>	9
<i>Alcance y límites</i>	9
<i>Capítulo II Marco Teórico</i>	10
Principios Físicos de Resonancia Magnética Funcional BOLD y DTI	11
Principios Físicos de generación de imágenes por efecto BOLD.	11
Imágenes por Tensor de Difusión y Tractografía.	13
<i>Capítulo III: Marco de referencia</i>	18
<i>Capítulo III: Marco metodológico</i>	19
Materiales y métodos	19
Paradigma	19
Tipo de estudio	19
Enfoque investigativo	19
Limitaciones metodológicas	19
Criterios de inclusión y exclusión	20
Conceptualización y operacionalización de las variables	20
Definición de instrumentos	20
Fuentes de información	21
Procesamiento y análisis de datos	21
<i>Capítulo IV : Análisis y Resultados</i>	22
BOLD	22
DTI	27
<i>Capítulo V : Conclusiones</i>	38

## Lista de Abreviaturas

DTI.....	Diagnósticos por Tensor de difusión
BOLD.....	Blood Oxygenation Level Depend
IRM.....	Imágenes por resonancia magnética
CCSS.....	Caja Costarricense de Seguro Social
CNRM.....	Centro Nacional de Resonancia Magnética
EPI.....	Imágenes Ecoplanares
FDA.....	Food Distribution Administration
MRI.....	Magnetic Resonance Imaging
FSC.....	flujo sanguíneo cerebral
VSC.....	volumen sanguíneo cerebral (VSC)
SNR.....	signal noise rate
fMRI.....	Resonancia Magnética Funcional.

## **Descriptores**

Resonancia Magnética Funcional

Imágenes funcionales

Diagnósticos por Tensor de difusión

Mapas funcionales

Activación funcional

Base de datos

Estudio transversal

Epidemiología

## Introducción

La creación del Centro Nacional de Imágenes por Resonancia Magnética adscrito al Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, da posibilidades de atención nunca antes sospechadas en este campo dentro de la seguridad social, que exigen desarrollar procesos investigativos que permitan construir patrones normales de nuestra población, que posibiliten comparar los patrones patológicos, con los hallazgos a nivel internacional.

La adquisición de un escáner de resonancia magnética de 1.5 Teslas permite obtener datos estructurales con un alto grado de precisión que contribuye de manera muy importante en la exactitud diagnóstica. Además, estos equipos permiten proporcionar información funcional de tejidos de alta complejidad, como es el caso del tejido cerebral.

Hasta el momento los equipos no han podido ser utilizados en todo su potencial, pues el centro no cuenta con las licencias y accesorios necesarios para la obtención de los datos funcionales y los post-procesos de reconstrucción de las imágenes.

La presente investigación epidemiológica, constituye un primer paso en la necesaria sistematización de hallazgos, lo cual exige establecer patrones normales comparativos para nuestro país. Es un estudio de tipo transversal, que parte del supuesto teórico-metodológico de que para comparar la información procesada a partir de la base de datos de RM en pruebas DTI y fMRI de neuroimagen, debe partir del establecimiento del patrón normal de cerebro (Kim & Singh, 2003)s adultos conocidos sanos, de la población costarricense.

Este proyecto abre la posibilidad de comparar los resultados con la información internacional obtenida en este campo durante las últimas dos décadas. Las imágenes por resonancia magnética (IRM) han permitido el diseño de numerosas técnicas en la detección e interpretación de patologías -en este caso- del cerebro. Además, se facilita la visión estructural de la anatomía y también se brinda información funcional de los procesos biológicos.

En síntesis, el presente estudio tiene como propósito proveer a la institución de un estudio patrón de mapas estadísticos neurofuncionales que posibiliten resultados con una alta especificidad y sensibilidad para la precisión de patologías cerebrales, que sirva de herramienta en los procesos de atención, sobre todo en el seguimiento pre y post-tratamiento de estas entidades nosológicas.

# Antecedentes

## Internacionales

Existe una amplia base de fuentes bibliográficas sobre este tipo de estudios. Algunos estudios como el de Paul E. Kim (2003) hacen referencia a las aplicaciones de la resonancia magnética funcional en la activación de áreas elocuentes, en pacientes pre quirúrgicos. En éstos, se evidencia una sensibilidad en el área de lenguaje de un 91,0% y 77,0% pacientes sanos y pacientes con tumores respectivamente.

Stephen J. Gotts, (Gotts, Joon, Wallace, Saad, Cox, & Martin, 2013) "Two distinct forms of Functional Lateralization in the Human Brain" concluyen que la interacción funcional en procesos de lenguaje y coordinación motora fina (hemisferio izquierdo), tiende a una interacción predominantemente interna; caso contrario para el hemisferio derecho donde los procesos visoespaciales y de atención, requieren también de la activación en zonas del hemisferios izquierdo al mismo tiempo.

Michael M. Plitche (2012), "Test-retest reliability of evoked BOLD signals from a cognitive-emotive fMRI test battery" menciona la importancia de los ensayos en activación cognitiva y de cómo, la señal registrada es afectada por las diferentes maneras del diseño de los estudios. Por ende enfatiza en la importancia del diseño de baterías de activación, con la finalidad de generar de una manera confiable una señal patrón que permita efectuar una comparación en los diferentes estudios, tomando en cuenta factores del medio ambiente, humano y técnico.

Friedman (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001) y Hugdahl (Faro & Mohamed, 2006) proponen metodologías que son reproducibles en multicentros donde se aplican estudios de resonancia magnética funcional en activación de áreas cognitivas.

## Nacionales

Aunque desde mediados de en la década del 90 existen escáneres de resonancia magnética en el país, la experiencia ha sido en procedimientos meramente morfológicos y con equipos tecnológicamente descontinuados.

En las fuentes revisadas no hay evidencias de estudios previos sobre el uso de técnicas avanzadas en neuroimagen (DTI y BOLD) en Costa Rica. Aunque ya desde del 2011 se inician procedimientos funcionales de manera básica, hasta el momento no se ha explotado las vastas posibilidades de procedimientos alcanzables con esta tecnología en imágenes diagnósticas.

## Justificación

La ausencia de un patrón de referencia que permita estudiar los resultados de la resonancia magnética funcional en la CCSS y en las clínicas privadas, no se justifica en la actualidad. La alta inversión en tecnología de punta, en nuestro caso en el Centro de Resonancia Magnética, pierde la posibilidad de realizar estudios que impacten la calidad diagnóstica y por ende el tratamiento de las entidades nosológicas, permitiendo un uso más racional de los recursos.

El contar con un patrón normal de mapas funcionales en la activación de la corteza motora, lenguaje, visual y memoria de trabajo, permite indiscutiblemente diagnósticos más precisos y una atención oportuna y eficaz como lo rezan los principios de la seguridad social en nuestro país.

Actualmente, el servicio del Centro Nacional de Resonancia Magnética – CCSS - tiene dos escáneres de resonancia magnética de casa fabricante Phillips, modelos Achieva equipados ambos con una fuerza de campo magnético de 1,5 T, cuyo modelo de magneto es un F2000 y gradientes Noval Dual HP, con un valor de velocidad de respuesta de gradientes de 160 T/m/s y una máxima amplitud de 66 mT/m.

Estos equipos están diseñados con la capacidad de gradientes de campo magnético y velocidad de respuesta necesaria para poder adquirir imágenes funcionales; sin embargo, la adquisición y post procesos en las imágenes, exigen licencias especiales que las compañías fabricantes las venden aparte, como herramientas de uso tanto clínico como de investigación.

El establecimiento del patrón normal de imágenes funcionales, requiere de la utilización de estas herramientas. Este patrón se constituye en un requisito para poder hacer una base de datos de mapas funcionales de cerebro que sirvan de base para estudios clínicos de pre-cirugía, evaluación y seguimiento de diferentes patologías cerebrales, en la población de asegurados(as) a nivel nacional.

Estos estudios además mejorarán la precisión diagnóstica y el plan quirúrgico de los pacientes que lo requiere. El contar con esta importante herramienta resulta un gran avance para la seguridad social del país pero además para poner a disposición del sector de salud del país.

Además, permite hacer estudios comparativos de resultados funcionales cerebrales, con otros centros de diagnóstico e investigación a nivel internacional.

Las imágenes funcionales dan información de múltiples procesos como son:

1. La espectroscopia, que da información sobre la concentración metabólica en distintas zonas de interés del cerebro.

2. Las imágenes funcionales BOLD que utilizan como marcado para el contraste la concentración de sangre oxigenada, en las áreas del cerebro activadas mediante una tarea ejecutada por el sujeto en estudio. Permite obtener mapas cognitivos de las regiones funcionales del cerebro, como lo son: corteza motora primaria (localizada en el gyrus precentral), área de Brodmann BA4, región somatosensorial secundaria y corteza premotora correspondientes a las áreas BA6,BA8, BA1, BA2 y BA3; producción de lenguaje BA44, BA45 y BA21, BA22; corteza visual primaria BA17, visual secundaria BA18 y de procesamiento visual BA19.

Por otro lado, la reconstrucción de fibras nerviosas de sustancia blanca a partir de imágenes por tensor de difusión, detectan de una manera aproximada el cambio de señal registrado mediante el movimiento anisotrópico de las moléculas de agua en las fibras nerviosas. De esta manera, permite modelar mapas estadísticos cualitativos (tractografía) y cuantitativos (tensor de difusión), de los principales tractos involucrados en los procesos cognitivos. La identificación de todos estos procesos permite una evaluación de la integridad de las fibras nerviosas y el estudio anatómico de las conexiones e interconexiones de las regiones del cerebro.

La identificación de estos procesos además, aporta criterios muy importantes para la evaluación de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, daño axonal difuso e infiltración y desplazamiento de las mismas debido a tumores o malformaciones cerebrales.

Las técnicas de BOLD y DTI se pueden fusionar con las imágenes de alta definición obtenidas en el escáner de RM, permitiendo derivar una importante información tanto funcional como estructural de los tejidos del cerebro humano. Tiene la ventaja principal de ser considerada una técnica prácticamente no invasiva (FDA), ya que la energía utilizada para generar las imágenes, se encuentra en un rango por debajo de las radiaciones ionizantes (Shellock, 2011).

## **Planteamiento y formulación del problema**

¿Cuál es el grado de relación en los patrones de mapas de distribución pirobalística de activación funcional y en la integridad sustancia blanca en cerebros de adultos sanos con los estudios diagnósticos por tensor de difusión (DTI) y resonancia magnética funcional (BOLD), en el período 2014-2015.

## **Sistematización del problema**

Las variables e indicadores se incluyen en el cuadro sinóptico de operacionalización de variables e indicadores por objetivo específico :

## **Objeto de estudio**

Los patrones normales de mapas funcionales de sustancia blanca y activación funcional de corteza motora, lenguaje, visual y memoria de trabajo.

## **Objetivo General**

Establecer los patrones normales de referencia en cuanto a: mapas funcionales de sustancia blanca y activación funcional de corteza motora, lenguaje, visual y memoria de trabajo.

## **Objetivos específicos**

- Caracterizar al grupo de estudio mediante las principales características socio-demográficas y de condición de salud.
- Describir los mapas funcionales de sustancia blanca en el grupo de estudio.
- Identificar la activación funcional de la corteza motora, lenguaje, visual y memoria de trabajo en las personas estudiadas.

## **Alcance y límites**

El estudio se constituye en el punto de partida imprescindible para poder realizar un diagnóstico preciso de las patologías cerebrales en cuestión.

En segundo termino da criterios a los médicos especialistas para realizar un diagnóstico de manera oportuna y eficaz.

En tercer lugar, el carácter nacional del centro nacional de resonancia magnética permite generalizar los patrones de mapas funcionales a todo el país.

