

Neuronavegación asociada a resonancia funcional motora, validación por estimulación cortical directa en cirugías de tumores de área motora

P. Landaburu, N. Nafissi, M. Sáez

Servicio de Neurocirugía. Hospital Interzonal de Agudos Luisa C de Gandulfo. Sanatorio de los Arcos.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la confiabilidad de rm funcional motora (rmfm) en la localización de la corteza motora primaria en condiciones patológicas causadas por la proximidad de lesiones expansivas cerebrales con el uso intraoperatorio de electro estimulación cortical directa (ecd)

Material y método: Se incluyeron 48 pacientes portadores de tumores intra axiales (n° 25) y extraaxiales (n°23) próximas al área motora, con capacidad de realizar la tarea funcional motora por rmf, y que fueron sometidos a cirugía con ecd. Durante la cirugía se realizaron 220 registros de ecd en total de la población de pacientes estudiados.

La población estuvo constituida por una serie consecutiva de casos, el estudio se planificó de manera prospectiva entre los años 2007-2019, y tiene como objetivo la evaluación de la eficacia de pruebas diagnósticas (stard 2015).

Se realizó una comparación sitio por sitio entre la imagen por rmfm y la ecm con la ayuda del neuronavegador.

Discusión: Los resultados estadísticos de la prueba fueron: sensibilidad 82.2%, Especificidad: 76,5%, Ir+: 3.49, Lr-: 0,23; vpp: 74.8%, Vpn: 83.5%; Odds Postest+:2.96, Odds postest-: 0,19 y fueron publicados acordes con los standards stard 2015.

Conclusiones: Las técnicas de rmfm basadas en tareas, no son suficientes para la toma de decisiones críticas intraoperatorias.

No obstante, la integración de la rmfm por neuronavegación implica una planificación espacial muy confiable que permite asociar el área de activación bold a la topografía del tumor y a la tractografía, de esta forma orientar una validación por ecd rápida y segura en la resección de los tumores cerebrales

INTRODUCCIÓN

La cirugía en áreas cerebrales elocuentes es un desafío debido al riesgo de déficit funcional permanente que implica la lesión quirúrgica de estas áreas topográficas. Por ello debemos considerar todos los recursos de seguridad disponibles para minimizar la morbilidad quirúrgica. En nuestro servicio utilizamos electro estimulación cortical directa (ECD) y subcortical como standard de mapeo del área motora, ya sea en el paciente despierto o bajo anestesia general. En el presente estudio incorporamos la RMfm para la localización espacial de la corteza funcional motora, y la validamos por estimulación eléctrica cortical directa. El pivot espacial del mapeo intraoperatorio en el presente estudio, es la neuronavegación ya que permite localizar el área de activación de la RMfm sobre la superficie cerebral y su correlación con los puntos de respuesta a la ECD.

Mapeo cerebral por estimulación cortical directa

La utilización de la estimulación cortical para mapeo cortical es un método de práctica clínica utilizado desde hace mucho tiempo en la guía para la localización y resección de lesiones de áreas elocuentes.^{1,33,5,12,13,15,30} A pesar del tiempo transcurrido, la estimulación eléctrica conti-

núa siendo el test dominante en el mapeo cortical. Victor Horsley (1857-1916) fue el primero en acreditar el uso intraoperatorio de la electroestimulación. Luego aparecen las publicaciones de F. Krause (1909) y O. Foerster (1935). En 1937 se conoce la publicación moderna de mayor relevancia clínica pertenecen a W. Penfield y E. Boldrey: "Representación somática motora y sensorial en la corteza cerebral humana por electroestimulación". Los aportes más recientes pertenecen a G. Ojemann y H. Duffau. Si bien los modelos y mecanismos de acción del método son imperfectos y complejos la estimulación eléctrica del tejido cortical y subcortical tiene una sensibilidad y especificidad probabilística suficiente para continuar siendo el gold standard para el diagnóstico de áreas funcionales elocuentes.

Básicamente la electroestimulación utiliza estímulos eléctricos para estimular o inhibir una función.

Si bien la ECD tiene una historia de larga data para guiar las resecciones quirúrgicas y preservar la corteza elocuente, su uso está documentado, solo en gran parte por estudios retrospectivos, y en general por protocolos de ECD que se "heredan" en gran medida de diferentes servicios de neurocirugía, de estandarización.

Aunque los modelos son imperfectos y los mecanismos complejos, la causalidad probabilística de la ECD ha garantizado su perpetuación a lo largo del tiempo.

En la actualidad, se está revisando la estimulación eléctrica del tejido cortical para el estudio de la llamada conectividad en red de las funciones del cerebro.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

Targa Garcia Aylén Andrea

aylentg@hotmail.com

Recibido: Julio de 2020. Aceptado: Septiembre de 2020.

Entre las ventajas de la ECD intraoperatoria es que se puede realizar en pacientes bajo anestesia general (para respuestas motoras) o en un paciente despierto (para respuestas somatosensoriales, motoras y lingüísticas) donde la cooperación del paciente y el informe subjetivo son necesarios. El ESM en el quirófano permite la guía de resección en tiempo real de la materia gris cortical y los tractos de fibra subcortical, ya que ambos pueden ser estimulados. Esta forma de exploración funcional es más “hodotópica” ya que tendría en cuenta no solo las áreas corticales sino también las vías de asociación.

No hay evidencias de que con los protocolos actuales se produzca daño celular aún en cirugías con mapeos prolongados. Los potenciales mecanismos de como la electrolisis pueden ser obviados por la utilización de pulsos eléctricos bifásicos y de corriente continua.

Resonancia magnética funcional motora

En la actualidad la RMN funcional aparece como un gran aporte diagnóstico en el mapeo cortical ya que permite tener información pre quirúrgica de la función cortical y además utilizarla como imagen de localización espacial con el uso del neuronavegador. Esta localización espacial permite el diseño de craneotomías y abordajes adecuados a la lesión para la preservación de la función.

La resonancia magnética funcional utilizando paradigmas basados en tareas ó estímulos fue la base para la comprensión de la identificación de áreas funcionales del cerebro. Los cambios de la señal BOLD durante la realización de tareas o en respuesta un estímulo está relacionada con áreas “funcionalmente activas” del cerebro.

Las neuronas no contienen ninguna reserva interna de energía, ya sea en forma de glucosa u oxígeno. Cuando se activan, los capilares adyacentes les proporcionan más energía a través de un proceso llamado de respuesta hemodinámica ó “hiperemia funcional”, ó “acople neurovascular”, este mecanismo actúa proporcionando un mayor flujo sanguíneo cerebral regional con un aumento en el suministro de oxígeno, generalmente incluso mayor que sus necesidades. Este proceso da como resultado un cambio de los niveles relativos de oxihemoglobina y desoxihemoglobina que pueden detectarse mediante imágenes de RM en función de sus susceptibilidades magnéticas diferenciales

La imagen funcional de la RM se basa en el efecto dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD: oxigen level dependent). Así se obtiene elevación de la señal de RM en la secuencia BOLD, causada por el aumento de la relación entre la hemoglobina oxigenada y desoxigenada secundaria al inicio de la actividad cerebral local. La hemoglobina desoxigenada tiene propiedades paramagnéticas, y su disminución aumenta la señal de MR.

Debido a la hiperemia funcional, las áreas activas del cerebro, que reciben un flujo sanguíneo notablemente mayor en comparación con el consumo básico, mostrarán una mayor concentración de oxihemoglobina. Esto, a su vez, conducirá a un aumento de las señales BOLD de la resonancia magnética. Por el contrario, las áreas inactivas del cerebro tendrán niveles de desoxihemoglobina relativamente mayores, lo cual conducirá a señales de resonancia magnética más bajas. Esta diferencia en las concentraciones de oxihemoglobina y desoxihemoglobina constituye el contraste requerido para la evaluación de RMf. La correspondencia y la correlación entre la activación neural alternativa y el reposo y los aumentos y disminuciones en la oxihemoglobina local son la base estadística del análisis de RMf. Por lo tanto, RMf mide la respuesta vascular a la actividad neuronal pero no a la actividad neuronal en sí.

El fenómeno de desacoplamiento neurovascular (DNV) en el que la asociación entre el aumento de la neuroactividad y el aumento temporal y espacial del flujo sanguíneo, se pierde en las áreas afectadas por tumores cerebrales. Este fenómeno de “desacople” podría determinar errores en la validación de un área funcional.

Más allá de las limitaciones la RMf sigue siendo el recurso standard en la localización por imágenes de áreas elocuentes.

Resonancia magnética funcional en estado de reposo

La rRMf en estado de reposo mide fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia en la señal BOLD con el objetivo de estudiar la arquitectura funcional del cerebro^{18,28}.

