



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

Análisis morfométrico y funcional del tracto corticoespinal por medio de imagen de resonancia magnética y estimulación magnética transcraneal en niños con secuelas de leucomalacia periventricular difusa

Tesis

Que para optar por el grado de:
Maestro en Ciencias (Neurobiología)

Presenta

Alejandro Rocha García

Tutor

Dr. Efraín Santiago Rodríguez
Instituto de Neurobiología, UNAM

Comité Tutorial

Dra. Thalía Harmony Baillet
Instituto de Neurobiología, UNAM

Dr. Luis Concha Loyola
Instituto de Neurobiología, UNAM

Dr. Gerardo Rojas Piloni
Instituto de Neurobiología, UNAM

MÉXICO, D. F. Mayo 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Alejandro Rocha García, cuyo título es: Análisis Morfométrico del tracto Corticoespinal por medio de Imagen de Resonancia Magnética y Estimulación Magnética Transcraneal en niños con secuelas de Leucomalacia Periventricular Difusa. Se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México

Firma

Presidente

Dr. Víctor Hugo de la Fuente Flores _____.

Secretario

Dra. Thalía Harmony Baillet _____.

Vocal

Dr. Jorge González Olvera _____.

Suplente

Dr. Luis Concha Loyola _____.

Suplente

Dr. Héctor Barragán Campos _____.

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

RESUMEN

La leucomalacia periventricular (LPV) se caracteriza por daño en la sustancia blanca y por alteraciones en la función motora debido a un daño en el tracto corticoespinal (TCE). El objetivo de este estudio fue evaluar las alteraciones morfológico-funcionales, y su correlación, del TCE en niños con secuelas de LPV difusa con una edad media de 5.76 ± 0.62 años. Para la evaluación de las alteraciones estructurales se obtuvieron imágenes por tensor de difusión (ITD) a través de las cuales se midió la fracción de anisotropía (FA) y el coeficiente de difusión aparente (CDA) en pedúnculos cerebrales, capsula interna y corona radiada en el TCE ipsilateral y contralateral al hemisferio donde se localizaba la lesión. Se obtuvo que la FA es significativamente más baja en el TCE ipsilateral (0.578 ± 0.04) que en el TCE contralateral (0.601 ± 0.06) a nivel de la capsula interna, y que el CDA en el TCE ipsilateral es más elevado en la capsula interna y pedúnculos cerebrales ($0.902 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ y $1.09 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) que en el TCE contralateral en las mismas regiones ($0.860 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ y $1.005 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). Para la evaluación de las alteraciones funcionales se registraron los potenciales evocados motores (PEM) en miembros inferiores y superiores por estimulación magnética transcraneal (EMT). Se obtuvo que el tiempo de conducción motora central fue mayor en el TCE ipsilateral (13.13 ± 5.8 ms) que en el TCE contralateral (8.72 ± 4.3 ms) y que la velocidad de conducción motora fue menor en el TCE ipsilateral (19.12 ± 9.07 m/s) que en el TCE contralateral (31.04 ± 16.3 m/s). En el análisis de correlación, se encontró que el grado de alteración funcional correlaciona significativamente con el grado de alteración estructural a nivel de la corona radiada en regiones cercanas a la corteza.

SUMMARY

Periventricular leukomalacia (PVL) is characterized by damage of the brain's white matter and impairments in motor function due to an injury of the corticospinal tract (CST). The aim of this study was to assess the structural and functional alterations in the CST in children with sequels of diffuse PVL, and analyze the relationship between such measurements. A one-group crossover study was made in 17 children with sequels of diffuse PVL (age: 5.76 ± 0.62). Diffusion tensor imaging (DTI) was carried out to obtain fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) in cerebral peduncles, posterior limb of internal capsule and coronal radiata of the ipsilateral and contralateral CST according to damaging hemisphere. The FA had a lower value in the ipsilateral CST (0.578 ± 0.04) than in the contralateral CST (0.601 ± 0.06) on corona radiata. The ADC on the ipsilateral CST at the posterior limb of the internal capsule and cerebral peduncles was higher ($0.902 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.09 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) than the contralateral CST ($.860 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $1.005 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Through transcranial magnetic stimulation (TMS) we obtained the motor evoked potential (MEP) in arms and legs after the stimulation in primary motor cortex. The central motor conduction time (CMCT) was higher on the ipsilateral CST ($13.13 \pm 5.8 \text{ ms}$) than the contralateral CST ($8.72 \pm 4.3 \text{ ms}$), and the velocity motor conduction time (VMCT) was lower in the ipsilateral CST ($19.12 \pm 9.07 \text{ m/s}$) than the contralateral CST ($31.04 \pm 16.3 \text{ m/s}$). The structural-functional correlation was significant in the CST at the corona radiata in regions close to cortex.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Efraín Santiago Rodríguez, por aceptarme a formar parte de su equipo de trabajo, por ser mi guía, dedicarme su tiempo y en general por ser parte importante en mi formación científica.

A los miembros de mi comité tutorial, la Dra. Thalía Harmony, el Dr. Luis Concha Loyola y el Dr. Gerardo Rojas Piloni, por ser parte fundamental en mi formación, y cuyos comentarios siempre me enriquecieron y me hicieron crecer como profesionalista.

A mis compañeros de área: M. en C. Carolina Carbajal Valenzuela, M. en C. María Luisa García Gomar y Psic. Maribel Delgado Herrera. Por su apoyo, compañía, asesoría y entusiasmo contagiado durante las arduas horas de trabajo.

A Tonantzin Pineda, por su invaluable apoyo técnico en el manejo de la estimulación magnética transcraneal, además de su gran amistad y apoyo moral brindado durante éstos dos años.

A los miembros de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, cuyo trabajo y esfuerzo siempre sirvieron de ejemplo y guía para seguir adelante.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología, por brindarme todo el apoyo necesario para mi formación profesional y hacerme sentir día a día orgulloso de ser parte de la mejor institución del país.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
CVU No: 406828

A la Unidad de Resonancia Magnética, a la Dra. Berta González Frankenberger y al M. en C. Erik Pasaye Alcaraz por el apoyo brindado en todo lo referente a la resonancia magnética.

A la Biblioteca del Campus Juriquilla, UNAM, por enriquecer día a día mi conocimiento y brindarme el material necesario para mi estancia en el instituto.

Y a todos los que formaron parte del trabajo de forma directa o indirecta, incluyendo los pacientes de la unidad, esos pequeños niños sin los cuales no se podría haber hecho absolutamente nada.

ÍNDICE

RESUMEN.....	
SUMMARY.....	
AGRADECIMIENTOS.....	
DEDICATORIAS.....	
INTRODUCCIÓN.....	1
I. ANTECEDENTES	3
1. Daño Cerebral Perinatal.....	3
1.1 Entidades del Daño cerebral Perinatal.....	3
2. Leucomalacia Periventricular.....	3
2.1 Tipos de Leucomalacia Periventricular.....	4
2.2 Causas y patogénesis.....	4
2.3 Manifestaciones clínicas.....	5
3. Estimulación Magnética Transcraneal.....	6
3.1 Potenciales evocados motores por EMT.....	7
3.1.1 Análisis de la excitabilidad cortical por EMT.....	8
3.2 EMT por pares de estímulos asociados.....	9
3.3 EMT de estímulos repetidos.....	9
3.4 Potenciales evocados motores en alteraciones de la vía corticoespinal.....	10
4. Imagen por Resonancia Magnética.....	10
4.1 Imágenes por Tensor de Difusión.....	11
4.2 Imágenes por Tensor de Difusión y su relación con la LPV.....	13
II. PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	16
1. Planteamiento del problema.....	16
2. Problema de investigación.....	16
2.1 Problema general.....	16
2.2 Problemas específicos.....	16
3. Hipótesis.....	16
3.1 Hipótesis general.....	16
3.2 Hipótesis específicas.....	17
4. Objetivos.....	17

4.1	Objetivos generales.....	17
4.2	Objetivos Específicos.....	17
III.	MATERIAL Y MÉTODO.....	17
1.	Diseño del Estudio.....	18
1.1	Criterios de Inclusión.....	18
1.2	Criterios de Exclusión.....	18
1.3	Criterios de Eliminación.....	18
2.	Procedimiento del Estudio.....	19
2.1	Sujetos.....	19
2.2	Procedimiento.....	19
2.3	Análisis estadístico.....	22
IV.	Resultados.....	23
1.	Valoración motora.....	24
2.	Imágenes de Tensor de Difusión por Resonancia Magnética.....	26
2.1	Fracción de Anisotropía.....	26
2.2	Coefficiente de Difusión Aparente.....	28
3.	Potenciales evocados motores por EMT.....	31
4.	Correlación morfológico-Funcional.....	34
5.	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.....	38
V.	DISCUSIÓN.....	39
1.	Valoración de la función motora.....	39
2.	Evaluación de las alteraciones estructurales del TCE.....	40
3.	Evaluación de las alteraciones funcionales del TCE.....	42
4.	Correlación entre el grado de alteraciones en la estructura y la función.....	43
VI.	CONCLUSIONES.....	45
VII.	REFERENCIAS.....	46
	Lista de figuras	52
	Lista de tablas	52
	Apéndice I.....	53
	Apéndice II.....	54

Introducción.

En la actualidad, existe gran interés en detectar de manera temprana el daño cerebral perinatal (DCP) y en particular la encefalopatía del prematuro, que comprende a la Leucomalacia Periventricular (LPV) y a la hemorragia de la matriz germinal. La LPV es la causa más frecuente de la encefalopatía del prematuro y se caracteriza por necrosis de tejido cerebral, principalmente en la sustancia blanca circundante a los ventrículos laterales. Esta lesión produce secuelas como parálisis cerebral, alteraciones sensoriales, motoras y trastornos de aprendizaje (Inder et al. 2005). Existen tres factores principales que intervienen en dicho padecimiento: Hipoxia-Isquemia, prematuridad del producto e infecciones prenatales (Banker. 1962). Estos tres factores pueden desencadenar tres mecanismos patológicos: Activación microglial, excitotoxicidad y ataque de radicales libres.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera prematuros, a los recién nacidos vivos que nacen antes de la semana 37 de gestación. En la actualidad, la incidencia de prematuridad en México es de 8 a 10 % de todos los nacimientos y justifican el 75 % de la mortalidad perinatal y el 50% de la discapacidad en la infancia provocada por algún tipo de encefalopatía dada por dicha condición (Tyson y Stoll. 2003).

La LPV desencadena una serie de problemas motores e incluso llevan a una parálisis cerebral, que resulta en diplejía, espasticidad y alteraciones en la coordinación y equilibrio. Por lo anterior resulta de interés estudiar los mecanismos fisiopatológicos y las alteraciones motoras de la LPV. Dichas alteraciones motoras pueden ser detectadas mediante el examen neurológico, técnicas electrofisiológicas como la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) y técnicas de neuroimagen, sobre todo Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

La EMT es una herramienta no invasiva de estimulación cerebral que permite evaluar la integridad funcional del sistema nervioso (Kobayashi et al. 2003). Se basa en el principio de inducción electromagnética, es decir, un pulso de corriente pasa con suficiente fuerza y una duración lo suficientemente corta a través de una bobina colocada en posición tangencial sobre la cabeza de una persona. La EMT genera un campo magnético que penetrará el cuero cabelludo, el cráneo y llega al cerebro con una atenuación mínima que despolariza a las neuronas en la corteza cerebral. Si se estimula el área motora primaria, se activan las neuronas piramidales de la vía

corticoespinal y se evocarán contracciones musculares contralaterales; al registro de la actividad eléctrica del músculo efector se le denomina potencial evocado motor (PEM). Al ser las alteraciones motoras la principal manifestación de la LPV, resulta importante estudiar las propiedades de conducción y las variaciones de la excitabilidad del tracto corticoespinal. Dichas variaciones han sido estudiadas durante el desarrollo del tracto corticoespinal en humanos sanos con el registro de los PEM ipsi y contralaterales respecto al hemisferio cerebral donde se localiza la lesión, los cuales muestran cambios en las propiedades de conducción de la vía corticoespinal durante el neurodesarrollo e incluso una reorganización funcional después de existir un daño perinatal (Eyre, 2007).

En relación a las técnicas de neuroimagen, las Imágenes de Tensor de Difusión (ITD) constituyen un nuevo método dentro de la IRM, que permite medir el grado de anisotropía (direccionalidad) de los protones de agua en el tejido. Ésta técnica ha tenido un gran impacto ya que proporciona información morfológica de alteraciones del tejido nervioso que no es posible demostrar con IMR convencionales. Counsell et al. (2003), analizó niños pretérmino con anormalidades difusas y focales en la sustancia blanca y las comparó con imágenes de niños sanos, midiendo la difusión de las moléculas de agua en el tejido mediante ITD, encontró que los valores de difusión son más elevados en niños con patologías en la sustancia blanca, que en niños sanos.

Existen evidencias de que las propiedades estructurales de la vía corticoespinal analizadas por medio de ITD se relacionan con las propiedades funcionales obtenidas por medio de los PEM obtenidos por EMT (Hübers, 2011). Se ha propuesto un análisis que relaciona el umbral motor obtenido por EMT y la Fracción de Anisotropía (FA) mediante ITD en individuos sanos, tomando como referencia el predominio en el uso de cierta mano. Se ha observado que la FA y el umbral motor están relacionados positivamente, y ambos se ven incrementados en el hemisferio predominante en comparación con el hemisferio contralateral (Klöppel et al. 2007).

I. ANTECEDENTES.

1. Daño Cerebral Perinatal

El DCP se define como una lesión que altera la integridad estructural y funcional del sistema nervioso en desarrollo en un periodo comprendido entre las veinte semanas de gestación hasta veintiocho días después del nacimiento. Durante la gestación se desencadenan en el feto una serie de procesos de desarrollo y maduración de todo el organismo, que se puede ver comprometido si existen modificaciones en el tiempo o condiciones fisiológicas y morfológicas normales del desarrollo (Folkerth, 2007).

Durante el desarrollo, el sistema nervioso (SN) es muy vulnerable a las alteraciones del medio interno y externo que interfieren con la estructura, función y eventos propios del desarrollo que pueden derivar en daño cerebral, cuyos signos se traducen en anomalías de las funciones motoras, sensitivas, cognitivas, conductuales, etc. Dichas alteraciones son poco evidentes y por lo tanto se requieren múltiples herramientas para su detección.

1.1 Entidades del DCP

Las principales entidades del daño cerebral en el periodo perinatal son las alteraciones de la sustancia gris (nucleos basales y talámicos), hemorragias cerebrales, de la matriz germinal, infarto cerebral, encefalopatía hipóxico-isquémica y encefalopatía del prematuro (Folkerth, 2007).

Dentro de las encefalopatías del prematuro se encuentra la LPV, que es una de las causas más frecuentes de DCP. La LPV se asocia con alteraciones en la sustancia blanca, y recientemente se ha apreciado que dicho padecimiento engloba también daños en la sustancia gris (Andiman et al. 2010).