En cuanto a limitaciones están:

1. El volumen de pacientes recibido de todo el país, exige delimitar el rango de edad de 18 a 60 años; por tanto, el patrón de mapas funcionales es específico para estos rangos de edad.
2. La posible negación de voluntarios de (conocidos sanos) en la investigación
3. La identificación de patologías cerebrales en pacientes que cumplen con los criterios de selección establecidos.

## Capítulo II Marco Teórico

Después de una exhaustiva revisión de la literatura relacionada con esta temática, sobresalen a nivel internacional una amplia base de datos bibliográficos sobre este tipo de estudios, la que ha servido de antecedente y base de referencia para nuestra investigación. Sobresalen algunos estudios como el de Sona Saksena et al (2008) titulado "Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging", en este se hace la referencia de múltiples aplicaciones de DTI; también está el trabajo "Functional MRI: Applications in Clinical Neurology and Psychiatry" de D'Esposito (2006) en aplicaciones clínicas neurológicas y de psiquiatría de la resonancia magnética funcional por medio del uso del efecto BOLD. En algunos trabajos realizados a nivel internacional, se demuestra de una buena manera ensayos en pacientes normales activaciones cognitivas para una población infantil (Holland, Plante, Weber, Strawsburg, Schmithorst, & Ball, 2001), una buena referencia junto con los trabajos de L. Friedman (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001) en reproducibilidad en multicentros donde se aplican estudios de resonancia magnética funcional en activación de áreas cognitivas es el caso de K.Hugdahl (Faro & Mohamed, 2006).

Para el estudio de activación funcional en zonas cognitivas de áreas motoras y de lenguaje autores como Mahdavi, et al. (2011) en estudios sobre optimización en estudios de lenguaje como "*Developing optimized fMRI protocol for clinical use: Comparison of different language paradigms*", aporta un importantes modificaciones a los paradigmas usados en activación de lenguaje, así como en la evaluación en zona motora en 41 pacientes neuroquirúrgicos con tumores intracranieales pero sin déficit neurológicos en tareas de identificación de la corteza motora y lenguaje.

## ***Principios Físicos de Resonancia Magnética Funcional BOLD y DTI***

Las técnicas utilizadas en resonancia magnética en el país en la actualidad solamente abarcan estudios con un enfoque estructural principalmente. Sin embargo con la aparición de nuevas tecnologías en la adquisición de imágenes (BOLD y DTI) permiten el estudio de además del estado de la estructura de los tejidos permite evaluar su funcionalidad. Los datos adquiridos mediante las imágenes ecoplanares, permiten el estudio funcional de los tejidos en resonancia magnética, debido a que son secuencias en resonancia magnética altamente susceptibles a los cambios de campos magnético locales, originados mediante el movimiento en moléculas de agua dentro del tejido (DTI) y cambios de flujo hemodinámico en las estructuras estudiadas (BOLD) (McRobbie, Moore, Graves, & Prince, 2007).

Los métodos de adquisición de imágenes ecoplanares (EPI), es una secuencia especial de adquisición de datos en las imágenes de resonancia magnética, cuyo objetivo es obtener imágenes pesadas en un contraste de tiempo de relajación  $T2^*$  y  $T2$  sin la contribución por medio de los tiempos de relajación longitudinal  $T1$ . La generación de la señal adquirida puede ser mediante las formas de spin-eco, gradiente eco y su principal característica es la forma de lectura en el mapa de espacios de frecuencias de Fourier figura 1. (Haacke, Brown, Thompson, & Venkatesan, 1999)

El campo de las imágenes en el cerebro como área de ingeniería biomédica hoy en día se encuentra en estado perceptual de desarrollo y exhaustiva revisión de todas las modalidades en imágenes que rigen de una aprobación clínica. Una de las principales modalidades con mayores promesas para la utilidad clínica es el uso de las imágenes por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones. Donde mas allá de la explicación de los eventos físicos para su generación es importante primero abordar el tema de su correlación biológica a la imagen generada para así dictar su utilidad clínica como una imagen aproximada.

## ***Principios Físicos de generación de imágenes por efecto BOLD.***

Una de las preguntas biológicas en referente a imágenes biomédica es referido a ¿Cual es la fuente fisiológica que genera la señal?. La respuesta a esta pregunta referente al fundamento de la señal se vuelve bastante complicado y como en consecuencia ser discutido con gran detalle. Las imágenes funcionales han envuelto muchos estudios donde los cuales satisfactoriamente adaptan el principio de Fick's a la medición de flujo sanguíneo en cerebros vivos (D'Esposito, 2006). El principio de Fick's nos dice que un órgano debe recibir flujo sanguíneo tal que a una tasa que es igual a la razón con la que el órgano metaboliza un constitutivo de sangre, dividido por la concentración del constitutivo. La variación del principio de Fick's es el fundamento en el cual descansan muchas de las técnicas de imágenes funcionales, las cuales establecen que el metabolismo del oxígeno es proporcional al flujo

sanguíneo cerebral o volumen sanguíneo y inversamente proporcional al contenido de deoxihemoglobina. El principio de Fick's nos refiere que el metabolismo del cerebro puede ser tomado como la respuesta principal a nuestra pregunta hecha con anterioridad (D'Esposito, 2006).

Bajo el principio de Fick's y proveniente de muchas validaciones empíricas, es conocido que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y el contenido de deoxihemoglobina son variables hemodinámicas que nos correlacionan el metabolismo del oxígeno. Todas estas variables pueden ser medidas en un rango de técnicas de imágenes. Imágenes por resonancia magnética puede ser usado para medir el contenido de deoxihemoglobina (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001). La deoxihemoglobina es una molécula paramagnética, la cual significa desde el punto de vista de imágenes que produce inhomogeneidades locales en imágenes pesadas en  $T_2^*$ , así un alto contenido de deoxihemoglobina en un voxel determinado implica una amplitud de la señal medida. Esto por que al ser una molécula paramagnética provoca cambios en la homogeneidad en el campo local provocando pérdida de magnetización o coherencia entre los spins contenidos dentro del voxel.

En recientes años el termino resonancia magnética funcional o IRMf se ha dado en referencia al sinónimo de con imágenes de activación cerebral usando el efecto BOLD (Blood Oxygenation Level Depend). El efecto BOLD fue observado a inicios de los años 90, basado en observaciones experimentales en animales. Como es conocido la oxihemoglobina es diamagnética y la desoxihemoglobina es paramagnética. Esto significa que la sangre no oxigenada tiene un corto  $T_2^*$  y por ende una baja señal en RM con respecto a la sangre muy oxigenada (McRobbie, Moore, Graves, & Prince, 2007).

El efecto BOLD es ilustrado en la figura 1. Durante la activación neuronas existe una gran cantidad de células sanguíneas no oxigenadas, el incremento de células oxigenadas entregada da como resultado en una reducción en la concentración de deoxihemoglobina (dHb) y en consecuencia un aumento de la señal en  $T_2^*$ . Al aplicar un campo magnético causa que hierro paramagnético en la dexohemoglobina refuerce el campo magnético externo y produzca un relativo gran campo local debido a la susceptibilidad paramagnética de la dHb. Como la dHb es confinada dentro de membrana celular de las células rojas sanguíneas, el promedio de susceptibilidad magnética no es homogéneo dejando una alta no homogeneidad de campos magnético local. (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001).

La razón señal ruido generada (SNR) en las imágenes por efecto BOLD es proporcional al tamaño del campo magnético. En las primeras investigaciones en las cualidades de la cantidad de señal por efecto BOLD a diferentes campos magnéticos arrojan resultados con una buena calidad de activación a campos magnéticos superiores a 1.5 T, esto debido a que los cambios generados en las

secuencias de pesado  $T_2^*$  son mejores que con respecto a campos de baja magnitud. Usualmente en la clínica el uso de escáner de 1.5 es dado para evaluación de efecto BOLD, sin embargo cabe señalar que la gran mayoría de la señal es proveniente de los efectos de campos magnéticos locales dentro de los vasos sanguíneos (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001).

En resonancia magnética funcional detectamos los cambios de la señal por medio de la modulación del nivel de oxigenación en los tejidos del cerebro y observamos sus correlaciones por los cambios de señal. Usualmente para adquirir los datos se usa el método de adquisición de imágenes ecoplanares o (EPI, por sus siglas en ingles, Eco-planar Imaging) al mismo tiempo que el sujeto esta realizando una tarea mental (conocido como paradigma). Comúnmente las tareas son diseñadas en periodos de bloques de activación y reposo (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001). Los periodos de actividad pueden involucrar desde tareas motoras, presentación de estímulos o actividad cognitiva (por ejemplo generación de palabras, aritmética mental, etcétera). La longitud de un diseño de bloque puede ser típicamente de 30 s con ciclos de tres a 4 ciclos completos con periodos de reposo de la misma longitud. Debido a que algunos eventos en el cerebro son no predecibles o de naturaleza transiente por ejemplo alucinaciones resultado de sicosis es necesario utilizar una técnica diferente para su detección. Una solución es el uso de paradigmas de activación por evento relacionado (ER). En los ER el escaneo se lleva cabo a una alta tasa de adquisición de imágenes (una por segundo) y simplemente se espera a que el evento ocurra y se observa por el correspondiente cambio de la señal en RM (McRobbie, Moore, Graves, & Prince, 2007).

La imagen final producida por medio del efecto BOLD es resultado de un análisis estadístico donde el mapa representa la significancia estadística correlaciona al modelo matemático correlacionados con los cambios de señal con el paradigma de estimulación.

### ***Imágenes por Tensor de Difusión y Tractografía.***

La compleja organización estructural de la materia blanca del cerebro con base en las nuevas técnicas de adquisición de imágenes en resonancia magnética ha posibilitado la representación con un gran detalle. Gracias a las técnicas de difusión y unas mas avanzadas como tractografía, tensor de difusión e imágenes q-ball permiten el estudio de estas estructuras con mas detalle.

La difusión puede ser definida de una manera simple como el movimiento de las partículas o una cantidad de masa a través de un medio liquido que surgen por naturaleza, dando como resultado una mezcal sin necesidad de movimiento a granel o agitado. La difusión molecular o movimiento Browniano fue formalmente descrito por Einstein en 1905 (Einstein, 1956). Este término de difusión molecular refiere a la noción de que cualquier molécula en un fluido es aleatoriamente desplazada a como la molécula es agitada por energía térmica (Figura 1).

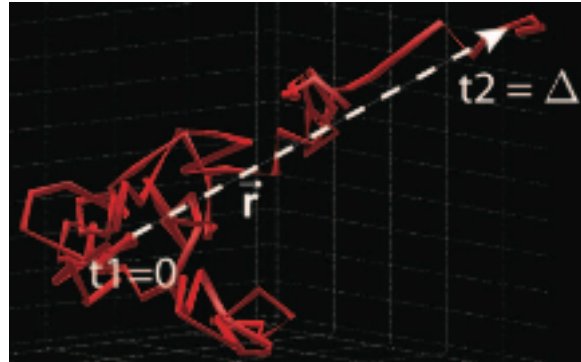


Figura 1. Diagrama que muestra la trayectoria aleatoria (línea roja) de una molécula durante la difusión. Las líneas blancas punteadas indican el vector desplazamiento durante el intervalo  $\Delta t$ . (Hagmann, Jonasson, Maeder, Thiran, Wedeen, & Meuli, 2006)

Supongamos un simple experimento en el cual contamos con una cantidad  $N$  de moléculas de agua y medimos su desplazamiento medio individual al cabo de un determinado lapso de tiempo  $\Delta t$ . Para cada desplazamiento  $\mathbf{r}$ , contamos una cantidad  $n$  de moléculas que son desplazadas en esa distancia. Los datos resultantes son graficados en un histograma de moléculas identificadas ( $n/N$ ) versus la distancia del desplazamiento  $\mathbf{r}$ , en una dirección en particular. Muchas de estas moléculas atraviesan distancias cortas, y solo muy pocas se desplazan distancias mas lejanas. Típicamente la distribución de los desplazamientos para moléculas libres es una función gaussiana (Hagmann, Jonasson, Maeder, Thiran, Wedeen, & Meuli, 2006).