A diferencia de la RM funcional basada en paradigmas o tareas, la rRMf ó rs-fMRI en estado de reposo se adquiere en ausencia de un estímulo o una tarea. El principio de la misma también se basa en la fluctuación de la señal BOLD, y que es el mismo que para la RMf de tarea activa, pero en este caso se enfoca en fluctuaciones espontáneas en reposo. Así diríamos que la rsRMf es similar a la RMf pero sin el requerimiento de realizar una tarea ó responder a un estímulo, el paciente se recuesta en el equipo durante 5-10 minutos con los ojos cerrados, y se obtienen imágenes eco-planares ponderadas en T2, con una resolución espacial de 3-4-mm, y valores de TR de 2-3 segundos. Una de las ventajas sería la posibilidad de hacerla en niños, pacientes con discapacidades neurológicas, y bajo anestesia.

Se ha demostrado que las oscilaciones de baja frecuencia de la señal rsRMf en estado de reposo se relacionan con la actividad neural espontánea, así esta técnica investiga activaciones espontáneas y sincrónicas en regiones que son espacialmente distintas y que ocurren en ausencia de una tarea ó estímulo identificando así surge el concepto

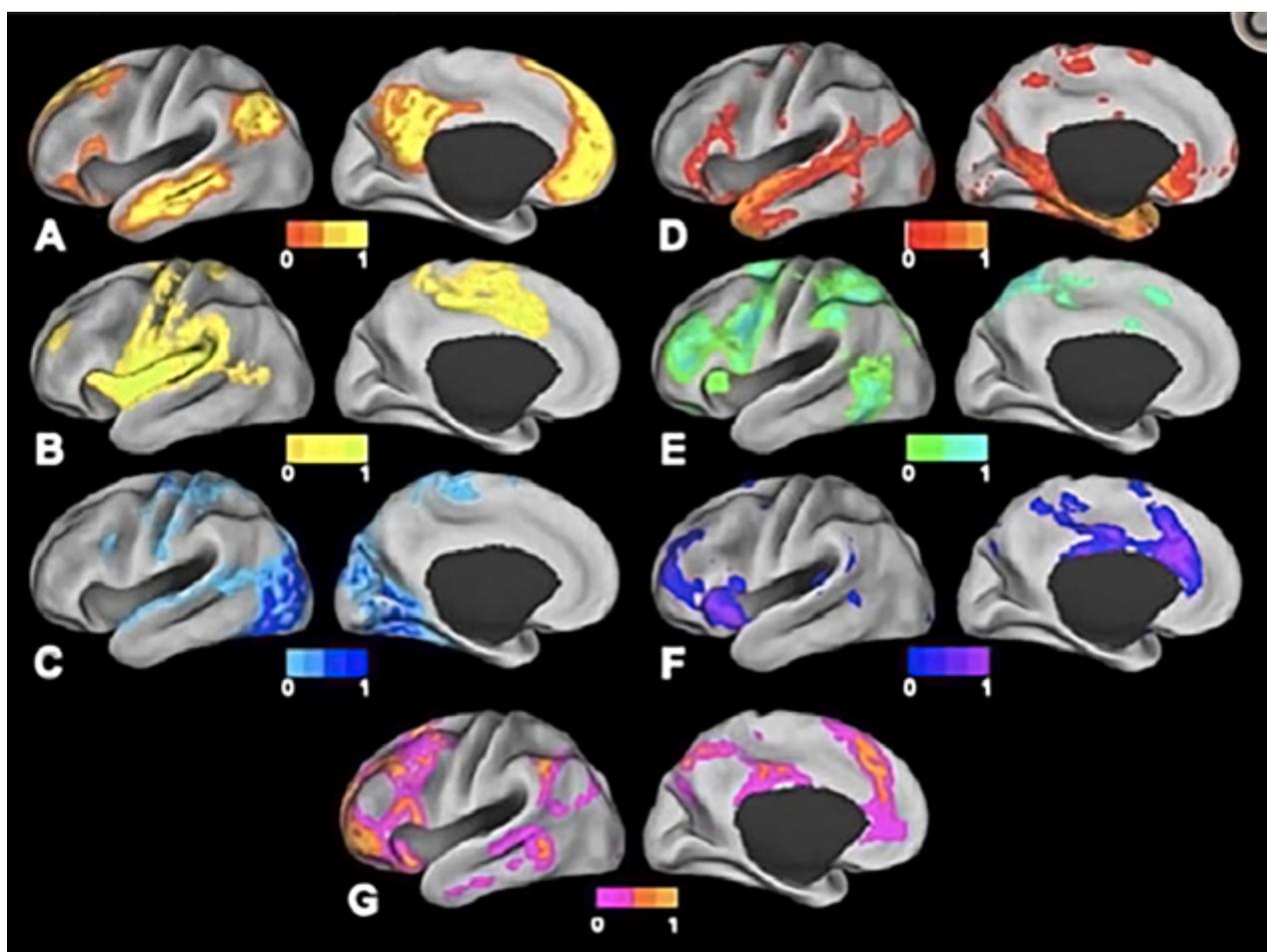


Figura 1: AJNR Am J Neuroradiol Oct 2013. Gráficos de Superficie de los RSN (red de estado de reposo): 1. red en modo predeterminado, B) red somatomotora, C) red visual, D) red del lenguaje, E) red de atención dorsal, F) red de atención ventral, G) red de control frontoparietal

de “redes funcionales en estado de reposo”.

La definición de redes en estado de reposo se refiere a fluctuaciones coherentes ó sincrónicas de la actividad cerebral, presentes en forma de redes que aparecen cuando los sujetos no están ocupados en alguna actividad o proceso cognitivo superior, y que pueden identificarse por resonancia magnética funcional.

Este concepto de redes funcionales en estado de reposo ó RER, fue acuñado por Barath Biswal y colaboradores en 1995, en el Medical College de Wisconsin²⁸.

El acoplamiento temporal de la activación entre diferentes áreas del cerebro indica que están involucradas en el mismo proceso funcional y, por lo tanto, se interpretan como funcionalmente conectadas. Es posible que estas regiones del cerebro no necesariamente estén conectadas directamente por fibras neuronales, es decir pueden tener una conectividad anatómica (vías de asociación), sino también una conectividad funcional sincrónica en un mismo proceso neurofisiológico.

Luego de adquiridas las imágenes se realiza el análisis de los datos usando varios modelos matemáticos, esta interpretación constituye un desafío por la gran cantidad de

datos y la necesidad de un análisis sofisticado de la información, y por la necesidad de una comprensión profunda de la anatomía, fisiología y patología del SNC.

Sin embargo, si quisiéramos simplificar la comprensión del análisis de los datos de la rsRMf imagináramos estas imágenes como un mapa en donde identificamos ciudades y carreteras vinculadas entre sí. En efecto de la rsRMf se puede extraer información sobre 1 la función de regiones cerebrales específicas (“ciudades”) que tienen un funcionamiento sincrónico: segregación funcional, y 2 de la conectividad funcional (“carreteras”) entre diferentes regiones cerebrales ó integración funcional surgida del concepto de “sincronización” temporal de la actividad neuronal.

Esta “criterio” de comparar los resultados de rsRMf de la misma forma con la que miramos un mapa, nos ayudará a entender los diferentes métodos analíticos de esta imagen, de manera más intuitiva: análisis ALFF (amplitud de fluctuaciones de baja frecuencia) y Re Ho (homogeneidad regional).

La conectividad funcional mide el grado de sincronía de la secuencia BOLD entre diferentes regiones del cerebro.

Como dijimos antes la conectividad puede ser el resultado de una conexión anatómica directa ó de una ruta indirecta a través de una región mediadora, ó a una fuente común de señales de entrada en diferentes áreas. La integración funcional es la base de la transferencia de información entre diferentes áreas del cerebro. Para evaluar las características de integración funcional los métodos computacionales utilizados comúnmente incluyen análisis de densidad de conectividad funcional, análisis de conectividad basado en ROI, análisis de componentes independientes (ICA), y análisis gráficos.

La rsRMf ha permitido el descubrimiento de al menos 20 patrones distintos de conexiones cerebrales llamadas: redes en estado de reposo (RSN). Los más importantes incluyen la red en modo predeterminado (la más activa en reposo, involucrada en la introspección y la deambulación mental), red somatomotora, redes para procesamiento visual y auditivo, control ejecutivo. Estas redes han proporcionado importantes conocimientos sobre la organización cognitiva del cerebro en salud y enfermedad.

La rRMf junto con la tractografía son dos herramientas importantes en el desarrollo de lo que se denomina proyecto del conectoma humano.

La rRMf ha proporcionado nuevas ideas sobre la arquitectura funcional del cerebro sano, en efecto se han identificado colecciones de regiones descritas en el gráfico anterior que tienen fluctuaciones BOLD espontáneas y sincrónicas. Si bien las aplicaciones clínicas de la rsRMf siguen siendo limitadas se están investigando muchas aplicaciones clínicas que incluyen la planificación pre quirúrgica para pacientes con tumores cerebrales y epilepsia. (Zhang y col, Kokkoonen y col.)

Este trabajo solo utiliza como técnica standard la adquisición de imágenes funcionales con paradigma motor: "función de la mano".

