

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSE ELEUTERIO GONZÁLEZ”**



**EVALUACIÓN DE LAS FIBRAS DE SUSTANCIA BLANCA MEDIANTE
FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA DEL TENSOR DE DIFUSIÓN EN
RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL**

Tesis que presenta:

TALÍA MORENO ANDRADE

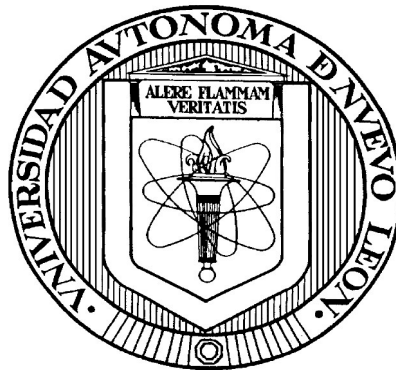
Como requisito para obtención del grado de:

DOCTOR EN MEDICINA

AGOSTO DE 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSE ELEUTERIO GONZÁLEZ”



**EVALUACIÓN DE LAS FIBRAS DE SUSTANCIA BLANCA MEDIANTE
FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA DEL TENSOR DE DIFUSIÓN EN
RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL**

POR DRA. TALÍA MORENO ANDRADE

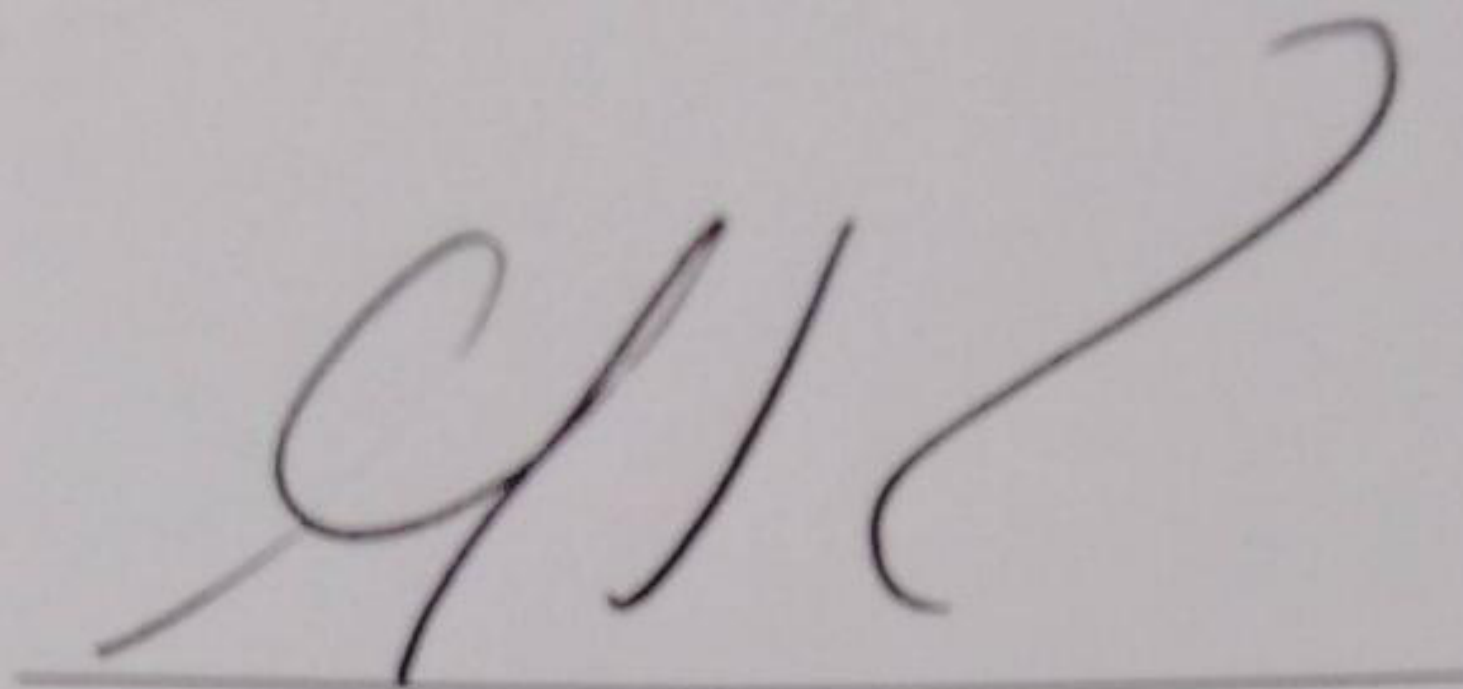
COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN MEDICINA

AGOSTO 2020

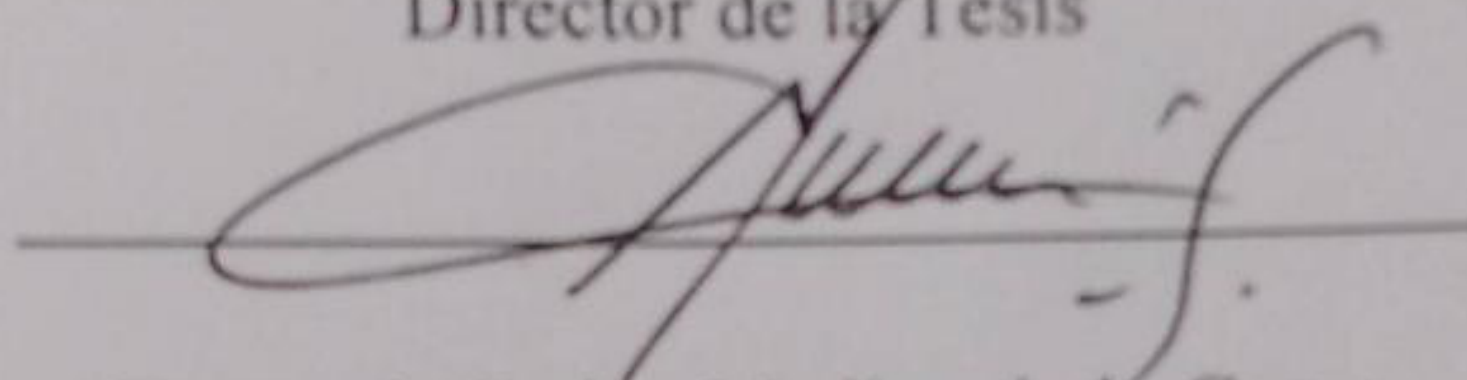
EVALUACIÓN DE LAS FIBRAS DE SUSTANCIA BLANCA MEDIANTE
FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA DEL TENSOR DE DIFUSIÓN EN
RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL.

Aprobación de la tesis:



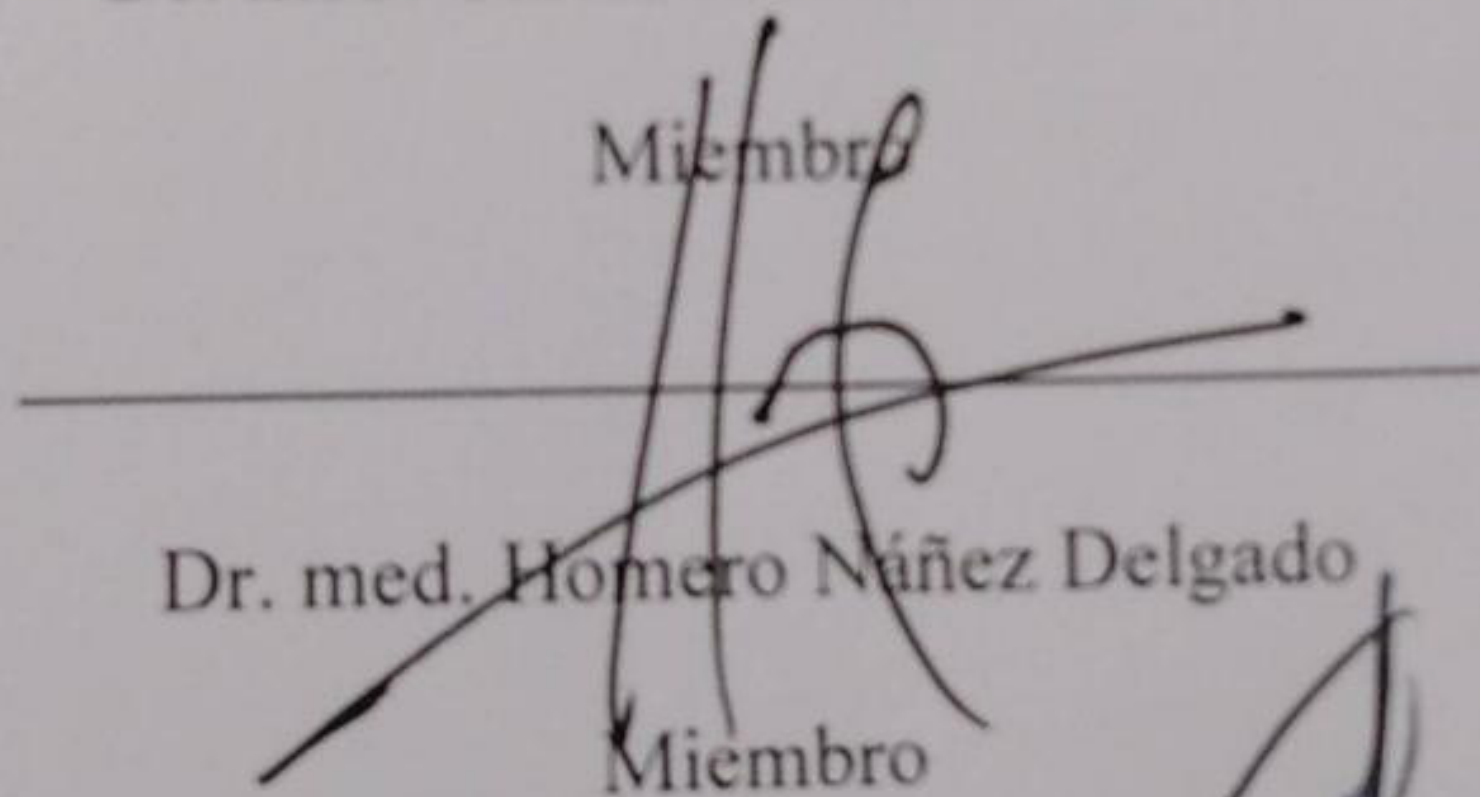
Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas

Director de la Tesis



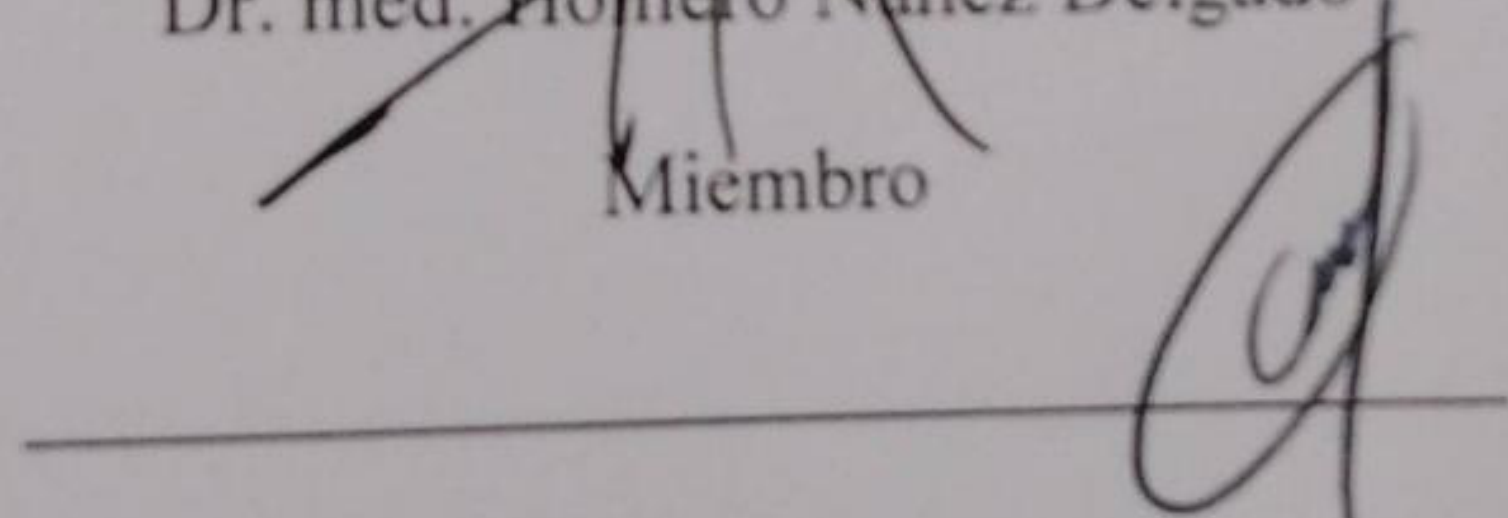
Dr. med. Carlos Medina de la Garza

Miembro



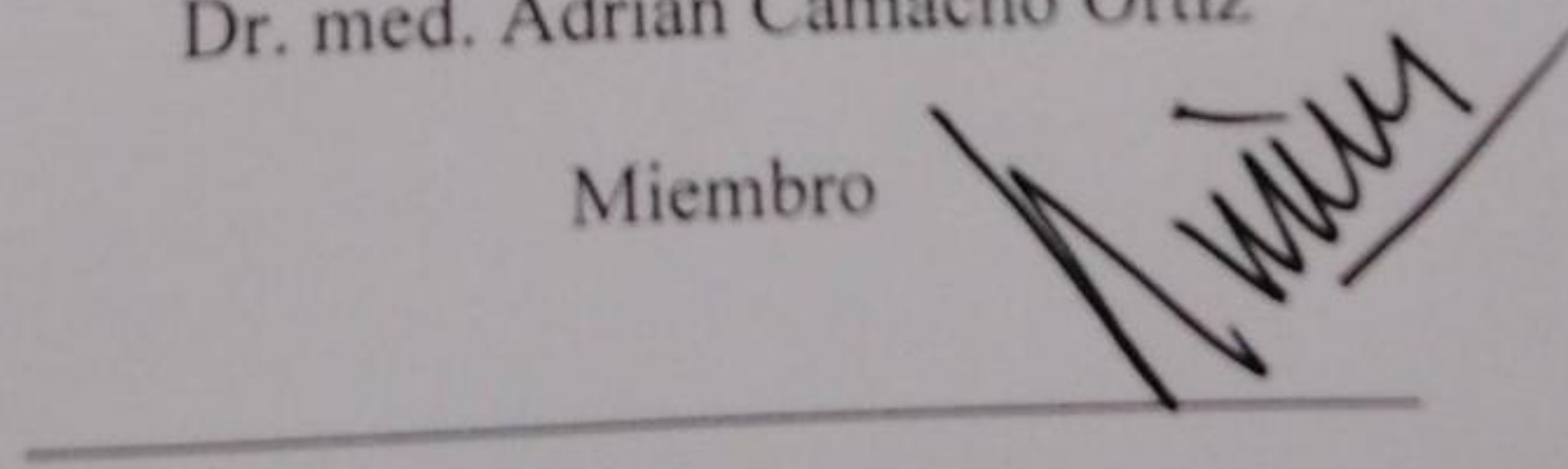
Dr. med. Homero Nández Delgado

Miembro



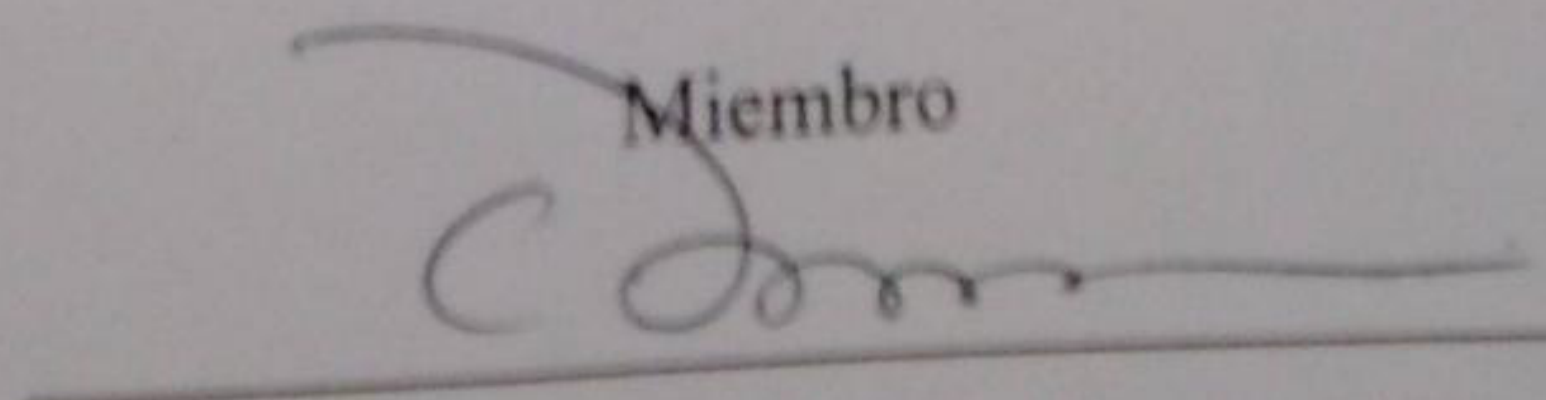
Dr. med. Adrián Camacho Ortiz

Miembro



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez

Miembro



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

A Itzel y Alan,

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1. MARCO TEÓRICO | 1 |
| 1.1. Tractografía en el ictus: la vía corticoespinal. | 5 |
| 1.2. Tractografía y las vías suplementarias. | 9 |
| 2. PUBLICACIÓN | |
| 2.1. Título: | 11 |
| Imagen del Tensor de Difusión de la Vía Corticoespinal y su asociación con el pronóstico del Infarto Cerebral Agudo: experiencia de una cohorte en México. | |
| 2.2. Resumen. | 11 |
| 2.3. Introducción. | 13 |
| 2.4. Material y método. | 14 |
| 2.4.1. Evaluación clínica. | 15 |
| 2.4.2. Imagen de Resonancia Magnética. | 15 |
| 2.4.3. Análisis de datos. | 17 |
| 2.5. Resultados. | 18 |
| 2.5.1. Datos clínicos basales. | 18 |
| 2.5.2. Imagen de Resonancia Magnética | 20 |

| | |
|---|----|
| 2.5.3. Evolución clínica. | 23 |
| 2.5.4. Imagen del tensor de difusión (ITD) en el seguimiento. | 23 |
| 2.5.5. Correlación entre la fracción de anisotropía y la evolución clínica. | 24 |
| 2.6. Discusión | 26 |
| 2.7. Conclusión | 30 |
| 3. AGRADECIMIENTOS | 31 |
| 4. CONTRIBUCIONES EN LA PUBLICACIÓN | 32 |
| 5. BIBLIOGRAFIA. | 33 |
| 6. ANEXOS. | 39 |
| 6.1. Trámite de publicación por la Editorial de <i>Revista de Neurología</i> (España) | |
| 6.2. Técnica resumida de la evaluación de la tractografía. | |
| 6.3. Escalas funcionales. | |

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

| | |
|---|----|
| 1. Figura 1A. | 3 |
| Principios de la imagen del tensor de difusión | |
| 2. Figura 1B. | 5 |
| Principio en la constricción de la tractografía. | |
| 3. Figura 1C. | 7 |
| Representación gráfica de la variación en la fracción de anisotropía. | |
| 4. Figura 2A. | 17 |
| La construcción de la vía corticoespinal en el software. | |
| 5. Tabla 1. | 19 |
| Características demográficas y clínicas de los pacientes y controles. | |
| 6. Figura 2B. | 20 |
| Evaluación de la curva ROC de las diferentes regiones de interés. | |
| 7. Tabla 2. | 21 |
| Diferencia en la FA entre el hemisferio afectado y el no-afectado. | |
| 8. Tabla 3 | 22 |
| Correlación entre la FA de las vías motoras y las escalas clínicas. | |
| 9. Tabla 4. | 25 |
| Características de los pacientes con el seguimiento clínico. | |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------|---|
| ACM | Arteria cerebral media |
| DA, DR | Difusividad axial, Difusividad radial |
| DWI | Imagen de Difusión (del inglés, diffusion weighted image) |
| IB | Índice de Barthel. |
| IC | Infarto Cerebral |
| ICC | Istmo del cuerpo calloso |
| ITD | Imagen del Tensor de Difusión |
| Δ FA | Cambio entre la FA de los 3 meses y la FA basal |
| NIH | National Institute of Health |
| mRankin | Escala de Rankin modificada |
| RCC | Rodilla del cuerpo calloso |
| RM | Resonancia Magnética |
| ROI | Región de interés (del inglés, región of interest) |
| SNC | Sistema nervioso central. |
| VCE | Vía Corticoespinal |
| VRE | Vía Rubroespinal |

1. MARCO TEÓRICO

La neuroimagen es importante en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad vascular cerebral¹. Desde sus inicios, la resonancia magnética (RM) ha contribuido a comprender y a conocer mejor la anatomía y la función del cerebro^{2,3}. En el ictus, su uso ha progresado considerablemente al evaluar la lesión isquémica, permitiendo identificar el área de mayor daño, diferenciándola de la zona de penumbra. De esta forma podemos evaluar la repercusión funcional y predecir la recuperación motora⁴. Las diferentes técnicas de la imagen por RM nos proveen de información sobre la extensión del daño y la temporalidad de la lesión isquémica⁵, lo que es utilizado en la evaluación de los pacientes candidatos a las terapias de recanalización⁶.

La imagen del tensor de difusión (ITD) es una técnica de la RM que analiza la información desde la secuencia de difusión (DWI) y genera una representación tridimensional del tejido a través de la evaluación de la difusión de las moléculas de agua. Desde esta perspectiva nos ofrece una evaluación indirecta de la integridad de las vías de sustancia blanca⁷. La ITD ha sido utilizada en el ictus isquémico para medir el daño de las vías motoras, principalmente, la vía cortico espinal (VCE)⁸. La tractografía de las vías motoras nos provee de una invaluable información de la sustancia blanca del cerebro y nos permite hacer inferencias sobre la recuperación de las funciones motoras⁹, y nos ofrece información adicional para el manejo después de un infarto cerebral.

En esta introducción, antes de presentar los resultados del estudio de investigación titulado “Evaluación de las fibras de sustancia blanca mediante fracción de anisotropía del tensor de difusión en resonancia magnética en pacientes con infarto cerebral”; abordaremos

los principios de la tractografía por ITD, la información más reciente sobre esta técnica, la evaluación de las vías motoras y su aplicación en la evaluación del pronóstico del infarto cerebral, en especial para la recuperación motora.

La tractografía es un método por imagen, no invasivo, que permite representar las vías de sustancia blanca cerebrales. En un principio, nos mostraba anatómicamente las vías de sustancia blanca, y poco tiempo después, empezó a utilizarse en la práctica clínica, en especial en la evaluación de los tumores cerebrales y después en el infarto cerebral¹⁰.

La información requerida para representar por imagen las vías de sustancia blanca se obtiene con la imagen del tensor de difusión (ITD), técnica de RM que permite evaluar la difusión de las moléculas de agua del cerebro durante un tiempo limitado. Con esta información y el software apropiado, es posible crear representaciones tridimensionales de las vías de sustancia blanca¹¹. El software utiliza la información numérica derivada de la secuencia llamada tensor de difusión. El tensor es una matriz de números derivados de mediciones de difusión en varias direcciones utilizadas para estimar la difusividad en una dirección arbitraria o para determinar la dirección de máxima difusividad¹². Las imágenes derivadas miden los valores y los vectores propios de las moléculas de agua, que indican la difusión y dirección de las moléculas de agua, respectivamente (Figura 1A). La difusión es anisotrópica en la materia blanca por los límites que existen en ella, como las membranas y las vainas de mielina, que representan una barrera para el movimiento de las moléculas de agua. La dirección de máxima difusividad indica la orientación de las moléculas de agua, estableciendo así la ruta del tracto de la sustancia blanca¹³.