Este tipo de histogramas como el de la figura 2 son adecuados para mostrar los datos en una dimensión, sin embargo los mismos no son prácticos para mostrar los desplazamientos en múltiples direcciones. Para ello una buena aproximación es mediante la asignación de la probabilidad en código de colores. Con base en esto un ejemplo es representado mediante la dirección coloreada de un desplazamiento sea este el color azul representando una alta probabilidad y rojo para una baja probabilidad. En acuerdo a esta regla podemos representar tres direcciones de desplazamiento como una imagen en 3D en la cual la probabilidad de los tres planos intersecados es codificado en colores ver figura 3.

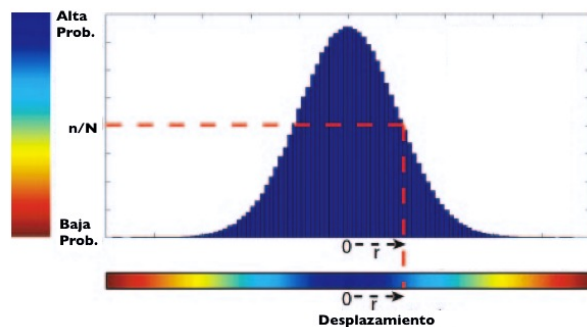


Figura 2. Histograma de desplazamiento. (Hagmann, Jonasson, Maeder, Thiran, Wedeen, & Meuli, 2006)

El voxel central de la imagen es el origen, y su valor codifica la probabilidad o la proporción de moléculas que no son sometidas a un desplazamiento entre un lapso de tiempo determinado. Este diagrama en tres dimensiones representa la distribución de desplazamiento. Como manera simple de ejemplo se podría mencionar una gota de una sustancia colorante que cae dentro de un vaso con agua. En una fotografía tomada en tiempo  $t$ , la gota puede estar diluida y la densidad de color nos podría indicar el grado de proporción de moléculas de sustancia colorante desplazadas una distancia dada.

Dependiendo del tipo de molécula, temperatura del medio y el tiempo permitido para la difusión la distribución puede tener una forma delgada o ancha. La propagación de la distribución es controlada mediante término estadístico simple el cual es la varianza ( $\sigma^2 = 2 \cdot D \cdot \Delta t$ ). A su vez la varianza depende de dos variables en el experimento, el coeficiente de difusión el cual cuantifica el grado de viscosidad del medio denotado con la letra  $D$ . Para el agua a una temperatura de  $37^\circ$  posee un valor

de  $3 \times 10^{-9} \frac{m^2}{s}$ .

Una manera de describir el comportamiento global de una población de moléculas contenidas en voxel de imagen es mediante el uso del termino de distribución del desplazamiento, termino equivalente a la función de densidad de probabilidad de desplazamiento.

Cuando las moléculas son agitadas solo mediante energía térmica proceso dado cuando las moléculas sufren un desplazamiento molecular a través del proceso de la difusión, la distribución del desplazamiento presenta una forma centrada. Esto significa que el promedio o desplazamiento neto molecular es cero. Un tipo de desplazamiento en el cual las moléculas en forma estadística se desplazan a un mismo rango de distancia es conocido como flujo. En el flujo las moléculas se desplazan en promedio una distancia diferente de cero. Sin embargo ambos procesos de flujo y de difusión pueden ser dados en conjunto.

Las difusiones en medios complejos pueden comportarse de manera diferente dependiendo del medio y hasta cierto punto de la geometría de restricción de movimiento de las partículas. De manera de ejemplo las partículas dentro de una esfera se ven restringidas su grados de movimiento en comparación con las partículas fuera de una esfera donde sus grados de movimiento es libre (libre difusión). Esta diferencia en un elemento de volumen de la muestra (voxel). Como en la difusión libre el movimiento de las moléculas de agua es isotrópico, sin una dirección preferencial. Con el fin de aproximar a la realidad biológica de manera de ejemplo uno puede suponer una esfera de cristal que contenga esferas semipermeables con una membrana en la cual las moléculas de aguas puedan cruzar con cierta resistencia. En tales condiciones puede provocar una distribución de desplazamientos mas delgada que con respecto a una distribución para esferas impermeables.

Los tejidos biológicos por su composición son medios altamente heterogéneos que consisten en varios compartimientos y barreras de diferentes difusividades. En términos de la citología arquitectónica un tejido puede ser considerado como una estructura altamente porosa construida mas o menos en una red de compartimientos. Por ende el movimiento de las moléculas de agua durante la difusión es restringido a las fronteras de los compartimientos y otros obstáculos moleculares de tal manera que la distancia del desplazamiento que sufren durante la difusión es acortado comparado en regiones donde no existe la restricción. Una definición de las características del tejido neuronal es su estructura fibrilar. El tejido neuronal consiste un estrecho y coherente alineado de paquete de axones los cuales son envueltos por células gliales que comúnmente se encuentran organizadas en paquetes. Como resultado el movimiento micrométrico de las moléculas de agua es restringido en una gran proporción perpendicular a la dirección axonal que paralela. Por ende la dirección del desplazamiento molecular sucede paralelo a la fibra que perpendicular a ella.

La evidencia experimental sugiere que las componentes de los tejidos son las predominantemente responsables por la anisotropía de la difusión molecular observada en la sustancia blanca no es la mielina como uno podría esperar sino mas bien la membrana celular. El grado de mielinización los axones individualmente y la densidad celular son vistos con respecto a la modulación de la anisotropía (Jones, 2011).

La representación de la difusión en una imagen en 6-dimensiones es considerando la función de probabilidad de la difusión de las moléculas del agua. Para ello en cada voxel se debe asignar una función de densidad de probabilidad (lo cual es equivalente a la distribución del desplazamiento). Una imagen completa en 6-dimensiones debería caracterizar la difusión en un medio heterogéneo. Esto matemáticamente es representado en un voxel a una posición  $\mathbf{p}$  es desplazado una distancia  $\mathbf{r}$  una proporción de moléculas  $f(\mathbf{p},\mathbf{r})$  (Hagmann, Jonasson, Maeder, Thiran, Wedeen, & Meuli, 2006).

La representación de los datos en 6D en tres dimensiones es mediante una superficie asignada a cada voxel, la cual representa la función de densidad de probabilidad. Para ello se calcula una función de distribución de la orientación, la cual modela mediante la deformación de una esfera, en donde la dimensión del radio de dicha esfera es proporcional a la suma de los valores de la función de densidad de probabilidad de la difusión en esa dimensión.

Para visualizarlo en la imagen la nomenclatura usada en la difusión es:  $[x,y,z]=[r,v,a]$  (r=rojo;v=verde;a=azul).

La tractografía de las fibras en el cerebro es un método de uso con el fin de mejorar la representación de los datos de la difusión en el cerebro. Su propósito es explicar la arquitectura direccional de los tejidos por medio de una integración en la coherencia de trayectorias de difusión máxima. Las mismas son reconstruidas a través del cerebro siguiendo un camino voxel a voxel la dirección de la difusión máxima. Las fibras reconstruidas por medio de la tractografía son usadas para modelar los axones individuales o fibras nerviosas permitiendo con esta técnica la posibilidad de adherir más información anatómica neuronal del cerebro Figura 3.

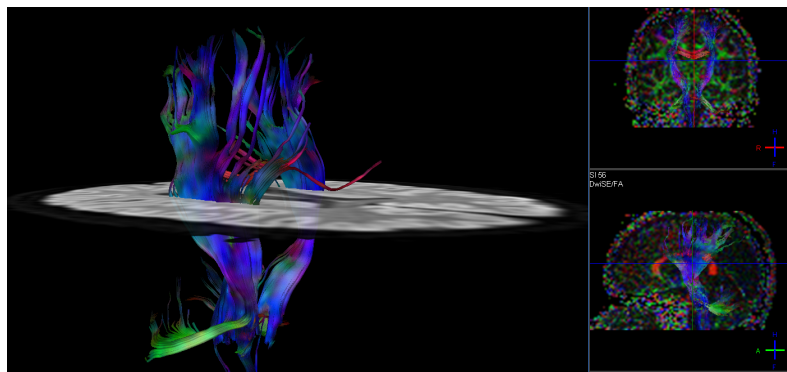


Figura 3. Imagen por tensor de difusión y tractografía de fibras nerviosas (corticospinales). En evaluación en paciente con esclerosis múltiple, notese la amputación de fibras nerviosas en la porción anterior en ambos tractos. La nomenclatura de dirección de la distribución de densidad de la difusión es: derecha-izquierda color rojo, Inferior-superior color azul y anterior-posterior color verde, la cual también representa la dirección de las fibras en el cerebro.

## Capítulo III: Marco de referencia

El Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia inicia funciones, bajo el nombre del "Policlínico del Seguro Social" el primero de noviembre del año 1943. En esta etapa de comienzo, solo daba Consulta externa con un equipo de veinte médicos y distribuida en cuatro consultorios.

Como en un inicio el área de construcción física no era apta para pacientes, entonces se requirieron los servicios del Hospital San Juan de Dios. Pero el crecimiento de la demanda del hospital hizo que la necesidad de un edificio fuese prioritaria. Para suplir esta demanda se compró el llamado edificio "Casa Cuna".

En 1945 se logra abrir el servicio de internado con un alrededor a 200 camas, lo que hace que se le cambie el nombre a "Hospital Central". En 1972 se le cambia el nombre al actual<sup>1</sup>.

En este Hospital se ubica el Centro Nacional de Resonancia Magnética, con la adquisición de los resonadores de última tecnología permiten obtener hasta 10 veces más información que la que pueden tener los especialistas con la realización de tomografía computadorizada, lo que permite una mejor y pronta atención a los pacientes.

En la actualidad se han hechos estudios de cerebro, detección aneurismas, hernias de discos, tumores en diferentes partes del organismo, determinación de afectaciones luego de un accidente vascular cerebral (AVC), entre otros.

Como parte de este moderno centro de servicios de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), se están realizando por primera vez estudios de médula espinal; los aneurismas se pueden observar desde diferentes posiciones y evaluar las distintas estructuras anatómicas en tercera dimensión.

Otra de las ventajas que tiene este equipo que favorece la logística de atención, es que cuenta con un software que permite darle un seguimiento pormenorizado al paciente, de manera que en las diferentes estaciones que tienen el centro se sabe a dónde está el paciente y en qué fase del tratamiento se encuentra. Este seguimiento se realiza mediante el sistema de comunicación y transferencia de imágenes.

El Centro de Resonancia Magnética, El nuevo Centro de Resonancia Magnética alcanzó un costo superior a los \$6,6 millones, cuenta con 1.100 metros de construcción, posee tres niveles para ofrecer un servicio con un gran confort y calidad técnica<sup>2</sup>.

---

1 Consulta en línea: [http://es.wikipedia.org/wiki/Hospital\\_Rafael\\_%C3%81ngel\\_Calder%C3%B3n\\_Guardia#Historia](http://es.wikipedia.org/wiki/Hospital_Rafael_%C3%81ngel_Calder%C3%B3n_Guardia#Historia)

2 Consulta en línea: <http://www.prensalibre.cr/pl/nacional/42777-centro-nacional-de-resonancia-magnetica-acelera-atencion-a-pacientes-.html>

## **Capítulo III: Marco metodológico**

### ***Materiales y métodos***

Equipo:

Recurso Humano:

Técnicas de recolección de la información

Técnicas de procesamiento y análisis de resultados

### ***Paradigma***

La investigación se ubica dentro del paradigma positivista cuantitativo.

### ***Tipo de estudio***

Es una investigación observacional, descriptiva, transversal y de carácter no experimental.