2. Leucomalacia Periventricular

En 1853, se comenzaron a describir condiciones de diplejía, que fueron atribuidas a prematuridad y asfixia en el nacimiento (Little, 1853). Años después, Virchow (1867) describió en infantes post mortem, áreas suavizadas de sustancia blanca alrededor de los ventrículos; nombró a la condición: “encefalomielitis congénita”, suponiendo que era la responsable de muchos casos de

diplejía y retraso mental. Después Parrot (1877), identificó que dicho padecimiento es causado por inmadurez de la sustancia blanca en niños prematuros, que era vulnerable a factores circulatorios y nutricionales y llamó a la condición: “esteatosis intersticial difusa”. Él notó que las áreas afectadas se encontraban en áreas con pobre suministro de sangre, lo que sugería que la causa de la enfermedad era la isquemia. Fue hasta el año de 1962, que se acuñó el término LPV (leuco: blanco, malakos: reblandecimiento), (Banker y Larroche, 1962). Los autores demostraron una secuencia de cambios histológicos en la sustancia blanca de niños prematuros. Describieron que el proceso comienza con un área de coagulación, necrosis y licuefacción, seguido de una actividad intensa de macrófagos, y termina con cavitación (formación de quistes) dos semanas después. Estos hallazgos fueron importantes para entender los principios básicos del padecimiento.

2.1 Tipos de Leucomalacia Periventricular

La LPV comprende dos grandes tipos, según el grado o nivel de la lesión: focal y difusa. La LPV focal corresponde a necrosis de todos los elementos celulares en pequeños sitios de sustancia blanca, dejando zonas quísticas en el cerebro. La LPV difusa se caracteriza por lesiones celulares específicas, como daño axonal, así como alteraciones en la diferenciación de los pre-oligodendrocitos con repercusión en la madurez y cantidad de oligodendrocitos maduros, que son los responsables de formar la mielina de la sustancia blanca cerebral. Existe además un proceso de astrogliosis, que forma un tejido cicatrizante que afecta la correcta comunicación entre neuronas y la transmisión del impulso nervioso.

Estudios cualitativos de RM sugieren que el componente difuso de la LPV es considerablemente más común que el componente focal y las manifestaciones clínicas son menos severas (Inder, 1999).

2.2 Causas y Patogénesis

Estudios realizados por Banker (1962), definen que existen tres factores fundamentales que propician o están muy relacionados con la manifestación de la LPV en neonatos, que son la hipoxia-isquemia con o sin reperusión, la prematuridad del producto y las infecciones materno-fetales.

En cuanto a la vulnerabilidad al ataque de radicales libres, se ha descrito un déficit en la eliminación de peróxido de hidrógeno que se encuentra a cargo de la glutatión peroxidasa. Éste acumulo de peróxido de hidrógeno en presencia de hierro (que llega al cerebro a causa de una hemorragia cerebral o una hipoxia-isquemia), será convertido a un radical oxidrilo por la reacción de Fenton, que es altamente dañino para la célula (Volpe et al. 2011).

También se ha propuesto que un proceso de hipoxia-isquemia e infección/inflamación conducen a la muerte celular principalmente por medio de radicales libres. Haynes (2003) y sus colaboradores utilizaron técnicas de inmunohistoquímica con marcadores para ataque oxidativo (hidroxinonal) y nitrativo (nitrotirosina) y demostraron una tinción positiva en los pre-oligodendrocitos en el componente difuso de la LPV. Estos datos establecen que existe una susceptibilidad de los pre-oligodendrocitos a los radicales oxígeno y nitrógeno, lo que alterará el metabolismo oxidativo, causará muerte celular y subsecuente fallas en la mielinización.

2.3 Manifestaciones Clínicas

En primera instancia es necesario diagnosticar la LPV mediante una valoración neurológica y la detección de hiperintensidades en la sustancia blanca por IRM. Dicha valoración en niños con LPV arroja dos grandes tipos de alteraciones: motoras y cognitivo/conductuales. Aproximadamente entre 5-10% son secuelas en la capacidad motora (Volpe, 2009). Las alteraciones motoras involucran algún tipo de paresia (principalmente diparesia o hemiparesia), así como espasticidad en todos los miembros, hipertonia e hiperreflexia. Estos signos se traducen en problemas de coordinación, equilibrio, postura y marcha, así mismo se observa la persistencia de reflejos primitivos como reflejo de sobresalto y reflejo de marcha automática (Skranes, 2007). En relación, se ha reportado que 85% de niños con diplejía espástica tuvieron diagnóstico de LPV (Okumura et al. 1997).

Entre las alteraciones cognitivas más comunes en niños con LPV se encuentran alteraciones en la memoria, razonamiento, cálculo, emoción, atención y en el lenguaje. Los trastornos motores están más relacionados con el componente focal de la LPV, mientras que los trastornos cognitivos y conductuales se relacionan con mayor frecuencia con el componente difuso.

3 Estimulación Magnética Transcraneal

La EMT es una herramienta no invasiva, no dolorosa y segura de estimulación del tejido nervioso, donde se incluyen las diferentes áreas de la corteza cerebral.

Es útil para el mapeo de funciones cerebrales, gracias a su amplia resolución temporal así como por el hecho de ser capaz de activar o interferir con funciones cerebrales, lo que permite establecer relaciones entre la actividad cerebral y las capacidades conductuales.

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética, es decir, un pulso de corriente (7-10 kA) de corta duración y fuerza suficiente (2.5 mW) pasa a través de la bobina que es colocada de forma tangencial sobre el cráneo de una persona. En la bobina se generaran campos magnéticos de 2T en aproximadamente 50 μ s que penetrarán el cuero cabelludo y el cráneo y llegaran al cerebro con una atenuación mínima que despolariza neuronas en la corteza cerebral. Si se estimula el área motora primaria, por ejemplo, se evocarán contracciones musculares contralaterales.

Un solo estímulo puede despolarizar neuronas y evocar efectos medibles, la aplicación de varios estímulos pueden modificar la excitabilidad de la corteza cerebral en el sitio estimulado e incluso en áreas apartadas a lo largo de conexiones anatómicamente funcionales (Kobayashi et al. 2003).

La bobina de estimulación consta de espiras de alambre de cobre aislado recubierto con un molde de plástico. Pueden ser de dos formas distintas: bobina circular y bobina en forma de ocho. La bobina en forma de ocho consta de dos bobinas circulares juntas que transportan corriente en direcciones opuestas, y justo en el punto donde se unen, se produce una suma del campo magnético, y por lo tanto focaliza la estimulación.

Las bobinas circulares y en forma de ocho, brindan una forma de estimulación distinta para las diferentes estructuras nerviosas dentro del cerebro, una estimulación efectiva depende no sólo de la geometría de la bobina, sino también del tipo, la orientación y el nivel de actividad de las neuronas subyacentes a la bobina (Pascual-Leone y Tormos-Muñoz. 2008).

Es importante tomar en cuenta la cantidad de pulsos que se apliquen y la diferencia de tiempo interestímulo según el objetivo que se quiera alcanzar. La EMT puede aplicarse como pulsos

simples, aplicando un estímulo cada tres o más segundos sobre una determinada región. Pueden aplicarse como un par de estímulos separados por un intervalo interestímulos variable de varios milisegundos; o como un tren de estímulos de frecuencia variable aplicados sobre la misma área cerebral durante varios segundos.

Una de las aplicaciones de la EMT es activar la corteza motora y evaluar la integridad de las vías motoras centrales (Hallett. 2007). Por ejemplo, un estímulo aplicado sobre la corteza motora primaria genera una respuesta muscular contralateral susceptible de ser registrada mecánica o eléctricamente, en el último caso se denomina Potencial Evocado Motor (PEM). Los PEM brindan una amplia gama de información, desde la excitabilidad de la corteza motora, integridad del tracto corticoespinal, así como de la vías de conducción periféricas hacia el músculo (Escudero et al. 1998).

3.1 Análisis de la conducción de la vía corticoespinal por medio de PEM por EMT

Los PEM, tienen características que brindan información sobre la integridad de la vía motora, como la latencia, amplitud y duración. La latencia o tiempo de conducción motora total (TCMT o T1) es el tiempo que transcurre entre el estímulo cortical y la respuesta muscular que produce. Involucra el tiempo de conducción motora central (TCMC), que es la diferencia de latencia entre los PEM inducidos en la corteza motora y aquellos evocados en la médula espinal (en las raíces dorsales) y toma en cuenta al menos un retardo sináptico. El tiempo de conducción motora periférico (TCMP o T2) es la latencia entre la estimulación espinal y el registro de la actividad eléctrica en el músculo blanco. Una forma más precisa de calcular el TCMC es a través de la estimulación eléctrica del nervio cubital registrando en el músculo blanco la onda M (respuesta del músculo a la estimulación) y las ondas F (respuesta tardía), usando la fórmula: $T1 - (\text{Latencia de las Ondas F} + \text{Latencia de las ondas M} - 1) / 2$. Una vez estimulada la vía motora, las ondas M representan la respuesta directa del músculo, y las ondas F la respuesta del músculo producida por activación de motoneuronas alfa por una corriente antidrómica. Una vez obtenidos los valores del TCMT y TCMP, se restan y se obtiene el TCMC. Estos parámetros dependen de la mielinización e integridad axonal a largo de la vía motora. Por lo tanto si los parámetros se alteran, se puede inferir el tipo de lesión, si se modifica el TCMP, y el TCMC no se ve afectado,

es muy probable que el sitio de la lesión se encuentre a nivel periférico. El TCMT se ve afectado cuando existe una afección tanto a nivel central como a nivel periférico (Kobayashi. 2003).

La amplitud es la distancia pico-pico de un PEM, la duración es el periodo comprendido entre la obtención de una respuesta hasta el cese de la misma. La amplitud mide la intensidad de la respuesta, y por lo tanto, está determinada por la cantidad de fibras involucradas en la vía. Bajo condiciones normales, la suma del impulso de las fibras involucradas en una determinada vía es suficientemente fuerte para sobrepasar el umbral y realizar una función adecuada, mientras que en ciertas afecciones ocurre un proceso de degeneración axonal o desmielinización que puede ser tanto a nivel central como periférico. El proceso de degeneración axonal compromete el número de fibras y por lo tanto la intensidad de la respuesta, resultando en una disminución de la amplitud, mientras que el proceso de desmielinización afecta principalmente la velocidad de conducción del impulso al dañar la capa de mielina que recubre al axón (Kobayashi y Pascual-leone. 2003).

3.1.1 Análisis de la excitabilidad cortical por medio de la EMT

La excitabilidad cortical es una medida directa de la respuesta de la corteza a la estimulación, y representa el comportamiento de un conjunto de neuronas. Existen diversas formas de estudiar la excitabilidad cortical mediante EMT, como son el umbral motor, curva estímulo-respuesta y tiempo de silencio.

El umbral es la intensidad mínima que se requiere aplicar para generar una respuesta: El umbral motor en reposo, es la intensidad mínima requerida para generar un PEM en el músculo blanco relajado, cuando un estímulo simple es aplicado en la corteza motora primaria, de tal manera que la amplitud pico-pico del PEM sea mayor a $50\mu\text{V}$. El PEM refleja la excitabilidad de la membrana de los axones de la vía corticoespinal, así como la excitabilidad de las neuronas motoras de la medula espinal y de la unión neuromuscular. (Pascual-Leone. 2008).

La curva estímulo-respuesta se refiere a la variación experimental de la intensidad de estimulación para determinar la amplitud del PEM. Se pueden normalizar los datos en relación a la intensidad pico a pico de 1 mV debido a las variaciones entre cada individuo. En general sigue una función sigmoidea, y se utiliza como un índice de excitabilidad corticoespinal.

El tiempo de silencio es el intervalo de tiempo desde la aplicación de un estímulo que genera un PEM, hasta el regreso de la actividad electromiográfica voluntaria. Para calcularlo, se le pide al sujeto de experimentación que mantenga una contracción del músculo efector mientras que se aplica un estímulo supramáximo en la corteza motora contralateral. Se observa que la actividad electromiográfica se suprime durante un periodo de tiempo, hasta que regresa la actividad muscular basal. Estudios del período de silencio cortical permiten caracterizar alteraciones patológicas de la excitabilidad cortical y estudiar la respuesta cortical. En la epilepsia, existe un incremento en la excitabilidad cortical debido a que el mecanismo de inhibición de motoneuronas corticales se ve alterado y por lo tanto el tiempo de silencio cortical disminuye.

3.2 EMT de pares de estímulos asociados

Ésta técnica permite estudiar las interacciones inhibitorias o facilitadoras intracorticales en sujetos sanos o con alguna alteración, así como la integridad de las conexiones interhemisféricas mediante la medición del tiempo de conducción transcallosal (Kujirai et al. 2003).

La EMT de pares de estímulos asociados combina un estímulo subumbral (estímulo condicionado) con un estímulo supraumbral (estímulo de prueba) a diferentes intervalos interestímulo y teniendo repercusiones en el efecto, que pueden ser inhibitorios, inhibitorios tardíos o facilitadores. Si los intervalos de estimulación se encuentran entre 1-4 ms, la interacción favorecida será inhibitoria y si los intervalos son de 4-20 ms la interacción será facilitadora. Si los intervalos interestímulo se encuentran entre los rangos superiores a los 50 ms, se produce un efecto de inhibición tardía. Éstas interacciones permiten investigar las conexiones interhemisféricas involucradas en el control motor y problemas del movimiento (Kobayashi y Pascual-Leone. 2003). Ésta técnica puede emplearse para estudiar conexiones entre distintas áreas corticales (Sack et al. 2005) y para investigar los efectos de drogas activas en el SNC específicamente en la corteza motora.

3.3 EMT de Estímulos Repetidos

La EMT puede ser empleada para corregir éstas alteraciones, en estudios que emplean la EMTr a frecuencias bajas (0.5 Hz) en pacientes con epilepsia focal, se encontró que existe una

disminución de la excitabilidad cortical de hasta 71% reflejada en una disminución en el número de convulsiones del paciente.

La aplicación de la EMT de forma repetida, es capaz de modular la actividad cerebral en una región cortical dada o en áreas apartadas anatómicamente a lo largo de conexiones anatómicamente funcionales más allá de la duración de la estimulación misma. Esto permite explorar aplicaciones terapéuticas para inducir cambios en la actividad cerebral. Puede aplicarse a frecuencias relativamente bajas, aplicando 1 Hz o menos, generando efectos inhibitorios por arriba 5 Hz causan efectos excitatorios (Maeda et al. 2000).

3.4 Potenciales evocados motores en alteraciones de la vía corticoespinal

Se han estudiado cambios en la latencia de los PEM por EMT durante el neurodesarrollo, midiendo la velocidad de conducción en el tracto corticoespinal en relación a las modificaciones en la propiedades del mismo. Se han realizado estudios en sujetos sanos con rangos de edad desde 33 semanas de gestación hasta los 50 años. Eyre y Koh. (1988) encontraron que el TCMT en sujetos mayores de 20 años fue de 21 ms y en los niños fue de 31 ms, debido a que el proceso de mielinización se completa hasta la edad adulta, y por lo tanto el tiempo de conducción es más corto. Estas evidencias son relevantes ya que permiten tener un parámetro de comparación entre sujetos sanos y sujetos con alguna patología, para determinar cambios o variaciones en los tiempos de conducción.