MATERIAL Y MÉTODO

Población

El proceso de selección estuvo fundamentado por la relación de contigüidad espacial de la lesión con el área motora en presencia ó ausencia de algún déficit motor focal, independientemente de la relación intra ó extra axial con el parénquima cerebral.

Se incluyeron 48 pacientes portadores de lesiones expansivas intra axiales (N° 25) y extraaxiales (N°23) adyacentes ó próximas al área motora, independientemente del tamaño y la naturaleza de la lesión. Durante la cirugía se realizaron 220 registros de ECD en el total de la población de pacientes estudiados.

Se excluyeron pacientes con déficit motor ó trastornos claustrofóbicos que le impedían realizar las tareas moto-

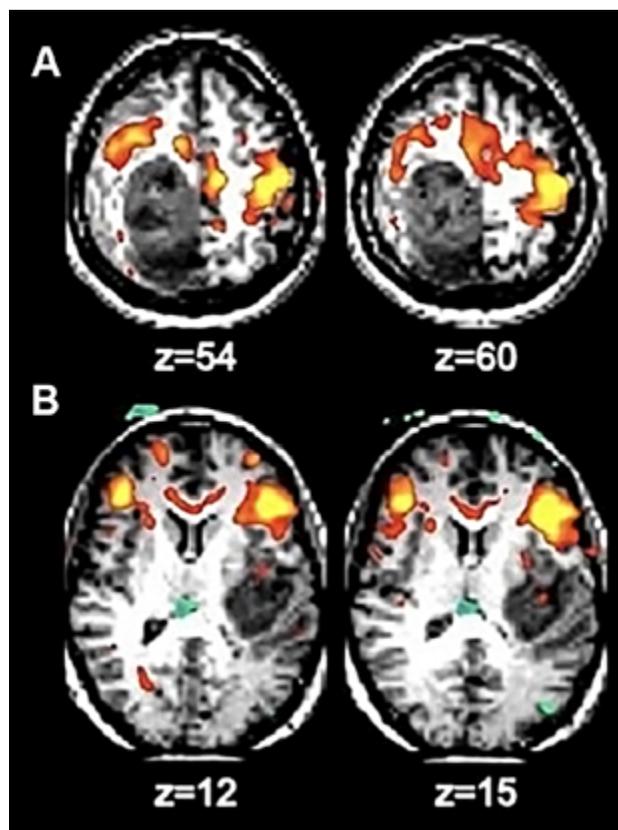


Figura 2: Identificación de áreas motora y del lenguaje en dos pacientes con glioblastoma: A) desplazamiento anterior al tumor del área somatosensorial y B) desplazamiento anterior del área de Broca. AJNR Am J Neuroradiol Oct 2013

ras de la RMfm y estudios cuya calidad técnica no fue óptima para la fusión con las imágenes de RMN.

La población de pacientes estuvo constituida por una serie consecutiva de casos, con los criterios de selección antes mencionados. El estudio se planificó de manera prospectiva entre los años 2007 y 2019, y tiene como objetivo la evaluación de la eficacia de pruebas diagnósticas acordes con los standards propuestos en STARD 2015.

Pruebas diagnósticas

Se realizaron mapas de la función motora generados por la Resonancia Magnética Funcional y los mapas intraoperatorios generados por la ECD, para validar la utilidad diagnóstica de la RMfm. La integración de estos datos se realizó a través de imágenes obtenidas para localización por neuronavegación.

Exámenes pre quirúrgicos

Imágenes de RM pre quirúrgicas:

Imágenes Anatómicas para Neuronavegación

La RM se realizó de manera aleatoria en equipos de 1.5 ó 3.0 Tesla. La bibliografía disponible no muestra diferencias significativas del registro de la secuencia BOLD en ninguno de ambos campos magnéticos. Se realizan

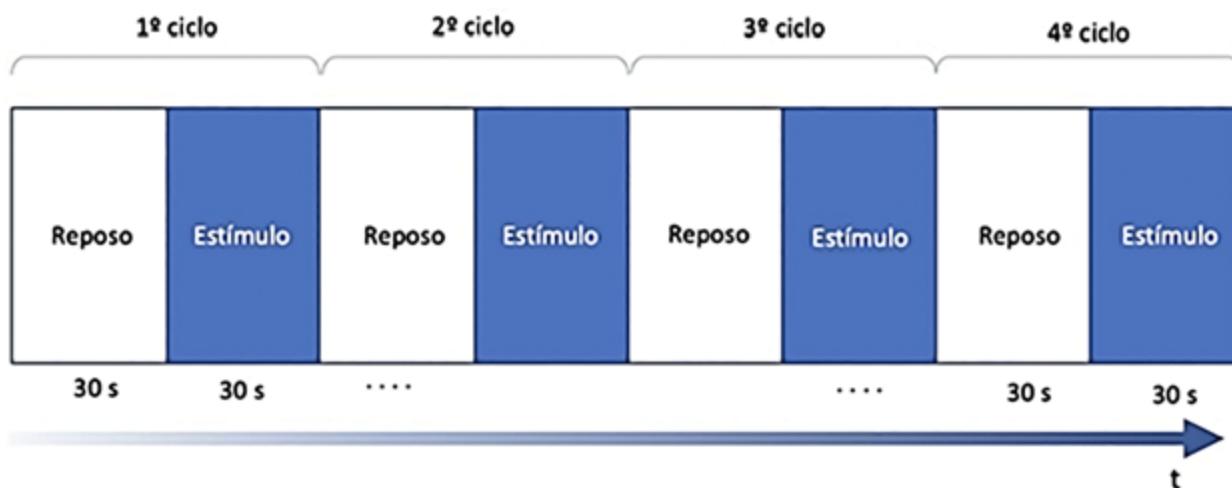


figura 3

antes del procedimiento quirúrgico un protocolo pre determinado para neuronavegación constituido por imágenes en T1, T1 con gadolínico, T2, FLAIR, DTI.

Imagen funcional: Adquisición de imágenes RMfm

El estudio de resonancia funcional se realiza a cargo de un físico médico y médicos radiólogos y neurólogos del servicio de imágenes de Los Arcos. Se trabaja con un Resonador Magnético de 3 Teslas, marca Philips, modelo Ingenia. El protocolo consiste de la adquisición de imágenes de tipo gradiente eco-planar T2* (EPI) sensibles a la variación de señal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) durante tareas de estímulo y reposo del paciente. Los parámetros técnicos de adquisición son: FOV 25cm, matriz 64x64, TR 3000ms, TE 35ms, flip angle 90°, espesor 3.3mm. Adicionalmente se obtienen imágenes volumétricas T2 FLAIR de alta resolución para la evaluación anatómica y fusión con los mapas de activación.

Paradigmas RMfm

En la adquisición de imágenes funcionales se indica al paciente tareas de reposo- estímulo en base al esquema de paradigma en bloques con 30 segundos de reposo y 30 segundos de estímulo y con una repetición de 4 ciclos, tal como se describe en la figura 3.

Se adquieren 10 volúmenes EPI para cada bloque, con un total de 80 volúmenes para cada paradigma:

Paradigma Motor Manos

Se indica al paciente mover la mano izquierda por 30 segundos (bloque estímulo) seguido de un periodo de reposo del mismo intervalo (bloque reposo). Se repite este proceso 4 ciclos. Se repite toda la adquisición para la mano derecha. El movimiento de la mano consiste en tocar secuencialmente los dedos de la mano con el pulgar (“finger tapping”).

Paradigma Motor Pies.

Es similar al paradigma motor manos, en este caso la tarea consiste en abrir y cerrar los dedos de los pies continuamente.

En este trabajo los pacientes participaron solamente de una sesión exclusivamente para la obtención de imágenes funcionales motoras (RMfm) para evitar fatiga o errores de atención durante el procedimiento. Solo se validaron las respuestas motoras obtenidas con tareas realizadas con las manos, ya que la exposición quirúrgica de la corteza motora correspondiente a los pies implica la retracción de la cara mesial del lóbulo frontal lo que induce a errores topográficos por “shift” o desplazamiento estructural en la localización por neuronavegación.

Procesamiento RMf

Las imágenes se extraen y luego se procesan con el software SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) configurado con el diseño de este protocolo. Se aplica corrección temporal, corrección de movimiento y filtrado de las imágenes para el análisis estadístico fMRI con el modelo general lineal. Se obtienen los mapas de activación estadísticos que se fusionan en color con imágenes anatómicas 3D. Adicionalmente se procesan las imágenes adquiridas con la estación de trabajo del equipo de neuronavegación (Brain Lab Vector Visión II).

