

Evaluación de la actividad cerebro-cerebelar cruzada para determinar la lateralidad del lenguaje en pacientes con tumores cerebrales

CAROLINA MÉNDEZ-ORELLANA^{1,a,c},
LEONARDO ARRAÑO-CARRASCO²,

BÁRBARA CORTÉS-RIVERA^{3,b,c}, KARINA SANDOVAL-LEÓN^{4,9,c,e},
JOSÉ LORENZONI-SANTOS⁵, PABLO VILLANUEVA-GARÍN⁵,
RICARDO ROJAS-VALDIVIA⁵, TEOBALDO MÉNDEZ-ORTEGA⁶,
JAIME MONSALVE-ROSALES⁶, PAULO FLORES-KRUUSE^{6,7},
PABLO CARMONA-RAMMSY⁸, DAVID ROJAS-PINTO⁹,
ÁLVARO REYES-PONCE^{10,d,f}, FRANCISCO MERY-MUÑOZ^{5*}

Evaluation of the crossed cerebro-cerebellar activation to determine language lateralization in patients with brain tumors

Background: The crossed cerebro-cerebellar (CCC) activation facilitates the diagnosis of cortical language lateralization, but needs to be explored with language tasks suitable for patients with different age ranges, educational attainment and eventual presence of language deficits. **Aim:** To determine the effect of demographic variables in the performance of three language tasks in healthy volunteers and to determine the CCC activation of these tasks as a functional magnetic resonance imaging (fMRI) paradigm in brain tumor patients. **Material and Methods:** The behavioral performance (correct responses and reaction time) of three language tasks (verbal fluency, semantic and phonological decision tasks) was first examined in 76 healthy volunteers balanced by age and educational level. Later, these tasks were implemented as fMRI paradigms to explore CCC language activation of 20 patients with potential diagnosis of brain tumors. **Results:** The performance of the verbal fluency task was affected by age. The CCC language activation was reproducible with the semantic and phonological tasks. The combination of the tasks determined typical and atypical language lateralization in 60% and 40% of our patients, respectively. **Conclusions:** The verbal fluency task must be implemented with care as a clinical fMRI paradigm. Our results suggest that semantic and phonological tasks can be a good alternative for brain tumor patients with language deficits.

(Rev Med Chile 2021; 149: 689-697)

Key words: Brain Neoplasms; Cerebellum; Functional Laterality; Language; Magnetic Resonance Imaging.

¹Carrera de Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

⁴Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Salud, Universidad Católica Silva Henríquez. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁶Servicio de Neurocirugía, Complejo Asistencial Doctor Sótero del Río. Santiago, Chile.

⁷Servicio de Neurocirugía, Hospital del Trabajador. Santiago, Chile.

⁸Servicio de Neurocirugía, Hospital Base de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

⁹Servicio de Neurocirugía, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

¹⁰Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Rehabilitación. Universidad Andrés Bello. Viña del Mar, Chile.

^aDoctor en Neurociencias, Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam, Países Bajos.

^bMagister en Audiología, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile.

^cMagister en Trastornos del Lenguaje, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

^dDoctor en Ciencias Médicas, Edith Cowan University, Perth, Australia.

^eFonoaudióloga.

^fKinesiólogo.

Trabajo financiado por proyecto FONDECYT de inicio 11150429. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de julio de 2020, aceptado el 16 de marzo de 2021.

Correspondencia a:
Francisco Mery Muñoz, MD
Departamento de Neurocirugía,
Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.
franciscomery@neurocirurgiauc.cl

La resonancia magnética funcional (RMf) es una técnica incorporada a la práctica clínica que permite establecer la relación de lesiones encefálicas con áreas elocuentes¹. Al tratarse de una técnica no invasiva e informar so-

bre la relación espacial entre las áreas del lenguaje y la lesión cerebral², se ha posicionado como técnica de elección en el estudio y planificación terapéutica de lesiones encefálicas.

La RMf presenta algunos desafíos para ser un

método confiable en la práctica clínica. Uno de estos es el efecto de la lesión en la señal hemodinámica BOLD (*Blood-Oxygen-Level-Dependent-imaging*) en áreas elocuentes^{3,4}. La activación cerebro-cerebelar cruzada (CCC) es un patrón de activación reportado en tareas de fluidez verbal (FV) en voluntarios sanos y pacientes con tumores cerebrales^{5,6}. Esta activación es considerada como una herramienta diagnóstica que contribuye a determinar la lateralización del lenguaje, enfocándose en la activación cerebelar contralateral a la activación supratentorial, cuya señal BOLD no se ve interferida por la lesión tumoral⁷.