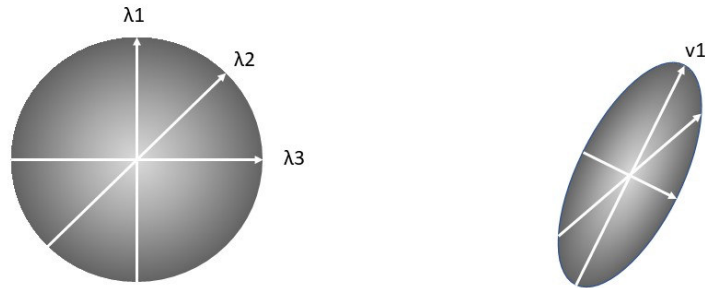


Figura 1A. Principios de la imagen del tensor de difusión. A la izquierda: Los valores propios (λ_1 , λ_2 , λ_3) indican la difusión de las moléculas de agua libre. Cuando la difusión es libre, la anisotropía fraccional es cero y tiene una forma esférica. A la derecha: El vector propio (v_1) determina la dirección de máxima difusividad en la que viajan las moléculas de agua. De esa forma, los vectores establecen la forma y dirección de las moléculas de agua.

Las medidas cuantitativas se obtienen de la ITD, como la fracción de anisotropía (FA), la difusividad axial (DA) y la difusividad radial (DR), proporcionando medidas objetivas para evaluar los cambios después del daño cerebral. La FA representa la difusividad de las moléculas de agua en una región específica. En el contexto de la integridad de las vías de la sustancia blanca, una FA más cercana a 1 representa una mejor integridad, mientras que cuando su valor es más cercano a 0, representa daño o interrupción de la vía evaluada. La DA se obtiene del vector principal, y los dos vectores izquierdos se usan para calcular la DR.

Para la correcta evaluación de las vías de sustancia blanca, se requiere una adecuada resolución espacial con vóxeles cúbicos de 2.5 mm o menos⁸. La sustancia blanca cerebral tiene una alta conectividad, por ejemplo en los tractos de las vías de asociación; por lo tanto la anisotropía y la orientación de las fibras se utilizan para diferenciar las vías entre si. Además, para estudiar las vías de sustancia blanca procesamos la tractografía por diversos métodos, como la región de interés (ROI, del inglés region of interest), el histograma o el análisis basado en vóxeles. A continuación, revisaremos el análisis de la ROI, que es el más utilizado en la práctica clínica.

El análisis de la ROI requiere de un conocimiento previo de la anatomía para lograr crear la representación de las vías de interés, seleccionando los puntos de referencia y las regiones del trayecto de interés (Figura 1B). Después de colocar los puntos de origen en la región de interés, la tractografía puede generarse mediante dos algoritmos: determinista y probabilístico. En la tractografía determinista, los vóxeles se conectan con los vecinos que cumplen algunos criterios específicos, como una anisotropía o con la angulación concordante, hasta el final de la vía en estudio. Por otro lado, la tractografía probabilística genera un mapa completo entre ambos puntos de origen, y calcula la probabilidad de que un voxel siga a otro adyacente ^{15,16}.

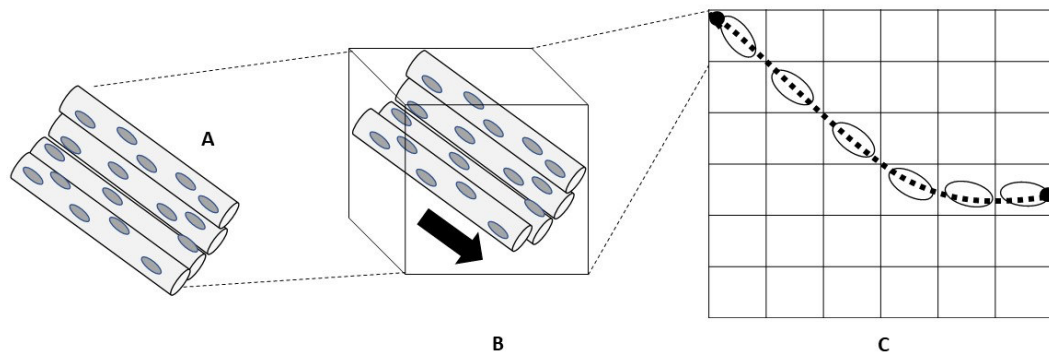


Figura 1B. Principio en la construcción de la tractografía. **A.** Representación de los axones. Las moléculas de agua (formas ovales de color gris) tienen una estructura ovalada y un espacio limitado para moverse. **B.** Representación de un vóxel. Se miden las moléculas de agua presentes en un espacio definido, y la difusión se calcula en función de los valores de la FA. **C.** Análisis de la dirección de las fibras. Una vez que se establecen las regiones de interés (puntos negros), se miden los valores de FA y se sigue el tracto de materia blanca (línea de puntos). FA: anisotropía fraccional

1.1. Tractografía en el ictus: la vía corticoespinal.

A pesar de los avances en el manejo médico del infarto cerebral, la recuperación funcional sigue siendo un desafío. Aunque en las primeras semanas de evolución es frecuente una recuperación neurológica espontánea, la información clínica y de los estudios de neuroimagen adquiridos al inicio de la enfermedad pueden ser factores predictivos con alta

reproducibilidad de la evolución clínica¹⁸. Una de las vías de sustancia blanca más estudiada es la vía corticoespinal (VCE); una de las más importantes y afectadas en el infarto cerebral. Con el objetivo de estudiar la integridad de la VCE, se colocan puntos de referencia en el brazo posterior de la cápsula interna y en el puente, para lograr trazar la vía y generar su representación.

En la última década, iniciaron los reportes sobre la posible correlación entre los valores de la FA y la integridad de la VCE, así como su representación por tractografía; su asociación con la recuperación motora y funcional a largo plazo nos confiere un biomarcador de interés para estudios a futuro.

Después de un ictus isquémico, hay cambios en la arquitectura cerebral que provocan la degeneración de la integridad del axón, lo que puede alterar la señal y la difusividad de las moléculas del agua, y por lo tanto disminuir la FA (Figura 1C).

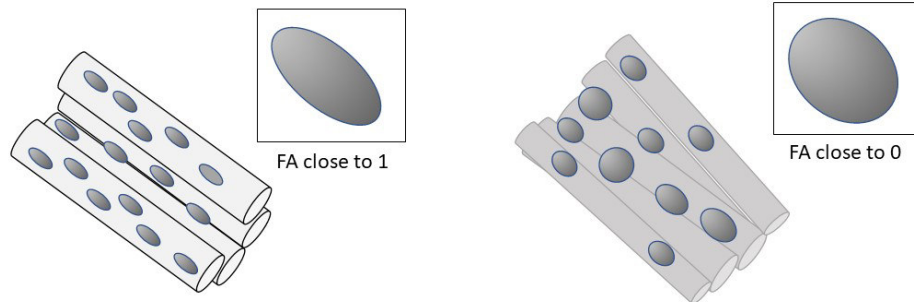


Figura 1C. Representación gráfica de la variación en la fracción de anisotropía.

A la izquierda: integridad normal de los axones. Debido al limitado espacio para el movimiento libre de las moléculas, la FA es cercana a 1. A la derecha: después del ictus, hay un deterioro de los axones. Las moléculas de agua toman una forma diferente, la difusividad cambia y disminuye el valor de la FA. FA: fracción de anisotropía.

A pesar de los avances en la tractografía, se han obtenido resultados diferentes según el momento de la evaluación. Mientras algunos reportes mencionan que no hay forma de predecir el pronóstico de un infarto cerebral agudo a través de la FA¹⁹, hay otros que han publicado la asociación entre la FA y el grado de involucro motor²⁰, especialmente después de una terapia de rehabilitación²¹. Por otro lado, la evaluación de la FA en el período subagudo y crónico del infarto cerebral correlaciona mejor con la función motora^{22,23} y ha sido reportado con valor predictivo para la recuperación motora^{19,22,24}. Un metanálisis por Kumar et al. reveló la correlación entre el valor de la FA durante el período subagudo y la

recuperación de la actividad motora en la extremidad superior (coeficiente de correlación = 0.82; IC95% 0.66 – 0.90)²⁵.

El valor de la FA puede evaluarse de diferentes maneras. Se puede considerar el valor absoluto derivado de la ITD; en forma dicotómica como presente o ausente o como su relación con la VCE contralateral. Las lesiones profundas con cambios significativos en la FA, clasificados como presentes o ausentes han predicho el resultado en el involucro motor²⁶. Los cambios relativos después de un ictus isquémico evaluando la relación de la FA, al dividir la FA ipsilateral a la lesión con la FA contralateral también han logrado asociarlos a un mal pronóstico de recuperación motora^{15,20}. Algunos autores, incluso mencionan de cambios en la FA contralateral y su posible rol en la recuperación de la función motora²⁷.

El debate sobre la capacidad de la FA para predecir la recuperación motora del infarto cerebral en el período agudo trajo la necesidad de buscar otros parámetros de evaluación. La difusividad axial (DA), que se afecta en forma similar con el ictus, ha probado ser un poco más sensible en el período agudo²⁸. Sin embargo, la experiencia al evaluar este parámetro es limitada y aun controvertida; sin embargo, hay estudios que han probado que si el valor de la DA es bajo, éste se acompaña de una función motora pobre a largo tiempo^{22,28}.

Después de un ictus, la mayor parte de los pacientes con un involucro motor deben iniciar la rehabilitación temprana en el hospital y continuar después de su alta hospitalaria³⁰. Sin embargo, permanece incierto que pacientes se podrán beneficiar más con la rehabilitación y con la intensidad del acondicionamiento físico.

Los valores de la FA muestran sus modificaciones después de la rehabilitación y de correlacionan con la integridad de la VCE y la recuperación motora^{24,31}. En uno de esos estudios, la vía corticoespinal y la del cuerpo calloso se evaluaron y demostraron la asociación entre la FA, el estado funcional, y la recuperación después del ictus.

1.2.Tractografía y las vías suplementarias.

La evidencia sobre la repercusión por imagen de la VCE en la recuperación funcional después de un infarto cerebral es escasa, pero cada vez más definitiva. La VCE tiene conexiones con fibras que se originan en otras regiones del cerebro, y es posible que otras vías formen parte del proceso de recuperación motora del infarto cerebral.

Para algunos autores, las áreas motoras suplementarias contribuyen con la recuperación funcional, y pueden ofrecer funciones compensadoras que dar apoyo al área primaria³². Por ejemplo, Schulz et al. evaluó las conexiones cerebelosas con la vía corticoespinal, y demostró que la integridad de la vía cortico-ponto-cerebelosa y de la vía dento-tálamo-cortical se relacionan con mejor recuperación y mayor habilidad motora³³. Otro tracto bien identificado en la función motora es la vía rubroespinal, la cual se origina del núcleo rojo y hace conexiones indirectas con la corteza motora principal. Aunque aún contradictorios los resultados, hay autores que evaluaron las neuronas eferentes de los núcleos rojos, y a través de estudios por la ITD, análisis de voxels y con valores de la fracción de anisotropía, encontraron una fuerte asociación entre el incremento de la FA en la vecindad del núcleo rojo y la función motora al comparar controles sanos y pacientes con infarto

cerebral³⁴. Incluso estudios mas recientes apoyan la influencia de la vía rubroespinal en la recuperación motora³⁵. Otras vías son aún más controversiales para facilitar la recuperación motora, tal es el caso de las vías provenientes de las áreas suplementarias motoras^{23,36}. Se requiere más información acerca de la participación de las diversas vías motoras, primarias o suplementarias, en la recuperación funcional de los pacientes después de un ictus isquémico.

La evidencia por imagen de la participación de la tractografía en la evaluación del ictus isquémico ha aumentado en la ultima década. Los cambios en la microestructura cerebral después de un infarto se traducen en valores bajos de la fracción de anisotropía, y continúan disminuyendo en la fase subaguda. Es en la fase subaguda, donde la correlación con el pronostico funcional aumenta. La rehabilitación fomenta la mejoría motora y los aumentos en el valor de la FA sugiere una remodelación de las vías de sustancia blanca. Es muy importante reconocer el papel de la imagen no solo en la evaluación del daño desde el punto de vista estructural y anatómico, sino utilizar sus mediciones como marcadores de la gravedad de la lesión, e indicadores de reparación y plasticidad cerebral.

2. PUBLICACIÓN

2.1. Título.

Imagen del Tensor de Difusión de la Vía Corticoespinal y su asociación con el pronóstico del Infarto Cerebral Agudo: experiencia de una cohorte en México.