También se ha comparado la latencia y umbral de los PEM por estimulación de la corteza motora ipsilateral y contralateral en recién nacidos sanos, con parálisis cerebral e infarto cerebral. Se ha observado que en caso de infarto cerebral, el umbral y la amplitud de los PEM son bajos en comparación con los parámetros de los niños sanos. Y en caso de parálisis cerebral unilateral, tanto el umbral como la latencia y la amplitud se ven disminuidos después de la estimulación ipsilateral y contralateral a la lesión (Eyre, 2001). Al existir un daño cerebral ipsilateral, se pensaría que se afectarían sólo la latencia y el umbral de los PEM contralaterales, pero también se ven afectados, aunque en menor medida, la latencia y el umbral en los PEM ipsilaterales, debido a que el TCE tiene influencia bilateral, aunque con predominancia contralateral.

En estudios de PEM realizados en niños sanos, y con LPV tanto focal como difusa, con una edad promedio de 4.37 meses, se encontró que los niños con LPV tienen un incremento en el TCMC y un decremento en la velocidad de conducción motora central, dichos datos, sugieren una alteración en la mielinización de la vía corticoespinal (Santiago-Rodríguez. 2009).

4 Resonancia Magnética

La resonancia magnética es una técnica de diagnóstico desarrollada en 1946 por Edward Purcell y Felix Bloch. En un principio, el método fue aplicado a objetos sólidos en estudios de espectroscopía, y después se comenzó a aplicar en organismos vivos. Posteriormente se utilizó ésta técnica para producir imágenes de los órganos y estructuras del cuerpo permitiendo estudiar múltiples lesiones y enfermedades.

El equipo de RM genera un campo magnético cuya intensidad se mide en Teslas que es suficientemente grande para alinear los protones de agua (H+) que se encuentran en nuestro cuerpo. En presencia de las variaciones del campo magnético el movimiento de las moléculas de agua emiten señales de radiofrecuencia con ligeros cambios de fase. En un pequeño volumen que contiene un gran número de moléculas moviéndose se distribuyen aleatoriamente y reflejan directamente la trayectoria de moléculas individuales que tendrán un resultado en la atenuación de la señal del resonador. Después de la estimulación, los protones de agua regresan a su estado original y liberan energía con ondas de radiofrecuencia que tienen la misma frecuencia que la del pulso recibido. Esas ondas de radiofrecuencia son captadas por un receptor, se efectúa posteriormente una transformada de Fourier de dichas ondas y se traduce en imágenes.

4.1 Imagen de Tensor de Difusión (ITD) por resonancia magnética

Una aplicación de la técnica de RM son las ITD, que permiten medir la integridad, maduración, organización espacial y conectividad de los tractos localizados de sustancia blanca cerebral. Éste método se basa en el principio de difusión del agua, entendido como el movimiento espontáneo de las moléculas de agua y la facilidad con que ésta se mueve, a ésta propiedad se le conoce como Coeficiente de Difusión (CD). Durante el tiempo en que se aplica un campo magnético y se registran las ondas de radiofrecuencia para la generación de la imagen, las moléculas de agua

cambian de lugar, y la intensidad de señal que emiten se ve disminuida. Además, el movimiento del agua se ve interrumpido por múltiples barreras físicas dadas por la microestructura de los tejidos, y por eso a dicha medición se le denomina Coeficiente de Difusión Aparente (CDA) (Le Bihan, 1995).

En las imágenes que son sensibles a difusión, y en lugares donde el movimiento de las moléculas de agua es elevado como en los ventrículos, la representación en las imágenes será en tonalidades oscuras, ya que la señal se pierde casi por completo debido al gran desplazamiento de las moléculas de agua. Si se toma en cuenta imágenes no sensibles a difusión (T2) y el factor de sensibilización a la difusión, el tiempo de difusión experimental agrega la resistencia del paso de agua por los tejidos, y entonces se denomina CDA.

Una vez que se han obtenido imágenes de RM sensibles a difusión, que nos dicen básicamente que tan rápido ha difundido el agua en el tejido, se pueden obtener mediciones sobre la dirección en la que dicha agua difunde, primordialmente a través de estructuras tubulares, como los axones de la sustancia blanca. Una forma de determinar dicha dirección de difusión es mediante el grado de anisotropía o Fracción de Anisotropía (FA) de las moléculas de agua en la sustancia blanca, que toma en cuenta el CDA paralelo y perpendicular y se mide en escala de 0 a 1. En estructuras donde el agua puede tomar un sinnúmero de direcciones como en el líquido cefalorraquídeo o en sitios de lesión, el grado de anisotropía del agua es nulo y toma valores cercanos a 0, entonces se denomina que existe un movimiento isotrópico de las moléculas de agua. En estructuras claramente definidas como los axones, el agua puede tomar una direccionalidad determinada por la restricción en el movimiento dado por las características tisulares (Ahn et al. 2011).

La FA, como se mencionó, es una propiedad del tejido cerebral tanto en condiciones sanas o con alguna alteración, cuyos valores oscilan según la direccionalidad de las moléculas de agua en el tejido y la integridad de las fibras de sustancia blanca por donde pasa. La FA toma valores numéricos que oscilan entre 0 (máxima isotropía, como en los ventrículos donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular).

Por ejemplo, en un área donde el tejido nervioso se ha perdido, como en el caso de quistes cerebrales, la FA será extremadamente baja en relación al resto del tejido, dado que las moléculas de agua se desplazan fácilmente sin existir barreras anatómicas (como sucede en los ventrículos

laterales). El mayor impacto clínico de las ITD se debe esencialmente a dos fenómenos: la capacidad de detectar alteraciones que no es posible detectar por IRM convencionales en sustancia blanca y medir la magnitud del daño, siendo muy útil en el diagnóstico médico.

Las ITD además permiten mejorar y precisar el diagnóstico de múltiples enfermedades y padecimientos. Por ejemplo, diagnosticar un edema citotóxico, donde los astrocitos se comienzan a hinchar por retención de agua a causa de una falla en la bomba de sodio-potasio, sería casi imposible de detectar con otras técnicas debido a que es una falla a nivel celular (Pasantes-Morales y Vázquez-Juárez. 2012).

La tractografía es la representación tridimensional de las ITD que se obtiene a partir de información sobre la dirección del desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo de los diversos tractos de sustancia blanca del cerebro. Involucra diversas variables, como el número de fibras que conforman el tracto, el calibre (diámetro) de los axones de la sustancia gris, la mielina que recubre a las fibras y la membrana celular. Múltiples programas informáticos han sido desarrolladas con la finalidad de que la tractografía pueda representar de manera más fehaciente las conexiones neuronales que existen en el cerebro definiendo de manera más precisa la orientación en las que las moléculas de agua difunden a partir de valores de FA y CDA. Una problemática encontrada es que existen regiones donde se interceptan varios tractos de sustancia blanca y no es posible definir de forma precisa cual es la dirección y orientación preferente en la que difunden las moléculas de agua. La tractografía probabilística permite asumir una distribución de orientaciones del comportamiento global de la mayoría de las fibras en otras secciones uniendo los vectores principales y creando fascículos virtuales de acuerdo a la información sobre la localización que nos arrojan los demás tensores de difusión. Así también toma en cuenta la probabilidad de conectividad entre diferentes regiones de interés (diferentes regiones anatómicas) que manualmente pueden definirse y eliminar el error en pequeños voxels que arrojen información que no corresponde al fascículo que se quiere estudiar.

4.2 ITD y su Relación con la LPV

Los estudios con ITD, proveen información valiosa de conectividad neuronal para estudiar redes neuronales implicadas en procesos cognitivos, así como para determinar la posición e integridad de tractos de sustancia blanca.

Las ITD se han usado en la detección de isquemia e infarto cerebral (Le Bihan et al, 1986). Moseley et al (1990) y Mintorovitch et al (1991) descubrieron que la inducción de isquemia cerebral en gatos disminuye el CD del agua minutos después de la oclusión de la arteria cerebral media, estudios posteriores demostraron resultados similares en otros modelos animales (Hossmann,, 1995) y posteriormente en humanos con infarto cerebral (Sorensen, 1999).

Existen estudios de ITD para analizar la integridad de la microestructura de la sustancia blanca en adultos con lectura alterada y habilidades normales. Los sujetos con alteraciones en la lectura presentaron un decremento bilateral en la FA y las fibras en estas zonas iban en dirección antero-posterior. Encontraron que valores bajos en la anisotropía indican una alteración de las conexiones temporo-parietales entre sí y con otras áreas del cerebro que impiden la coordinación visual y fonológica necesarias para el desarrollo de la habilidad de lectura (Klingberg et al, 2000).

Recientemente, se ha incrementado el uso de las ITD para realizar diagnósticos más precisos de patologías donde la microestructura del tejido se vea alterada y que no pueden ser detectados con imágenes con contraste T1 o T2. En algunos casos, se propone que se puede relacionar alteraciones microestructurales como desmielinización, degeneración neuronal y muerte celular con los parámetros de CDA dados por la ITD (Le Bihan, 2003). Debido a que las evidencias son pocas y no se ha encontrado una manera clara de comprobarlo, es necesario buscar relacionar los valores de CDA con alguna alteración de la microestructura cerebral en ciertas patologías donde se conocen bien que la integridad morfológica celular juega un papel fundamental en las manifestaciones clínicas.

El interés por estudiar la corteza motora y el tracto corticoespinal se debe a que son sitios con una alta incidencia de daño durante la etapa perinatal, y cualquier alteración en el mismo, tendrá repercusiones motoras importantes. Existen estudios realizados por Klöppel et al (2008) en adultos sanos tanto diestros como zurdos donde se examinó si la expresión individual del predominio en el uso de cierta mano tiene un impacto en la correlación entre parámetros de excitabilidad cortical, como el umbral motor, y las propiedades estructurales de la sustancia blanca. Demostraron que existe una relación inversa entre la excitabilidad cortical denotada por el UMA y el Umbral Motor en Reposo (UMR) con la FA. Es decir, a valores elevados de FA en la sustancia blanca refleja una propiedad estructural de las conexiones cortico-corticales que hace

a la corteza motora más susceptible a la excitación sináptica de la vía corticoespinal por EMT, lo que puede justificar la relación lineal inversa entre ambos parámetros.

Posteriormente estudios realizados por Hübers et al. (2011) exploraron la relación que existe entre parámetros funcionales como TCMT, curva dosis-respuesta, y tanto el umbral motor en reposo como activo con la FA en sujetos sanos. Utilizaron un análisis de correlación denominado análisis de voxeles y estadísticas espaciales basadas en tractos (TBSS por sus siglas en inglés: Trac Based Spatial Statistics). Reportaron que la FA no se relaciona con ningún parámetro funcional utilizando el análisis de voxeles, mientras que utilizando el análisis de correlación TBSS se detectaron correlaciones de la FA con el umbral motor activo, aunque la correlación se encontró en zonas que no pertenecían a vías motoras.

También se han estudiado relaciones entre parámetros exclusivos de ITD; entre la FA y el CDA, comparando la microestructura talámica (Nagasunder et al. 2011) y la vía visual (Fan et al. 2006) en niños con LPV. Se encontró de igual forma una relación inversa, es decir un decremento en la FA y un CDA elevado. Dichos valores indican alteraciones axonales que están relacionadas con desmielinización, pérdida del axón y/o muerte celular.

II. Problema, Hipótesis y Objetivos.

1. Planteamiento del Problema

La LPV es una de las causas más frecuentes del daño cerebral perinatal e involucra daño a nivel de la vía corticoespinal causando diversas alteraciones motoras que limitan la calidad de vida del paciente. Por lo anterior resulta importante determinar cuáles son las alteraciones funcionales y estructurales de la vía corticoespinal. Dichas alteraciones pueden ser estudiadas mediante técnicas como la EMT y las ITD por RM.

2. Problema de Investigación

2.1 Problema General

¿Qué relación existe entre las alteraciones morfológicas y funcionales del tracto corticoespinal en niños con secuelas de LPV?

2.2 Problemas Específicos

1. ¿Cuáles son las alteraciones estructurales de la vía corticoespinal evaluados por ITD por RM en niños con secuelas de LPV difusa?
2. ¿Qué alteraciones en la conducción de la vía corticoespinal y excitabilidad cortical motora evaluadas por EMT ocurren en niños con secuelas de LPV difusa?
3. ¿Qué relación existe entre las propiedades de conducción-excitabilidad de la vía corticoespinal y sus características estructurales en niños con secuelas de LPV difusa?

3 Hipótesis

3.1 Hipótesis General

Los niños con secuelas de LPV difusa presentarán alteraciones estructurales y en la conducción de la vía corticoespinal, con una relación directa entre el grado de las alteraciones estructurales y el grado de las alteraciones en la conducción.

3.2 Hipótesis Específicas

1. Los niños con secuelas de LPV difusa tendrán alteraciones estructurales de la vía corticoespinal con aumento en el coeficiente de difusión aparente y disminución de la fracción de anisotropía, evaluados con ITD por RM.
2. En niños con secuelas de LPV difusa, los PEM por EMT tendrán latencias prolongadas, decremento en la amplitud e incremento en el umbral motor.
3. A mayor coeficiente de difusión aparente y menor fracción de anisotropía, mayores latencias del tiempo de conducción motora central y menor amplitud de los PEM por EMT

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

Evaluar las alteraciones estructurales y funcionales de la vía corticoespinal en niños con secuelas de LPV y analizar la relación entre dichas alteraciones.

4.2 Objetivos Específicos

1. Analizar las alteraciones estructurales de la vía corticoespinal por medio del CDA y la FA de las ITD por RM en niños con secuelas de LPV difusa.
2. Analizar las propiedades de conducción de la vía corticoespinal por medio de las latencias, amplitudes y el umbral motor de los PEM por EMT en niños con secuelas de LPV difusa.
3. Determinar la relación entre las características estructurales de la vía corticoespinal y sus propiedades funcionales en niños con secuelas de LPV difusa.

III. Material y Método

1. Diseño del Estudio

Se realizó un estudio prospectivo, transversal de un grupo, es decir, con una aplicación futura y tomando en cuenta un solo grupo de edad. La muestra se obtuvo de niños con DCP que acudieron a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola” del Instituto de Neurobiología, UNAM. El grupo estuvo integrado por niños diagnosticados con LPV mediante valoración neuropsiquiátrica e IRM. Se estudiaron niños de 5 a 6 años de edad. Se les realizaron secuencias de ITD por RM y PEM por EMT para determinar las características estructurales y funcionales de la vía corticoespinal (Fig. 1).