Otro importante desafío es la selección de la tarea lingüística para ser realizada dentro del resonador, la ejecución de esta debe activar regiones específicas del proceso lingüístico, sin interferencia de otros procesos cognitivos⁸. Por otra parte, esta tarea debe ser acorde a las características demográficas y capacidades cognitivo-lingüísticas del paciente⁹⁻¹². Considerando estos factores, se asegura que la activación cerebral corresponda al fenómeno lingüístico en estudio. La actual recomendación para evaluar el procesamiento del lenguaje es la combinación de múltiples tareas para lograr activar el circuito responsable de su procesamiento¹³, siendo la tarea de FV la más utilizada en estudios clínicos. Estudios han propuesto otras tareas, tales como la generación de palabras, generación de oraciones^{14,15} y escucha pasiva. Sin embargo, son tareas de mayor complejidad lingüística (en especial aquellas enfocadas a nivel de expresión del lenguaje) difíciles de implementar en pacientes adultos mayores y pacientes con alteraciones de lenguaje.

En Chile, la RMf se está instaurando como examen rutinario prequirúrgico para evaluar la funcionalidad de áreas elocuentes. Dependiendo del centro médico, se realizan diversas tareas para evaluar la lateralización cerebral del lenguaje y, por lo tanto, no existen tareas que hayan tenido un proceso de adaptación cultural y lingüística previo a su implementación en pacientes con alteraciones del lenguaje. En consecuencia, los objetivos del presente estudio son: 1) evaluar las variables de edad y nivel educacional en el rendimiento de tareas de RMf de lenguaje en voluntarios sanos, optimizando su diseño previo a su implementación clínica y 2) evaluar la concordancia de las tareas de lenguaje para determinar el patrón de

activación CCC del lenguaje en personas adultas con tumores cerebrales.

Materiales y Métodos

Participantes

En el pilotaje conductual de los estímulos de las tareas RMf participó un grupo de 76 voluntarios sanos (edad promedio 56,07 años, DE = 19,90; 13 zurdos) balanceado por sexo y nivel educacional. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años, sin antecedentes de alteraciones neurológicas o psiquiátricas. En caso de los mayores de 60 años, presentar puntaje ≥ 21 en test Mini-Mental, según la validación chilena¹⁶. Los criterios de exclusión fueron presentar alteraciones auditivas y antecedentes de alteraciones del habla o lenguaje.

En el pilotaje de la actividad CCC de estas tareas de lenguaje RMf se reclutaron 20 personas con sospecha de tumor cerebral (edad promedio 42,15 años, DE = 14,98; 11 mujeres; 4 con escolaridad menor a 12 años). En Tabla 1 se presentan datos demográficos de los participantes y resultados de estudio patológico de los tumores cerebrales. Los criterios de inclusión para las personas con sospecha de tumor cerebral fueron: ser mayores de 18 años y tener diagnóstico de trabajo de probable tumor cerebral intraaxial e indicación quirúrgica consecuente (basado en resonancia magnética [RM] anatómica preoperatoria y cuadro clínico). Los criterios de exclusión fueron no estar en condiciones para dar consentimiento informado y tener contraindicaciones para ser sometidos a una sesión de RMf.

Este estudio contó con la aprobación de Comité Ético Científico de las instituciones asociadas al proyecto, Pontificia Universidad Católica de Chile (ID15-302), Servicio Metropolitano de Salud Sur Oriente y Servicio de Salud Metropolitano Sur.