2.2. Resumen.

Introducción: La imagen del tensor de difusión (ITD) por resonancia magnética (RM) a través del valor de la fracción de anisotropía (FA) nos permite evaluar la integridad de las vías motoras después de un infarto cerebral (IC). Nuestro propósito fue correlacionar la FA de la vía corticoespinal (VCE) y vías motoras complementarias con las escalas clínicas y el pronóstico del IC.

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes con infarto cerebral agudo de agosto 2015 a agosto 2016. Se realizó la primer ITD por RM durante la hospitalización. Se compararon los valores de la FA en diferentes regiones de interés (ROI), se compararon con controles y con evaluaciones clínicas como la escala del ictus de los NIH (National Institute of Health), escala modificada de Rankin (mRankin) e índice de Barthel. En un subgrupo de pacientes se evaluó la ITD y el valor de la FA de la RM inicial y a los 3 meses, con el seguimiento clínico a 3 y 6 meses.

Resultados: Se incluyeron 38 pacientes consecutivos con infarto cerebral de la arteria cerebral media. Los valores de la FA fueron menores en la vía corticoespinal (VCE) ipsilateral al infarto cerebral comparado con la VCE contralateral, no afectado ($p=0.007$) y con las FA de las VCE en los controles ($p<0.001$). Un valor de 0.56 en la FA situado en el brazo posterior de la cápsula interna ipsilateral al IC tuvo el mejor rendimiento en la curva ROC de sensibilidad y especificidad para identificar la lesión. Los valores de la FA de la VCE ipsilateral a la lesión se correlacionó con el valor de la escala de los NIH a su admisión ($r=-0.375$, $p=0.045$). Un subgrupo de 10 pacientes acudió al programa de rehabilitación y tuvieron seguimiento por 6 meses; en ellos el incremento en los valores de la FA se correlacionó con puntaje en las escalas de los NIH y con el mRS a los 3 meses ($r=-0.821$, $p=0.004$; $r=-0.661$, $p=0.037$) y a los 6 meses ($r=-0.755$, $p=0.012$; $r=-0.638$, $p=0.047$).

Conclusiones: El valor de la FA de la VCE en la cápsula interna ipsilateral al infarto se asocia a la presencia de la lesión y a la presentación clínica del infarto cerebral. Los cambios en la FA por la ITD en la RM a los 3 meses pueden representar la recuperación parcial en la vía corticoespinal.

Palabras claves: Imagen del tensor de difusión, fracción de anisotropía, tractografía, infarto cerebral, pronóstico.

2.3.Introducción

La neuroimagen es esencial en el diagnóstico y tratamiento del ictus o enfermedad vascular cerebral¹. Los avances en la imagen de la resonancia magnética (RM) han hecho posible la evaluación de la microarquitectura del cerebro. La imagen del tensor de difusión (ITD) es una técnica de la resonancia magnética que permite obtener mediciones objetivas sobre la difusión de las moléculas de agua, proveyendo mediciones indirectas sobre la integridad de la sustancia blanca³⁷. A través de la evaluación de la ITD, podemos tener el valor de la fracción de anisotropía (FA), en donde un valor cercano a 1 representa un espacio en donde las moléculas están restringidas para el movimiento debido a una estructura organizada, conformada principalmente por axones y mielina; por otro lado, un valor cercano a 0 representa un espacio sin organización, como ocurre en área de la sustancia gris o blanca después de un ictus³⁸. La imagen del tensor de difusión podría ser útil para evaluar el pronóstico del evento vascular cerebral isquémico agudo. Sin embargo, algunos resultados en la fase aguda del ictus han sido controvertidos; mientras algunos indican correlación entre los valores de la FA y las manifestaciones clínicas^{20,31}, otros reportan lo opuesto^{8,22,28}. El propósito de nuestro estudio es reportar nuestra experiencia y evaluar los valores de la FA de la vía corticoespinal (VCE) y de algunos tractos motores complementarios, y correlacionarlos con la severidad y el estado funcional del infarto cerebral agudo.

2.4. Material y método

Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal de casos consecutivos en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de agosto del 2015 a agosto del 2016. Los pacientes fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Neurovasculares con diagnóstico de infarto cerebral reciente (<96 horas), confirmados por neuroimagen (tomografía computada o imagen por resonancia magnética), y cumplieron con los siguientes criterios: 1) no antecedente de ictus isquémico o hemorrágico, 2) infarto cerebral reciente del territorio de la arteria cerebral media, 3) puntaje de ingreso hospitalario en la escala de los NIH (National Institute of Health) >5, y 4) sin antecedentes de una enfermedad neurológica que condicione un déficit funcional. Los pacientes excluidos fueron aquellos con infarto extenso del territorio de la arteria cerebral media (>2/3 del territorio), puntaje en la escala de los NIH >20 puntos, afasia global o sensitiva, haber recibido trombolisis intravenosa o recanalización por trombectomía y esperanza de vida menor a 6 meses por enfermedades concomitantes. Los controles seleccionados para el estudio y utilizados en el análisis de la resonancia magnética fueron sujetos no hospitalizados, sin antecedentes de enfermedades neurológicas, pareados por género y edad (± 3 años). El estudio clínico fue evaluado y autorizado por el Comité de Investigación y de Ética (NR15-006), y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado.

2.4.1. Evaluación Clínica

Todos los pacientes fueron evaluados en forma sistemática, utilizando un cuestionario estandarizado de hospitalización de la Unidad de Cuidados Neurovasculares del Hospital. La severidad del ictus fue medida con la escala de los NIH (National Institutes of Health), y el grado de independencia funcional según la escala modificada de Rankin (mRankin) y el índice de Barthel. En el subgrupo admitido en el programa de rehabilitación física por 3 a 6 meses se realizaron la evaluación con las mismas escalas clínicas.

2.4.2. Imagen de Resonancia Magnética.

La identificación y localización del infarto cerebral se realizó con la imagen de la tomografía cerebral o la resonancia magnética en las secuencias convencionales para la evaluación inicial del ictus. La Resonancia Magnética del proyecto con la imagen del tensor de difusión (ITD) y la tractografía fue realizada durante la primera semana de la estancia hospitalaria utilizando un equipo de 1.5T (General Electric, Signa Excite). Se realizó la autocalibración y la adquisición de la secuencia eco-planar en sesenta y cuatro cortes con un grosor de 2 mm. Las secuencias de difusión (DWI) se realizaron codificando 60 direcciones isotrópicas distribuidas en el espacio, utilizando un factor-b de 1000 s/mm^2 (FOV = 256 mm^2 , matrix = 128×128 , espesor = 2 mm, resolución isotrópica = 2 mm^3 , TR = 8500 ms, TE = 90 ms). Los valores de la fracción de anisotropía (FA) se midieron colocando la región de interés (ROI) en el trayecto de la VCE, en especial en el brazo posterior de la cápsula interna

ipsilateral a la lesión (VCEi) y a nivel de la decusación de las pirámides en bulbo (DPB); algunas fibras cruzadas se evaluaron en la rodilla y el istmo del cuerpo calloso (RCC, ICC), y la integridad de las fibras de la vía rubroespinal (VRE) se hizo adyacente al núcleo rojo del mesencéfalo. También se evaluó la VCE contralateral en el brazo posterior de la cápsula interna (VCEc). Los mapas de la FA fueron realizados y analizados utilizando FIMRB FSL versión 5.07 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). La construcción de las vías se realizó utilizando los ROIs mencionados en el software Diffusion Toolkit y el TrackVis (Figura 2A).

En el subgrupo con seguimiento a largo plazo, se le realizó una imagen de RM adicional del tensor de difusión (ITD) con la misma técnica, a los 3 meses de seguimiento. Un neurorradiólogo (TMA) realizó la evaluación y el análisis de las imágenes de resonancia magnética en forma ciega a la información clínica sobre la evaluación funcional y la función motora de los pacientes.

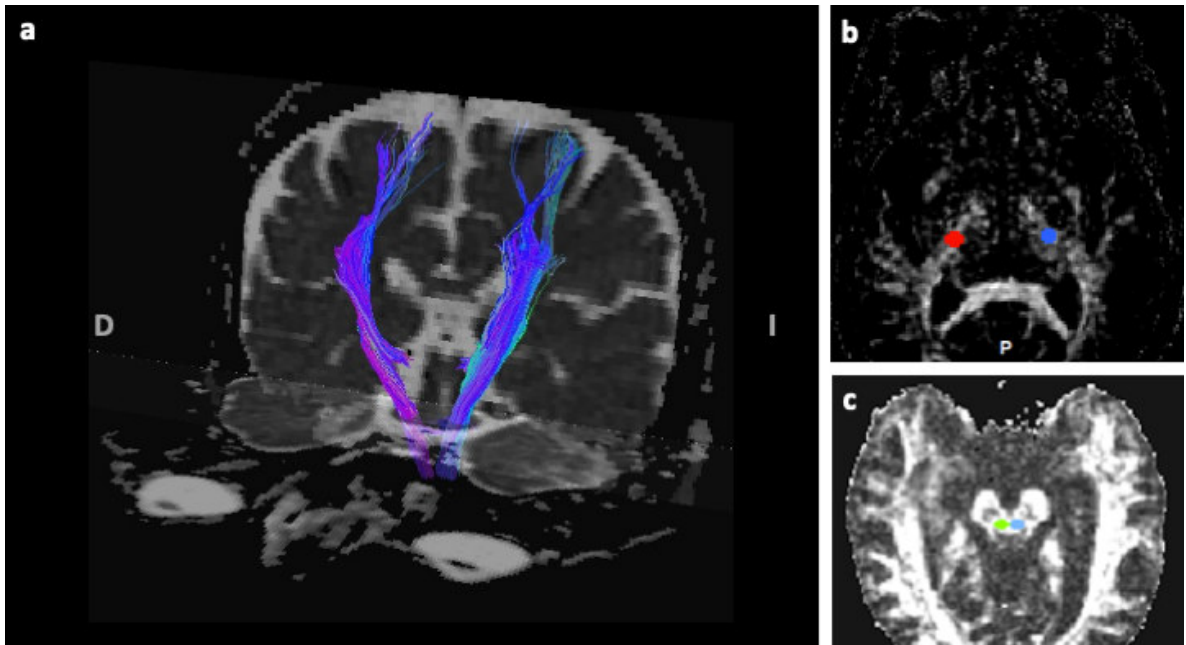


Figura 2A. La construcción de la vía corticoespinal en el software. (a) Vía corticoespinal (VCE) en el infarto cerebral agudo. (b) La región de interés (ROI) establecida en el brazo posterior de la cápsula interna. (c) Localizaciones adicionales para el valor de la FA como es la vía rubroespinal.

2.4.3. Análisis de datos.

Se realizó un análisis descriptivo de la información sociodemográfica y clínica de los pacientes. Las variables categóricas fueron analizadas utilizando prueba de χ^2 y los datos numéricos utilizando la prueba t-Student o Mann-Whitney, según corresponda. Se utilizó la correlación de Spearman para evaluar la relación entre los valores de la FA del hemisferio ipsilateral y contralateral a la lesión y con los puntajes clínicos y funcionales tanto en el período hospitalario, como en el subgrupo con seguimiento a largo plazo a los 3 y 6 meses.

El cambio en el valor de la FA (ΔFA) en la VCE ipsilateral a la lesión entre el resultado a 3 meses y el valor inicial o basal ($\Delta FA = FA_{3\text{meses}} - FA_{\text{basal}}$) se correlacionó con las evaluaciones clínicas a los 3 y 6 meses de seguimiento. Los valores de la FA ipsilateral de los diferentes sitios de interés (ROIs) en el período hospitalario fueron analizados con una curva ROC para determinar sensibilidad y especificidad. Se utilizó la versión 22.0 del software SPSS (IBM Inc, Armonk, NY).

2.5.Resultados

2.5.1. Datos clínicos basales.

El estudio reclutó 38 pacientes, 22 (57.9%) hombres y 16 (42.1%) mujeres; y 21 controles, de los cuales 11 (52.4%) eran hombres. No hubo diferencias en edad entre los grupos ($p=0.63$). La mayor parte de los casos tuvieron infarto cerebral en el hemisferio izquierdo (23, 60%). Los factores cardiovasculares más comunes fueron hipertensión (50%), diabetes mellitus (34.2%) y dislipidemia (26.3%), y no hubo diferencias en los factores de riesgo cardiovascular con los controles (**Tabla 1**). El puntaje de la escala de los NIH al ingreso hospitalario fue 8.95 ± 3.56 . Las causas de los infartos fueron: 9 (24%) cardioembólicos, 14 (37%) aterotrombóticos, 8 (21%) por enfermedad de pequeño vaso y 7 (18%) de etiología indeterminada. Al egreso hospitalario el puntaje en la escala de los NIH fue de 6.18 ± 3.21 , con una escala modificada de Rankin de 2.92 ± 1.19 , y un índice de Barthel de 64.61 ± 26.67 .