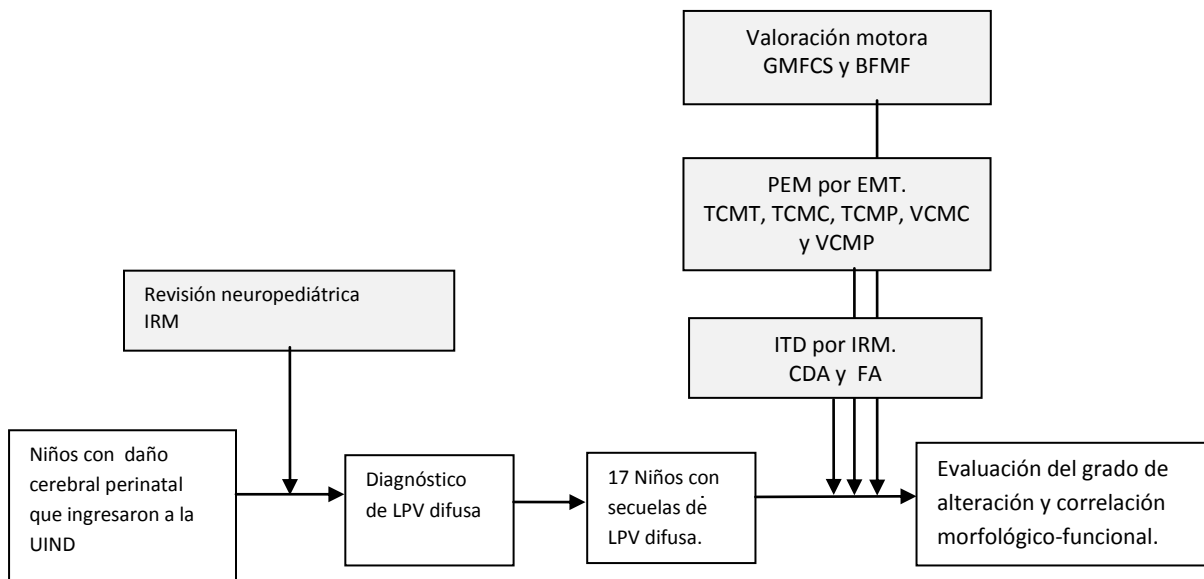


Figura 1. Diseño del estudio.

1.1 Criterios de Inclusión

1. Niños con una edad entre 5 y 6 años.
2. Antecedentes de diagnóstico de LPV difusa por revisión Neuropsiquiátrica y por IRM.
3. Presente puntajes anormales en la escala de desempeño motor y mental de la prueba Bayley.

1.2 Criterios de Exclusión

1. Que el paciente tenga prótesis metálicas, marcapasos, epilepsia, hemorragia cerebral u alguna otra condición que impida la realización de la IRM y la EMT.

1.3 Criterios de Eliminación

1. Que el paciente no concluya los estudios.
2. Que durante el estudio se desarrolle alguna enfermedad neurológica que interfiera con el funcionamiento del sistema motor y musculoesquelético.

2 Procedimiento del Estudio

2.1 Sujetos

Se seleccionó una muestra de 17 niños (diez niños y siete niñas) de entre cinco y seis años de edad con diagnóstico de LPV difusa mediante revisión neuropediátrica e IRM obtenidas en edad temprana. Para todos los estudios se obtuvo un consentimiento informado por parte de los padres, así mismo se les realizó una entrevista para descartar factores que podrían impedir la realización de cualquiera de los estudios, así como para conocer algunos aspectos importantes del desarrollo del niño.

2.2 Procedimiento

Se llevó a cabo una valoración motora donde se utilizaron dos sistemas de clasificación para estudiar las limitaciones en la ejecución de la actividad motora: El Sistema de Clasificación para la Función Motora Gruesa (GMFCS) y el sistema de clasificación para la Función Motora Fina Bimanual (BFMF) donde se calificó en base a niveles ambas funciones en relación al desempeño del sujeto: I.- logra ejecutar la tarea sin ningún problema. II.- logra ejecutar la tarea pero no de forma precisa. III.- no completa la tarea o lo hace con ayuda y soporte. IV.- restricciones en el movimiento que impiden la realización de la tarea, aunque el sujeto comprende las instrucciones. V.- no realiza la tarea, con alteraciones severas en el movimiento y no comprende ni intenta ejecutar las órdenes. (Beckung y Hagberg. 2002).

Para las ITD por RM, se obtuvieron imágenes eco-planares con una secuencia spin-eco sensibles a difusión con un gradiente de campo magnético (*b*) de 1000 y 92 direcciones, utilizando un resonador de 3 Teslas. Una vez obtenidas las imágenes, se procedió al análisis de las mismas utilizando diversos paquetes informáticos como FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/> por Martinos Center for Biomedical Imaging), MRtrix 0.2.10 y herramientas de la librería de software de FMRIB (FSL, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), mediante las cuales se obtuvieron mapas de FA (Fig. 2-a) y mapas de CDA (Fig. 2-b).

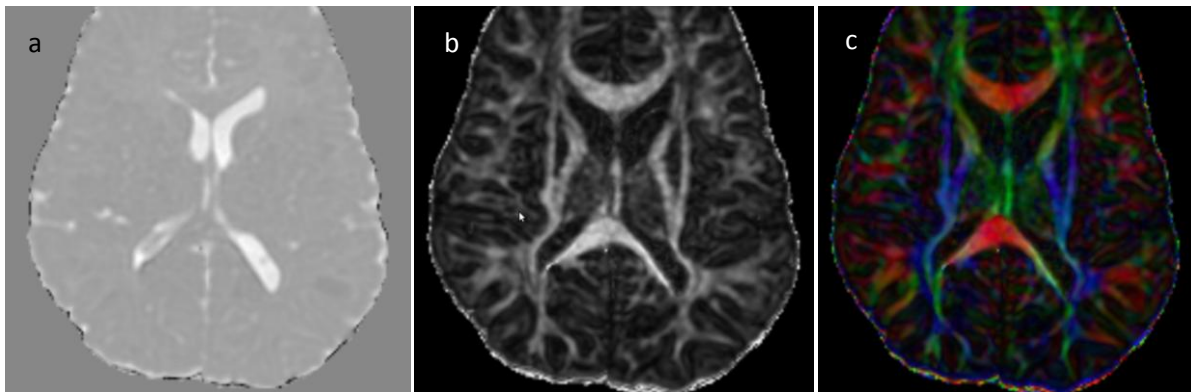


Figura 2. Diversas representaciones obtenidas a partir del procesamiento de las ITD de un mismo sujeto: a) mapa de CDA, b) mapa de FA y c) mapa de dirección.

Una vez obtenidos los mapas de FA y CDA se procedió a realizar una reconstrucción digital del TCE bilateral. Para dicha reconstrucción se tomaron en cuenta tres regiones anatómicas de interés: los pedúnculos cerebrales (PC), donde se realizó la siembra de 5000 semillas por voxel para calcular el número de tractos que pasan por cada sitio: las proyecciones de la mano y del pie del TCE en la corona radiada (CR) por debajo de la Corteza Motora Primaria (M1) y la capsula interna (CI). Se marcaron regiones de interés en dichas referencias anatómicas para poder calcular la probabilidad de conectividad entre ambas estructuras y realizar la reconstrucción (Figura 3). Se utilizó un umbral de probabilidad de conexión entre estas estructuras de siete, de tal forma que aquellos voxeles en los cuales no haya por lo menos siete tractos que conecten la M1 y los pedúnculos cerebrales no se consideran que representen el TCE.

Una vez realizada la reconstrucción del TCE bilateral y que se obtuvieron los valores de FA y CDA, se determinó si existía una asimetría entre ambos tractos. Para ello se utilizó como parámetro que existiera por lo menos una desviación estándar de diferencia entre los valores

obtenidos a través de las ITD entre el TCE tanto izquierdo como derecho en por lo menos dos de las regiones de interés. Con ayuda de la valoración motora, se corroboró que existiera una concordancia entre el diagnóstico y las alteraciones clínicas.

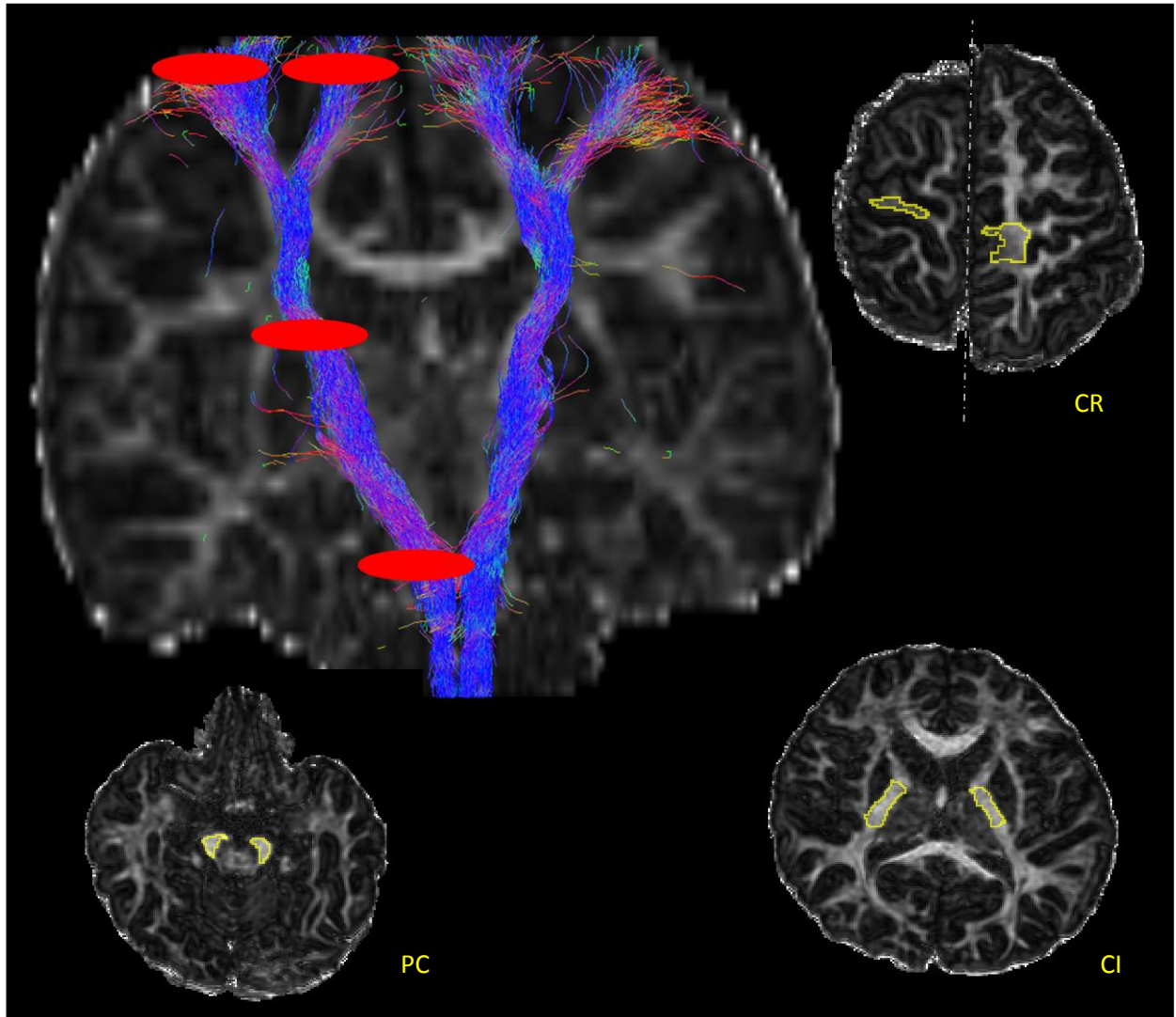


Figura 3. Reconstrucción bilateral del TCE en sustancia blanca. Hecha a partir de tractografía probabilística utilizando Pedúnculos Cerebrales (PC), Capsula Interna (CI) y Corona Radiada (CR) como sitios de referencia. Los círculos rojos muestran a qué altura están marcadas y en amarillo las regiones de interés.

En cuanto al aspecto funcional, se estimuló la M1 mediante EMT utilizando una bobina en forma de ocho que fue colocada sobre el cuero cabelludo en posición tangencial sobre la cabeza del niño. Se colocaron electrodos en el músculo abductor del pulgar de la muñeca y en el músculo

tibial anterior para poder registrar los PEM. Una vez obtenidos los PEM de los mismos se midieron y analizaron cambios en la morfología de los potenciales, así como sus latencias para obtener el TCMT, TCMC y TCMP y la distancia entre el punto de estimulación y el punto de registro para obtener la VCMC y la VCMP. Al igual que en el análisis morfométrico, se determinará si existe una asimetría en la conducción de ambos tractos.

2.3 Análisis Estadístico

Se utilizaron pruebas estadísticas *t* de student, utilizando un nivel de significancia del 95 % (valores $p \leq 0.05$) para saber si existe una relación entre ambos parámetros, así como un análisis de correlación de Pearson para determinar si la relación entre los parámetros funcionales obtenidos por EMT y aquellos obtenidos mediante ITD por RM es positiva o negativa. Si los valores *r* obtenidos oscilan entre -1 y 0, la relación será negativa, es decir, con una relación inversa, mientras que si los valores de *r* oscilan entre 0 y 1, la relación se tomará como positiva y la relación será directa.

IV. Resultados

Los 17 sujetos tuvieron una edad media de 5.8 ± 0.61 años; nueve (52%) fueron niños y ocho (48%) fueron niñas. En la evaluación del desarrollo mental Bayley, cuatro (27%) presentaron resultados dentro de los parámetros normales, dos (12%) retraso ligero y once (61%) retraso significativo. Para la evaluación del desarrollo psicomotor, tres (22%) presentaron resultados dentro de los parámetros normales, cuatro (22%) retraso ligero y diez (56%) retraso significativo. Además, en la valoración motora se evaluó si los pacientes presentaban independencia en la ejecución motora. En la Tabla 1 se muestra el diagnóstico en etapas tempranas y el diagnóstico actual correspondiente a la función motora.

Paciente	Edad	Dx inicial	Dx actual	Independencia motora	Terapia Katona	Terapia Bobath
1	5.6	Hipotonía global con predominio en miembros pélvicos	Normal	Si	Si	NR
2	7.1	Paraparesia espástica de predominio izquierdo /Tono mixto; hipertono en pélvicos e hipotono en torácicos	Triparesia espástica de miembros pélvicos y torácico izquierdo	No	Si	Si
3	5.9	Paraparesia espástica de predominio derecho / Tono mixto; hipertono en pélvicos e hipotono en torácicos	Normal (débil visual)	Si	Si	Si
4	5.7	Cuadriparesia espástica / Tono mixto; hipertono en pélvicos e hipotono en torácicos	Paraparesia espástica de miembros pélvicos	No	Si	Si
5	5.9	Tono mixto; hipertono en pélvicos e hipotono en torácicos	Normal (hipoacusia severa)	Si	Si	NR
6	5.7	Cuadriparesia espástica de predominio en miembros inferiores / Hipertonía generalizada	Paraparesia espástica de miembros pélvicos	No	Si	Si
7	5.3	Paraparesia espástica / Hipertonía generalizada de predominio en miembros pélvicos	Paraparesia espástica de miembros pélvicos	No	Si	Si
8	6.8	Hemiplejía derecha / Tono mixto	Hemiparesia faciocorporal hipotónica derecha	No	Si	No
9	5.1	Hipertono miembros inferiores	Normal	Si	Si	NR
10	5.6	Cuadriparesia mixta	Cuadriparesia mixta	No	Si	Si
11	5.1	Hipotónico general	Normal	Si	Si	NR
12	6.5	Hemiparesia corporal izquierda / Hipertonía general	Hemiparesia corporal izquierda	Si	Si	NR
13	5.8	Cuadriparesia mixta / Hipotonía del tronco e hipertonia de extremidades	Doble hemiparesia / austimo	No	Si	Si
14	6.4	Paresia con componente atetósico con patrón cruzado de miembro superior derecho e inferior izquierdo.	PC / hipotónico-atáxico	No	Si	Si
15	5.4	Cuadriparesia atáxica / Tono mixto, hipertono en pélvico	Cuadriparesia atáxica	Si	Si	Si
16	5	Hipotonía global severa	Normal	Si	Si	NR
17	5.8	Hemiparesia espástica derecha / Tono mixto, hipertono en pélvicos e hipotono en torácicos	Cuadriparesia espástica con predominio a paraparesia	Si	Si	si

Tabla 1. Diagnóstico de la función motora de los pacientes con secuelas de LPV difusa. NR=No requerida.