Diseño de tareas de RMf de lenguaje

Se diseñaron 3 tareas validadas en contexto clínicos para evaluar fluidez verbal (FV)^{17,18}, procesamiento semántico (SEM) y procesamiento fonológico (FON)^{19,20}. Los estímulos de las tareas fueron seleccionados por dos fonoaudiólogas en base a frecuencia, metría (palabras bisilábicas) e imaginabilidad. Las tareas fueron grabadas manteniendo una prosodia natural. Las tareas siguieron un diseño en bloques interponiendo

Tabla 1. Caracterización demográfica de voluntarios sanos y pacientes

	Voluntarios sanos (n = 76)	Pacientes (n = 20)
Edad en años, media (DE) [rango]	56,08 (19,90) [20-84]	42,15 (14,98) [20-70]
Sexo, n (%)		
Femenino	38 (50)	11 (55)
Masculino	38 (50)	9 (45)
Lateralidad dominante (EHI), n (%)		
Diestro	63 (82,9)	20 (100)
Zurdo	13 (17,1)	
Nivel educacional, n (%)		
Menor igual a 12 años (baja escolaridad)	38 (50)	12 (60)
Más de 12 años	38 (50)	8 (40)
Histopatología del tumor, n		
Astrocitoma difuso		7
Astrocitoma policítico		1
Astrocitoma anaplásico		1
Oligodendroglioma		2
Glioblastoma multiforme		5
Tuberculoma		1
Displasia cortical		1
Metástasis		1
No concluyente		1
Lateralidad del tumor, n		
Hemisferio izquierdo		12
Hemisferio derecho		8
Localización del tumor, n		
Frontal		6
Temporal		4
Parietal		2
Fronto-temporal		4
Fronto-parietal		3
Fronto-parieto-insular		1

DE= Desviación estándar; EHI=Edinburgh Handedness Inventory.

una condición control a una experimental. Diseño y características de las tareas se presentan en Tabla 2.

Las tareas fueron programadas y sincronizadas utilizando *software* Presentation v13.0 (Neuro-behavioral Systems Inc., Albany, CA, EE.UU.). Los voluntarios sanos ejecutaron las tareas en un computador portátil y se obtuvo registro de respuestas correctas (RC) y tiempo de reacción (TR) para cada una de las tareas. Los pacientes ejecutaron las 3 tareas dentro de un resonador 3T Ingenia Gyroscan (Philips, Best, Países Bajos). Los estímulos se presentaron de forma binaural

mediante audífonos compatibles con RM (MR Confon, Magdeburg, Alemania). El rendimiento (RC y TR) de las tareas SEM y FON se registraron mediante una botonera de fibra óptica diseñada por Cambridge Research Systems (Rochester, Reino Unido). En caso de la tarea FV, se solicitó pensar la respuesta, evitando gesticular o verbalizar la palabra en voz alta (respuesta no verbal, modalidad cubierta). Dentro de un rango de 1 a 3 días previo a la sesión de RMf, los pacientes practicaron la tarea fuera del resonador, con el fin de verificar su rendimiento previo a la sesión de RMf (sesión de entrenamiento).

Tabla 2. Caracterización demográfica de voluntarios sanos y pacientes

Tareas	Fluidez verbal (FV)	Decisión semántica (SEM)	Decisión fonológica (FON)
Diseño	5 bloques de condición control 5 bloques de condición experimental	6 bloques de condición control 6 bloques de condición experimental	6 bloques de condición control 6 bloques de condición experimental
Duración	Bloques de 30 segundos	Bloques de 21 segundos	Bloques de 21 segundos
Estímulos	Condición control: tono agudo (2000 Hz) y un tono grave (400 Hz) Condición experimental: se presentaron sustantivos, para los cuales los participantes tenían que pensar en una acción (verbo)	Condición control: ruido café (8Hz) y un tono grave (400 Hz). Participantes debían indicar cuando escuchaban el ruido Condición experimental: se presentaron pares de sustantivos y se solicitó indicar cuando ambos se asociaban semánticamente	Condición control: ruido café (8Hz) y un tono grave (400 Hz). Participantes debían indicar cuando escuchaban el ruido Condición experimental: se presentaron pares de sustantivos y se solicitó indicar cuando ambos rimaban