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes y controles.

| | Casos (N= 38) | Controles (N= 21) | Valor de <i>p</i> |
|--------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| Edad, media ± DE | 56.8 ± 10.12 | 55.48 ± 8.67 | 0.63 |
| Género, hombres n (%) | 22 (57.9) | 11 (52.4) | 0.68 |
| Factores de Riesgo | | | |
| Hipertensión, n (%) | 19 (50) | 7 (33.3) | 0.22 |
| Diabetes, n (%) | 13 (34.2) | 5 (23.8) | 0.41 |
| Dislipidemia, n (%) | 10 (26.3) | 5 (23.8) | 0.83 |
| Obesidad, n (%) | 4 (10.5) | 1 (4.8) | 0.65 |
| Tabaquismo activo, n (%) | 17 (18.4) | 2 (9.5) | 0.47 |
| Etiología | | | |
| Aterotrombóticos, n (%) | 14 (37) | -- | -- |
| Cardioembólicos, n (%) | 9 (24) | -- | -- |
| Enfermedad de pequeño vaso, n (%) | 8 (21) | -- | -- |
| Indeterminada, n (%) | 7 (18) | -- | -- |
| Valor de la FA | | | |
| Corticoespinal, media ± DE | 0.513 ± 0.075 | 0.633 ± 0.057 | <0.001 |
| Rubroespinal, media ± DE | 0.448 ± 0.076 | 0.424 ± 0.052 | 0.19 |
| Cuerpo calloso anterior, media ± DE | 0.502 ± 0.073 | 0.479 ± 0.064 | 0.23 |
| Cuerpo calloso posterior, media ± DE | 0.556 ± 0.101 | 0.550 ± 0.060 | 0.78 |
| Decusación piramidal, media ± DE | 0.598 ± 0.056 | 0.598 ± 0.045 | 0.96 |

FA: Fracción de anisotropía por ITD.

2.5.2. Imagen de Resonancia Magnética

El sitio de interés (ROI) con la mayor sensibilidad para identificar el infarto cerebral agudo fue localizado en el brazo posterior ipsilateral de la cápsula interna con una FA de 0.56, con lo que tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 71% (OR 3.45; 95% CI 2.09 – 5.68; $p < 0.001$) (**Figura 2**).

Los resultados de las ITD con los valores de FA de los diferentes tractos o vías motoras afectadas fueron comparados con los controles sanos, y se describen en la **Tabla 1**.

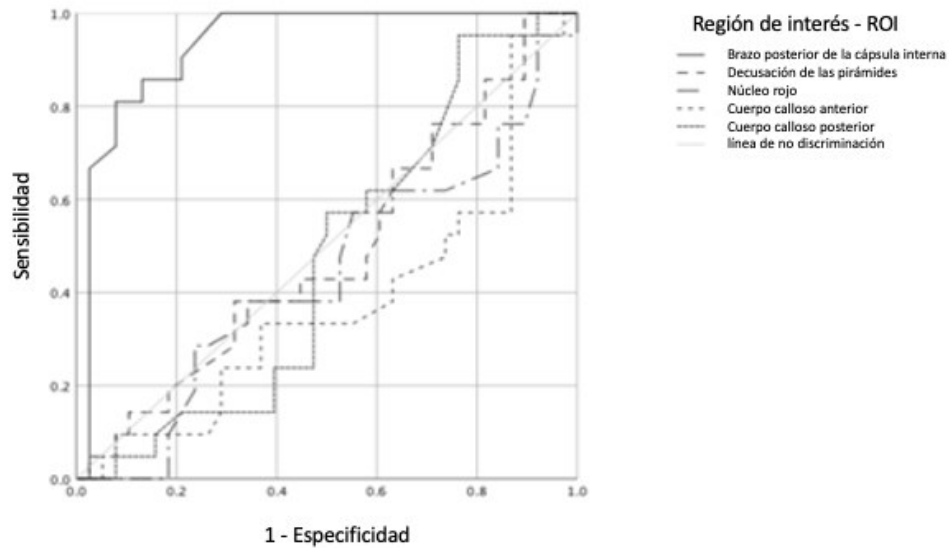


Figura 2. Evaluación de sensibilidad (curva ROC) de las diferentes regiones de interés (ROI). La curva con los valores de la fracción de anisotropía (FA) de la vía corticoespinal (VCE) en la cápsula interna mostró la mejor sensibilidad para identificar el infarto cerebral.

El valor de la FA de la VCE del hemisferio afectado fue de 0.513 ± 0.075 , mientras que los valores en el contralateral son de 0.597 ± 0.069 , con una diferencia significativa ($p=0.007$). Por otro lado, no hubo diferencias entre el hemisferio ipsilateral y el contralateral a la lesión en la FA de la vía rubroespinal ($p=0.73$), de la porción anterior y posterior del cuerpo calloso ($p=0.86$; $p=0.57$, respectivamente) y a nivel de la decusación de las pirámides ($p=0.67$) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Diferencia en los valores de la FA entre el hemisferio afectado (ipsilateral) y el no-afectado (contralateral).

| | Ipsilateral* | Contralateral | Valor de <i>p</i> |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|
| | N= 38 | N= 38 | |
| Corticoespinal, media \pm DE | 0.5132 ± 0.075 | 0.597 ± 0.069 | 0.007 |
| Rubroespinal, media \pm DE | 0.448 ± 0.076 | 0.454 ± 0.076 | 0.73 |
| Cuerpo calloso anterior, media \pm DE | 0.502 ± 0.073 | 0.505 ± 0.069 | 0.86 |
| Cuerpo calloso posterior, media \pm DE | 0.557 ± 0.101 | 0.569 ± 0.091 | 0.57 |
| Decusación piramidal , media \pm DE | 0.597 ± 0.056 | 0.602 ± 0.051 | 0.67 |

*a la lesión o infarto cerebral.

Encontramos una correlación entre el valor de la FA de la vía afectada contralateral con el puntaje de los NIH al ingreso ($r=-0.375$, $p=0.045$), pero no al momento del alta hospitalaria ($r=-0.077$, $p=0.65$). El estado funcional al alta hospitalaria medido por mRankin y por el índice de Barthel, no se correlacionó con la FA ($r=-0.255$, $p=0.13$; $r=0.126$, $p=0.45$,

respectivamente). Interesante, pero controversial fue que el valor de la FA de la VCE en la cápsula interna contralateral a la lesión correlacionó con el índice de Barthel al alta hospitalaria ($r=-0.40$, $p=0.01$); sin embargo, no hubo una correlación significativa con otras mediciones. La correlación de las vías motoras y sus escalas se encuentra en la **Tabla 3**.

Escala de los NIH: escala para el ictus de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, en inglés). C: cuerpo; r : coeficiente de correlación; valor de p . * $p > 0.05$.

Tabla 3. Correlación entre la fracción de anisotropía (FA) de las vías motoras y las escalas clínicas.

| Vía motora | | escala de los NIH al ingreso | | escala de los NIH al egreso | | mRankin al egreso | | Índice de Barthel | |
|-----------------------------|---------------|------------------------------|--------------|-----------------------------|------|-------------------|------|-------------------|--------------|
| | | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Corticoespinal | Ipsilateral | -0.375 | .045* | -0.077 | 0.65 | -0.255 | 0.13 | 0.126 | 0.45 |
| | Contralateral | 0.130 | 0.43 | 0.254 | 0.12 | 0.195 | 0.25 | -0.40 | 0.01* |
| Rubroespinal | Ipsilateral | -0.033 | 0.84 | 0.010 | 0.95 | 0.280 | 0.09 | -0.054 | 0.74 |
| | Contralateral | 0.190 | 0.25 | 0.215 | 0.19 | 0.284 | 0.09 | -0.15 | 0.37 |
| C. calloso anterior | Ipsilateral | 0.043 | 0.80 | -0.020 | 0.91 | -0.186 | 0.27 | -0.151 | 0.36 |
| | Contralateral | 0.136 | 0.41 | 0.026 | 0.88 | -0.087 | 0.61 | 0.087 | 0.60 |
| C. calloso posterior | Ipsilateral | 0.005 | 0.97 | -0.118 | 0.48 | -0.264 | 0.11 | 0.159 | 0.34 |
| | Contralateral | 0.018 | 0.91 | -0.072 | 0.67 | -0.234 | 0.16 | 0.171 | 0.31 |
| Decusación piramidal | Ipsilateral | -0.064 | 0.70 | -0.132 | 0.43 | 0.065 | 0.70 | 0.348 | 0.05 |
| | Contralateral | -0.236 | 0.15 | -0.146 | 0.38 | -0.002 | 0.99 | 0.072 | 0.67 |

r : coeficiente de correlación (Spearman).

2.5.3. Evolución clínica.

De los 38 pacientes hospitalizados, 10 (26%) continuaron un programa de rehabilitación física convencional con 2 sesiones por semana durante 3 meses, y fueron evaluados a los 6 meses de seguimiento; fueron 6 (60%) mujeres, con una edad promedio de 53.2 ± 7.7 años, con un infarto cerebral en el hemisferio izquierdo en seis casos. Las características clínicas basales y en el seguimiento se muestran en la **Tabla 1**. Los pacientes mejoraron en la fuerza de la extremidad superior a los 3 meses ($p=0.002$) y a los 6 meses ($p \leq 0.001$); y la extremidad inferior a los 3 meses ($p = 0.005$), y 6 meses ($p = 0.001$) con respecto a la fuerza presente al momento del alta hospitalaria (basal). Los valores de las escalas de los NIH, mRankin e índice de Barthel también mejoraron significativamente a los 3 meses ($p \leq 0.001$, $p = 0.001$, and $p = 0.001$); y a los 6 meses ($p \leq 0.001$, $p \leq 0.001$, and $p \leq 0.001$), respectivamente.

2.5.4. Imagen del tensor de difusión (DTI) en el seguimiento.

El análisis de los valores basales del DTI demostraron una reducción en el hemisferio ipsilateral cuando se compararon con el contralateral: FA ipsilateral 0.551 ± 0.066 vs FA contralateral 0.568 ± 0.0702 , $p = 0.05$. La ITD a los 3 meses mostró una diferencia en la FA en el hemisferio afectado con respecto al valor basal ($p=0.018$), pero no se registró un cambio significativo en el hemisferio no afectado ($p=0.5$). La mediana del cambio en los valores de la FA entre el valor basal y los 3 meses (ΔFA) fue -0.11 , con un rango de -0.19 a 0.11 .

2.5.5. Correlación entre la fracción de anisotropía (FA) y la evolución clínica.

La FA del hemisferio afectado a los 3 meses correlacionó con la escala de los NIH ($r=-0.772$, $p=0.009$) y con la mRankin a los 3 meses ($r=-0.651$, $p=0.041$), y solo con la escala de mRankin a los 6 meses ($r=-0.651$, $p=0.04$). Las correlaciones entre la Δ FA, las escalas motoras y funcionales se muestran en la **Tabla 4**. La Δ FA correlaciona negativamente con las escalas de los NIH y la mRankin a los 3 y 6 meses; es decir, a mayor valor de la FA, menor el valor de las escalas de los NIH y la mRankin a los 3 y 6 meses, lo que puede interpretarse como recuperación funcional.