Proceso Quirúrgico

Registro y Co registro de Imágenes:

La cirugía se inicia, realizando en la estación de trabajo del navegador Brain Lab Vector Vision II la fusión de imágenes pre quirúrgicas establecidas en el protocolo de neuronavegación antes mencionado por un procedimiento de fusión automática. La secuencia funcional BOLD se fusiona de manera manual, ajustando el tiempo que duran

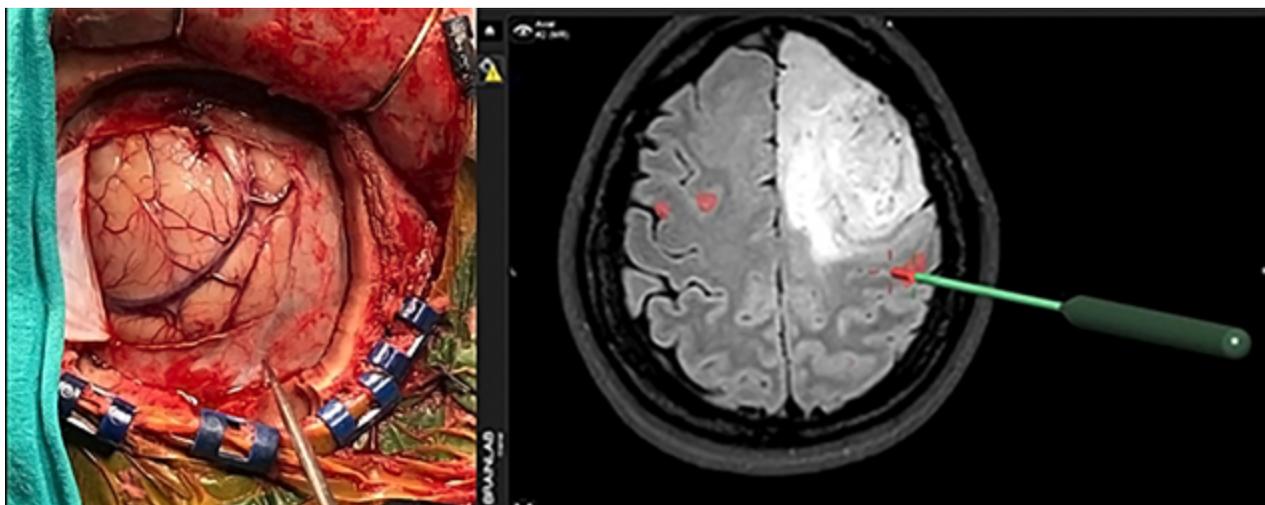


Figura 4

las tareas motoras y los períodos de descanso.

Una vez anestesiado el paciente y fijo a un clamp de Mayfield se realiza el co registro de las imágenes pre quirúrgicas con el paciente a través de registros indirectos de fusión de superficie (Surface Matched) por registro infrarrojo, ó por registro directo de imágenes con tomografía computada intraoperatoria (RDII). Esta forma de registro directo elimina los errores de registro indirecto por sistema infrarrojo o electromagnético. Pero su máxima utilidad es permitir la fusión de las imágenes cualquiera fuese la posición quirúrgica de la cabeza ya que la TC intraoperatoria hace visible todo el volumen del cráneo para su correcta fusión con el resto de las imágenes pre quirúrgicas.

Con ayuda de la herramienta de corte se planifica una craneotomía ajustada al criterio de abordaje mínimamente invasivo que exponga los límites del tumor y el área funcional motora indicada por la RMf.

Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio

Realizado el colgajo dural el primer paso es la identificación del surco central por sus características morfológicas en la secuencia T1 de la RMN. Luego se procede a corroborar la funcionalidad cortical pre y post central de la corteza anatómica observada en la RMN, con ayuda de un electrodo de cuatro polos para verificar la inversión de fase de la onda de respuesta N20 en un registro de Potencial Evocado Somato-Sensitivo por estimulación eléctrica del nervio mediano contralateral a la lesión, esto permite la localización neurofisiológica del surco central.

La primera onda detectada a nivel cortical es una deflexión hacia arriba o negativa (N20), la segunda una deflexión hacia abajo o positiva (P23) y la tercera es una deflexión hacia arriba o negativa (N40)

1. Localización anatómica del surco central en T1
2. Localización Electrofisiológica del surco central: In-



Figura 5

versión de la Onda N20

La técnica de inversión de la onda N20 se basa en que el surco central se identifica entre el par de electrodos en los que se produce el cambio de polaridad de la onda N20. Esta técnica permite identificar la funcionalidad cortical por delante y por detrás del surco central en casos de distorsión anatómica producida por la lesión cuando resulta imposible o insegura de reconocer dicha estructura con referencias neuro anatómicas o con navegación. La onda N 20 representa la respuesta post sináptica del área somatosensitiva primaria o área 3b de Brodman.

3. Colocación de etiquetas numeradas sobre la superficie cortical, y estimulación espacial cortical directa (ECD)

El tercer paso del monitoreo intraoperatorio es la colocación de stickers numerados que nos permitan reconocer la relación espacial de la corteza quirúrgica con al área de activación de la RMfm. De esta manera se colocaron so-



Figura 6

bre la superficie cortical distribuyendo en forma aleatoria etiquetas estériles numeradas de 0.5 x 0.5 cm. separadas por una distancia aproximada de 1 cm. Las etiquetas cubrieron toda el área de la craneotomía incluyendo la corteza del tejido funcional registrado en la RMfm (expuesto en el abordaje) y la superficie cortical del tumor. Luego se procedió a la estimulación cortical directa (ECD) con estimulación bipolar con una corriente inicial de 4 mAmp, y si no se obtenían respuestas se incrementó sucesivamente a 8 y 12 mAmp. una frecuencia de 60 Hz y tres pulsos de 0.2 mseg de duración.

La respuesta motora fue evaluada por el neurofisiólogo del equipo quirúrgico.

En este trabajo solo se investigó el área funcional de la mano ya que la exposición quirúrgica de la corteza motora representativa del pie implica la retracción de la cara medial, interhemisférica de la región motora frontal lo cual induce a errores de registro por neuronavegación. Si bien no fue el objetivo de este trabajo también se realizó estimulación subcortical eléctrica (ECD), que nos permite confirmar anatómicamente la topografía de la vía córticoespinal y confrontarla a los datos proporcionados por la navegación directa de la misma por tractografía intraoperatoria.

Las respuestas de las áreas de cada sticker se distribuyeron en una tabla estadística de 2 x 2, metodología que nos permitió el análisis de los resultados quirúrgicos.

Análisis estadístico de los resultados quirúrgicos

Tabla de contingencia (2x2)

Se utilizó un test binario (tabla 2 x 2) para validar la respuesta motora en el área de activación de la RMfm. El test de referencia para validar la prueba fue la electroestimulación cortical directa (ECD).

Las respuestas a la ECD (Estimulación Cortical Directa) se clasificaron en este trabajo como: 1 (VP): verdadero positivo: cuando se observa respuesta motora por ECD

TABLA 1

Prueba RMN Funcional Motora (Test)	Respuesta Diadgnóstica Eec: Estimulación eléctrica Cortical	
	Presencia de respuesta motora	Ausencia de respuesta motora
Dentro del área de activación	VP: verdadero o positivo	FP: falso positivo
Fuera del área de activación	FN: falso negativo	VN: verdadero negativo

* (VP) Verdadero Positivo: Presencia de respuesta motora por ECD dentro del área de activación de la RMfm

* (FP) Falso Positivo: Ausencia de respuesta motora por ECD dentro del área de activación de la RMfm

* (VN) Verdadero Negativo: Ausencia de respuesta motora por ECD fuera del área de activación de la RMfm

* (FN) Falso Negativo: Presencia de respuesta motora por ECD fuera del área de activación de la RMf

dentro del área de activación de la RMfm, o hasta un máximo de 1 cm por afuera del “borde”,² (VN): verdadero negativo cuando hubo ausencia de respuesta por fuera del “borde” del área de activación de la RMfm,³ FP: falso positivo ausencia de respuesta motora por ECD dentro del área de activación de la RMfm (ó su borde), 4: falso negativo la presencia de respuesta motora por ECD 1 cm por fuera del “borde del área de activación BOLD.

Estos datos se distribuyeron en una tabla estadística conocida como 2 x 2, en donde colocamos por fuera y a la izquierda una columna con el título de la variable independiente en este caso la prueba ó test a validar que es la Resonancia Magnética funcional motora (RMfm), y en la fila superior el título de la variable dependiente con la que validamos el test (RMfm) que es la respuesta motora a la estimulación cortical directa (ECD).

Analisis estadístico de los resultados la prueba

Hallazgos quirúrgicos:

Se realizaron un total de 220 (tabla N°2) registros luego las respuestas se distribuyeron para su análisis estadístico en una tabla 2 x 2 (tabla N° 3).

La tabla de contingencia nos permitió determinar los siguientes resultados estadísticos: P (prevalencia), S (sensibilidad), E (especificidad), VP+ (Valor Predictivo positivo del test), VP - (Valor Predictivo negativo del test), LR + (Likelihood Ratio positivo), LR - (Likelihood Ratio negativo), Odds pre-test, Odds post test (+), Odds post test (-).

Medida de frecuencia

Prevalencia

Presencia de Respuesta motora (ECD) / Total x 100:
 $101/220 = 45,9\%$ Intervalo de Confinaza 95%: 39,2 - 52,7%.