Diseño y análisis de tareas de RMf

Los parámetros de adquisición de imágenes estructurales secuencia gradiente ponderada en T1 volumétrica fueron de tamaño 1mm voxel isotrópico, FOV 240 x 240 mm (TR = 8,2 ms TE = 3,2 ms). Los parámetros funcionales se diseñaron en base a los tiempos de reacción del grupo piloto de voluntarios sanos, siendo una secuencia T2* con TE = 30 ms FOV 230 x 230 mm, 3 mm voxel isotrópico y TR = 3000 ms para tarea FV y TR = 3500 ms para las tareas SEM y FON. Las imágenes de RMf fueron analizadas usando SPM8 (Statistical Parametrical Mapping, London, UK). Inicialmente fueron manualmente alineadas a la comisura anterior, luego fueron corregidas temporalmente, realineadas, corregistradas con las imágenes anatómicas y suavizadas mediante un *kernel* gaussiano de 6 mm (FWHM). Siguiendo el protocolo de análisis prequirúrgico, los datos no fueron normalizados sino reformateados preservando el tamaño del *voxel*¹³. El análisis estadístico de las imágenes funcionales consistió en utilizar pruebas del tipo Student t-test con p de 0,05 mediante la opción *family wise error* de SPM8, lo que implica 5% de probabilidad de obtener falsos positivos. Se controló que las adquisiciones no presentaran movimientos superiores a las dimensiones de *voxel* de adquisición y que presentaran patrones de activación coherente. Las lesiones y los patrones de actividad CCC fueron revisadas e informadas por un neuroradiólogo experto uti-

lizando el *software* MRIcron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>) siguiendo el protocolo de Méndez-Orellana et al⁶.

Análisis de datos

Los datos continuos se describieron utilizando media y desviación estándar (DE). Los datos nominales se describieron utilizando porcentajes. En los voluntarios sanos, diferencias en las RC para las tareas se analizaron bajo un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por edad, sexo y nivel educacional (dicotomizado en mayor o menor igual a 12 años de escolaridad). En los pacientes, la concordancia de la activación cortical entre las tareas para determinar la lateralidad del lenguaje se analizó mediante índice Kappa. Se utilizó programa IBM SPSS v20.0 para análisis estadístico y se consideró un nivel de significancia de 5%.

Resultados

Resultados del pilotaje conductual de los estímulos de RMf en voluntarios sanos

En las tareas SEM, FON y VF los participantes sanos lograron un porcentaje de RC de 98,6%, 97,8% y 90,79%, respectivamente. El promedio de TR para la tarea FV fue de 2,42s (DE = 0,08), para SEM fue de 3,13s (DE = 0,05) y para FON de 3,17s (DE = 0,04).

El resultado del análisis de regresión múltiple para determinar la asociación de las variables sexo,

edad y nivel educacional considerando el número de RC en las tareas demostró que solo para la tarea de FV existió asociación con la edad, a mayor edad peor rendimiento (Tabla 3).

Rendimiento de los pacientes en sesión de entrenamiento previo y durante RMf

De los 20 pacientes incluidos, solo 1 paciente (nº 21) no logró obtener un puntaje mínimo de corte en la sesión de entrenamiento previo a la RMf para las tareas FV y FON, dado su cuadro de afasia grave. El rendimiento de los pacientes en la sesión de entrenamiento para las tareas SEM, FON y VF fue de 96,9%, 96,3% y 86%, respectivamente. El promedio de TR para la tarea FV fue de 2,71s (DE = 0,09), para SEM fue de 3,18s (DE = 0,06) y para FON de 3,20s (DE = 0,05).

El rendimiento de los pacientes durante RMf en las tareas SEM, FON fue de 95,7% y 94,9%. El promedio de TR para la tarea SEM fue de 3,23s (DE = 0,06) y para FON de 3,31s (DE = 0,08). Dado a que las respuestas de la tarea FV no son verbalizadas, no se obtienen registros de RC y TR dentro del resonador.

Lateralización del lenguaje en pacientes con tumor cerebral

Las tres tareas coincidieron en determinar la actividad CCC en 9 pacientes (45%), 7 con

lateralidad típica de lenguaje y 2 con lateralidad atípica. De forma independiente, la tarea FV determinó CCC en 70% de los pacientes (14/20), la tarea SEM en 85% de los pacientes (17/20) y la tarea FON en 85% (17/20) de los pacientes. Solo 2 pacientes mostraron actividad ipsilateral en el cerebro y cerebelo. Los resultados de activación cerebro-cerebelar cruzada y patrón de activación de lateralidad de lenguaje según patrón de activación de las tareas de lenguaje se reportan en la Tabla 4.