### ***Enfoque investigativo***

El estudio se organiza siguiendo la metodología cuantitativa que incluye: título, justificación, antecedentes (nacionales e internacionales), delimitación del problema, propuesta general de objetivos (general y específico), operacionalización de variables e indicadores por objetivo, técnicas de recolección de datos, técnicas de procesamiento de la información y pautas para la discusión y análisis de resultados.

### ***Limitaciones metodológicas***

Entre las eventualidades que se podrían tener se encuentran: el no contar con la población para la realización de la investigación, que los instrumentos no estén validados con lo que se podría afectar la recolección de la información, la falta de una adecuada supervisión en la aplicación de la técnica, entre otros.

## ***Criterios de inclusión y exclusión***

Criterios de inclusión:

- Ser hombre o mujer entre 18 y 60 años de edad.
- Adscritos al Hospital Dr. Calderón Guardia, CCSS.
- Ser costarricense.
- Estar asegurado.
- Condición de persona saludable (sana).
- Tener la evaluación psicológica y clínica.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- No estar asegurado.
- Tener una edad menor de 20 años y/o mayor de 61 años.
- No cumplir todos los criterios de inclusión.

## ***Conceptualización y operacionalización de las variables***

Las variables utilizadas en el estudio son: pacientes sanos masculinos y femeninos de edad en el rango de los 18 a los 61 años.

Se realizarán mapas funcionales cognitivos de las siguientes áreas de activación:

### ***Mapa cognitivo de las regiones funcionales del cerebro:***

1. corteza motora primaria
2. región somatosensorial secundaria
3. corteza pre-motora BA6, BA8, BA1, BA2, BA3.
4. Producción del lenguaje:BA44, BA45 y BA21.
5. Corteza visual primaria BA17.
6. corteza visual secundaria BA 18
7. Procesamiento visual BA19.

## ***Definición de instrumentos***

INSTRUMENTOS:

Se trabajara con un escáner Phillips modelo Achieva de 1.5 T, para la adquisición de los datos.

Los datos se post-procesaran en una estación de trabajo Phillips.

Los datos serán luego almacenados en dos consolas de operación especial Machintosh, para su debido análisis.

Software médico especializados para los post-procesos será utilizado con la finalidad de poder adquirir los datos y reconstruir las imágenes necesarias para su análisis.

## ***Fuentes de información***

1. **Fuentes materiales:** Universidad de Oxford ( Centro de imagen funcional de cerebro), Asclepios centro de investigación de Francia.
2. **Población de referencia:** toda la población adscrita al Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia, CCSS.
3. **Población de estudio:** corresponde a un grupo de personas de condición sana (hombres y mujeres) con edades entre los 20 y los 50 años de edad y que consulten en el Hospital entre los años 2012-2014.
4. **Tamaño de la muestra:** En este estudio se tendrá un total de 30 personas con la condición de asegurado sano (15 hombres y 15 mujeres). La muestra se restringirá a una población con un rango de edades de 18-61 años, con el fin de abarcar una población de edad media adulta con la posibilidad de ampliar nuestros estudios para otros rangos de edades necesarios en posteriores investigaciones en poblaciones infantiles y tercera edad (Belliveau et al, Sereno et al).
5. **Tipo de muestreo:** simple al azar o aleatorio simple (a partir de la historia clínica de cada paciente se determinará la población, luego se escogerá una muestra al azar de individuos con la condición de sano o saludable).
6. **Recolección de la información:** el grupo investigador aplicará una serie de instrumentos que registrarán las pruebas que se van a realizar a cada persona, previo la aplicación del formulario de consentimiento informado. Los instrumentos serán validados previamente y corregido alguna irregularidad previo a su aplicación. Mediante todo el proceso de investigación, se observarán todas las normativas bioéticas.

## ***Procesamiento y análisis de datos***

Diariamente se recolectará la información, posteriormente se procederá al análisis y codificación de la misma, para lo cual se utilizará el programa Microsoft Office® y EXCEL®. Los tipos de datos a tabular una combinación de categóricos o cualitativos–dicotómicos, nominales y ordinales- por lo que solo se podrán intervalos de confianza, tablas y gráficos.

Con la información recolectada se procederá a construir la base de datos con los patrones de referencia normales en estudios de DTI y BOLD, mediante el software medico especializado de los equipos.

Se generaran dos tipos de informaciones cualitativas (imágenes ) y cuantitativas ( gráficos y tablas).

Para las imágenes se procederá para los mapas funcionales con el uso de software FSL, el cual es basado en un algoritmo de predicción estadística Bayesiana, el cual ajusta la función de respuesta hemodinámica por voxel al ajuste del modelo lineal programado en el paradigma de activación deseado.

Las imágenes de tractografía corresponden a los mapas de anisotropía y reconstrucción de fibras nerviosas los cuales serán generadas mediante el software medico especializado de la empresa fabricante.

Una vez reconstruida tal información se procederá ser almacenada en dos consolas Mac, con la finalidad de visualizar y analizar las imágenes y los datos cuantitativos adquiridos.

Se procederá a usar las imágenes y medir las regiones de activación y su localización.

Se elabora las tablas y gráficos correspondientes de manera en análisis de la población total e intercomparativo entre sexo.

## **Capitulo IV : Análisis y Resultados**

Para la presente investigación se logro concluir con 27 personas con datos satisfactorios para los análisis planteados de imágenes por tensor de difusión y de activación funcional, 6 participantes más fueron llamados de los cuales 3 no asistieron durante las citas de recolección de los datos y 3 durante la investigación sufrieron de fobia a los ambientes cerrados de los escáneres de resonancia magnética y de movimiento que provocaron serias distorsiones en las imágenes lo cual se tuvieron que descartar esta información para ser incluida en los análisis, al ser muy poco fiable y generar alto rango de error estadístico y de incertidumbre. A continuación se detalla el resultado de la información recopilada para las imágenes funcionales (BOLD) y de por Tensor de Difusión (DTI).

### **BOLD**

Se reclutó un total de 31 participantes (16 mujeres y 15 hombres) de los cuales solo 27 se lograron obtener resultados para el análisis de imágenes funcionales. Se descartaron 4 pacientes por considerables artefactos de movimiento en las imágenes.

Las edades de los participantes corresponden a un margen de 20 a 63 años, con una edad promedio de 42.6 años, todos adscritos al Hospital Rafael A. Calderón Guardia.

Los mapas funcionales de corteza visual y memoria de trabajo, no se realizaron en la presente investigación debido al limitante de tiempo, así se propone realizar otra investigación orientada solamente en las activaciones funcionales de corteza visual y memoria de trabajo.

Las imágenes funcionales se procesaron mediante el software libre FSL de la Universidad de Oxford, de este analisis se procedio uno por uno de los participantes a generar los mapas de activación

funcional mediante el modelo lineal general, en paradigmas de activación de bloque de 30 s tarea y 30 s de reposo para lenguaje mediante la producción de verbos en infinitivo asociado a un sustantivo en el cual los sujetos de estudio escuchan mediante unos auriculares. De manera bilaterizada la activación motora primaria consistió en abrir y cerrar la mano con un bloque de reposo 25 s entre cada tarea de 25 s de ejecución de la actividad. Una vez obtenido los datos se procedió a las correcciones por movimiento, adquisición en el tiempo y luego se promediaron los mapas mediante una máscara y llevados a una plantilla estándar Talaraich incluida en el software.

En la figura 4 y 5 se muestran los resultados finales en promedio de los grupos de hombres y mujeres de los mapas de activación de la corteza motora. Para el grupo femenino se muestra una importante activación en los giros post y precentral izquierdo y derecho, asociada al movimiento de mano derecha e izquierda correspondientemente, las cuales son las áreas de Brodmann BA 04, BA 029 con una predominante mayor activación funcional en el hemisferio izquierdo, esto debido a que las participantes son diestras en su mayoría.

En el grupo masculino también se encuentra actividad en la zona de los giros post y precentral (BA 04 y BA 02), se notó además activación cercana a la parte media del lóbulo occipital correspondiente a la corteza visual primaria.

En ambos grupos existe activación en la parte medial del lóbulo parietal, la cual es anterior a la zona de Brodmann BA 06, referente a la activación del área motora suplementaria.

En contraposición, se realizó un mapa de contraste entre grupos figura 6, para encontrar las diferencias de activación, donde se encontró que el grupo masculino activa en mayor proporción, la corteza motora y la corteza visual primaria propiamente en el lóbulo occipital, indicando una predisposición mayor al grupo masculino con respecto al femenino de uso de la corteza visual, para el control del movimiento.

En la parte de activación del área de lenguaje figura 7 y 8 en ambos grupos existió una activación importante en el lóbulo temporal izquierdo, propiamente en el área del giro temporal superior, con una mayor predominancia o valor estadístico en el grupo femenino con respecto al masculino. En el mapa de contraste entre los grupos se notó una activación mayor en la zona frontal (giro frontal superior) y giro cingulado, zonas propiamente en la corteza prefrontal (área de Brodmann BA 10) las cuales están relacionadas con las funciones ejecutivas y control cognitivo.

Claramente en ambos grupos la estimulación evocó activación en las áreas de Broca y Wernicke, giro triangular y giro temporal superior, con clara predominancia en el hemisferio izquierdo, no se evidenció en promedio activación bilaterizada en el área de Broca. Sin embargo, para Wernicke sí se mostró pequeña activación en el hemisferio derecho, con mayor estadística en mujeres que hombres, lo cual se nota en la figura de contraste entre grupos (figura 9).

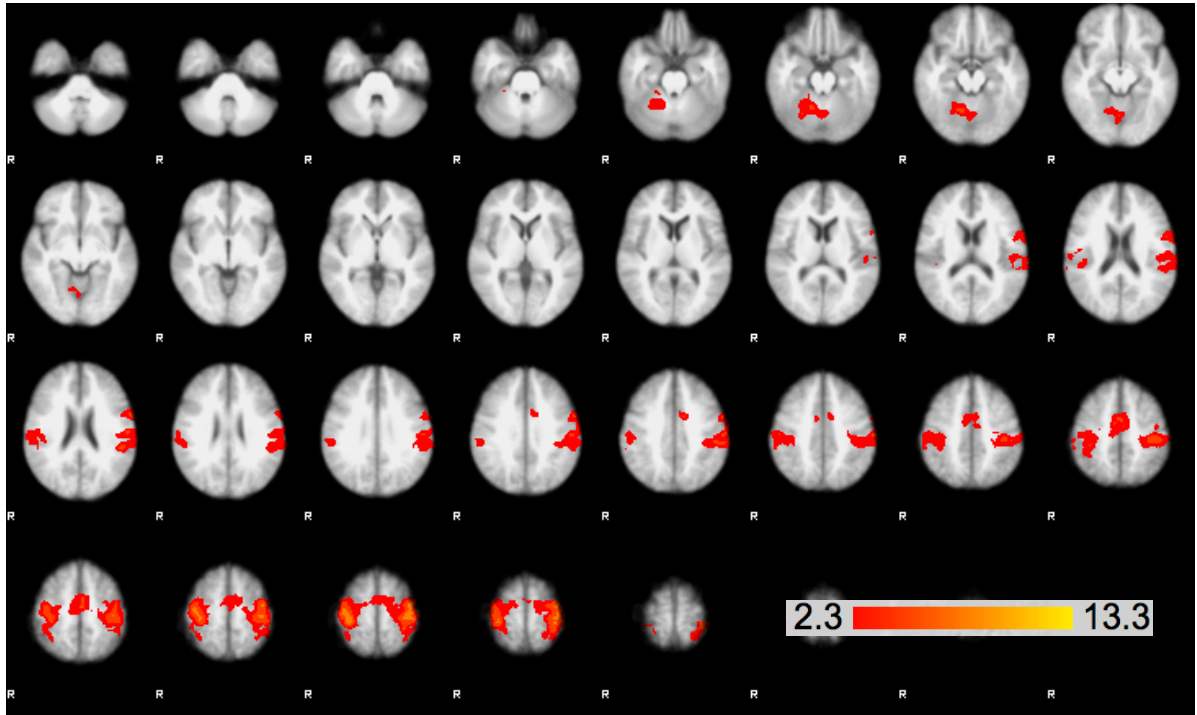


Figura 4 Activación Motora grupo A (Femenino)