Medias de validez y seguridad de la prueba

Una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en pacientes enfermos y negativos en sanos, en nuestro caso que los resultados positivos de la activación BOLD en la RMfm se correspondan efectivamente a área elocuente motora diagnosticada por ECD, y negativos donde no hay funcionalidad motora por ECD.

Por lo tanto, es de esperar que un test reúna entre otras virtudes validez y seguridad.

Validez es el grado con la que un test mide lo que debe medir, es su característica intrínseca. En una prueba dicotómica de 2 x 2, sería con qué frecuencia el resultado del test es confirmatorio de enfermedad, o en nuestro caso con qué frecuencia el test RMfm, confirma con certeza un área elocuente motora con un procedimiento diagnóstico más complejo considerado en la actualidad como el más riguroso o "gold standard" que es la ECD.

Validez de la prueba: sensibilidad (s) y especificidad (e)

La sensibilidad (S) y la especificidad (E) de un test son indicadores de su validez

- **Sensibilidad:** $(S = VP / (VP + FN) \times 100) = 82,2\%$ Intervalo de Confianza 95%: 73,3 - 89,1%

La sensibilidad representa la capacidad de fMRI para delimitar correctamente una región del cerebro como área motora (elocuente).

En otras palabras, la proporción de verdaderos positivos correctamente identificados por el test.

- **Especificidad:** $(E = VN / (FP + VN) \times 100) = 76,5\%$ Intervalo de Confianza 95%: 67,8 - 83,8%

La especificidad representa la capacidad de fMRI para delimitar correctamente una región del cerebro como no elocuente.

Vale decir es la proporción de verdaderos negativos que

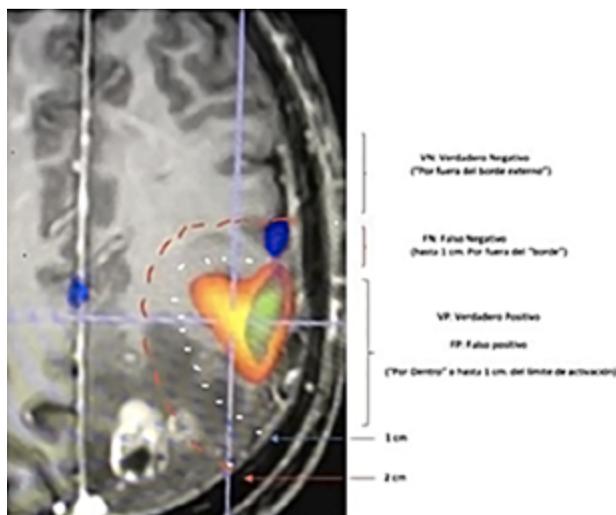


Figura 7

fueron correctamente identificados por el test.

Ambas cuantificaciones tienen la fortaleza de ser propiedades inherentes a la prueba independientemente de la prevalencia.

Las características solo dependen del test diagnóstico, definiendo de manera intrínseca la calidad del mismo es decir su precisión o lo "informativo que resulta el test".

Discusión

La S de la RMfm para detectar área motora en la corteza cerebral fue del

82,2% y la E del 76,5%.

Si bien el valor teórico perfecto de la S es del 100%, la S obtenida en este trabajo: 82,2% (IC95%: 73,3-89,1%), expresa una correlación topográfica alta entre la RMfm y la ECD.

La especificidad E, es la probabilidad que tiene el test de clasificar un individuo como sano (Test - = sano). En nuestro estudio significa que la ausencia de actividad motora en la secuencia BOLD: RMfm (-) identifique área no elocuente, de aquí que la S también sea denominada fracción de verdaderos negativos. En nuestro trabajo el valor de la especificidad la E (76,5%) resulta bajo, esto le confiere debilidad a la validez del test ya que significa que en el 23,5% de las áreas activadas como negativas en la RMfm en realidad eran áreas motoras por ECD (FN).

Es normal que en test con alta S puedan bajar los valores de E.

En resumen, estas serían las propiedades intrínsecas del test en las condiciones técnicas realizadas por nosotros, y no servirían para la toma de decisiones clínicas en pacientes en particular.

Seguridad de la prueba: valores predictivos

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten

TABLA 2: RESULTADOS DE LA PRUEBA (TABLA N°1)

Paciente N°/ Edad/Sexo	Lado	Localización	Lesión	Tarea	VP	FP	VN	FN	Total
1/F/29	Izq	Frontal	TExAx	M.M.	1	0	3	1	5
2/F/42	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	2	0	1	1	4
3/F/47	Izq	Frontal	TExAx	M.M.	1	1	3	0	5
4/M/40	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	2	0	4
5/F/44	Der	Frontal	TExAx	M.M.	2	0	2	0	4
6/F/39	Der	Ventrículo	TExAx	M.M.	0	1	3	1	5
7/F/37	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	3	1	7
8/F/35	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	2	0	4
9/M/41	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	1	0	2	0	3
10/F/58	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	2	1	2	0	5
11/F/33	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	2	1	5
12/F/55	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	2	0	4
13/F/54	Izq	Frontal	TExAx	M.M.	2	0	2	0	4
14/F/59	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	2	0	2	0	4
15/F/63	Izq	Fr/Parit	TExAx	M.M.	1	1	2	0	4
16/F/38	Izq	Frontal	TExAx	M.M.	2	1	3	1	7
17/F/60	Izq	Parietal	TExAx	M.M.	2	1	2	0	5
18/F/30	Izq	Parietal	TExAx	M.M.	2	1	2	1	6
19/F/40	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	2	1	2	0	5
20/M/60	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	2	0	5
21/F/49	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	2	1	6
22/M/27	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	1	1	2	1	5
23/M/46	Der	Parietal	TExAx	M.M.	2	0	2	0	4
24/M/29	Der	Frontal	TExAx	M.M.	2	0	2	0	4
25/F/34	Der	Frontal	TExAx	M.M.	2	1	3	1	7
26/F/60	Der	Frontal	TExAx	M.M.	2	1	2	0	5
27/M/23	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	2	1	6
28/F/72	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	3	0	6
29/F/50	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	0	3	2	1	6
30/F/49	Der	Parietal	TExAx	M.M.	2	1	2	1	6
31/F/56	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	2	1	6
32/M/37	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	2	0	5
33/M/19	Der	Ventrículo	TExAx	M.M.	3	0	1	1	5
34/F/27	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	1	0	2	1	4
35/M/43	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	2	0	5
36/M/26	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	1	1	2	0	4
37/F/69	Der	Frontal	TExAx	M.M.	2	0	1	0	3
38/F/55	Der	Frontal	TExAx	M.M.	3	0	2	0	5
39/F/60	Der	Parietal	TExAx	M.M.	2	1	1	0	4
40/M/32	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	1	0	3
41/F/43	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	1	0	3
42/M/38	Izq	Parietal	TExAx	M.M.	1	1	1	0	3
43/M/57	Izq	Parietal	TExAx	M.M.	1	1	1	0	3
44/F/68	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	1	1	4
45/M/32	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	0	2	1	5
46/F/57	Der	Frontal	TInxAx	M.M.	2	1	1	0	4
47/F/40	Izq	Parietal	TInxAx	M.M.	1	0	1	0	2
48/M/31	Izq	Frontal	TInxAx	M.M.	1	0	1	0	2
Total					83	28	91	18	220

valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) de la RMfm en función de la verdadera condición motora del área cortical estimulada. Sin embargo, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico, de esta manera la pregunta que se plantea en sentido contrario es: ante un resultado positivo (o negativo) en la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que el área activada como motora en la secuencia BOLD de la RMfm identifique o no corteza elocuente? Esta información la obtenemos a partir de los Valores Predictivos o VP. El valor predictivo tiene un valor positivo o negativo y es dependientes de la prevalencia (P).

- *Valor predictivo positivo:* $(VPP = VP / VP + FP \times 100) = 74.8\%$ Intervalo de Confianza 95%: 65,9 – 82,5%.

El VPP representa la capacidad de la prueba (RMfm) para predecir los resultados verdaderos positivos (VP). En este estudio el VPP refleja la probabilidad de que el área de activación de la RMfm represente corteza cerebral elocuente. Los VPP altos cercanos al 100% sugieren que una prueba podría tratarse como el estándar de referencia.

Tengamos en cuenta que a la hora de valorar una prueba diagnóstica el Valor Predictivo Positivo aumenta al incrementar la Prevalencia.

Un valor predictivo positivo pequeño (VPP = 10%) indica que muchos de los resultados positivos de este procedimiento de prueba son falsos positivos por lo que será necesaria una prueba más confiable para obtener una evaluación más precisa.

- *Valor Predictivo Negativo:* $VPN = VN / VN + FN \times 100 = 83.5\%$ Intervalo de Confianza 95%: 73.3 – 89.1%

El VPN representa la capacidad de la prueba para predecir los resultados verdaderos negativos (VN). En este estudio, el VPN representa la capacidad del test: RMfm, para predecir el hallazgo de un área no elocuente. Los valores altos de VPN cercanos al 100% sugieren que una prueba también podría tratarse como el estándar de referencia.