El análisis de concordancia entre las tareas mostró 73,68% de acuerdo entre las tareas FV y SEM (Kappa = 0,27; p = 0,11), 73,68% de acuerdo entre las tareas FV y FON (Kappa = 0,13; p = 0,28) y 78,95% de acuerdo entre las tareas SEM y FON (Kappa = 0,38; p = 0,04). La Figura 1 ilustra un caso de concordancia de estas tareas en un paciente.

Discusión

El presente estudio evaluó el rendimiento de 3 tareas de RMf de lenguaje en voluntarios sanos con alta (con más de 12 años de educación) y baja escolaridad (menor o igual a 12 años de educación). En base a los resultados, se exploró el tiempo de presentación de estímulo y el tiempo de respuesta óptimo para implementar estas tareas como paradigmas de RMf en 20 personas adultas con

Tabla 3. Análisis de regresión múltiple para determinar asociación de las variables sexo, edad y nivel educacional en el rendimiento de las tareas de lenguaje en voluntarios sanos

Tarea	Variable	Coeficiente	EE	Valor p	Límite inferior	Límite superior
FV	Sexo	0,231	0,339	0,499	-0,446	0,908
	Escolaridad	-0,331	0,339	0,333	-1,008	0,346
	Edad	-0,113	0,009	0,000	-0,130	-0,096
	_cons	48,314	0,566	0,000	47,186	49,441
SEM	Sexo	-0,027	0,106	0,803	-0,237	0,184
	Escolaridad	-0,081	0,106	0,449	-0,291	0,130
	Edad	-0,005	0,003	0,097	-0,010	0,001
	_cons	36,003	0,176	0,000	35,652	36,355
FON	Sexo	-0,211	0,114	0,069	-0,438	0,017
	Escolaridad	-0,054	0,114	0,640	-0,281	0,174
	Edad	-0,003	0,003	0,352	-0,008	0,003
	_cons	35,758	0,190	0,000	35,378	36,137

SEM = tarea de asociación semántica, FON = tarea fonológica, FV = tarea de fluidez verbal, EE = error estándar.

Tabla 4. Activación cerebro-cerebelar cruzada y patrón de activación de lateralidad de lenguaje según patrón de activación de las tareas de lenguaje

Pacientes N° ID	Tareas RMf que detectan activación CCC			Actividad cerebral	Actividad cerebelar	Lateralidad lenguaje
	FV	SEM	FON			
6, 12, 23, 28, 47, 56, 57	x	x	x	Izquierdo	Derecho	Típica
10, 16	x	x		Izquierdo	Derecho	Típica
27	x		x	Izquierdo	Derecho	Típica
14		x	x	Izquierdo	Simétrico	Típica
11		x	x	Izquierdo	Izquierdo	Típica
48, 50	x	x	x	Simétrico	Derecho	Atípica
34, 40, 58		x	x	Simétrico	Derecho	Atípica
38	x		x	Derecho	Izquierdo	Atípica
22	x	x		Simétrico	No activación	Atípica
21		x		Simétrico	Derecho	Atípica

CCC = cerebro-cerebelar cruzado, FV = Fluidez verbal, SEM = Tarea semántica, FON = Tarea fonológica. ID = número identificador del paciente en el estudio.

sospechas de tumores cerebrales. Con estas tareas se pudo explorar de forma exitosa la lateralidad cerebral del lenguaje (típica o atípica) de estos pacientes previo a su planificación quirúrgica. El propósito del estudio fue diseñar e implementar tareas alternativas de RMf de lenguaje con estímulos lingüísticos cuyo rendimiento no se viera afectado por variables demográficas tales como edad, sexo y escolaridad, y así poder evaluar adecuadamente personas con eventuales alteraciones lingüísticas secundarias al tumor cerebral.

La tarea semántica es la tarea que tiene mejor rendimiento con menor tiempo de reacción en comparación con las otras dos tareas. Obtener registros de los tiempos de respuestas en voluntarios sanos facilitó la implementación de las secuencias de RMf para los pacientes, obteniendo así certeza del tiempo en el cual ocurre el fenómeno cognitivo-lingüístico, aspecto relevante al diseñar un paradigma de RMf²¹. Esto es de especial interés en pacientes con lesiones cerebrales, en los cuales sus tiempos de reacción son mayores y la modelación de la actividad cerebral en base al fenómeno cognitivo puede verse alterado por la presencia de la lesión^{3,22}.