1. Valoración Motora

Para determinar las secuelas motoras predominantes, las funciones afectadas y el estado motor general del paciente, se evaluó el desempeño en diferentes tareas con valoración de la ejecución motora gruesa y fina (Figuras 4 y 5). De los 17 sujetos, en el sistema de valoración de la función motora gruesa, seis fueron clasificados dentro del nivel I, tres dentro del nivel II, cuatro dentro del nivel III y cuatro dentro del nivel IV. En el sistema de valoración en la ejecución motora fina, cinco fueron clasificados dentro del nivel I, dos dentro del nivel II, cinco en el nivel III y cinco en el nivel IV. Para ningún sistema de evaluación motora hubo sujetos que entraran en el nivel de clasificación V. En cada sistema de clasificación se dividió entre aquellos que son independientes en su movilidad (n=9) es decir, que no presentan secuelas motoras severas y que corresponden a niveles de evaluación I y II en ambas escalas; y aquellos que no son independientes (n=8) con secuelas motoras marcadas, que corresponden a los niveles III y IV. Se encontró que los pacientes que son independientes tienen significativamente un mejor desempeño ($p < 0.01$) en la ejecución de tareas motoras tanto finas y gruesas en comparación con aquellos no independientes.

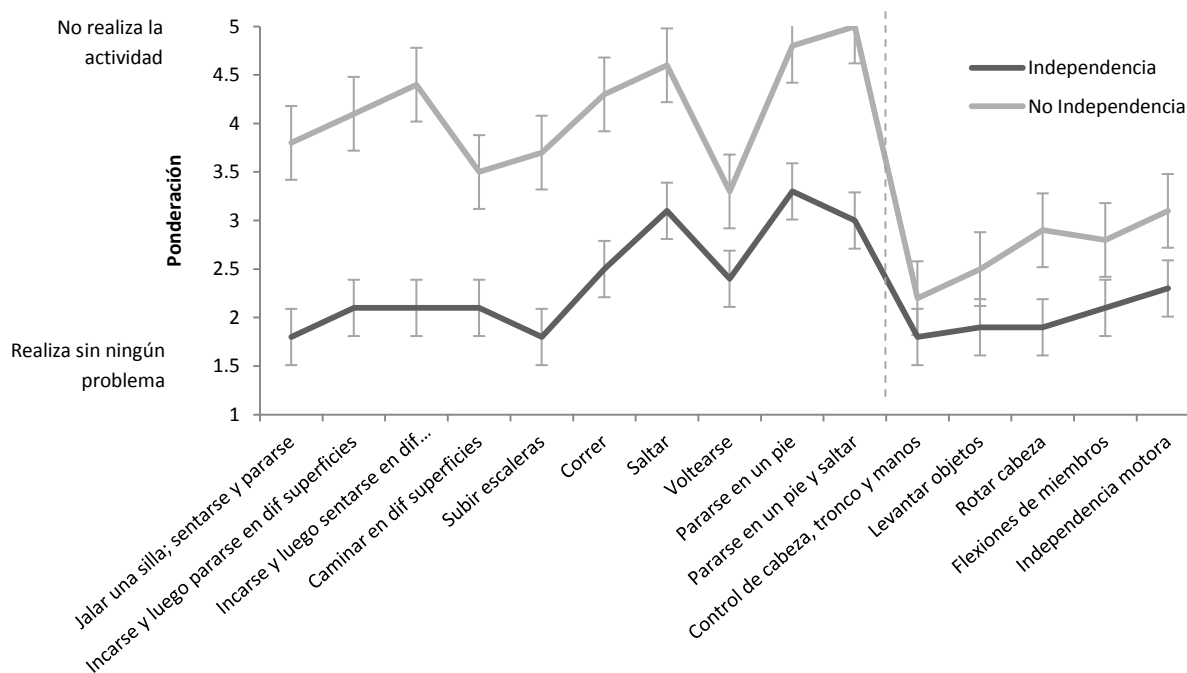


Figura 4. Valoración motora gruesa. Evaluada en miembros inferiores y superiores, a la izquierda y derecha de la línea punteada respectivamente.

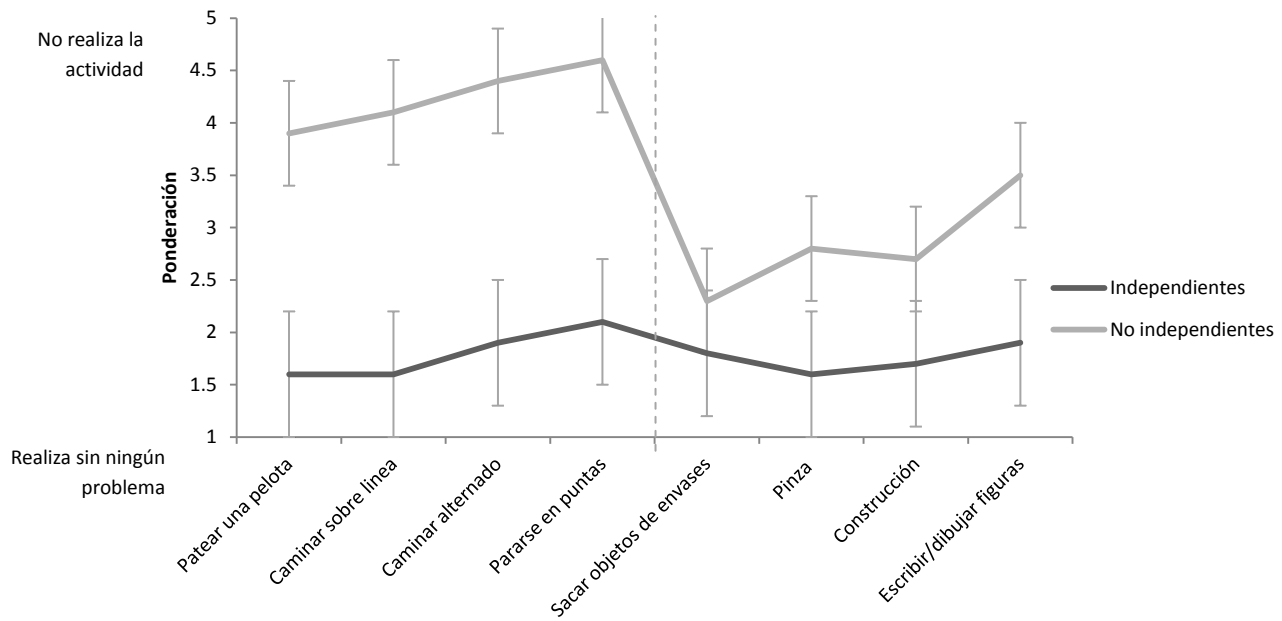


Figura 5. Valoración motora fina. Evaluada en miembros inferiores y superiores, a la izquierda y derecha de la línea punteada respectivamente.

2. Imagen por Tensor Difusión por Imagen de Resonancia Magnética

Se obtuvieron los valores de la FA y del CDA en el TCE izquierdo y derecho, así mismo se determinó si existe una asimetría entre ambos tractos en dependencia a una mayor afección en un hemisferio cerebral, y si dicha asimetría concuerda con el diagnóstico neuropediátrico, el diagnóstico temprano por IRM convencional y las manifestaciones clínicas.

2.1 Fracción de anisotropía

Se obtuvieron los valores de la FA a lo largo del TCE derecho e izquierdo (Figura 6). En el TCE derecho los valores promedio de FA a nivel de pedúnculos cerebrales fue de 0.5 ± 0.073 , en la capsula interna de 0.58 ± 0.04 y en corona radiada fue de 0.39 ± 0.039 . En el TCE izquierdo, los valores de FA a nivel de pedúnculos cerebrales fue de 0.51 ± 0.068 , en capsula interna de 0.59 ± 0.064 y en corona radiada fue de 0.38 ± 0.041 . No existieron diferencias significativas entre el TCE izquierdo y derecho a ninguno de los tres niveles (pedúnculos cerebrales $p=0.65$; capsula interna $p=0.32$ y corona radiada $p=0.86$). El valor promedio de la FA a todo lo largo del TCE izquierdo fue de 0.46 ± 0.11 y en el TCE derecho de 0.45 ± 0.1 sin existir una diferencia significativa ($p=0.89$).

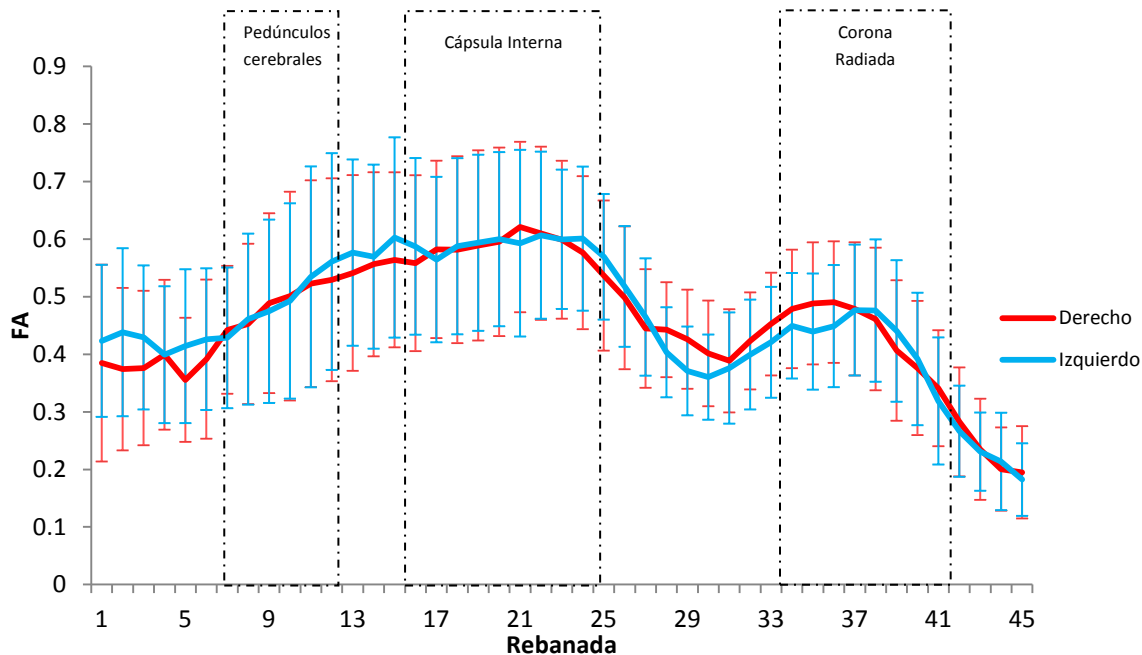


Figura 6. Valores promedio y desviación estándar de la FA en el TCE izquierdo y derecho. Las líneas punteadas indican el patrón que siguen los valores de FA en determinadas regiones anatómicas.

En cuanto al análisis de la asimetría entre ambos tractos, se denominó ipsilateral al TCE con valores de FA con una desviación estándar menor en relación al TCE del otro hemisferio, denominado contralateral, en al menos dos regiones anatómicas. Realizada ésta separación se calcularon los valores promedio en las tres regiones anatómicas de interés (Figura 7). Para el TCE ipsilateral la FA a nivel de los pedúnculos cerebrales fue de 0.499 ± 0.07 , a nivel de la capsula interna de 0.578 ± 0.04 y a nivel de la corona radiada de 0.365 ± 0.03 . Para el TCE contralateral, la FA a nivel de pedúnculos cerebrales fue de 0.521 ± 0.06 , a nivel de capsula interna de 0.601 ± 0.06 y a nivel de la corona radiada de 0.413 ± 0.04 . A nivel de la capsula interna los valores de la FA ipsilateral fueron significativamente menores que los del TCE contralateral al mismo nivel ($p=0.003$), sin existir diferencias significativas a nivel de pedúnculos cerebrales ($p=0.49$) ni a nivel de la corona radiada ($p=0.35$) entre ambos tractos.

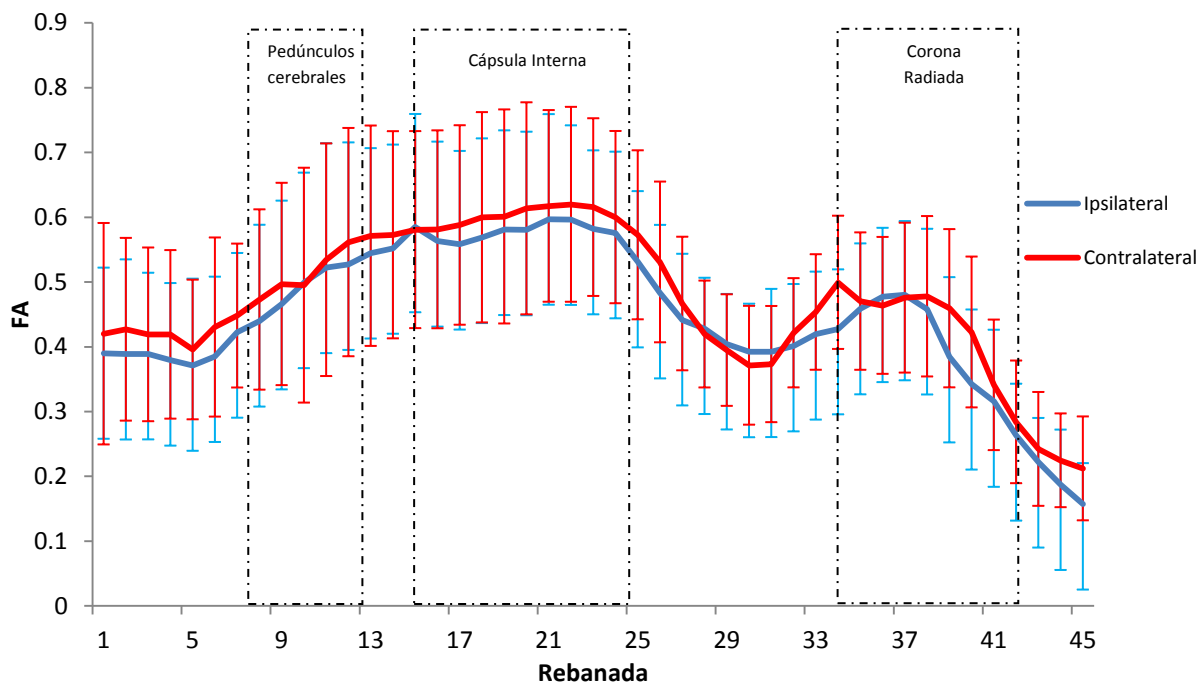


Figura 7. Valores promedio y desviación estándar de la FA a lo largo del TCE ipsi y contralateral. Las líneas punteadas indican el patrón que siguen los valores de FA correspondiente a determinadas regiones anatómicas.