Discusión: Si bien el valor ideal de los VP es el 100%, en nuestro estudio el VPP fue de 74,8%, y el VPN 83,5%.

Esto significa que en el 74,8% de las áreas identificadas como elocuentes en la RMfm se confirmaron como tales por ECD, por contrapartida que el 25,2% representó la proporción en la cual la activación de la RMfm no correspondió a un área motora, es lo que llamamos FDR (False Discovery Rate: $FP / VP + FP \times 100$) o Proporción de Falsos Descubrimiento, o Proporción de Falsos Positivos.

El VPN en este estudio fue del 83,5%, este valor representa que la ausencia de activación de la RMfm, excluya áreas elocuentes. Por contrapartida, la tasa de omisión falsa o FOR ($FN / VN + FN \times 100$) que representa la falla de la RMfm para detectar un área elocuente, en un área de la RMfm que no muestra activación BOLD, resultó del 16%.

Cuanto mayor sea la S (sensibilidad) de la prueba mayor será la posibilidad de delimitar correctamente una región del cerebro como área motora (elocuente), con lo que la tasa de FN será menor.

Cuanto mayor sea la E (especificidad) de la prueba, mayor será la posibilidad de delimitar correctamente una región del cerebro como no elocuente, con lo que la tasa de FP será menor.

Las pruebas con alta especificidad poseen VPP elevado, las pruebas con alta sensibilidad poseen un VPN elevado.

Otra forma de definir la probabilidad para diagnosticar/descartar una condición, una vez realizada la prueba, independiente de la P, es mediante la utilización de los Likelihood Ratio (LR) o Cocientes de Posibilidad (CP) o Razones de Verosimilitud (RV).

Likelihood Ratio

Así, con el fin de dimensionar el beneficio clínico de un test diagnóstico en forma independiente de la P (prevalencia), tal como se observa con el valor predictivo, resulta de mayor utilidad la aplicación de los llamados Likelihood Ratio (LR) o razón de verosimilitud, que define la posibilidad de la certeza de un resultado (confirmar o descartar una enfermedad o el resultado de un test diagnóstico) una vez aplicada la prueba.

Frente al resultado positivo de una prueba (en este caso área de activación positiva en la RMfm) existe la probabilidad de que esta sea VP o FP.

La razón VP/FP se denomina LR+. Cuanto mayor es el Likelihood +, mayor la posibilidad pos prueba de que el área de activación sea efectivamente motor.

¿Cómo calculamos el LR+?

La proporción de VP está relacionada con la S (sensibilidad), la proporción de FP con la especificidad, por lo que el LR+ se calcula como la Sensibilidad / 1- Especificidad:

$$LR+ = 82.2 / (100 - 76,5) = 3,49$$

En casos de resultados dicotómicos (tabla de contingencia 2x2) los LR+ toman valores entre uno e infinito.

Ahora frente a un resultado de la prueba negativo: ausencia de activación motora en la RMfm, existe la posibilidad de que este sea VN o FN. La razón VN/FN se denomina LR-. Cuanto mayor sea el LR-, mayor será la posibilidad pos prueba de que un resultado negativo en la RMfm corresponda a un área elocuente motora.

TABLA 3

Test: RMfm Variable dependiente ECD	Presencia de respuesta motora	Ausencia de respuesta motora	
Test + Dentro del área de activación bold	a VP:83	b FP:28	VPP: a/a+b=111 VPP:74.8%
Test - Fuera del área de activación bold	c FN: 18	d VN: 91	VPN: d/d+c=109 VPN: 83.5%
	Sensibilidad: a/a+c 82.2%	Especificidad: b/b+d 76.5%	Total: 220

* RMfm: Resonancia Magnética Funcional Motora, ECD: Estimulación Cortical Directa, VP: Verdadero positivo, FP: Falso positivo, VN: Verdadero negativo, FN: Falso negativo, VPP: Valor positivo, VPN: Valor Predictivo negativo.

¿Cómo se calcula el LR-?

En este caso será igual a 1-Sensibilidad/ Especificidad:

$$LR-: (100-82,2) / 76,5 = 0,23$$

Los LR -, toman un valor entre 0 y 1.

Cuanto más se aleje en sentido positivo de 1 el valor del LR+, y el LR- en sentido negativo, más nos sacará de la "zona de incertidumbre". Lo ideal es tener valores de LR+ \geq a10, y LR- \leq a 0,1.

Así definido el LR constituye la evidencia que proporciona cada uno de los resultados del test (RMfm) a favor o en contra de la condición que se valida (ECD positiva ó negativa). Funciona como un riesgo relativo ya que nos indica cuanto más frecuente es el resultado del test frente a la condición que se investiga. Así un LR+ = 1 indica que el resultado del test tiene la misma probabilidad diagnóstica en las dos condiciones que se investigan (no diferencian el área motora, o no diferencia sanos de enfermos).

Discusión

El Likelihood Ratio positivo (LR+) fue de 3,49 (IC95%: 2,49-4,89), y el Likelihood Ratio negativo (LR-) fue de 0,23 (IC95%: 0,15-0,36).

Este rango de valores de LR+/LR-, determinan que el impacto de la utilidad clínica de la prueba: RMfm, en este estudio tuvo una utilidad regular para el diagnóstico de área motora.

¿Cuál es la diferencia entre estas dos pruebas VP vs LR y qué otro valor de ayuda tiene el LR en la práctica clínica?

Ya dijimos que dos medidas importantes del rendimiento de una prueba son el valor predictivo positivo (VPP), que representa la proporción de pacientes con prueba positiva que realmente tienen la enfermedad, y el valor predictivo negativo (VPN), la proporción de pacientes con prueba negativa que en realidad no tienen la enfermedad. Estas medidas en general se representan en porcentajes. Aunque los médicos en general están familiarizados con los valores predictivos ya que nos orientan sobre la incertidumbre de la diferencia entre la posibilidad pre prueba

y pos prueba, estas medidas dependen de la prevalencia de la enfermedad o el evento que se investiga en la población analizada.

Así surge el concepto de LR que muestra la probabilidad de que alguien obtenga un resultado positivo en la prueba si tiene la enfermedad en comparación con la que no tiene enfermedad. El LR+ positivo suele ser un número mayor a uno y la relación LR- negativa suele ser menor que uno como vimos en la tabla N°1.

Un CV o LR igual a uno indica que el resultado de la prueba no modifica la posibilidad de estar enfermo. Si es mayor que uno aumenta esta probabilidad y si es menor la disminuye. Este parámetro es el que utilizamos para determinar la potencia diagnóstica de la prueba. Valores de 10 (o bien <0,1) indican que se trata de una prueba muy potente que apoya o contradice fuertemente un diagnóstico; de 5-10 (o de 0,1-0,2) indican poca potencia de la prueba para apoyar (o descartar) el diagnóstico, de 2-5 (o de 0,2-0,5) la aportación de la prueba es dudosa, y por último de 1-2 (o de 0,5-1) indican que la prueba no tiene utilidad diagnóstica.

En cualquier caso, los LR no expresan una probabilidad directa, sino que nos ayudan a calcular la probabilidad de tener una condición antes y después de la prueba. La forma más sencilla es utilizar el nomograma de Fagan, una herramienta que nos permite conociendo la probabilidad pre prueba (prevalencia), calcular la probabilidad de estar sano o enfermo utilizando el LR+ o el LR-.

La otra forma es introduciendo el concepto de Odds ó de probabilidad pre y post prueba. Odds es un término del lenguaje anglosajón de difícil traducción, utilizado en especial en las apuestas y corresponde a la razón entre la probabilidad de que un evento ocurra y la probabilidad de que no ocurra.

Con la probabilidad previa a la prueba y el LR las posibilidades posteriores a la prueba se pueden calcular en cuatro pasos como describiremos en el ítem siguiente.

ODDS (posibilidades)

La Odds nos indica cuanto más probables es que se pro-

duzca un suceso a que no se produzca.

La probabilidad pre test es la probabilidad de que las áreas de activación de la RMfm se correspondan con respuestas motoras obtenidas por ECD previo a la aplicación del test (RMfm). En este caso es equivalente a la P (prevalencia).

La probabilidad pos test es la probabilidad de que las respuestas motoras obtenidas por RMfm se corresponden al área motora registrada por ECD posterior a la aplicación del test (RMfm).

¿En nuestro estudio como confirmamos que la probabilidad pos test de la RMfm corresponde efectivamente a área motora por ECD?:

- Se determina la probabilidad pre prueba que en este caso es la prevalencia: 45.9%.
- Se convierte la probabilidad pre prueba en Odds pre prueba (Odds vocablo inglés que podría traducirse como posibilidad), entendiendo esto como la probabilidad de que algo suceda y la probabilidad de que algo no suceda. Esto se define como el cociente
- *Odds ratio pre-Test* (prevalencia/1-prevalencia: $45.9/54.1 = 0,85$)
- Si multiplicamos el Odds pre Test por el LR+ se obtiene el Odds pos Test:
- *Odds post test:* (Odds ratio pre-test x LR+: $0,85 \times 3,49 = 2,96$, (IC 95%: 1.91% - 4.73%).