La FV es una de las tareas más usadas como paradigma de RMf a nivel internacional para evaluar la lateralidad de lenguaje. Sin embargo, hay que considerar el efecto que la edad puede

causar en la interpretación de la actividad cerebral, pues a mayor edad, aumenta la actividad frontal, dado al esfuerzo cognitivo⁹. Además, esta tarea es compleja de poder realizar en pacientes que presentan alteraciones del lenguaje secundario a la presencia del tumor cerebral. Otra desventaja de la tarea de FV es que su rendimiento no puede ser controlado dentro del resonador, es por ello que su implementación para determinar la lateralidad del lenguaje debe ser interpretada en base al rendimiento cognitivo-lingüístico del paciente. Adicionalmente, es necesario que el diseño de la tarea garantice un rendimiento adecuado, en especial en pacientes con alteraciones neurológicas o en la población pediátrica⁸. Por lo tanto, en este estudio se optó por diseñar tareas auditivas en vez de visuales, para evitar la conversión ortográfica al código fonológico, considerando que este proceso pudiese ser complejo para pacientes con alteraciones del lenguaje.

La variabilidad de los resultados de MRf en la lateralidad del lenguaje no solo depende de los umbrales estadísticos aplicados a las imágenes MRf, sino también de los paradigmas utilizados para provocar activación lingüística^{23,24}. Es por ello que este estudio implementa la combinación de 3 tareas de lenguaje, las cuales, en conjunto, fueron capaces de determinar la lateralidad típica y atípica del 95% de los pacientes enrolados en este piloto.