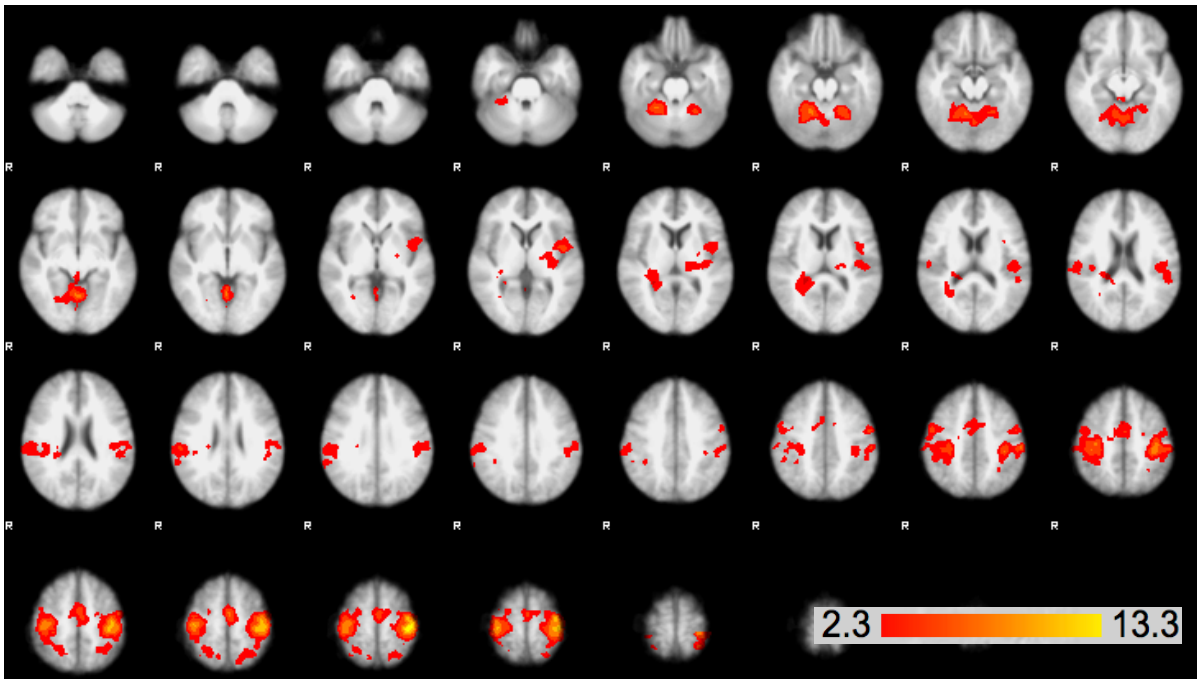


Figura 5 Activación Motora grupo B (Masculino)

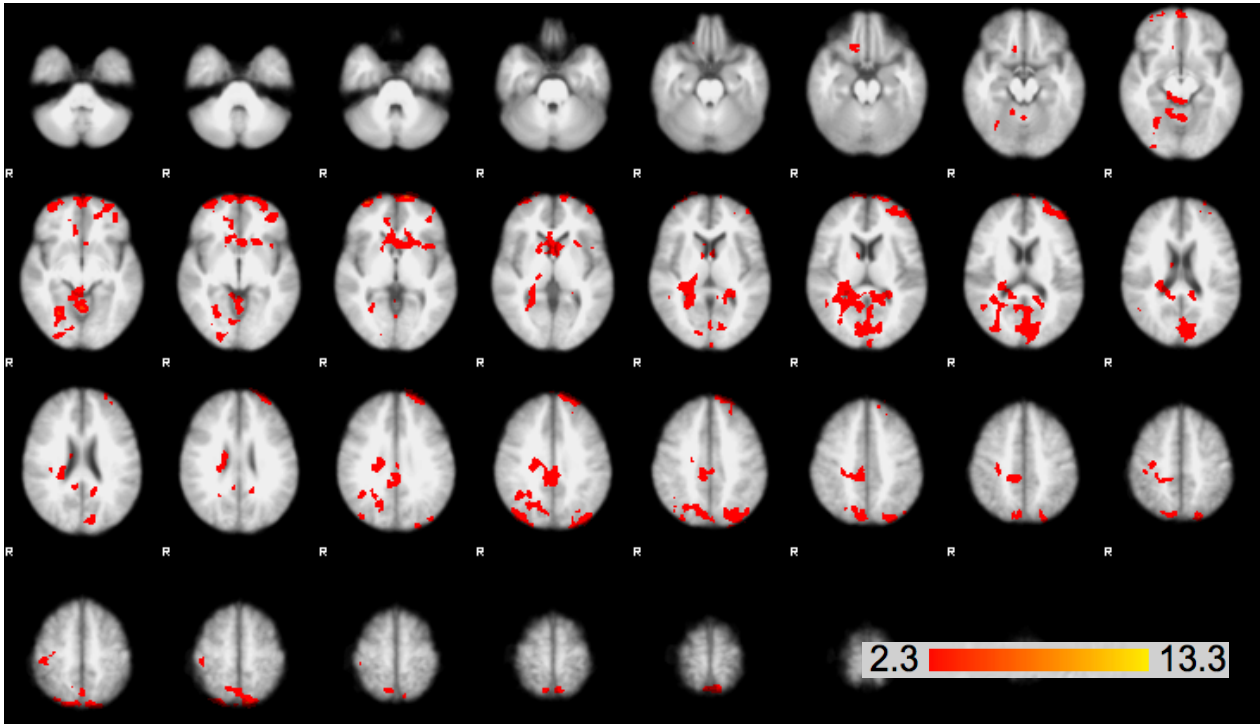


Figura 6 Mapa Contraste Motor grupo B vs A (B>A)

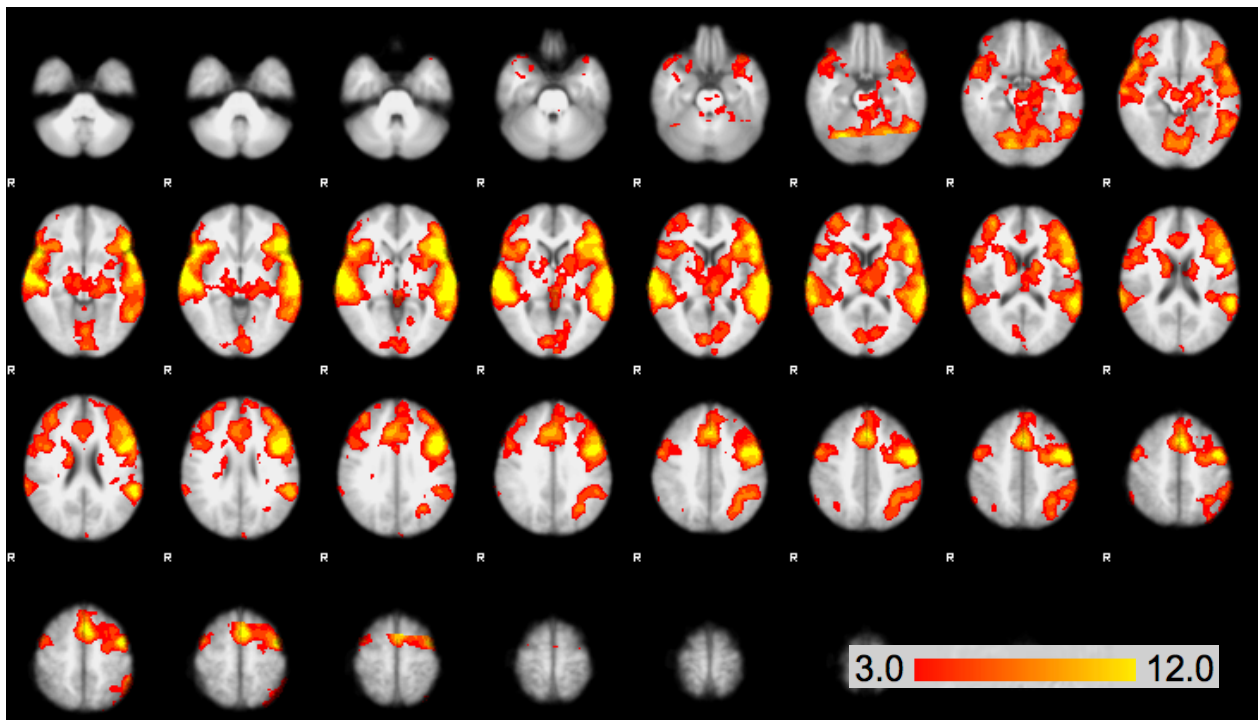


Figura 7 Mapa Lenguaje grupo A (Femenino)

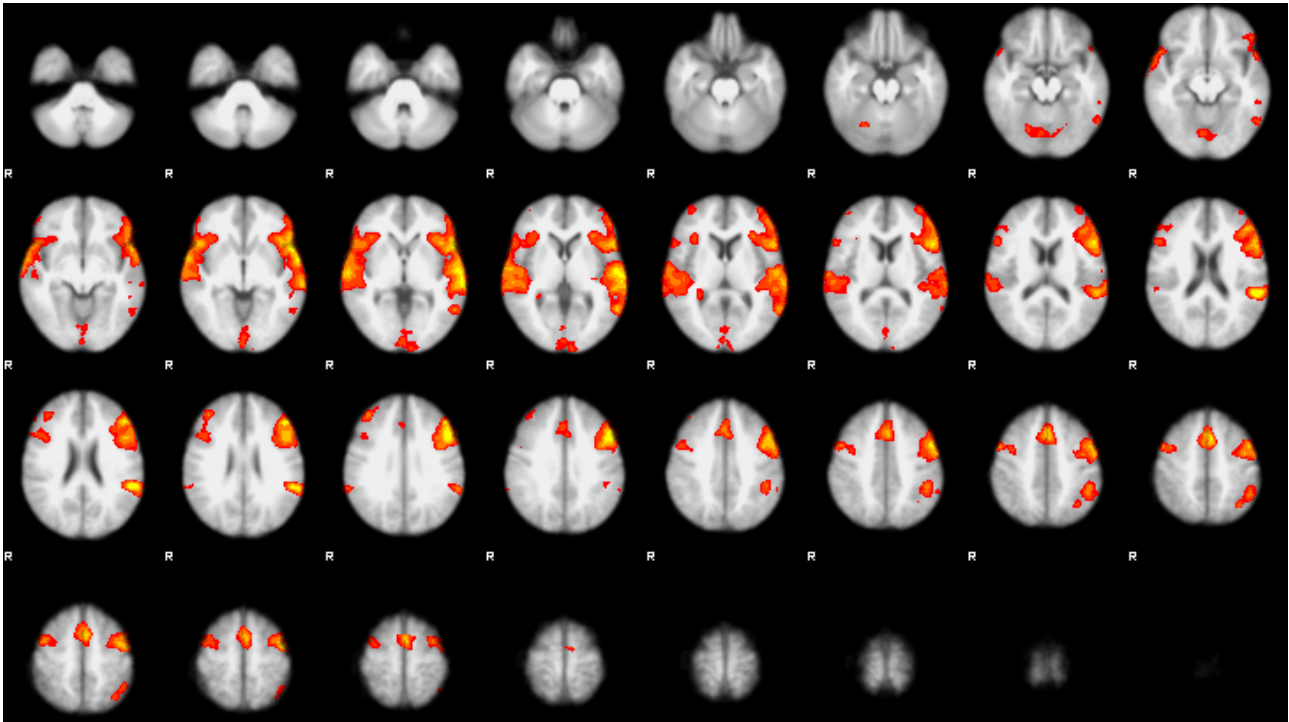


Figura 8 Mapa Lenguaje grupo B (Masculino)