Si pasamos nuevamente el Odds (posibilidad) a probabilidad con la fórmula Probabilidad pos Prueba= Odds pos Prueba / 1 + Odds pos prueba:

- La Probabilidad post Prueba es de: $2,96/3,96 = 0,74$ ó 74 %.

Vemos entonces que utilizando el LR+ llegamos a una probabilidad similar al VPP (74.8%)

Discusión:

El valor del Odds post test varían entre 0 a infinito, cuanto más alto es su valor, mejor es la prueba. El valor 1 significa que la prueba no es discriminante. valores mayores a 1 incrementan el valor de la prueba.

En este caso el valor de 2.96 lo aleja del valor nulo para medir la fuerza de asociación del test (RMfm) y la ECD (electro estimulación cortical directa: "gold standard")

Una de las limitaciones de esta medida es combinar la sensibilidad y especificidad en un único indicador perdiendo el valor relativo de cada uno de ellos.

Área bajo la curva ROC

El otro valor estadístico independiente de la P (prevalencia) que se utilizó para evaluar la capacidad discriminativa del test (área elocuente motora por RMfm) fue el área

TABLA 4

10	<0,1	
5-10	0,1-0,2	Buena
2-5	0,5-0,2	Regular
<2	>0,5	Mala

bajo la curva ROC.

El valor del Área bajo la Curva ROC (Sensibilidad +Especificidad/2) fue de 0.79(IC 95% 39.2%-52.7%)

La curva ROC es una representación gráfica de la Sensibilidad frente a la Especificidad para un sistema de clasificación binario, o dicho de otra forma es la representación de la razón VP frente a FP.

Conclusión: para esta prueba un test diagnóstico es discriminativo cuando tiene un valor de 1, y no discriminativo cuando su valor es de 0,5(línea de no discriminación). En este caso el valor de encuentra más allá de la mitad de camino entre los valores 0,5 (discriminación nula) y 1 (discriminación perfecta) por lo que se podría aceptar que es un test diagnóstico con una capacidad aceptable para discriminar el área funcional motora por RMfm

Intervalo de Confianza:

El intervalo de confianza es el rango de valores dentro del cual se encuentra el valor verdadero (que no puede ser conocido de modo exacto) con un grado prefijado de certeza. Habitualmente se utiliza el "intervalo de confianza de 95%", que quiere decir que dentro de ese intervalo se encontrará el verdadero valor en 95% de los casos.

Cuanto más estrecho es el intervalo, mayor confianza tendremos para utilizar el resultado.

DISCUSIÓN

La RMfm es un test diagnóstico que ayuda a la localización espacial del área motora en pacientes con tumores cerebrales. La validez de la prueba se mide por la S y E. Si bien los valores óptimos de estas variables son del 100%, el valor intrínseco de la prueba obtenido en este trabajo S= 82.2% (IC95%: 73.3-89.1%) y E= 76,5% (IC95%:67,8-83.8%), expresa una correlación topográfica aceptable entre la RMfm y la ECD. Si reflexionamos en realidad no solo necesitamos saber cómo la prueba (RMfm) discrimina el área motora, sino también necesitamos conocer la probabilidad de que una vez obtenido

TABLA 5: RESÚMEN ESTADÍSTICO (TABLA N° 3)

Prueba Estadística	Estimador	Intervalo de confianza 95%	
Prevalencia	45,9%	39,2%	52,7%
Sensibilidad	82,2%	73,3%	89,1%
Especificidad	76,5%	67,8%	83,8%
Área bajo la curva ROC	0,79	0,74	0,85
Likelihood ratio (+)	3,49	2,49	4,89
Likelihood ratio (-)	0,23	0,15	0,36
Odds ratio diagnóstico	14,99	7,75	28,96
Valor Predictivo positivo (VPP)	74,8%	65,6%	82,5%
Valor Predictivo negativo (VPN)	83,5%	75,2%	89,9%
Odds pre-test prev/(1-prev)	0,85	64	1,12
Odds post-test positivo (+)	2,96	1,91	4,73
Odds post-test negativo (-)	0,198	0,33	0,112

un resultado positivo, este corresponda a área elocuente (condición que no se dará siempre) y en sentido contrario que probabilidad hay de que un test negativo realmente corresponda a un área no elocuente motora (que tampoco ocurrirá siempre).

Para ello utilizamos las herramientas de exactitud diagnóstica. La evidencia disponible que apoya la confiabilidad de fMRI para la detección de cortezas elocuentes en pacientes con tumores cerebrales es débil 4. La RMfm tiene un bajo poder predictivo positivo, y FDR, FOR, sensibilidad y especificidad inestables y potencialmente sesgados

El valor predictivo positivo (VPP) refleja la probabilidad de que la activación de la RMfm realmente represente una corteza elocuente. El valor óptimo es 100%, sin embargo, la activación de la resonancia magnética funcional en la corteza motora tiene en nuestro trabajo un VPP de sólo el 74,8%. Cuanto mayor sea la especificidad de la prueba menor será la tasa de FP, y tendrán un VPP más elevado. El FDR o proporción de falsos positivos que representó la proporción en la cual la activación de la RMfm no correspondió a un área elocuente fue del 25,2%, lo que evidencia la especificidad relativamente baja de la prueba. Sin embargo, la tasa de falsa omisión o FOR que representa la falla de la RMfm para detectar un área elocuente en un área de la RMfm que no muestra activación en la RMfm, resultó del 16%. Una de las razones que podrían explicar las variaciones y la especificidad podría estar relacionada con el "sobremuestreo" de respuestas VN⁴. En efecto durante la cirugía, podría existir la tendencia del cirujano a estimular con frecuencia las regiones expuestas del tumor cerca del área elocuente incluso aquellas que no muestran activación usando RMfm, estos sitios se registrarán como VN con lo cual puede aumentar la Especificidad, de aquí la necesidad de utilizar

grillas de distribución geométrica para verificar la validez de la RMfm vs ECD.

Si consideramos las otras herramientas de exactitud diagnóstica no influenciadas por la P, tal como LR: LR+:3.49 (IC95%: 2.49-4.89), LR-:0.23 (IC95%: 0.15-0.36), observamos que este rango de valores de LR+/LR-, determinan que el impacto de la utilidad clínica de la prueba: RMfm, en este estudio tuvo una utilidad regular.

En cuanto al Odds diagnóstico, arrojó un Odds Post Test: 2.96 (IC95%: 1.91%- 4.73%), lo que significaría una probabilidad post prueba de un 74%. Este valor de 2.96, lo aleja del valor nulo de 1 pero con una fuerza de asociación débil del test (RMfm) con la ECD. Una de las limitaciones de esta medida es combinar la sensibilidad y especificidad en un único indicador perdiendo el valor relativo de cada uno de ellos.

El valor del área bajo la curva ROC fue de 0.79 (IC 95%: 39.2%-52.7%), se utilizó para evaluar la capacidad discriminativa del test (área elocuente motora por RMfm). En este caso el valor se encuentra más allá de la mitad de camino entre los valores 0,5 (discriminación nula) y 1 (discriminación perfecta) por lo que se podría aceptar que es un test diagnóstico con una capacidad aceptable para discriminar el área funcional motora por RMfm.

El otro aspecto a discutir en el trabajo es señalar como los tumores cerebrales inciden en los resultados de la RMf y por lo tanto ser fuentes de discrepancia entre los sitios de activación y la ECD, lo cual repercute en los resultados de la prueba.

La resonancia magnética funcional es una técnica de neuroimagen que genera mapas de actividad cerebral midiendo los cambios en la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) durante el desempeño de una tarea motora o del lenguaje.

Esta técnica para obtener "mapas funcionales" de la cor-

teza cerebral tiene limitaciones determinadas fundamentalmente por el fenómeno de “acople y desacople” neurovascular que es el que determina la intensidad de la señal de la secuencia BOLD.

Por este motivo un concepto relevante a la hora de discutir el valor de la RMf para la localización de áreas elocuentes es que el estudio no fue hecho sobre cerebros normales, sino en pacientes con neoplasias cerebrales en donde el edema perilesional, y la vascularización del tumor puede afectar la autorregulación circulatoria interfiriendo con el fenómeno de “acople neurovascular” ó hiperemia reactiva y por lo tanto con la señal BOLD 1. En tales casos, los vasos sanguíneos de las regiones cerebrales afectadas por el tumor no responderán a la activación neural con hiperemia funcional. Por lo tanto, el contraste entre la desoxihemoglobina y la oxihemoglobina requerido para la detección de la activación neural por fMRI será imperceptible. En los tumores como los gliomas de alto grado la neoproliferación vascular en donde el aumento del flujo sanguíneo también determina que la desoxihemoglobina se elimine rápidamente, lo que reducirá el contraste requerido para el análisis de fMRI.