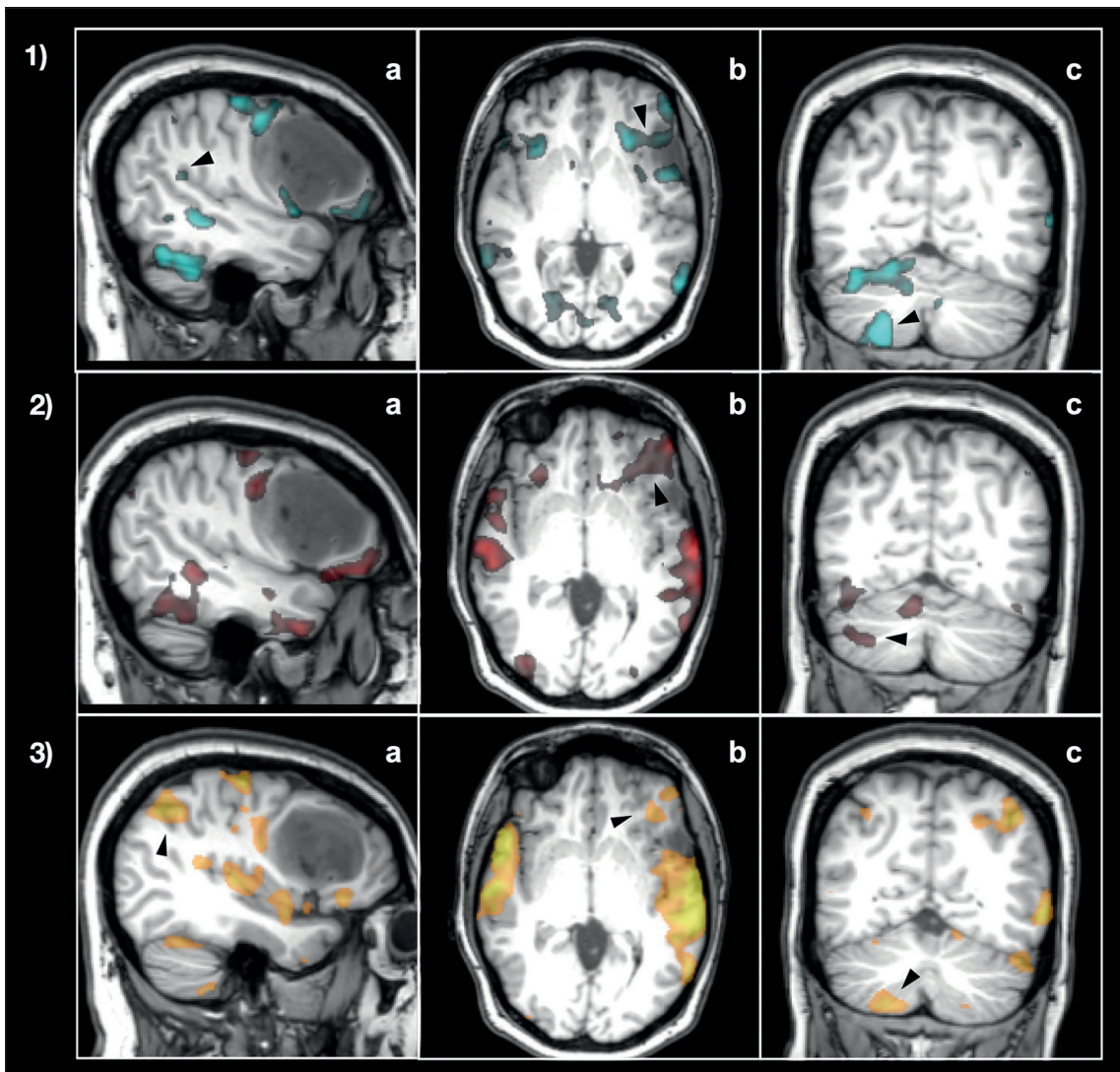


Figura 1. 1) Tarea de fluidez verbal; 2) tarea semántica; 3) tarea fonológica. Estudio de paciente portador de tumor frontal inferior izquierdo que muestra patrón de activación típico para áreas de procesamiento de lenguaje. Se observa activación supramarginal en tareas FV, FON (columna a), activación frontal inferior izquierda rodeando la lesión (columna b) y activación cerebelosa cruzada en las tres tareas (columna c).

El patrón de activación CCC se encontró presente en las otras tareas, SEM y FON, logrando replicar los resultados encontrados con la tarea de FV en estudios previos^{5,6}. A pesar que la concordancia entre las 3 tareas es alta, se observó una mayor concordancia entre las tareas SEM y FON, siendo estas más fáciles de implementar en pacientes con alteraciones de lenguaje, dado a que su rendimiento dentro del resonador puede ser controlado.

Contar con más de un paradigma de lenguaje es crucial para determinar la lateralidad del lenguaje mediante inspección visual de patrones de activación, en especial para neuroradiólogos en entrenamiento¹³.

A pesar que RMf ayuda a diferenciar las regiones críticas para el procesamiento del lenguaje de aquellas regiones que apoyan este procesamiento, no pueden siempre explicar el efecto de neuro-

plasticidad que juegan aquellas áreas no típicas para el procesamiento del lenguaje²⁵. Si bien la RMf no es lo suficientemente precisa como para reemplazar la estimulación eléctrica cortical intraoperatoria, sí es útil para evaluar el riesgo de eventuales secuelas postoperatorias y proporciona una orientación espacial de las zonas elocuentes de lenguaje en relación a la lesión tumoral²⁶. Además, las imágenes de RMf incorporadas a tecnología de neuronavegación intraoperatoria permiten realizar una planificación quirúrgica adecuada y un mapeo cortical personalizado, contribuyendo potencialmente a realizar resecciones tumorales más completas y seguras²⁷. Futuros estudios deben apuntar a explorar la concordancia espacial de los patrones de actividad cortical observados con las tareas de RMf detalladas en este estudio con las zonas de activación de estas mismas tareas en forma intraoperatoria.