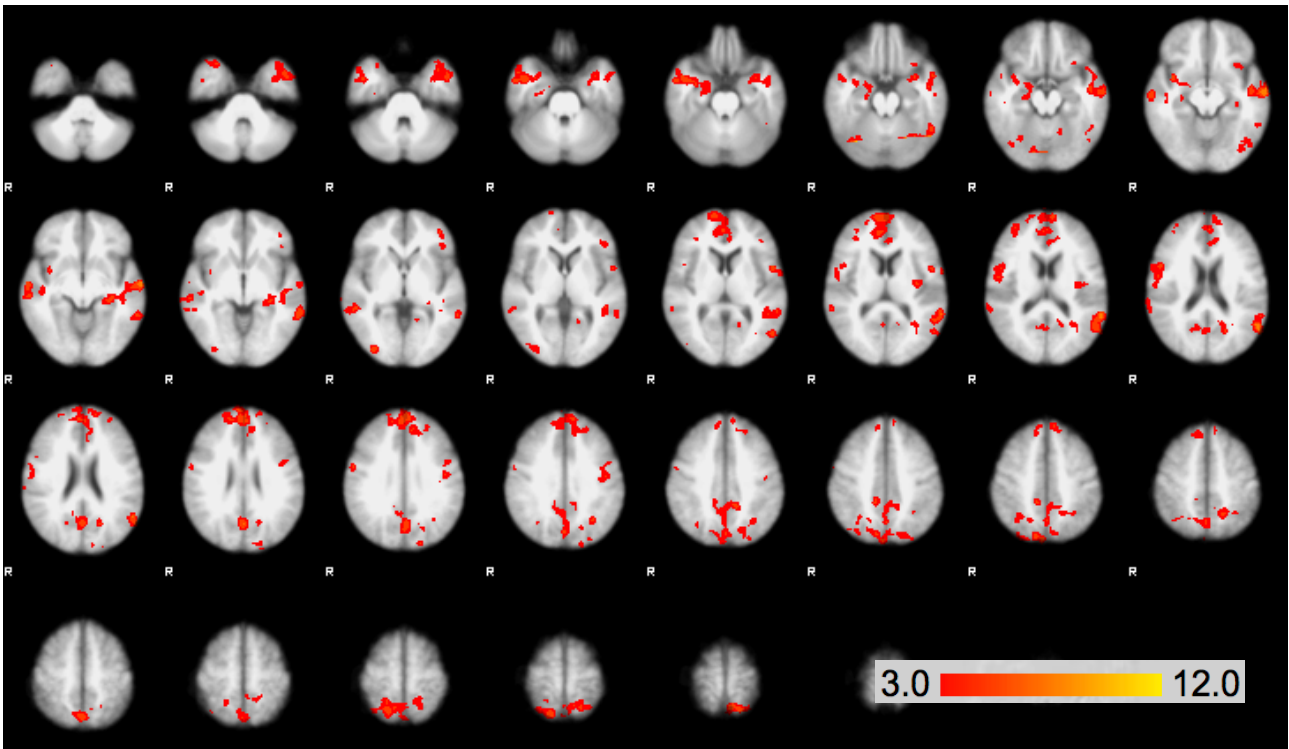


Figura 9 Mapa Contraste grupo A vs B (A>B)

## **DTI**

Para las imágenes por tensor de difusión, se uso una adquisición ecoplanar con un voxel isométrico de 2,5 mm en una matriz de 256 x 256, TE de 45 ms, NSA de 2 y una resolución angular de 32 direcciones con un valor b de 800 mm<sup>2</sup>/s, 33 cortes para una duración de 8 min.

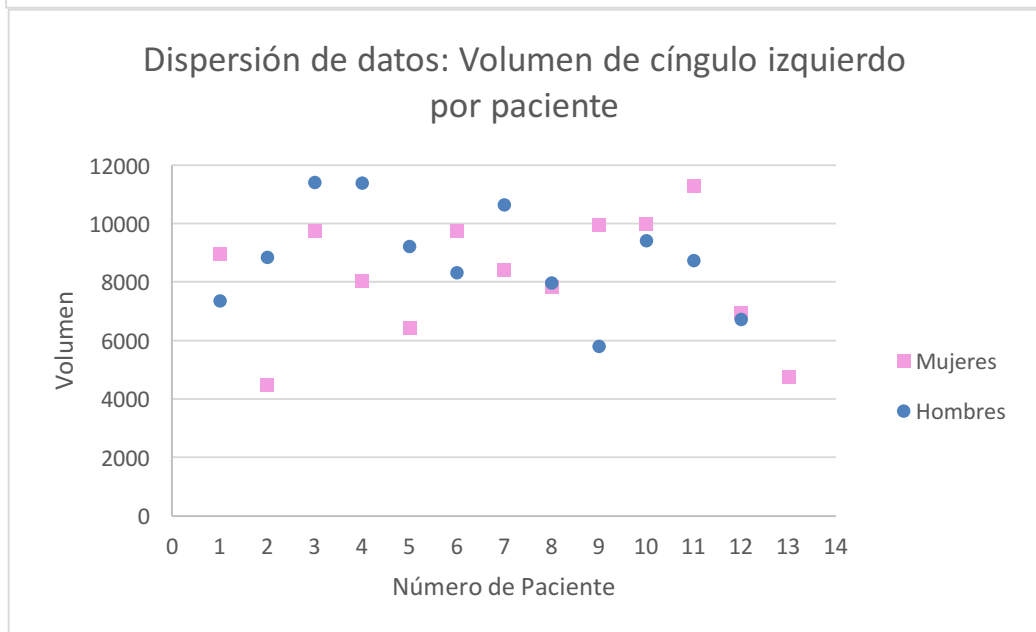
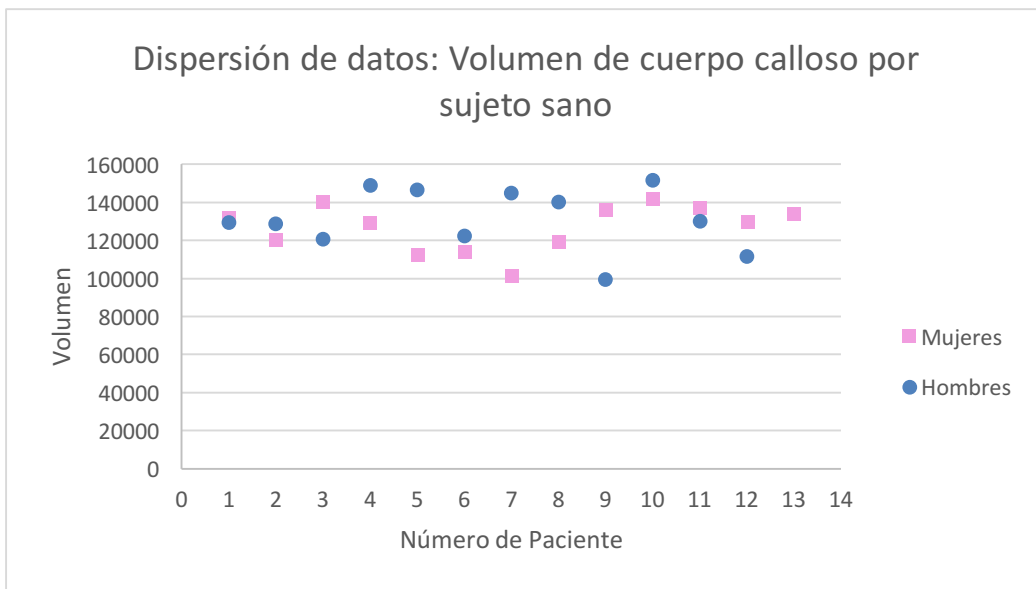
Las reconstrucciones se realizaron mediante software de la casa fabricante para los tractos: Corticospinal, corona radiata, cíngulo y fornix mediante el método de disección virtual propuesto por Stieltjes et al 2013.

Con los datos obtenidos de las reconstrucciones, se tabularon las variables de volumen, número de voxeles, longitud, factor de anisotropía FA y coeficiente de difusión aparente CDA. Datos cuantitativos de la reconstrucciones, las tractografías se usaron meramente como referencia anatómica visual de aproximación al modelo anatómico. Los promedios de los valores cuantitativos se resumen en la tabla 1.

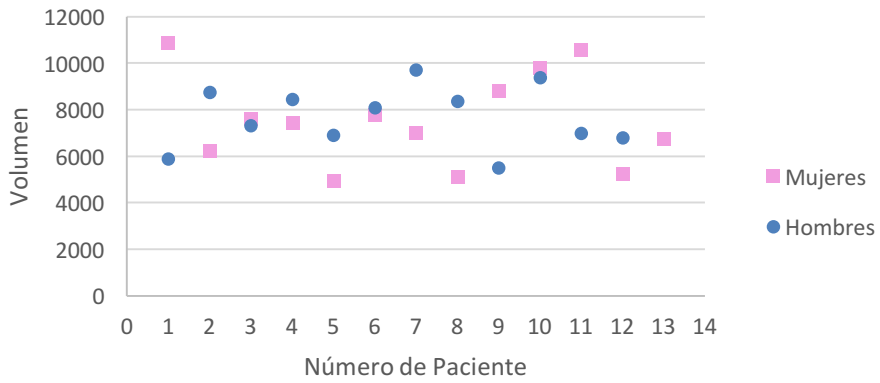
Se realizaron graficas de dispersión de los datos de las poblaciones de los grupos A y B. Con base en las graficas se evidencio claramente que los parámetros estadísticos de FA y CDA son los menos dependientes del método de disección virtual, principalmente se notaron diferencias para los tractos fornix y corona radiata. Siendo como regla estándar el parámetro FA y CDA mas estable entre los sujetos lo cual sugiere una manera mas próxima como instrumento de contraste de estudio entre poblaciones patológicas. En promedio no existieron diferencias entre los grupos A (mujeres) y B (hombres) sustanciales en los datos obtenidos ni tampoco en las imágenes obtenidas de la reconstrucción tractografica. Diferencias estadísticas menores al 2 % fueron encontradas. Las desviaciones estándar para los datos suministrados fueron similares lo cual sugiere una correcta repetitividad de la disección virtual. En resumen los datos de las reconstrucciones tractograficas obtenidas en promedio arrojaron datos satisfactorios los cuales se resumen en la tabla 1.