Además de obtener los valores de FA a todo lo largo del TCE, se obtuvieron a nivel de la corona radiada de manera independiente los valores de FA en aquellas secciones del TCE que tienen proyecciones hacia las representaciones en M1 de la mano y de la pierna (Figura 8) y que abarca

de la rebanada 38 a la rebanada 45. Se encontró que para las proyecciones del TCE con representaciones en M1 de las manos fueron de 0.484 ± 0.1 para el TCE ipsilateral y de 0.565 ± 0.09 para el TCE contralateral, existiendo una diferencia significativa ($p < 0.05$). Mientras que para las proyecciones del TCE con representaciones en M1 de los pies, los valores de FA fueron de 0.413 ± 0.07 para el TCE ipsilateral y de 0.527 ± 0.08 para el TCE contralateral existiendo también una diferencia significativa ($p < 0.001$).

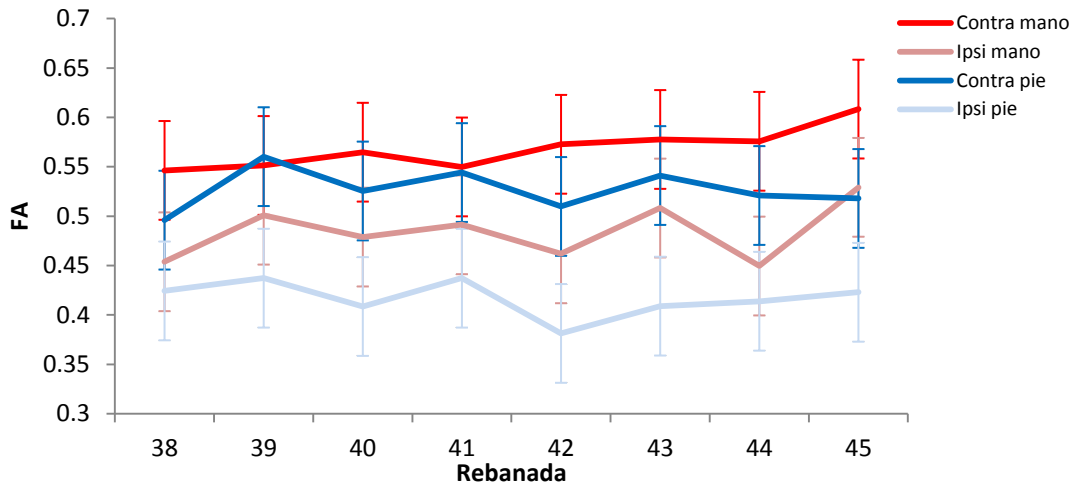


Figura 8. Valores promedio de la FA ipsi y contralateral a nivel de la corona radiada. Se hace una distinción entre las proyecciones del TCE que van hacia las representaciones en M1 de miembros inferiores (azul) y superiores (rojo).

2.2 Coeficiente de Difusión Aparente

Se obtuvieron los valores del CDA a todo lo largo del TCE derecho e izquierdo (Figura 9). Para el caso del TCE derecho, los valores promedio del CDA a nivel de pedúnculos cerebrales fueron de 1 ± 0.15 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) en capsula interna de 0.86 ± 0.04 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y en la corona radiada fueron de 0.96 ± 0.08 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Para el TCE izquierdo los valores de CDA a nivel de pedúnculos cerebrales fueron de 1.03 ± 0.14 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), en la capsula interna de 0.89 ± 0.01 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y en la corona radiada fueron de 1 ± 0.16 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Los valores del CDA son significativamente mayores en el TCE izquierdo solamente a nivel de la corona radiada ($p=0.001$). A nivel de pedúnculos cerebrales y capsula interna no existen diferencias significativas ($p=0.55$ y $p=0.32$) entre el TCE derecho e izquierdo. Los valores del CDA promedio para el TCE derecho fueron de 0.97 ± 0.15 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y para el TCE izquierdo fueron de 1 ± 0.12 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) sin existir una diferencia significativa ($p=0.54$).

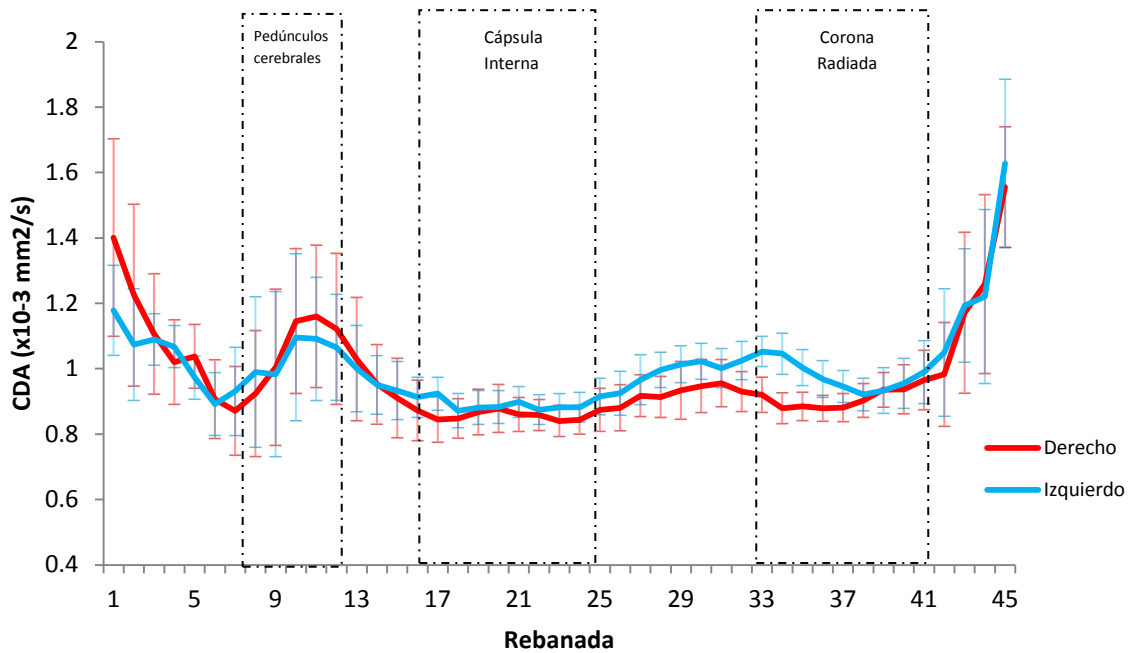


Figura 9. Valores promedio del CDA en el TCE derecho e izquierdo. Las líneas punteadas indican el patrón que siguen los valores del CDA correspondiente a determinadas regiones anatómicas.

En cuanto al análisis de la asimetría entre ambos tractos, al igual que se hizo en el caso de la FA, se denominó ipsilateral al TCE con valores de CDA con una desviación estándar menor en relación al TCE del otro hemisferio (contralateral), en al menos dos regiones anatómicas. Realizada ésta separación se calcularon los valores promedio en las tres regiones anatómicas de interés (Figura 10). Para el TCE ipsilateral, los valores del CDA a nivel de pedúnculos cerebrales fueron de 1.09 ± 0.08 ($\times 10^{-3}$ mm²/s), a nivel de la capsula interna de 0.902 ± 0.02 ($\times 10^{-3}$ mm²/s) y en la corona radiada de 1.03 ± 0.13 ($\times 10^{-3}$ mm²/s). Para el TCE contralateral, los valores del CDA a nivel de pedúnculos cerebrales fueron de 1.005 ± 0.05 ($\times 10^{-3}$ mm²/s), a nivel de la capsula interna de 0.86 ± 0.02 ($\times 10^{-3}$ mm²/s) y en la corona radiada de 0.977 ± 0.11 ($\times 10^{-3}$ mm²/s).

Se observó que los valores del CDA en el TCE ipsilateral son significativamente superiores a nivel de los pedúnculos cerebrales ($p=0.05$) y a nivel de la corona radiada ($p<0.001$). El valor promedio del CDA a todo lo largo del TCE ipsilateral fue de 1.02 ± 0.13 ($\times 10^{-3}$ mm²/s) y para el TCE contralateral fue de 0.96 ± 0.15 ($\times 10^{-3}$ mm²/s) sin existir una diferencia significativa ($p=0.43$) entre ambos tractos.

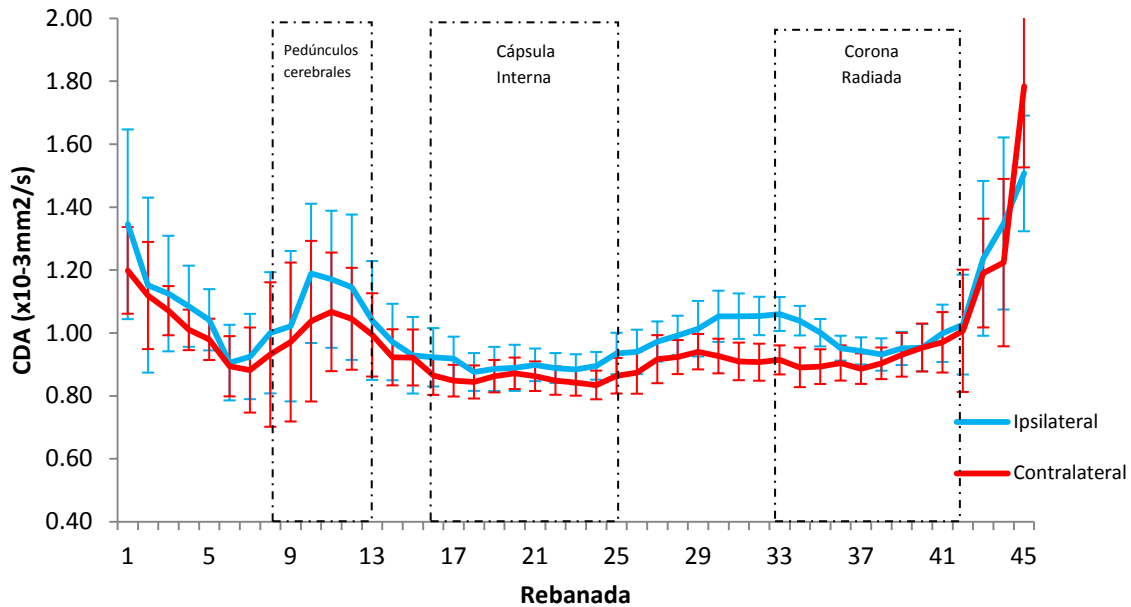


Figura 10. Valores promedio del CDA a lo largo del TCE ipsi y contralateral.

Del mismo modo que se realizó con la anisotropía, se obtuvieron los valores del CDA en las proyecciones del TCE que tienen representaciones en M1 para la mano y para la pierna (Figura 11). Se encontró que los valores del CDA en ambas proyecciones contralaterales del TCE son significativamente más bajas que su homólogo ipsilateral (Figura 9). Se obtuvieron los valores promedio de FA y CDA de las proyecciones del TCE con representaciones en M1 para la mano y para el pie (Tabla 3) solamente a nivel de la corona radiada. Se realizó una comparación entre las proyecciones ipsi y contralaterales.

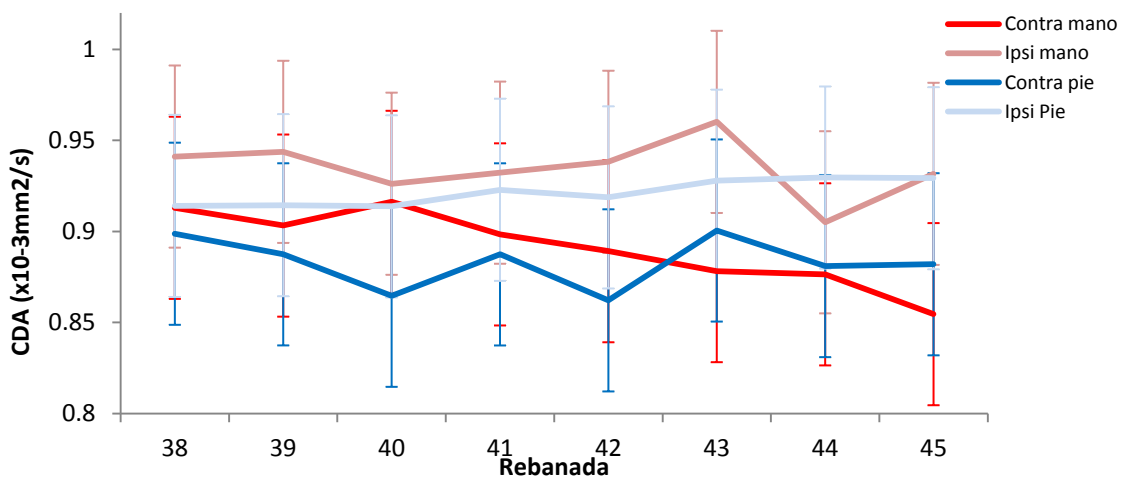


Figura 11. Valores promedio del CDA ipsi y contra en corona radiada. Entre las proyecciones del TCE que van hacia las representaciones en M1 de miembros inferiores (azul) y superiores (rojo).

3. Potenciales Evocados Motores por Estimulación Magnética Transcraneal

En relación a los parámetros funcionales, se midió la latencia de los PEM tanto de miembros superiores como inferiores de 14 sujetos con una edad media de 5.76 ± 0.6 años. El umbral motor de estimulación fue de 75 ± 5 % de la intensidad total del estimulador (2T) en promedio para todos los sujetos. Los valores de la distancia entre el sitio de estimulación y el músculo de registro que fueron utilizados para calcular la velocidad de conducción fueron: entre el vertex y el sitio de estimulación espinal (D1) de 0.21 ± 0.03 m, y la distancia promedio entre el sitio de estimulación espinal y el músculo de registro de los PEM (D2) de 0.48 ± 0.06 m.

Para el registro de los PEM en miembros superiores al estimular en la corteza motora primaria derecha y registrar en el músculo abductor del pulgar izquierdo (Figura 12) se obtuvo un TCMT de 22.85 ± 6.9 ms, un TCMC de 11.01 ± 6.48 ms y un TCMP de 11.83 ± 1.87 ms, Así como una VCMC de 25.96 ± 15.52 m/s y una VCMP de 39.3 ± 4.3 m/s. Para el caso de los PEM obtenidos al estimular en corteza motora primaria izquierda y registrar en el músculo abductor del pulgar derecho se obtuvo un TCMT de 23.61 ± 6.9 ms, un TCMC de 11.66 ± 6.4 ms y un TCMP de 11.94 ± 0.68 ms, así como una VCMC de 24.22 ± 9.7 m/s y una VCMP de 40.02 ± 4.05 m/s.