Tabla 4. Características clínicas y valores de la fracción de anisotropía de los 10 pacientes con el seguimiento clínico, y su correlación con la Δ FA a los 3 y 6 meses.

| No. | Edad | Género | Lesión | Escala NIH | | | mRankin | | | Barthel | | | FA basal (VCE) | | FA 3 meses (VCE) | |
|--|------|--------|--------|------------|----|----|---------|----|----|---------|-----|---------|----------------|---------|------------------|---------|
| | | | | B | 3m | 6m | B | 3m | 6m | B | 3m | 6m | Ipsi- | Contra- | Ipsi- | Contra- |
| 1 | 64 | M | D | 6 | 2 | 1 | 4 | 3 | 1 | 45 | 60 | 100 | 0.57 | 0.63 | 0.46 | 0.56 |
| 2 | 50 | H | D | 11 | 5 | 2 | 4 | 2 | 2 | 50 | 85 | 90 | 0.58 | 0.62 | 0.39 | 0.59 |
| 3 | 53 | H | D | 20 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 40 | 90 | 85 | 0.45 | 0.69 | 0.32 | 0.60 |
| 4 | 36 | H | I | 10 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 95 | 100 | 100 | 0.58 | 0.53 | 0.53 | 0.50 |
| 5 | 57 | M | I | 10 | 1 | 0 | 4 | 1 | 1 | 90 | 100 | 100 | 0.45 | 0.47 | 0.56 | 0.50 |
| 6 | 55 | M | I | 9 | 2 | 2 | 4 | 1 | 2 | 50 | 95 | 100 | 0.51 | 0.52 | 0.49 | 0.40 |
| 7 | 59 | H | I | 8 | 5 | 1 | 4 | 3 | 2 | 50 | 75 | 95 | 0.56 | 0.57 | 0.45 | 0.65 |
| 8 | 57 | M | I | 9 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 35 | 85 | 85 | 0.65 | 0.53 | 0.65 | 0.59 |
| 9 | 47 | M | D | 10 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 20 | 80 | 100 | 0.62 | 0.48 | 0.58 | 0.62 |
| 10 | 54 | M | I | 6 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 | 70 | 90 | 100 | 0.54 | 0.52 | 0.62 | 0.54 |
| Correlación entre la Δ FA y las escalas clínicas a los 3 meses. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | $r =$ | $p =$ | | | |
| | | | | | | | | | | | | NIH | -0.821 | 0.004 * | | |
| | | | | | | | | | | | | mRankin | -0.610 | 0.037 * | | |
| | | | | | | | | | | | | Barthel | 0.567 | 0.087 | | |
| Correlación entre la Δ FA y las escalas clínicas a los 6 meses. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | NIH | -0.755 | 0.012 * | | |
| | | | | | | | | | | | | mRankin | -0.638 | 0.047* | | |
| | | | | | | | | | | | | Barthel | 0.633 | 0.050 | | |

NIH: National Institutes of Health; mRankin: escala modificada de Rankin; VCE: vía corticoespinal; ITD: Imagen del Tensor de Difusión; Ipsi: lado afectado; Contra: lado no afectado, el contralateral; H: hombre; M: mujer; D: lesión en el hemisferio derecho; I: lesión en el hemisferio izquierdo; B: medición basal, en la hospitalización; 3m: a los 3 meses de seguimiento; 6m: a los 6 meses de seguimiento; Δ FA: cambio en el tiempo de la FA (Δ FA = FA3 meses – FA basal); r : coeficiente de correlación (Spearman). *valor significativo de p : <0.05.

2.6. Discusión

En nuestro estudio encontramos una diferencia significativa entre los valores de la FA de la VCE en la cápsula interna ipsilateral al infarto del territorio de la arteria cerebral media, y la FA de la VCE en la cápsula interna del hemisferio contralateral. De igual forma, se encontró esta diferencia significativa al compararlo con las FA de las VCEs en los controles sanos. Lo anterior confirma la reproducibilidad de los resultados, aún con el uso de equipos de resonancia magnética de menor resolución (1.5 T) en un hospital universitario y público en México. Un estudio reportó hallazgos similares al comparar controles sanos y pacientes con infarto cerebral ($p=0.005$), atribuyendo a la degeneración Walleriana de las vías motoras las diferencias encontradas en los valores de la FA entre el hemisferio ipsilateral y el contralateral a la lesión ($p=0.008$)³⁹. La disrupción de los tractos de la sustancia blanca después del ictus, limita el movimiento del agua, provocando la reducción en el valor de la fracción de anisotropía⁴⁰.

Al revisar el comportamiento del valor de la FA de la VCE de la lesión en la curva ROC, encontramos un nivel de corte en 0.56 para determinar la lesión isquémica con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 71%. Estos resultados son semejantes a reportes con estudios en animales, donde la FA de las vías motoras con valores cercanos a los nuestros (0.68) tuvieron una alta sensibilidad para diferenciar entre un tejido normal y uno en penumbra isquémica⁴¹. Incluso, recientemente Puig et al.⁴² utilizó la relación de la fracción de anisotropía (FA ipsilateral a la lesión/ FA contralateral) para diferenciar pacientes con menos de 4.5 horas desde el inicio de los síntomas del ictus. De esta forma, el nivel de corte encontrado en nuestro estudio y el reportado por otros colegas, podría ser usado para

definir la lesión en forma automatizada, determinar el tiempo de inicio del ictus, y de esta forma incrementar los candidatos para recibir la terapia trombolítica, en especial en los casos con discrepancia clínica.

Un interesante hallazgo fue la asociación entre el valor de la FA de la VCE en la cápsula interna del hemisferio contralateral con el estado funcional al alta hospitalaria medida con el índice de Barthel. Este resultado no tiene una explicación clara. Reconocemos que el índice de Barthel difiere de la escala de Rankin modificado en que considera actividades específicas de la vida diaria, y permite reconocer cambios más sutiles. Aunque un reporte reciente encontró una correlación significativa entre el valor de la FA en la VCE y el IB⁴³. Schaechter et al.⁴⁴, proponen que la VCE contralateral contribuye en la recuperación del infarto cerebral. Otro autor, Granziera et al.⁴⁵ evaluó los cambios en la FA de las vías corticoespinales contralaterales a la lesión, y reveló que había una correlación entre los cambios y la recuperación funcional, apoyando el concepto del remodelamiento del hemisferio contralesional después del infarto cerebral. Bajo esta hipótesis, nuestros resultados podrían sugerir que la remodelación de la VCE contralateral medida en la cápsula interna podría iniciar desde la etapa temprana del infarto y continuar posteriormente.

Encontramos una débil, pero significativa correlación ($r = -0.375$, $p = 0.045$) entre el valor de la FA de la VCE ipsilateral y el puntaje del ictus en la escala de los NIH al ingreso hospitalario; sin embargo no fue significativo al alta hospitalaria, posiblemente por el tamaño reducido de la muestra. Este resultado es consistente con el estudio de Groissier et al.²², donde reportaron ausencia de correlación entre la FA de la VCE ipsilateral a la lesión y las variables clínicas en los primeros días del ictus. Los escasos estudios prospectivos han descrito que los

valores de la FA de la VCE son dinámicos, en especial en los primeros días del evento vascular cerebral isquémico, y se estabilizan después de 1 a 3 meses del ictus^{20,46}.

Por otro lado, y a pesar de que algunos estudios sobre la imagen del tensor de difusión y los valores de la FA reportan la relación entre la VCE y las áreas motoras suplementarias³², nosotros no encontramos la correlación entre los valores de la FA y su posible involucro en los diferentes sitios de interés (ROI). Creemos que una posibilidad sobre esta falta de asociación entre la VCE y las suplementarias, se explica debido a que fueron pacientes en la fase aguda del infarto cerebral, y los estudios publicados lo hacen en las fases subagudas o crónicas del infarto cerebral^{19,24,25}. Se requieren más estudios que aclaren esta inquietud.

El subgrupo que recibió la rehabilitación física en nuestro hospital durante el seguimiento continuó mejorando en sus escalas funcionales y en los valores de la FA. Incluso los valores de la FA a los 3 meses después del infarto cerebral correlacionaron con el puntaje de la escala de los NIH y la escala mRankin a los 3 y 6 meses. Estos hallazgos son consistentes con estudios donde se reporta que los valores de la FA en la fase crónica se asocian al estado funcional y la condición motora de los pacientes^{47,48}.

El número de estudios que reportan las diferencias en las imágenes del tensor de difusión (ITD) después de un seguimiento clínico son limitados. Fan y cols²⁴ reportaron resultados similares con nuestro estudio, y reportaron un cambio positivo en los valores de la FA en la vía corticoespinal ipsilateral relacionado con la recuperación de la fuerza en la extremidad superior ($r=0.68$, $p=0.032$) después de la rehabilitación; lo anterior sugiere que el incremento en el valor de la FA puede representar la recuperación funcional de la vía de sustancia blanca, consecuencia posible de la plasticidad cerebral.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: 1) el tiempo en el que se realizó la resonancia magnética varió entre los pacientes entre 1 a 5 días; aunque todos fueron en la etapa aguda del infarto cerebral; 2) evaluamos el valor de un solo parámetro de la ITD, es decir la FA, lo que limita realizar análisis numéricos más complejos; sin embargo, desde el punto de vista de un neurólogo, simplificar la interpretación de la FA a un valor numérico que permita identificar el daño en la VCE con implicaciones pronósticas, sería de utilidad práctica; 3) los participantes incluidos no representan la heterogeneidad de los pacientes con infarto cerebral, por lo que la aplicación de nuestros resultados están limitados a los sujetos con características similares; 4) con respecto al subgrupo que recibió rehabilitación y seguimiento clínico hasta 6 meses, podemos mencionar que es una muestra pequeña de la población, pero los casos tuvieron un comportamiento muy similar.

Algunas fortalezas del estudio pueden comentarse: aunque incluimos un número reducido de pacientes, logramos tener un grupo homogéneo, que compartió el mismo territorio del infarto cerebral, déficits neurológico similar y todos contaron con una evaluación de los estudios de resonancia magnética y su procesamiento de imagen por un neurorradiólogo en forma ciega a la evaluación hospitalaria y a las escalas clínicas.

2.7. Conclusión

En conclusión, el valor absoluto de la FA de la VCE en la cápsula interna ipsilateral al infarto tiene la mejor correlación con la presencia de la lesión y la gravedad clínica del infarto cerebral agudo. Además, la recuperación del infarto cerebral se acompaña de cambios en los valores de la FA (Δ FA) en la vía corticoespinal ipsilateral, y se asocia a una recuperación funcional a los 3 y 6 meses de seguimiento. Posiblemente la remodelación estructural de la VCE inicia desde los primeros días después del ictus, y el hemisferio contralateral participa en la recuperación funcional. Se requieren más estudios que incluyan los valores de la ITD y de otras secuencias funcionales de la resonancia magnética para extender la comprensión de la representación por imagen del daño motor y funcional de los pacientes. Son necesarios estudios con mayor población para demostrar la aplicación de la ITD en las técnicas futuras de automatización por imagen para la detección y evaluación del infarto cerebral.

3. AGRADECIMIENTOS.

Mi reconocimiento al Servicio de Neurología y al Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Universitario por sus esfuerzos y colaboración durante el desarrollo del estudio. Especial agradecimiento a los doctores: Guillermo Elizondo-Riojas, Eduardo Garza-Villareal y Mario Campos-Coy por su apoyo y disponibilidad para la realización de los estudios de neuroimagen; a los pasantes de medicina: Alejandro Gonzalez-Aquines, Estefanía Villarreal-Garza y Natalia López-Garza por su trabajo colaborativo en el proyecto. También agradezco al doctor Sergio Lozano-Rodríguez por la revisión y traducción crítica del manuscrito para la redacción de su versión en inglés.

4. CONTRIBUCIONES EN LA PUBLICACIÓN.

TMA Concepto y diseño del estudio, adquisición de los datos, análisis de las imágenes de resonancia magnética, escritura y revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final para publicación.

FGR Concepto y diseño del estudio, adquisición de los datos, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión para publicación.

EGV Concepto y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos.

AGA Análisis e interpretación de los datos, borrador del manuscrito.

EVG Adquisición de datos.

NLG Adquisición de datos.

MCC Adquisición de datos.

GER Concepto y diseño del estudio, aprobación de la versión para publicación.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés. El estudio fue apoyado por el Fondo Sectorial del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), con el registro número 233757.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
2. Pukenas B. Normal Brain Anatomy on Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Imaging Clin* 2011;19:429–37.
3. Ward NS, Swayne OBC, Newton JM. Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: An fMRI study. *Neurobiol Aging* 2008;29: 1434–46.
4. Takahashi CD, Der Yeghiaian L, Cramer SC. Stroke recovery and its imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:681–95.
5. Lövblad KO, Altrichter S, Mendes Pereira V, et al. Imaging of acute stroke: CT and/or MRI. *J Neuroradiol* 2015;42:55–64.
6. Sanossian N, Fu KA, Liebeskind DS, et al. Utilization of Emergent Neuroimaging for Thrombolysis-Eligible Stroke Patients. *J Neuroimaging* 2017;27:59–64.
7. Lerner A, Mongansen MA, Kim PE, et al. Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. *World Neurosurg* 2014;82:96–109.
8. Mukherjee, P. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:655–65.
9. Puig J, Biasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology* 2017;59:343–51.
10. Mori S, Frederiksen K, van Zijl PC, et al. Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. *Ann Neurol* 2002;51:377–80.

11. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, et al. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003;45:532–5.
12. Jellison BJ, Field AS, Medow J, et al. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *Am J Neuroradiol* 2004;25:356–69.
13. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439–45.
14. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22,185–96.
15. Rong D, Zhang M, Ma Q, et al. Corticospinal tract change during motor recovery in patients with medulla infarct: A diffusion tensor imaging study. *Biomed Res. Int.* 2014;2014: 524096.
16. Nucifora PGP, Verma R, Lee S, Melhem ER. Diffusion-Tensor MR Imaging 2007;245:367–84.
17. Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:826–36.
18. Lin CC, Tsai MY, Lo YC, et al. Reproducibility of corticospinal diffusion tensor tractography in normal subjects and hemiparetic stroke patients. *Eur J Radiol* 2013;82,e610–e616.
19. Kwon YH, Jeoung YJ, Lee J, et al. Predictability of motor outcome according to the time of diffusion tensor imaging in patients with cerebral infarct. *Neuroradiology*

- 2012;57:691-7.
20. Møller M, Frandsen J, Andersen G, et al. Dynamic changes in corticospinal tracts after stroke detected by fibretracking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78,587–92.
 21. Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, et al. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. *Neurology* 2010;75:1048-54..
 22. Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, et al. Corticospinal Tract Diffusion Abnormalities Early After Stroke Predict Motor Outcome. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:751–60.
 23. Schulz R, Park E, Lee J, et al. Synergistic but independent: The role of corticospinal and alternate motor fibers for residual motor output after stroke. *Neuroimage Clin* 2017;15:118–24.
 24. Fan YT, Lin KC, Liu HL, et al. Changes in structural integrity are correlated with motor and functional recovery after post-stroke rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33:835–44.
 25. Kumar P, Kathuria P, Nair P, et al. Prediction of Upper Limb Motor Recovery after Subacute Ischemic Stroke Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke* 2016;18:50–9.
 26. Cho S, Kim DG, Kim DS, et al. Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neurosci Lett*;426:123–7.
 27. Seitz RJ, Donnan GA. Role of neuroimaging in promoting long-term recovery from ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging* 2010;32,756–72.

28. Moulton E, Amor-Sahli M, Perlberg V, et al. Axial diffusivity of the corona radiata at 24 hours post-stroke: A new biomarker for motor and global outcome. *PLoS One* 2015;10:1–16.
29. Wheeler-Kingshott CAM, Cercignani M. About ‘axial’ and ‘radial’ diffusivities. *Magn Reson Med* 2009;61:1255–60.
30. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:e98-e169.
31. Wen H, Alshikho MJ, Wang Y, et al. Correlation of Fractional Anisotropy With Motor Recovery in Patients With Stroke After Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97:1487–95.
32. Schulz R, Park CH, Boudrias MH, et al. Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke* 2012;43:2248–51.
33. Schulz R, Frey BM, Koch P, et al. Cortico-Cerebellar Structural Connectivity Is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke. *Cereb Cortex* 2017;17:635-45.
34. Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology* 2012;79,515–22.
35. Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, et al. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. *Neuroimage Clin* 2013;4,201–8.
36. Phan TG, van der Voort S, Chen J, et al. Impact of corticofugal fibre involvement in subcortical stroke. *BMJ Open* 2013;3:e003318.
37. Lerner A, Mogensen MA, Kim PE, Shiroishi MS, Hwang DH, Law M, et al. Clinical

- Applications of Diffusion Tensor Imaging. *World Neurosurg.* 2014; 82 (1-2): 96–109.
38. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am.* 2011; 22(2): 185–96.
 39. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Röther J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage.* 2004 Aug;22(4):1767-74.
 40. Alejandro Gonzalez-Aquines, Talía Moreno-Andrade, Fernando Gongora-Rivera, Adolfo C. Cordero-Perez, Xóchitl Ortiz-Jiménez, Oscar Cavazos-Luna, et al. The Role of Tractography in Ischemic Stroke: A Review of the Literature. *Rev Med Univ.* 2018; 20(4): 161–5.
 41. Kuo DP, Lu CF, Liou M, Chen YC, Chung HW, Chen CY. Differentiation of the Infarct Core from Ischemic Penumbra within the First 4.5 Hours, Using Diffusion Tensor Imaging-Derived Metrics: A Rat Model. *Korean J Radiol.* 2017 Mar-Apr;18(2):269-78.
 42. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Thomalla G, Castellanos M, Soria G, et al. Increased corticospinal tract fractional anisotropy can discriminate stroke onset within the first 4.5 hours. *Stroke.* 2013 Apr;44(4):1162-65.
 43. Imura T, Nagasawa Y, Inagawa T, Imada N, Izumi H, Emoto K, et al. Prediction of motor outcomes and activities of daily living function using diffusion tensor tractography in acute hemiparetic stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(5):1383-86.
 44. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, et al. Microstructural Status of Ipsilesional and Contralesional Corticospinal Tract

- Correlates with Motor Skill in Chronic Stroke Patients. *Hum Brain Mapp.* 2009; 30(11):3461-74.
45. Granziera C, Ay H, Koniak SP, Krueger G, Sorensen AG. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: Results from a pilot study. *Eur Neurol.* 2012; 67(6):370–6.
 46. Muñoz Maniega S, Bastin ME, Armitage PA, Farrall AJ, Carpenter TK, Hand PJ, et al. Temporal evolution of water diffusion parameters is different in grey and white matter in human ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12): 1714–18.
 47. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, 2009; 45(1): S173-S186.
 48. Guo AH, Hao FL, Liu LF, Wang BJ, Jiang XF. An assessment of the correlation between early postinfarction pyramidal tract Wallerian degeneration and nerve function recovery using diffusion tensor imaging. *Genet Mol Res* 2017;16:1–9.

6. ANEXOS

6.1 ANEXO 1:

En publicación por la Editorial de *Revista de Neurología* (España)

6.2 ANEXO 2:

Técnica resumida sobre la evaluación de la tractografía.

6.3 ANEXO 3:

Escalas funcionales.

6.1 ANEXO 1.

Trámite de publicación por la Editorial de *Revista de Neurología* (España)

To: Talia A ▾

Cc: Fernando Gongora-Rivera ▾ 

Subject: Fwd: 2020232_Góngora Rivera_Acuse de Recibo_Revista de Neurología

From: Fernando Gongora-Rivera – fernando.gongora@hotmail.com

From: "Secretaría Viguera" <secretaria@viguera.com>
Subject: 2020232_Góngora Rivera_Acuse de Recibo_Revista de Neurología
Date: 21 July 2020, 2:02:31 CDT
To: <fernando.gongora@gmail.com>, <fernando.gongora@hotmail.com>, <taliamyrr@hotmail.com>

Distinguido Prof. Góngora Rivera,

Le confirmamos la recepción de la nueva versión de su artículo "Imagen del Tensor de Difusión de la Vía Corticoespinal y su asociación con el pronóstico del Infarto Cerebral Agudo: experiencia de una cohorte en México", con referencia 2020232, que nos ha enviado para ser considerada su publicación en Revista de Neurología.

Muy atentamente,

Secretaría Editorial [secretaria@viguera.com]
Viguera Editores S.L.U.
Plaza Tetuán 7 2ª Planta
08010 Barcelona
Tel: 93 247 81 88
Fax: 93 231 72 50
www.viguera.com

El presente documento y sus anexos contienen datos de carácter personal, por lo que se le advierte de su obligación de conocer y cumplir lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, Real Decreto 994/1999 de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, y demás disposiciones vigentes.

En cualquier momento usted podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, oposición y, en su caso, cancelación, comunicándolo por escrito con indicación de sus datos a Viguera Editores S.L.U., con domicilio en la Plaza Tetuán, 7 2ª, Barcelona (España).

Revista de Neurología

Informe de Evaluación

Barcelona, 10/07/2020

Referencia: 2020232

Título: Imagen del Tensor de Difusión de la Vía Corticoespinal y su asociación con el pronóstico del Infarto Cerebral Agudo: experiencia de una cohorte en México

Evaluación:

α

Primera
Segunda

Fecha recepción: 04/05/2020

Conclusión de la evaluación:

Precisa nueva reevaluación para su aceptación (atendiendo a las sugerencias de los revisores)

Informe

COMITÉ CIENTÍFICO

Los últimos años se han hecho muchos avances en el campo de la imagen y tratamiento del ictus agudo sobretodo para ofrecer un tratamiento precoz a estos pacientes. Se investiga mucho en el campo de ser más agresivos o más conservadores en las terapias trombolíticas para conseguir una recanalización pero se tiene poco en cuenta la repercusión funcional en estos pacientes. La escala de ASPECTS es una forma rápida de homogeneizar los criterios diagnósticos para la selección de pacientes candidatos a recanalización pero es poco representativa de la secuelas del paciente dado que no diferencia entre las áreas, extensión o elocuencia de éstas. En este sentido me parecen interesantes todos los estudios destinados a valorar el pronóstico de estos pacientes desde las fases iniciales del ictus.

1-Podría haber sido interesante comparar las modificaciones en la FA en el momento del ictus agudo con un control en fase crónica para poder correlacionar mejor el factor predictivo de la disrupción de los tractos de sustancia blanca desde la primera tractografía así como confirmar la hipótesis de la remodelación de la vía córtico-espinal contralateral desde la etapa temprana del infarto que podría continuar posteriormente.

2-En la Figura 1: Se podría mejorar la imagen fusionando la reconstrucción de la vía córtico-espinal con una secuencia morfológica multiplanar si se dispone de ella

Revista de Neurología

Informe de Evaluación

Barcelona, 10/07/2020

Le rogamos envíe la versión modificada de acuerdo con las recomendaciones de los revisores a la mayor brevedad posible, a fin de no retrasar la posible publicación del trabajo. Asimismo, deberá detallar en un documento anexo las modificaciones introducidas en la nueva versión, siguiendo los puntos marcados en este informe.

Reiteramos nuestro agradecimiento por su confianza en Revista de Neurología. Reciba un cordial saludo,

Dra. Cristina Auger Acosta
Director de área

2 / 2

6.2 ANEXO 2.

Técnica resumida para la evaluación de la tractografía.

El protocolo varía dependiendo del resonador magnético. Aquí se muestran los parámetros para una RM de 3T y de 1.5T.