Estructura													
		Cuerpo Caloso		Cíngulo Izquierdo		Cíngulo Derecho		Fórnix		Cortico Izquierdo		Cortico Derecho	
		Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD
Vóxeles	Mujeres	10791.923	N/A	702.615	N/A	655.308	N/A	1472.923	N/A	930.770	N/A	832.923	N/A
	Hombres	10512.667	N/A	707	N/A	621.334	N/A	1319.5	N/A	892.667	N/A	1010	N/A
	Total	10657.880	N/A	704.72	N/A	639	N/A	1399.280	N/A	912.480	N/A	917.920	N/A
Volumen	Mujeres	127008.351	N/A	8204.498	N/A	7561.290	N/A	17793.125	N/A	11083.477	N/A	10160.938	N/A
	Hombres	131256.440	N/A	8825.994	N/A	7689.740	N/A	16246.459	N/A	11263.200	N/A	12699.632	N/A
	Total	129047.434	N/A	8502.816	N/A	7622.946	N/A	17022.646	N/A	11169.744	N/A	11379.511	N/A
FA	Mujeres	0.451	0.201	0.429	0.181	0.426	0.170	0.457	0.213	0.512	0.184	0.509	0.319
	Hombres	0.462	0.202	0.432	0.182	0.429	0.173	0.515	0.250	0.523	0.182	0.522	0.180
	Total	0.123	0.202	0.430	0.182	0.427	0.171	0.485	0.231	0.517	0.183	0.515	0.252
CDA	Mujeres	0.896	0.427	0.760	0.153	0.765	0.167	1.409	0.722	0.773	0.288	0.775	0.274
	Hombres	0.886	0.414	0.755	0.142	0.751	0.1350	1.687	0.843	0.767	0.274	0.768	0.261
	Total	0.891	0.421	0.454	0.148	0.758	0.152	1.542	0.780	0.770	0.281	0.771	0.268
Longitud	Mujeres	72.438	36.145	79.392	24.224	73.615	23.682	71.358	37.360	99.765	22.318	101.755	18.125
	Hombres	74.890	36.958	80.853	21.062	74.504	21.899	113.363	42.672	106.380	19.317	110.224	20.645
	Total	73.615	36.535	80.094	22.706	74.042	22.826	97.521	39.910	102.940	20.877	105.820	19.334

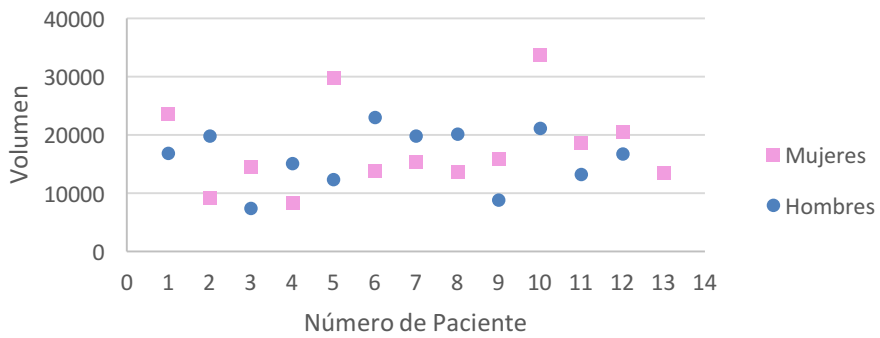
### Gráficos de Dispersión de Volumen mm<sup>3</sup>



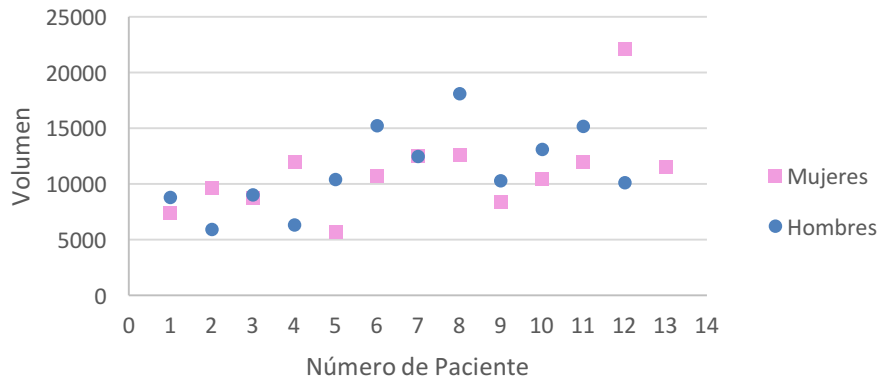
### Dispersión de datos: Volumen de cíngulo derecho por sujeto sano



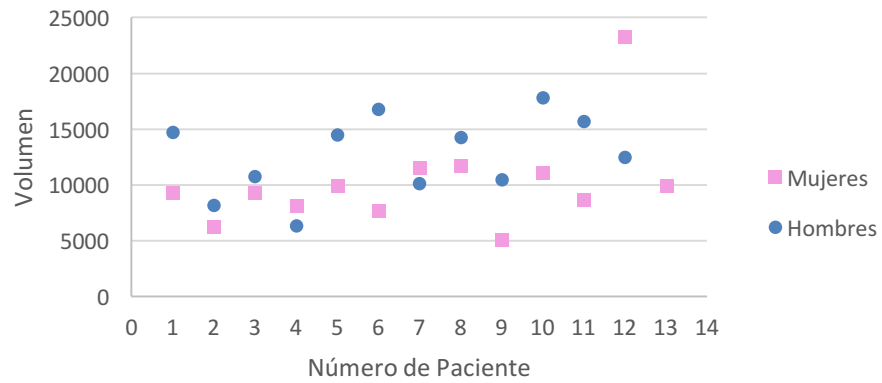
### Dispersión de datos: Volumen de fórnix por sujeto sano



### Dispersión de datos: Volumen cortico izquierdo por sujeto sano

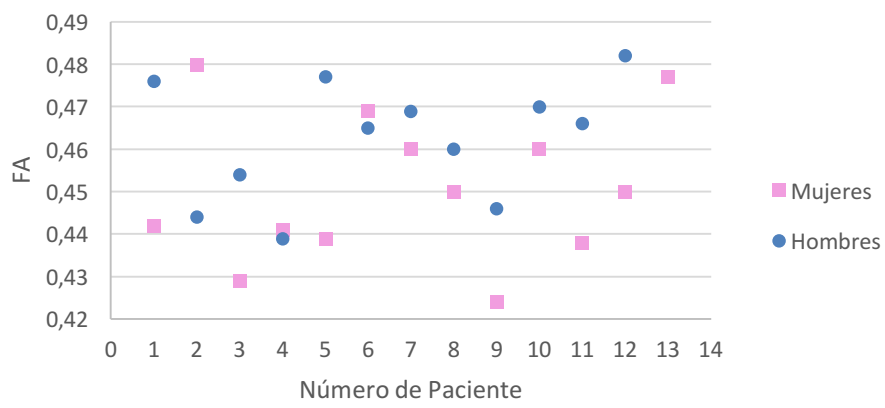


### Dispersión de datos: Volumen cortico derecho por sujeto sano

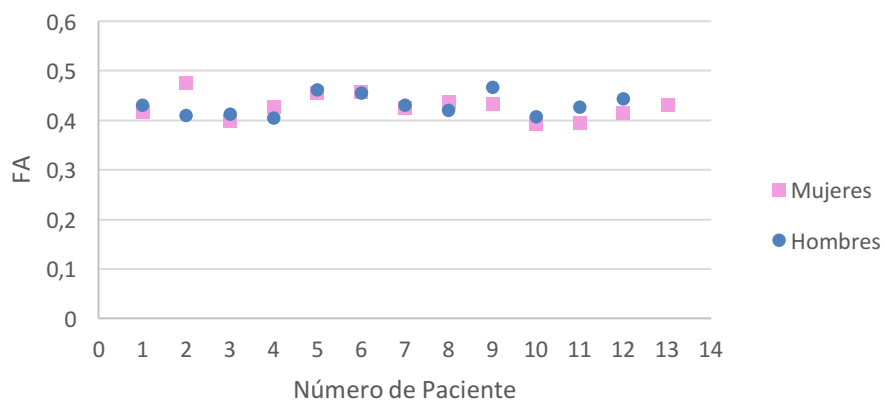


## Gráficos de Dispersión de FA

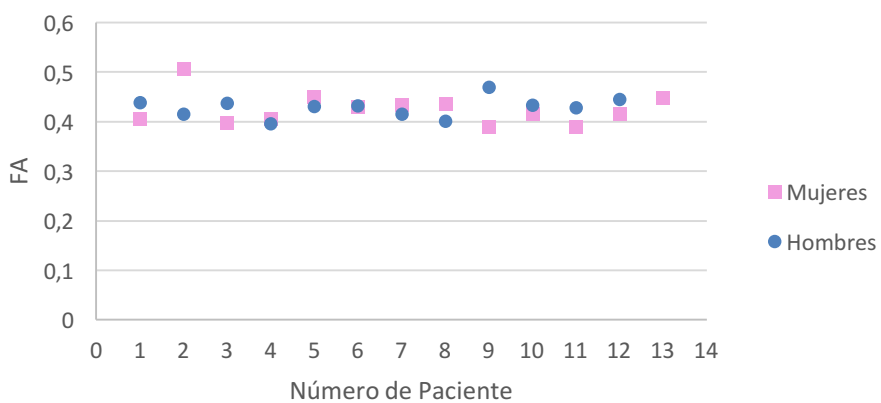
Dispersión de datos: FA promedio del cuerpo calloso por paciente



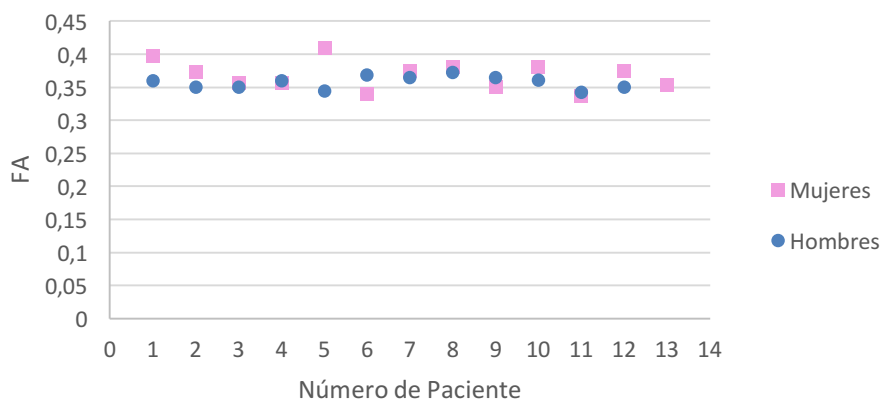
Dispersión de datos: FA promedio del cíngulo izquierdo por paciente



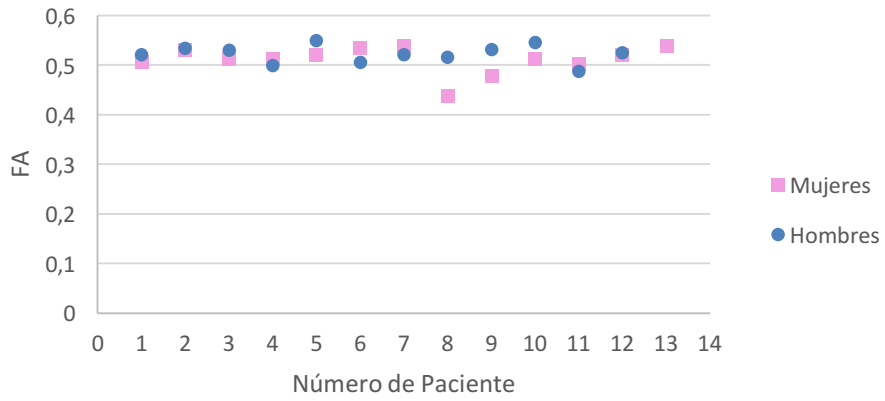
Dispersión de datos: FA promedio del cíngulo derecho por paciente



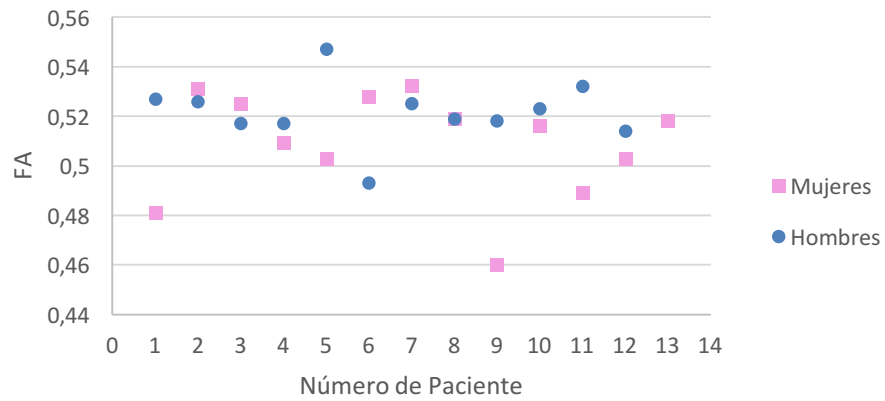
Dispersión de datos: FA promedio del fórnix por paciente