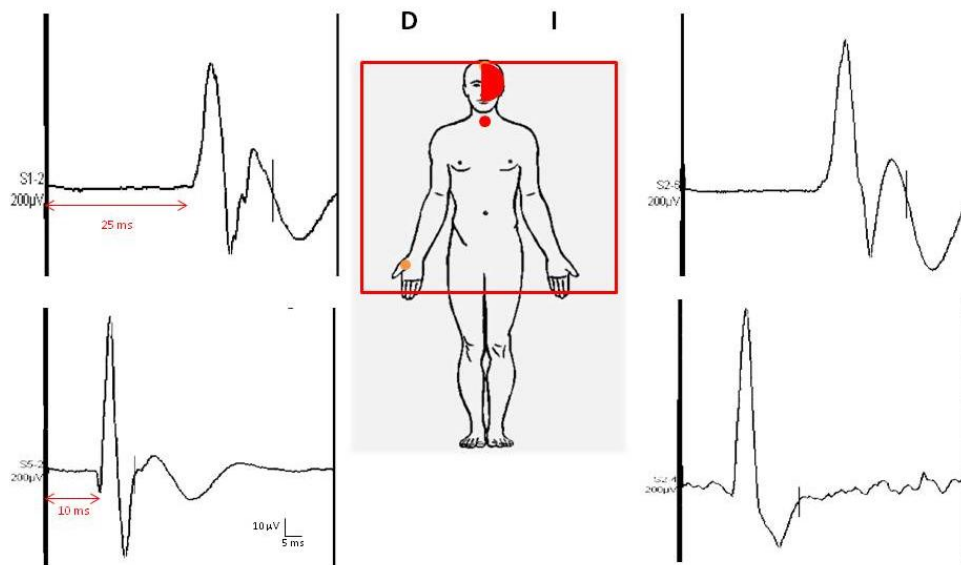


Figura 12. Morfología de PEM de miembros superiores. Se muestra un ejemplo de estimulación en corteza motora primaria y en medula espinal a nivel cervical en el lado izquierdo (sitios en rojo) y registro de la actividad en el músculo abductor del pulgar derecho (amarillo).

En el caso del registro de los PEM en miembros inferiores al estimular en corteza motora primaria derecha y registrar en el músculo tibial anterior izquierdo (Figura 13) se obtuvo un TCMT de 29.97 ± 5.87 ms, un TCMC de 16.83 ± 5.19 ms y un TCMP de 12.95 ± 2.2 ms, así como una VCMC de 31.59 ± 8.34 m/s y una VCMP de 28.4 ± 5.9 m/s. para el caso de los PEM obtenidos al estimular en corteza motora primaria izquierda y registrar en el músculo tibial anterior derecho se obtuvo un TCMT de 30.08 ± 5.7 ms, un TCMC de 16.2 ± 6.3 ms y un TCMP de 13.92 ± 2.7 ms, con una VCMC de 35.03 ± 9.56 m/s y una VCMP de 27.26 ± 6.23 m/s.

Basado en el análisis anterior, no se encontraron diferencias significativas entre el lado derecho e izquierdo, ni entre miembros superiores e inferiores en ningún parámetro obtenido.

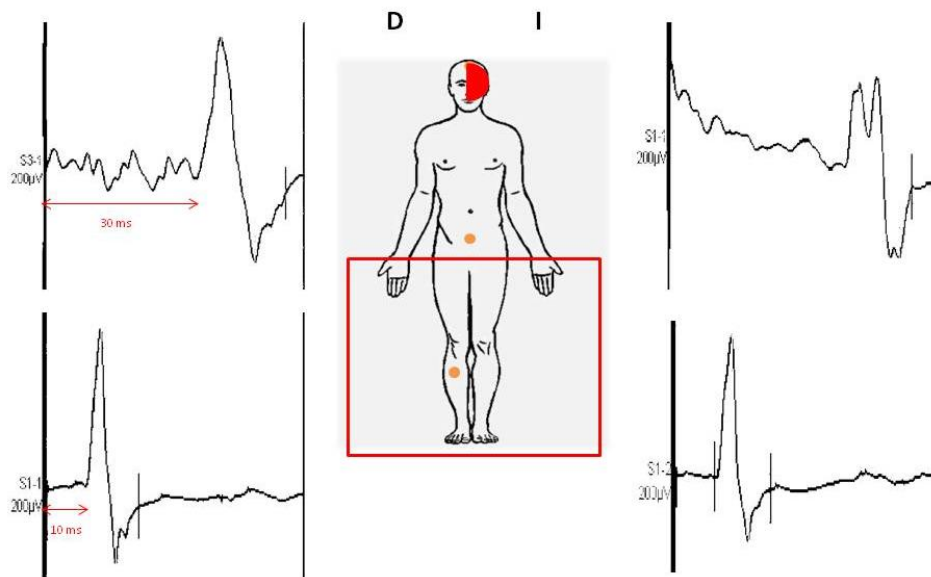


Figura 13. Morfología de los PEM en miembros inferiores. Se muestra un ejemplo de estimulación en corteza motora primaria y en medula espinal a nivel lumbar en el lado izquierdo (sitios en rojo) y registro de la actividad en el músculo tibial anterior derecho (amarillo).

También desde el punto de vista funcional, se realizó una disociación entre los tiempos y velocidades de conducción del TCE más afectado, al cual se le denominó ipsilateral, que tenía una diferencia de por lo menos una desviación estándar en comparación con el TCE que tenía menos afección, que se denominó contralateral. Considerando lo anterior, en la evaluación de

miembros superiores, se obtuvieron los PEM al estimular la corteza motora primaria ipsilateral (C3 o C4 según fuera el caso) y registrar en el músculo abductor del pulgar contralateral.

El TCMT fue 24.62 ± 6.5 ms, el TCMC fue de 13.13 ± 5.8 ms y el TCMP de 12.33 ± 0.9 ms. La VCMC fue de 19.12 ± 9.07 m/s y la VCMP de 39.15 ± 3.7 m/s. Por otra parte, al estimular corteza motora primaria contralateral y registrar en el músculo abductor del pulgar ipsilateral, el TCMT fue de 21.83 ± 7.03 ms, el TCMC de 8.72 ± 4.3 ms y el TCMP de 11.44 ± 1.7 ms. La VCMC fue de 31.04 ± 16.3 m/s y la VCMP de 43.3 ± 10.7 m/s.

En los miembros inferiores se obtuvieron los PEM al estimular la corteza motora primaria a nivel de CZ y registrar en el músculo tibial anterior del pie, al estimular en M1 ipsilateral y registrar en el tibial anterior contralateral, el TCMT fue de 31.15 ± 5.4 ms, el TCMC de 17.64 ± 5.6 ms y el TCMP de 14.24 ± 2.4 ms. D1 fue de 0.48 ± 0.04 m y de D2 de 0.38 ± 0.06 m. La VCMC fue de 30.18 ± 10.3 m/s y la VCMP de 26.38 ± 5.4 m/s. Por otro lado, al estimular M1 contralateral y registrar en el músculo tibial anterior ipsilateral, el TCMT fue de 28.77 ± 6 ms, el TCMC de 15.31 ± 5.5 y el TCMP de 12.63 ± 2.3 ms. La VCMC fue de 35.96 ± 9.07 m/s y la VCMP de 39.15 ± 3.7 m/s.

El TCMC es significativamente más elevado ($p=0.04$) y la VCMC más baja ($p=0.03$) en el TCE ipsilateral que en el TCE contralateral en miembros superiores.

5.4 Correlación morfológico-funcional

Una vez obtenidos los datos de la integridad en la estructura, a través de ITD, y en la función por EMT, se busca determinar la relación entre las características estructurales y las propiedades funcionales del TCE en niños con secuelas de LPV difusa. Para lo anterior, se tomaron en cuenta aquellos sujetos que concluyeron tanto los estudios por IRM como los de EMT (n=14). Se correlacionaron los valores promedio de la FA y el CDA en el TCE ipsi y contralateral, en tres niveles anatómicos (pedúnculos cerebrales, capsula interna y corona radiada), con el TCMC y la VCMC obtenida con los PEM (Tabla 2).

		TCMC		VCMC		TCMC		VCMC	
		<i>Derecho</i>	<i>Izquierdo</i>	<i>Derecho</i>	<i>Izquierdo</i>	<i>Ipsilateral</i>	<i>Contralateral</i>	<i>Ipsilateral</i>	<i>Contralateral</i>
FA	<i>PC</i>	r=0.213 p=0.48	r=-0.247 p=0.41	r=0.061 p=0.84	r=0.034 p=0.91	r=-0.35 p=0.23	r=0.19 p=0.53	r=-0.08 p=0.78	r=0.08 p=0.78
	<i>CI</i>	r=-0.028 p=0.92	r=-0.082 p=0.79	r=0.021 p=0.46	r=0.413 p=0.16	r=-0.1 p=0.74	r=0.03 p=0.91	r=0.41 p=0.16	r=0.19 p=0.53
	<i>CR</i>	r=-0.107 p=0.72	r=-0.002 p=0.99	r=0.115 p=0.70	r=0.01 p=0.97	r=-0.14 p=0.64	r=0.02 p=0.95	r=0.19 p=0.52	r=-0.07 p=0.83
CDA	<i>PC</i>	r=-0.101 p=0.74	r=-0.246 p=0.41	r=-0.165 p=0.59	r=0.212 p=0.48	r=-0.24 p=0.41	r=-0.008 p=0.98	r=0.15 p=0.62	r=-0.01 p=0.95
	<i>CI</i>	r=-0.248 p=0.41	r=-0.03 p=0.92	r=0.087 p=0.77	r=-0.289 p=0.33	r=-0.17 p=0.57	r=-0.14 p=0.62	r=-0.1 p=0.73	r=-0.02 p=0.93
	<i>CR</i>	r=-0.098 p=0.75	r=-0.046 p=0.88	r=-0.004 p=0.99	r=0.081 p=0.79	r=-0.03 p=0.9	r=-0.24 p=0.41	r=-0.16 p=0.59	r=0.28 p=0.35

Tabla 2. Coeficiente de correlación (r) morfológico-funcional. Se tomaron en cuenta los valores obtenidos a través del análisis del TCE derecho e izquierdo, así como el análisis por asimetría según el lado más afectado.

Para todos los casos anteriores, los valores del coeficiente de correlación (r) se encontraron en valores cercanos a cero no significativos ($r < \pm 0.28$; $p > 0.16$), lo que indica que la correlación entre ambos parámetros es muy débil o que no se encuentran relacionadas.

Así mismo se realizó una correlación morfológico-funcional pero ésta vez sólo a nivel de corona radiada (Tabla 3), separando las proyecciones del TCE que tienen representaciones en M1 de la mano y del pie utilizando los valores de FA y CDA y los valores del TCMC y VCMC (Tabla 3).

A partir del análisis anterior, se determinó que sólo existe una correlación positiva significativa entre el CDA y el TCMC (Figura 13-a), así como una correlación negativa significativa entre el

	TCE con proyecciones a miembros superiores				TCE con proyecciones a miembros inferiores			
	TCMC		VCMC		TCMC		VCMC	
	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral
FA	r=0.22	r=0.04	r=0.14	r=0.29	r=-0.009	r=-0.23	r=0.1	r=0.27
	p=0.45	p=0.88	p=0.63	p=0.32	p=0.76	p=0.44	p=0.74	p=0.36
CDA	r=-0.08	r=0.75	r=0.07	r=-0.72	r=0.26	r=0.39	r=-0.45	r=-0.38
	p=0.8	p=0.005**	p=0.82	p=0.007**	p=0.4	p=0.22	p=0.13	p=0.21

Tabla 3. Coeficiente de correlación (r) morfológico-funcional en corona radiada. Se tomó en cuenta el análisis por asimetría según el lado más afectado relacionando los valores de TCMC y VCMC del TCE con los valores de FA y CDA de las proyecciones hacia la mano y hacia el pie. ** p<0.01

CDA y la VCMC (Figura 14-b) en las proyecciones del TCE con representaciones de la mano en el lado contralateral.

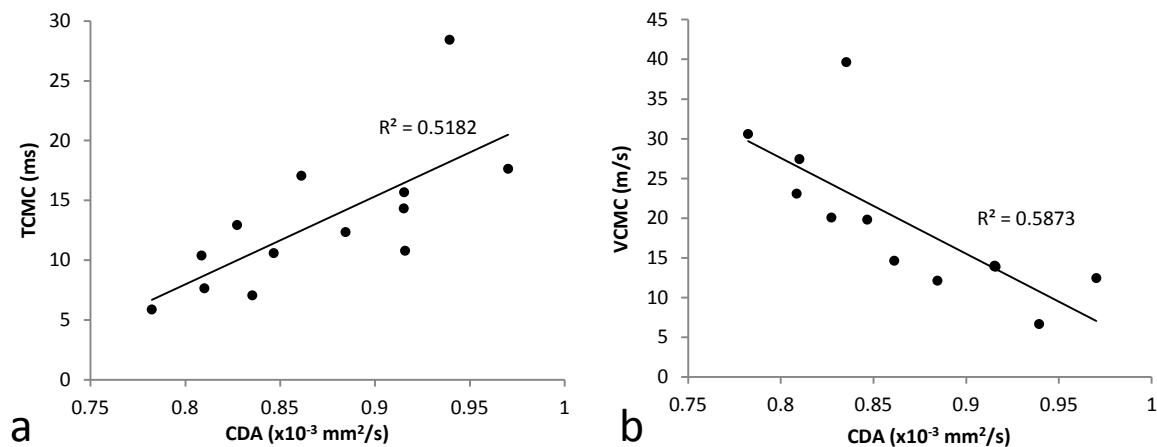


Figura 14. Correlación morfológico-funcional significativa. Representación de la correlación entre los valores del CDA del TCE contralateral con proyección hacia la representación en M1 de la mano y el TCMC (a) y la VCMC (b).

Además del análisis de correlación de los valores promedio de cada referencia anatómica, se realizó un análisis de correlación por rebanada, comparando los valores de la FA y del CDA de cada rebanada del TCE derecho e izquierdo e ipsi y contralateral de todos los sujetos, con los valores del TCMC y VCMC correspondientes. A partir del análisis anterior se graficaron los valores r (Figuras 15-18).