Protocolo DTI-Tractografía

3T:

- TR: 6.200 ms
- TE: 87,6ms
- NEX: 1
- Matriz: 128×128
- Espesor: 3 mm
- ancho banda 250 Khz.
- Valor b : 1.000 s/mm²
- Direcciones : mínimo 25

1.5T:

- TR: 6.200 ms
- TE: 87,6ms
- NEX: 1
- Matriz: 128×128
- Espesor: 1 mm
- ancho banda 250 Khz.
- Valor b : 1.200 s/mm²
- Direcciones : mínimo 60

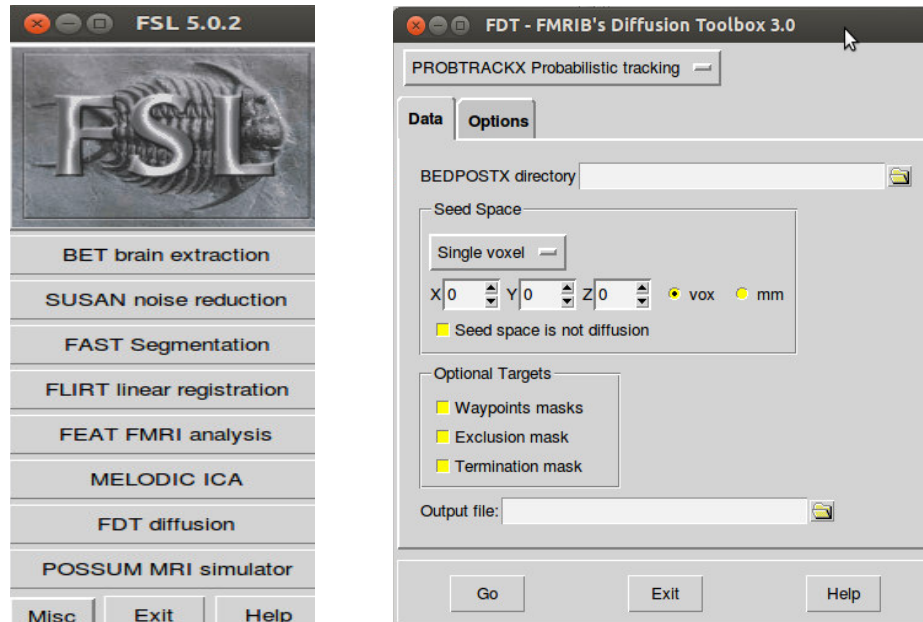
Para la reconstrucción de tractografía con la imagen del Tensor de Difusión (ITD), y para medir las fracciones de anisotropía (FA) se utilizan los siguientes programas:

ITD . Reconstrucción

Transformar imágenes de DICOM a NIFTI

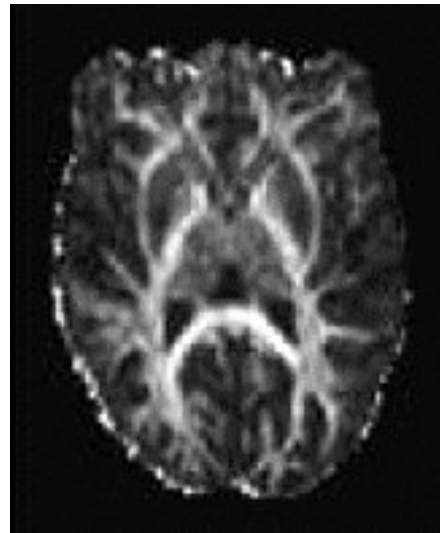
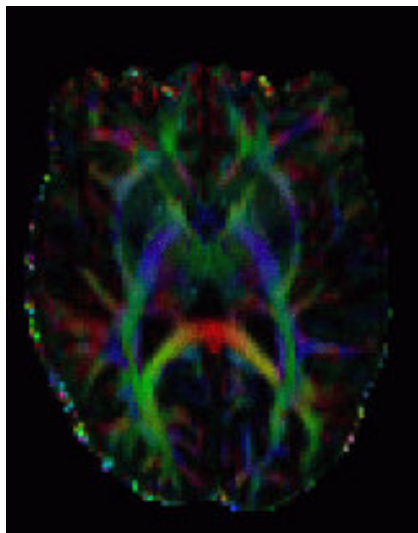
- DICOM(Digital Imaging and Communications in Medicine)
- Nifti(Neuroimaging Informatics Technology Initiative)
- Programa FSL (FMRIB Software Library v5.0)

Programa de FSL utilizado para el posprocesado de las imágenes obtenidas en la Resonancia Magnética.



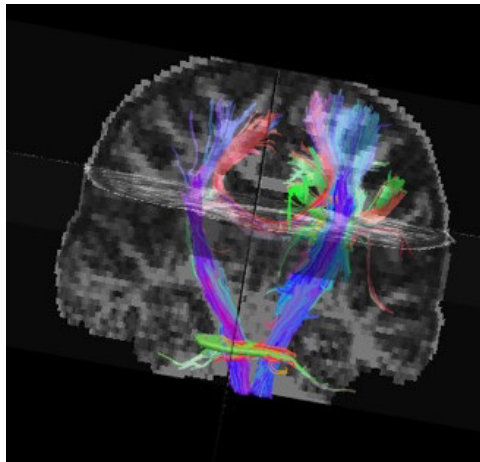
Después del procesamiento de las imágenes del tensor de difusión (ITD) se obtienen las imágenes siguientes:

DTI: Imágenes obtenidas postprocesadas



Ejemplo de la información que da el programa Track Vis al hacer las vías de sustancia blanca.

V1 RGB



FA

Property

| Property | Value |
|------------------|---------------------|
| Length Thresh... | [19 mm, 202.261 mm] |
| Low | 19 mm |
| High | 202.261 mm |
| ROI Filters | |
| Slice Filters | |
| Skip | 80.3628% |
| Render | Line |
| Color Code | Directional |
| Scheme | Middle Segment |
| Saturation | 1 |
| Stats | |
| Track Count | 2277 |
| Voxel Count | 25333 |
| Volume | 50.666 ml |
| Mean Value | |
| Length | 43.82 +/- 23.77 mm |
| dti_FA | 0.27 +/- 0.16 |
| More Stats | View... |

Image

Map: dti_FA

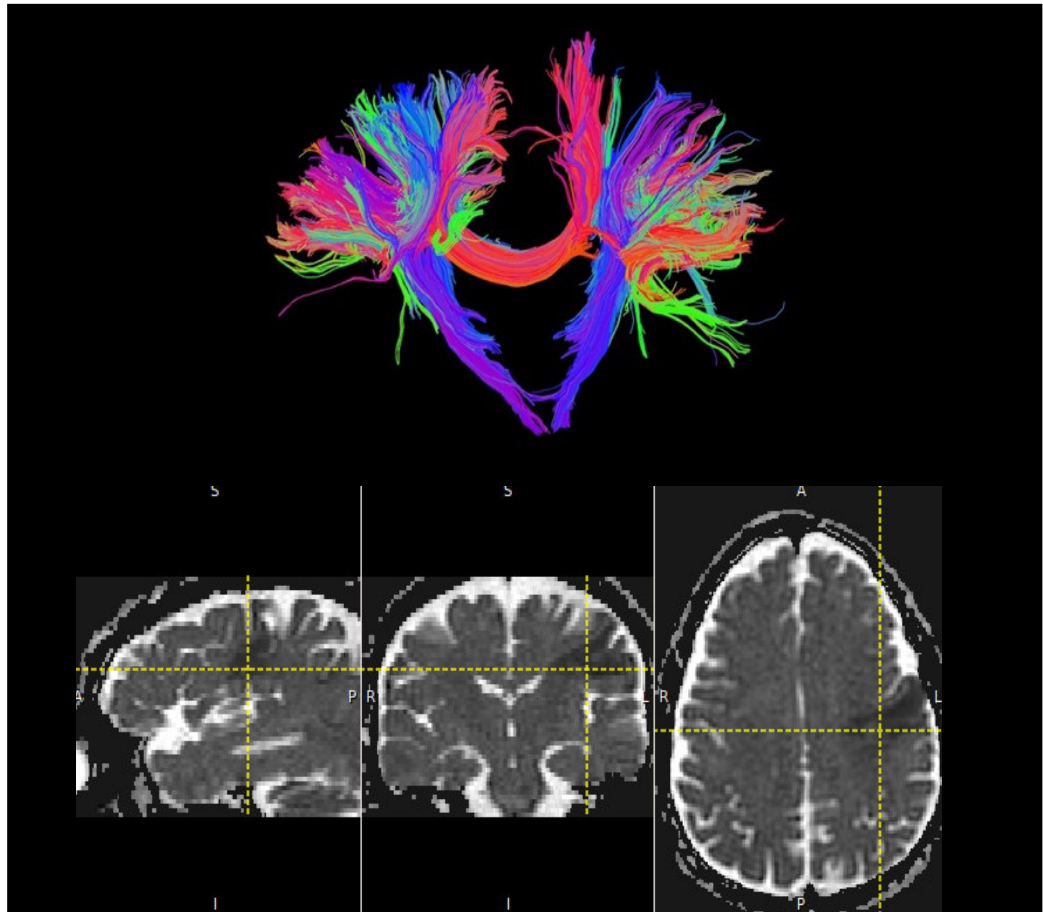
Slice Opacity: [Slider]

Overlay Opacity: [Slider]

ROI: [Buttons]

X: 124, Y: 150, Z: 33

Reconstrucción del Tracto Corticoespinal usando el programa de Trac-Vis



Infarto cerebral precentral izquierdo

6.3. ANEXO 3.

Escalas clínicas

Escala de Rankin modificada (escala mRankin)

Grado 0 (cero): asintomático. Capacidad funcional normal.

Grado 1: discapacidad muy leve. El paciente presenta algunos síntomas, pero puede realizar sus tareas y actividades habituales sin limitaciones. **Preguntas a realizar:** ¿Tiene el paciente dificultad para leer o escribir, para hablar o encontrar la palabra correcta, tiene problemas con la estabilidad o la coordinación, molestias visuales, adormecimiento o pérdida de movilidad (cara, brazos, piernas, manos, pies), dificultad para tragar saliva?

Grado 2: discapacidad leve. El paciente presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero es independiente para las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD). Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda. **Preguntas a realizar:** ¿Ha habido algún cambio en la capacidad del paciente para sus actividades habituales, trabajo o cuidado, en comparación con su situación previa al ictus? ¿Ha habido algún cambio en la capacidad del paciente para participar en actividades sociales o de ocio? ¿Tiene el paciente problemas con sus relaciones personales, o se ha aislado socialmente?

Grado 3: Discapacidad moderada. El paciente necesita asistencia para algunas de las actividades instrumentales, pero no para las ABVD. Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos. **Preguntas a realizar:** ¿Precisa de ayuda para preparar la comida, cuidado del hogar, manejo del dinero, realizar compras o el uso del transporte público?

Grado 4: Discapacidad moderadamente grave. El paciente necesita asistencia para las ABVD, pero no necesita cuidados de forma continua. No hay necesidad de supervisión continuada, puede realizar sus necesidades personales sin ayuda. **Preguntas a realizar:** ¿Necesita ayuda para comer, usar el baño, la higiene diaria o caminar?

Grado 5: Discapacidad grave. El paciente necesita cuidados (profesionales o no) durante las 24 horas del día. El paciente es totalmente dependiente. **Preguntas a realizar:** ¿Necesita el paciente cuidados constantes?

Grado 6: *Exitus*. El paciente ha fallecido.

Escala de los Institutos Nacionales de Salud para el Ictus (NIHSS).

| Grupo | Nombre | Respuesta | Puntaje |
|-------|-------------------|--|----------------|
| 1A | Conciencia | 0 Alerta 1 Somnoliento 2 Estuporoso 3 Coma | |
| 1B | Preguntas | 0 Contesta ambas preguntas 1 Contesta una sola pregunta 2 No contesta ninguna pregunta | |
| 1C | Comandos | 0 Realiza ambos comandos 1 Realiza un solo comando 2 No realiza ningún comando | |
| 2 | Mirada | 0 Normal 1 Parálisis parcial de la mirada 2 Parálisis total de la mirada | |
| 3 | Campos Visuales | 0 No hay pérdida de campos visuales 1 Hemianopsia parcial 2 Hemianopsia total 3 Hemianopsia bilateral | |
| 4 | Parálisis Facial | 0 Sin parálisis facial 1 Parálisis facial menor 2 Parálisis facial parcial 3 Parálisis facial completa | |
| 5 | Fuerza de brazos | 0 Normal 1 Titubea antes de 10 segundos 2 Cae antes de 10 segundos 3 No hay esfuerzo en contra de la gravedad 4 No hay movimiento 96 Miembro amputado | Izq Der |
| 6 | Fuerza de piernas | 0 Normal 1 Titubea antes de 5 segundos 2 Cae antes de 5 segundos 3 No hay esfuerzo en contra de la gravedad 4 No hay movimiento 96 Miembro amputado | Izq Der |
| 7 | Ataxia | 0 No presenta ataxia 1 Ataxia en un solo miembro 2 Ataxia en 2 miembros 96 Miembro amputado | |
| 8 | Sensibilidad | 0 Sin alteración de la sensibilidad 1 Pérdida leve o moderada de la sensibilidad 2 Pérdida severa o completa de la sensibilidad | |
| 9 | Lenguaje | 0 Sin alteraciones en el lenguaje 1 Afasia leve 2 Afasia severa | |

| | | | |
|-------|------------|--|--|
| | | 3 Mutismo o con afasia global | |
| 10 | Disartria | 0 Sin disartria 1 Disartria leve o moderada 2 Disartria severa o anartria 96 Intubación | |
| 11 | Inatención | 0 Sin Inatención 1 Inatención leve 2 Inatención severa | |
| TOTAL | | | |