Dispersión de datos: FA promedio cortico izquierdo por paciente

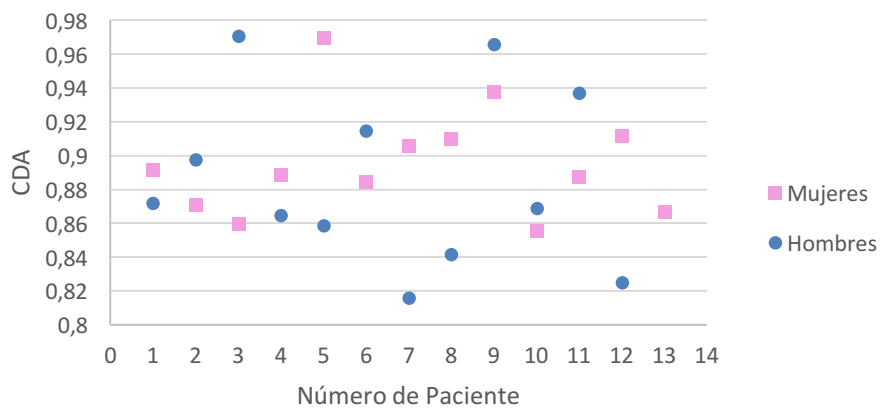


Dispersión de datos: FA promedio cortico derecho por paciente

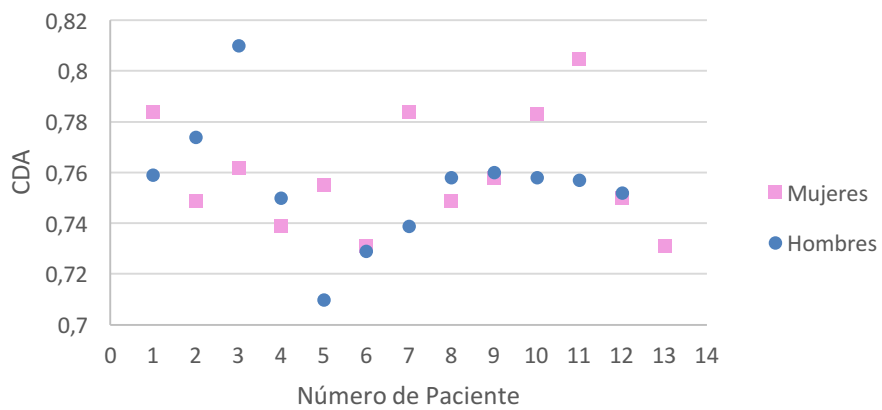


### Gráficos de Dispersión de CDA mm<sup>2</sup>/s

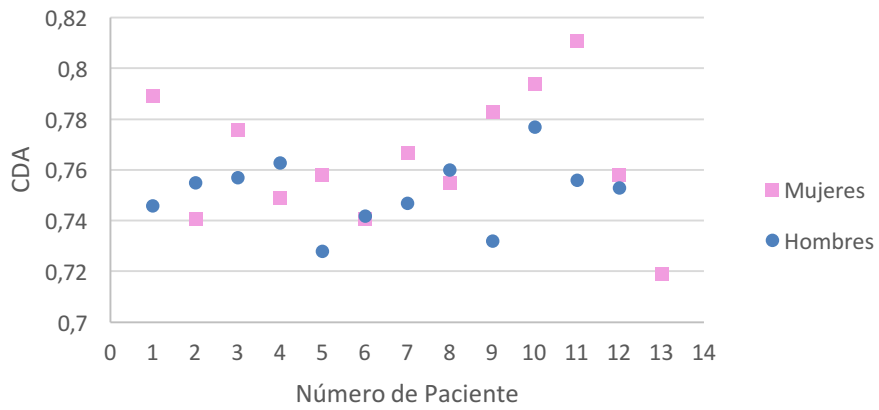
Dispersión de datos: CDA promedio del cuerpo calloso por paciente



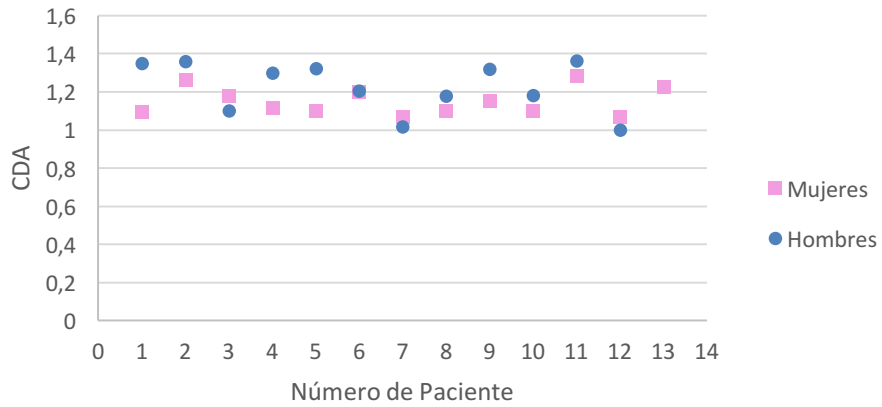
Dispersión de datos: CDA promedio del cíngulo izquierdo por paciente



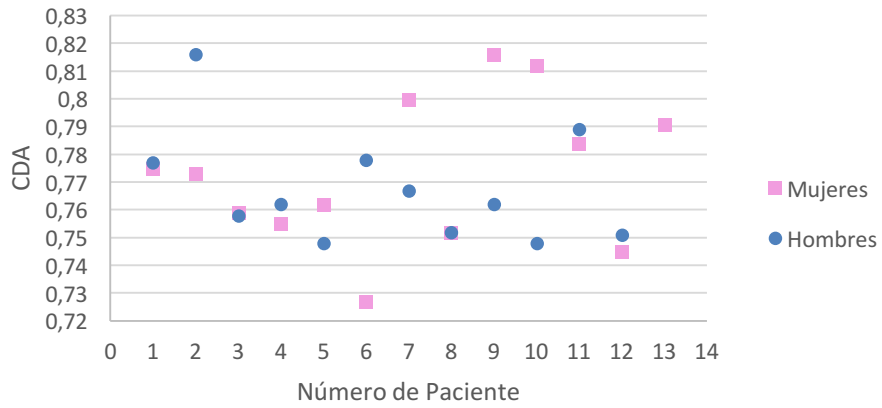
Dispersión de datos: CDA promedio del cíngulo derecho por paciente



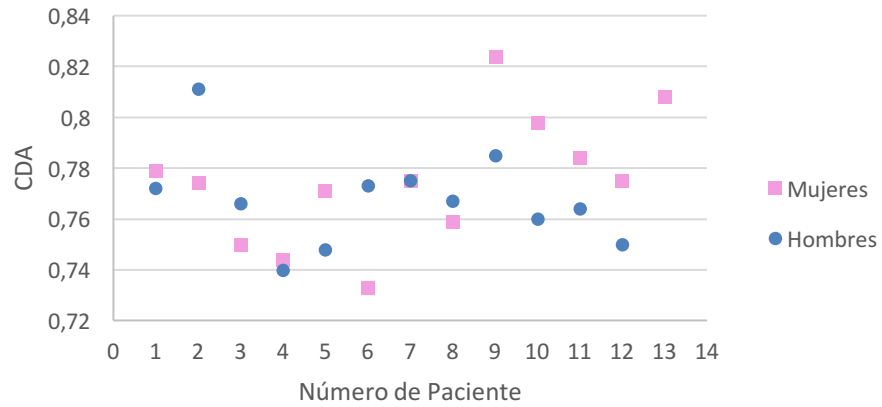
Dispersión de datos: CDA promedio del fórnix por paciente



Dispersión de datos: CDA promedio cortico izquierdo por paciente



Dispersión de datos: CDA promedio cortico derecho por paciente



## Capítulo V : Conclusiones

- Se logró de manera satisfactoria reconstruir los mapas de activación funcional, lo cual ayudara al Centro Nacional de Resonancia Magnética usar estos paradigmas como protocolo en el uso pre quirúrgico en pacientes con lesiones cerebrales.
- Las reconstrucciones anatómicas de sustancia blanca arrojaron datos importantes en el cual sugiere que el FA, CDA y volumen son los mejores parámetros para observar en el uso clínico, dejando de lado subjetividad anatómica de la reconstrucción tractografica cobrando relevancia los datos cuantitativos provenientes del tensor por difusión.
- Se encontró una mayor relevancia en el reclutamiento de las zonas de la corteza visual en grupos masculinos con respecto al femenino para los paradigmas motores, lo cual sugiere tomar en consideración para futuras investigaciones en la relevancia de esto en las poblaciones masculinas costarricenses. Sin embargo en las poblaciones femeninas existió una predominancia en la activación de la corteza prefrontal con respecto a la masculina sugiriendo uso de zonas de funciones ejecutivas mayormente en mujeres que hombres, lo cual también es importante delimitar otra investigación en estas zonas.
- Se demostró en referencia con bibliografía consultada la activación de zona de lenguaje y motora.
- Se logró proporcionar reproducibilidad en el método de disección virtual, sin embargo es importante evaluar otros métodos sugeridos por otros autores como la tracto segmentación automática.

## Capítulo VII: Referencias

1. D'Esposito, M. (2006). *Functional MRI: Applications in clinical neurology and psychiatry*. Berkeley: Informa Healthcare.
2. Einstein, A. (1956). *Investigations on the theory of the brownian movement*.
3. Faro, S. H., & Mohamed, F. B. (2006). *Functional MRI: Basic principles and clinical applications*. Philadelphia: Springer Science + Business Media.
4. Gotts, S., Joon, H., Wallace, G., Saad, Z., Cox, R., & Martin, A. (19 de Agosto de 2013). *Two distinct forms of functional lateralization in the human brain*. PNAS , E3435-E3444.
5. Haacke, M., Brown, R., Thompson, M., & Venkatesan, R. (1999). *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence desing*. Estados Unidos de América: John Wiley & Sons, Inc.
6. Hagmann, P., Jonasson, L., Maeder, P., Thiran, J. P., Wedeen, V., & Meuli, R. (2006). *Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffsuion - weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond*. RadioGraphics , 26, S205 - S223.
7. Holland, S. K., Plante, E., Weber, A., Strawsburg, R. H., Schmithorst, V. J., & Ball, W. S. (2001). *Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task*. NeuroImage , 14, 837-843.
8. Jezzard, P., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2001). *Functional MRI: An introduction to methods*. Oxford: Oxford University Press.
9. Jones, D. (2011). *Diffusion MRI: theory, methods and applications*. Cardiff: Oxford University Press.
10. Kim, P., & Singh, M. (2003). *Functional magnetic resonance imaging for brain mapping in neurosurgery*. Neurosurg Focus , 15, 1-7.
11. Mahdavi, A., Houshmand, S., Oghabian, M. A., Zarei, M., Mahdavi, A., Haghigat, M., y otros. (2011). *Developing optimized fMRI protocol for clinical use: Comparison of different language paradigms*. Journal of Magnetic Resonance Imaging , 34, 413-419.
12. McRobbie, D., Moore, E., Graves, M., & Prince, M. (2007). *MRI: from picture to proton* (2da ed.). New York: Cambridge University Press.
13. Plichta, M., Schwarz, A., Grimm, O., Morgen, K., Mier, D., Haddad, L., y otros. (2012). *Test-retest reliability of evoked BOLD signals from cognitive-emotive fMRI test battery*. NeuroImage , 1746-1758.
14. Saksena, S., Rathore, R., & Gupta, R. (2008). *Clinical applications of diffusion tensor imaging*. Magnetic Resonance Insights , 7-24.
15. Shellock, F. G. (2011). *Reference Manual for Magnetic Resonance Safety, Implants, and Devices*: 2011 Edition. Sur California, Estados Unidos de América: Biomedical Research Publishing Group.