Referencias

1. Smits M, Wieberdink RG, Bakker SL, Dippel DW. Functional magnetic resonance imaging to determine hemispheric language dominance prior to carotid endarterectomy. *J Neuroimaging*. 2011; 21 (2): e162-5.
2. FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, Rosen BR, Benson RR. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18 (8): 1529-39.
3. Smits M. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) in Brain Tumour Patients. *Eur Assoc NeuroOncology Mag* 2012; 2: 123-.
4. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005; 4: 476-86.
5. Jansen A, Flöel A, Van Randenborgh J, Konrad C, Rotte M, Förster AF, et al. Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Hum Brain Mapp* 2005; 24 (3): 165-72.
6. Méndez Orellana C, Visch-Brink E, Vernooij M, Kalloe S, Satoer D, Vincent A, et al. Crossed Cerebrocerebellar Language Lateralization: An Additional Diagnostic Feature for Assessing Atypical Language Representation in Presurgical Functional MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2015; 36: 518-24.
7. Cho NS, Peck KK, Zhang Z, Holodny AI. Paradoxical Activation in the Cerebellum During Language fMRI in Patients with Brain Tumors: Possible Explanations Based on Neurovascular Uncoupling and Functional Reorganization. *Cerebellum* 2018; 17: 286-93.
8. Sair HI, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Calhoun VD, Airan RD, Agarwal S, Intrapiromkul J, et al. Presurgical brain mapping of the language network in patients with brain tumors using resting-state fMRI: Comparison with task fMRI. *Hum Brain Mapp* 2015; 37: 913-23.
9. Meinzer M, Fleisch T, Wilser L, Eulitz C, Rockstroh B, Conway T, et al. Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *J Cogn Neurosci* 2009; 21 (10): 2007-18.
10. Glisky EL, Riddle DR. Editores. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. CRC Press/Taylor & Francis; Boca Raton FL. 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3885/> (2007).
11. Zec RF, Burkett NR, Markwell SJ, Larsen DL. A cross-sectional study of the effects of age, education, and gender on the Boston Naming Test. *Clin Neuropsychol* 2007; 21: 587-616.
12. Rosselli M, Tappen R, Williams C, Salvatierra J, Zoller Y. Level of education and category fluency task among Spanish speaking elders: number of words, clustering, and switching strategies. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2009; 16 (6): 721-44.
13. Gore A, Hu R, Patel D, Braileanu M, Hampton D, Joshi H, et al. Combined task activation display as an effective method to teach introductory fMRI users. *Clin Imaging* 2019; 55: 181-7.
14. Stippich C, Rapps N, Dreyhaupt J, Durst A, Kress B, Nennig E, et al. Localizing and lateralizing language in patients with brain tumors: feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients. *Radiology*. 2007; 243 (3): 828-36.
15. Ramsey NF, Sommer IE, Rutten GJ, Kahn RS. Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage* 2001; 13: 719-33.
16. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Med Chile* 2004; 132: 467-78.
17. Arora J, Pugh K, Westerveld M, Spencer S, Spencer DD, Todd Constable R. Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. *Epilepsia*. 2009; 50 (10): 2225-41.
18. Smits M, Visch-Brink E, Schraa-Tam CK, Koudstaal PJ, van der Lugt A. Functional MR imaging of language processing: an overview of easy-to-implement paradigms for patient care and clinical research. *Radiographics* 2006; 26 Suppl 1: S145-58.
19. Méndez Orellana C, Visch-Brink EG, De Jong-Hagels-

- tein M, Koudstaal P, Van der Lugt A, Smits M. Decreased Relative Contribution to Language Processing of the Right Hemisphere after Language Therapy Assessed with fMRI in Chronic Aphasia Patients. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2012; 61: 20-1.
20. Méndez-Orellana C, Visch-Brink E, De Jong-Hagelstein M, Koudstaal P, van der Lugt A, Smits M. Decreased Relative Contribution to Language Processing of the Right Hemisphere after Language Therapy Assessed with fMRI in Chronic Aphasia Patients. *Procedia Soc Behav Sci* 2012; 61: 20-1.
21. Warbrick T, Reske M, Shah NJ. Transferring cognitive tasks between brain imaging modalities: implications for task design and results interpretation in FMRI studies. *J Vis Exp* 2014; 51793.
22. Smits M, Visch-Brink EG, Sandt-Koenderman ME van de, et al. Advanced Magnetic Resonance Neuroimaging of Language Function Recovery After Aphasic Stroke: A Technical Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: S4-S14.
23. Lurito JT, Dziedzic M. Determination of cerebral hemisphere language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2001; 11 (2): 355-63.
24. Fernández G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, et al. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology* 2003; 60 (6): 969-75.
25. Duffau H. Brain plasticity and tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2008; 33: 3-33. doi: 10.1007/978-3-211-72283-1_1.
26. Cochereau J, Deverdun J, Herbet G, Charroud C, Boyer A, Moritz-Gasser S, et al. Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma patients. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 3721-32.
27. Gerritsen JKW, Arends L, Klimek M, Dirven CMF, Vincent AJE. Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161: 99-107.