Otros factores de sesgo pueden estar relacionados con: la elección del método de análisis del umbral estadístico utilizado para informar los mapas de la RMf, los procedimientos para el registro espacial de la RMf y el del ECD (Monti, 2011; Churchill et al., 2012); el tipo de tarea para el registro motor o del lenguaje.

En la RMf, la actividad cortical subyacente a la tarea, para el registro de un mapa funcional motor o del lenguaje, en general implica actividad de más de un área funcional. De allí que desde las investigaciones de Penfield existe el concepto de diferenciar las áreas elocuentes que se obtienen durante alguno de los procedimientos de mapeo vs áreas elocuentes indispensables en la función que se investiga. La corteza indispensable se refiere comúnmente a la corteza motora primaria / tractos piramidales, corteza sensorial primaria, la corteza visual primaria y las regiones del lenguaje frontal / temporal que generalmente se ajustan a la región de Broca convencional y la región de Wernicke, el fascículo arqueado. Son regiones indispensables que deben conservarse en cualquier estrategia de resección. Mientras que el mapeo de las áreas de reconocimiento facial del lenguaje como la temporal basal o la circunvolución fusiforme son factibles de resección quirúrgica porque se consideran comúnmente prescindibles, sin morbilidad post quirúrgica significativa. No siempre el mapa de activación de la RMf distingue estos dos tipos de funcionalidad. Otra causa de error que pueden observarse es el incremento de FN relacionados con actividades cognitivas involuntarias durante el período de descanso que puede conducir a una reducción en el número

de vóxeles activados y, por lo tanto, aumentar las ocurrencias de FN (Hertz-Pannier et al., 2014; Stippich, 2015).

Por este motivo algunos consideran que la RMf es un método “pasivo” frente a la ECD. Por ejemplo, durante la ejecución de una vinculada al lenguaje se activarán múltiples regiones durante la ejecución de la tarea. Así en tareas de decisión semántica y fonológica más amplias, como la rima, se ha demostrado que la actividad de las regiones cerebrales no esenciales incluye la corteza frontal-orbitaria, la circunvolución frontal superior, el cíngulo, la circunvolución fusiforme temporal, el giro temporal inferior, lóbulo parietal superior y precuneo y regiones en el occipital todas activas durante la ejecución de la tarea. En contraste, las tareas motoras simples tenderán a producir más actividad focal. En el momento actual, en contraste con la RMf, solo la ECD puede considerarse como un proceso de mapeo “activo”, porque implica la estimulación de una región cerebral con evaluación simultánea de la función neurológica que se investiga. Frente a un estímulo eléctrico, obtendremos una respuesta ya sea inhibitoria o excitatoria solo si la región estimulada juega un papel esencial de la función investigada.

Los artefactos determinados por movimientos de cabeza relacionados con la tarea (Seto et al., 2001), y los movimientos no asociados a la misma son otro factor de error típicos en estudios con tiempos de exploración largos 1. Los movimientos producidos durante el bloque de control pueden identificarse más fácilmente.

Como observamos pueden ser múltiples las causas que alteran el resultado de la RMf en pacientes con neoplasias cerebrales y que determinen un sesgo diagnóstico sobre todo en áreas del cerebro elocuentes infiltradas, pero aún en funcionamiento, y que no podrían mostrar un contraste estadísticamente significativo en la fMRI.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible en el momento actual con las técnicas actuales de Resonancia Magnética Funcional basadas en tareas, es que la validez de los datos de RMf por sí misma no es suficiente para la toma de decisiones críticas intraoperatorias. Los principales problemas son las áreas negativas de RMf que son incorrectas, y que no muestran activación funcional en RMf, pero sí son regiones elocuentes, y cuya inclusión en el área de resección quirúrgica podrían motivar una morbilidad post quirúrgica relevante.

No obstante, las limitaciones de la prueba, es irrefutable que a la hora de la planificación quirúrgica la integración de la RMf por neuronavegación implica una planificación espacial muy confiable y que permite asociar el área de activación BOLD de la RMf a la topografía del

tumor y a la tractografía intraoperatoria, de esta forma orientar una validación por métodos electrofisiológicos más rápida y segura.

En el momento actual solo la ECD produce resultados confiables y altamente específicos que la convierten hasta la actualidad como el “gold standard” de los procedimientos diagnósticos de mapeo cerebral.

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) y la Magnetoencefalografía (MEG), son procedimientos no

invasivos que tienen límites para delimitar con criterio quirúrgico la ubicación exacta de corteza elocuente 30.

En resumen, los diferentes métodos de mapeo cortical disponibles en la actualidad aun incluyendo la EC tienen ventajas y desventajas, lo que sugiere que puede resultar más ventajoso la combinación diferentes métodos para aumentar la precisión y la confianza en los resultados del mapeo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bizzi A, Blasi V, Falini A, et al. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*. 2008; 248:579-589.
- Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSarge JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2003; 52:1335-1345.
- Meier MP, Ilmberger J, Fesi G, Ruge MI. Validation of functional motor and language MRI with direct cortical stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013; 155:675-683.
- Metwali H, Raemaekers M, KnieseK, Kardavani B, Falbusch R, Sammi A. Reliability of Functional Magnetic Resonance Imaging in Patients with Brain Tumors: A Critical Review and Meta Analysis. *World Neurosurgery* 125: 183-190, May 2019.
- Anthony L, Ritaccio, Bruner P, Schalk G. Electrical Stimulation Mapping of the Brain: Basic Principles and Emerging Alternatives *J Clin Neurophysiol*. 2018 March; 35(2): 86-97.
- Roessler K, Donat M, Lanzenberger R, et al. Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1152-1157.
- Quinones-Hinojosa A, Ojemann SG, Sanai N, Dillon WP, Berger MS. Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area. *J Neurosurg* 2003; 99:311-318.
- Roessler K, Donat M, Lanzenberger R, et al. Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1152-1157.
- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere: an electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71:316-326.
- Cerliani L, Mandelli ML, Aquino D, Filosa G, Bruzzone MG, Bizzi A. Preoperative mapping of language with fMRI: frequency maps and comparison of three tasks in healthy subjects. In: *Proceedings of the Fifteenth Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2007; 206.
- Berger MS, Rostomily RC. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* 1997; 34:85-101.
- Ojemann JG, Ojemann GA, Lettich E. Cortical stimulation mapping of language cortex by using a verb generation task: effects of learning and comparison to mapping based on object naming. *J Neurosurg* 2002;97: 33-38.
- Duffau H, Lopes M, Arthuis F, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:845-851.
- Keles GE, Lamborn KR, Berger M. Low- grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95: 735-745.
- Keles GE, Lundin D., Lamborn K, Chang E, Ojemann G, Berger M. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispheric perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurgery* 100:369-375, March 2004
- Melanie A. Morrison, Fred Tam, Marco M. Garavaglia, Gregory M. T. Hare, Michael D. Cusimano, Tom A. Schweizer, Sunit Das and Simon J. Graham. Sources of Variation Influencing Concordance between Functional MRI and Direct Cortical Stimulation in Brain Tumor Surgery. *Front. Neurosci.* 10:461 October 2016, Volume 10, Article 461.
- Tianming Qiu, Chaogan Yan, Weijun Tang, Jinsong Wu, Dongxiao Zhuang, Chengjun Yao, Junfeng Lu, Fengping Zhu, Ying Mao, Liangfu Zhou. Localizing hand motor area using resting-state fMRI: validated with direct cortical stimulation *Acta Neurochir (2014)* 156:2295-2302
- Lv H., Wang Z, Tong E, Williams L, Zaharchuk G, Zeineh M., Goldstein Piekarski A, Ball T.M, Liao C, Wintermark M. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018.
- Jack CR Jr, Thompson RM, Butts RK, et al. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. *Radiology* 1994; 190:85-92.
- Pujol J, Conesa G, Deus J, et al. Presurgical identification of primary sensorimotor cortex by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1996; 84:7-13.
- Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, et al. Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurgery* 1996;39: 515-520.
- Roux FE, Boulanouar K, Ranjeva JP, et al. Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in Rolandic low-grade astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141:71-79.
- Fandino J, Kollias SS, Wieser HG, Valavanis A, Yonekawa Y. Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. *J Neurosurg* 1999; 91:238-250.
- Lehericy S, Duffau H, Cornu P, et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 2000; 92:589-598.
- Krings T, Reinges MH, Erberich S, et al. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 749-760.
- Kishore Vakamudi, Stefan Posse, Rex Jung, Cushnyr, Muhammad O. Chohan . Real- time presurgical resting-state fMRI in patients with

- brain tumors: Quality control and comparison with task-Fmri and intraoperative mapping. *Hum Brain Mapp.* 2019;1–18.
29. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1415–1422.
 30. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34:537–41
 31. M.H. Lee, C.D. Smyser, and J.S. Shimony. *AJNR Am J Neuroradiol* Oct 2013 34:1866–72.
 32. Anthony L. Ritaccio, Peter Brunner, Gerwin Schalk. *Electrical Stimulation Mapping of the Brain: Basic Principles and Emerging Alternatives. J Clin Neurophysiol* 2018 March; 35(2): 86–97