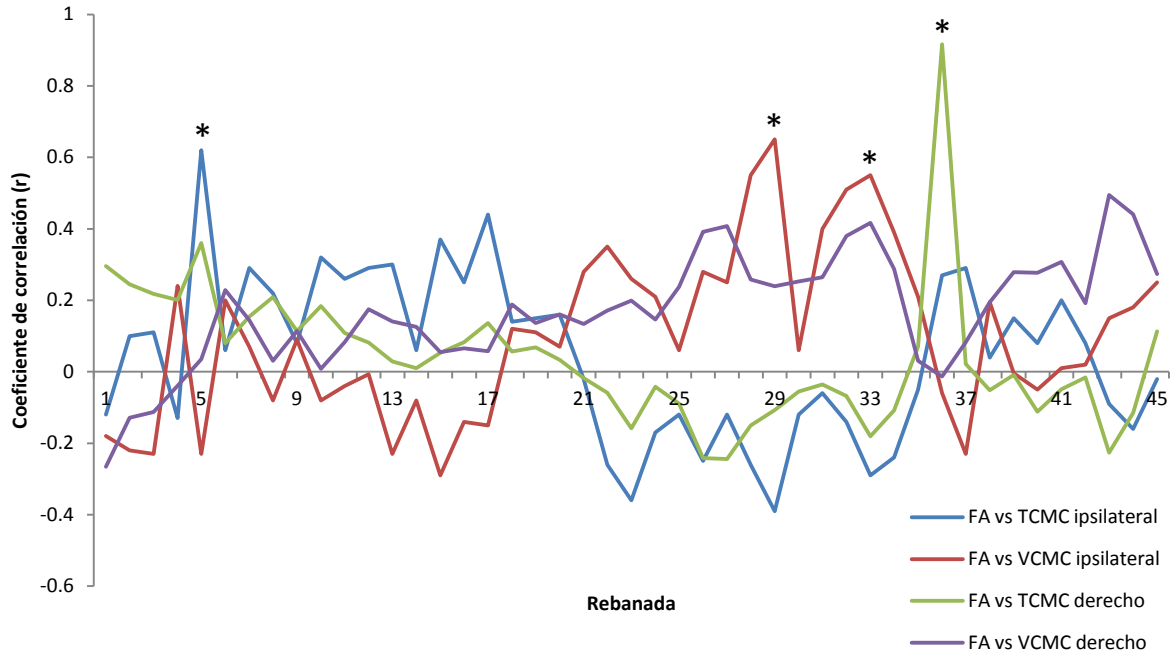


Figura 15. Coeficiente de correlación por rebanada. Entre la FA y el TCMC y la VCMC en el TCE ipsilateral y en el TCE derecho.

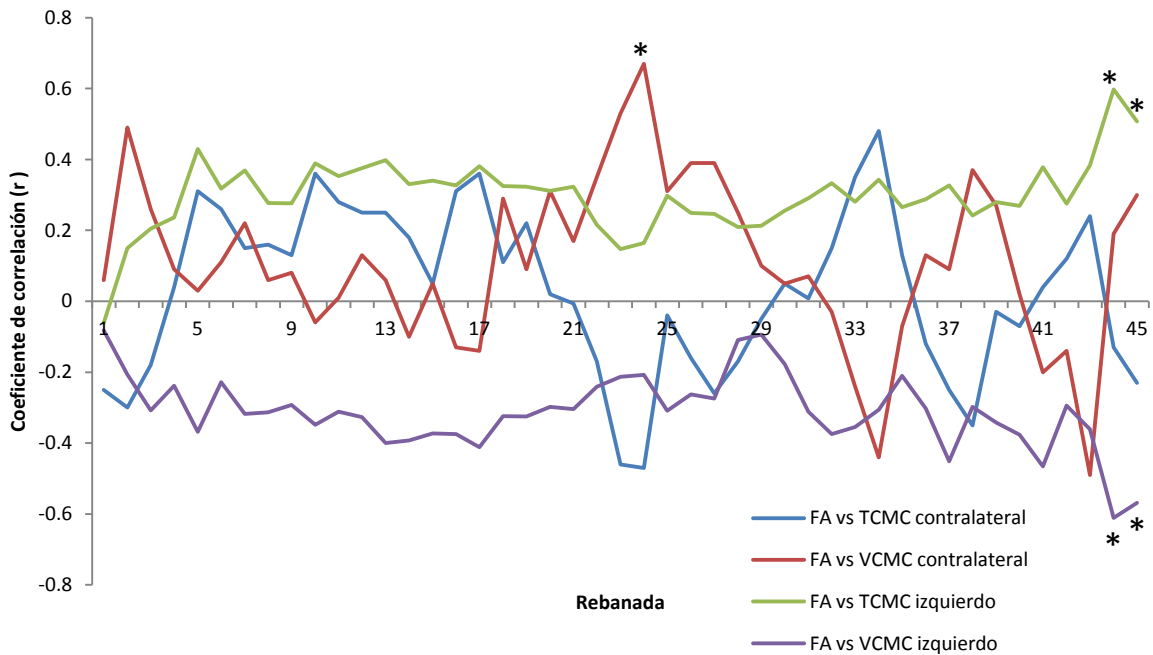


Figura 16. Coeficiente de correlación por rebanada. Entre la FA y el TCMC y la VCMC en el TCE contralateral y en el TCE izquierdo.

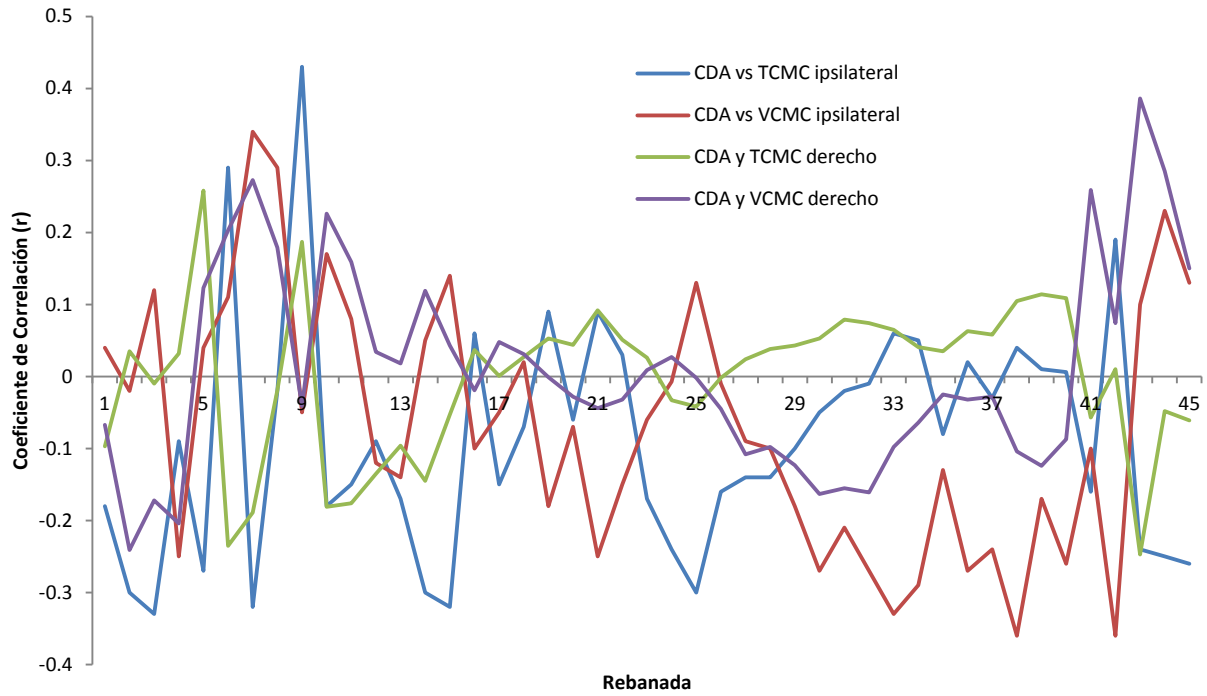


Figura 17. Coeficiente de correlación por rebanada. Entre el CDA y el TCMC y la VCMC en el TCE ipsilateral y en el TCE derecho.

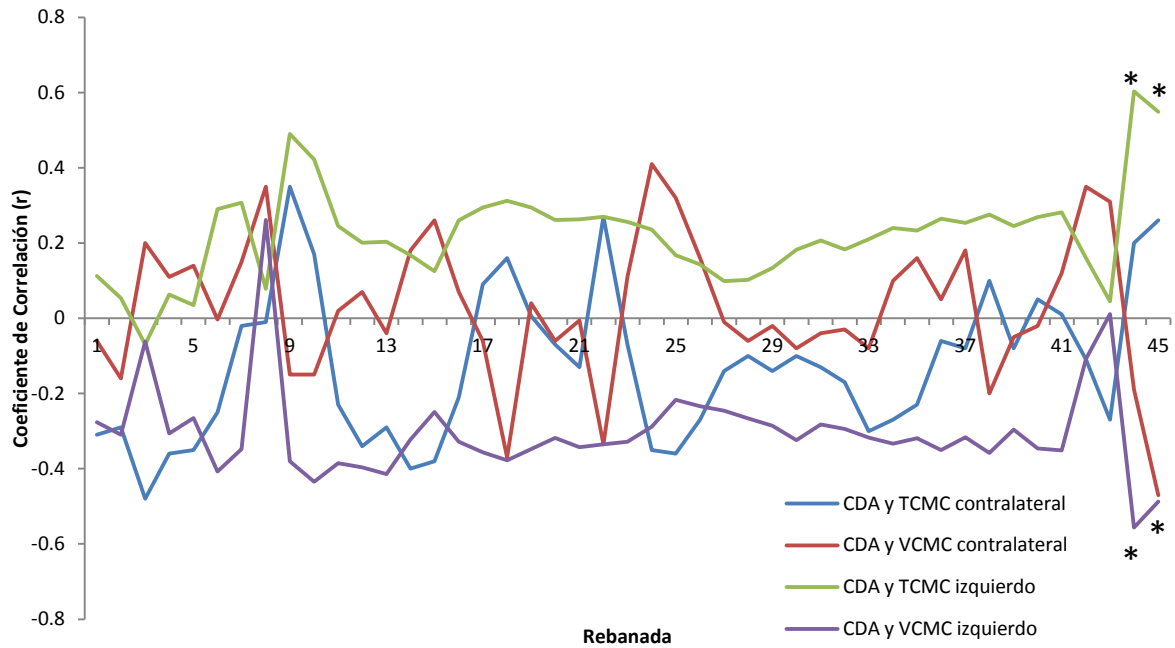


Figura 18. Coeficiente de correlación por rebanada. Entre el CDA y el TCMC y la VCMC en el TCE contralateral y en el TCE izquierdo.

5.5 Sensibilidad, Especificidad y Valor predictivo Positivo y Negativo

Los 14 sujetos que cumplieron con los estudios de ITD y EMT tuvieron un diagnóstico inicial de LPV difusa por IRM convencional y valoración neuropediátrica en donde se reportó que existía un lado más lesionado. Diez (71%) con daño en el hemisferio cerebral izquierdo y cuatro (29%) en el hemisferio derecho. Según el análisis de asimetría en las ITD, cuatro (29%) reportaron en el TCE izquierdo y diez (71%) en el TCE derecho. En el relación al análisis de asimetría por EMT, ocho (57%) reportaron alteraciones en el TCMC y VCMC en el TCE izquierdo y seis (43%) en el TCE derecho. Tomando como estándar de oro el diagnóstico temprano por IRM convencional, se determina que, para las ITD la sensibilidad es de 40%, la especificidad de 100%, el valor predictivo positivo fue de 100% y el valor predictivo negativo de 40%. Para las EMT la sensibilidad es de 80%, la especificidad de 100%, el valor predictivo positivo de 100% y el valor predictivo negativo de 66%.

V. Discusión

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar las alteraciones estructurales y funcionales de la vía corticoespinal en niños con secuelas de LPV y analizar las relación entre dichas alteraciones. Dichas alteraciones fueron evaluadas a través de ITD por IRM y mediante los PEM obtenidos por EMT.

Los hallazgos principales del estudio fueron que los valores de la FA del TCE ipsilateral a la lesión son menores, y los del CDA son mayores, en comparación con el TCE contralateral a nivel de la capsula interna. A nivel de corona radiada los valores de la FA son menores, y los del CDA son mayores en las proyecciones del TCE ipsilateral con representación en M1 del pie. El TCMC fue mayor y la VCMC menor en el TCE ipsilateral en comparación con el TCE contralateral.

1. Valoración de la función motora.

Todos los niños del estudio presentaron algún dato anormal en la función motora. Ocho presentaron secuelas que impedían la marcha independiente y la realización de actividades diarias; los otros nueve presentaron alteraciones menos severas, teniendo una marcha independiente y una mayor facilidad en la realización de tareas cotidianas. Haastert et al (2008) menciona que la LPV tiene predilección a sitios como la corona radiada y/o la capsula interna, que es precisamente donde se localiza el TCE. El desarrollo de alteraciones en el desempeño motor depende directamente de la extensión de la lesión en el TCE, y por lo tanto, que algunos niños desarrollen o no independencia motora dependerá de que tantas secciones del TCE son afectados por la LPV. En nuestro estudio los niños con independencia motora presentaron significativamente mejor desempeño en todos los ítems evaluados tanto en la función motora gruesa como en la fina. En la función motora gruesa, todos los niños presentaron mayor dificultad para la realización de los ítems que involucraban la utilización de los miembros inferiores. Este patrón no se replicó para el caso de la función motora fina, donde los niños con independencia motora no presentaron mayor dificultad en la utilización de miembros inferiores y superiores. No obstante, los niños sin independencia motora persistían con una dificultad en la utilización de los miembros inferiores para ejecutar las tareas que involucraban el uso de las piernas

Existen estudios realizados en niños con LPV que reportan alteraciones en ejercicios que involucran la utilización de las piernas (Campbell et al. 2012) y retraso en el desarrollo de la capacidad motora de las piernas después de existir un daño cerebral (Barbosa et al, 2007). Nuestros resultados concuerdan con los anteriores, sólo que en nuestro estudio los sujetos fueron evaluados utilizando un sistema de valoración de la función motora gruesa (GMFCS) y de la función bimanual fina (BFMF). Referente a los dos sistemas de evaluación utilizados, existe un estudio realizado por Beckung (2002) que ratifica una fuerte correlación entre ambos sistema de evaluación. Mencionan además, que dicha correlación es un importante indicador de una relación entre las limitaciones en la actividad motora y los problemas cognitivo-conductuales en niños con parálisis cerebral. Incluso hay estudios donde se encontraron relaciones entre el GMFCS y la LPV descritos por Haastert (2008) donde reportan una fuerte correlación entre diversos niveles de LPV y la actividad motora gruesa, existiendo una relación directa entre el grado de alteración de la LPV y las limitaciones en la movilidad gruesa.

2 Evaluación de las alteraciones estructurales del TCE.

Mediante tractografía probabilística obtenida a través de las ITD se evaluaron las alteraciones en la FA y del CDA en el TCE bilateral. Se sabe que la FA es una forma de medir la difusión anisotrópica de las moléculas de agua en los diferentes tractos de la sustancia blanca. Dicha difusión refleja propiedades del tejido como son la densidad de fibras, el diámetro y la mielinización del axón (Ahn et al. 2011), y de verse afectado cualquiera de éstas propiedades, la FA tendrá una tendencia a la isotropía ($FA=0$). En nuestro estudio, el patrón de valores que sigue la FA a lo largo del TCE es muy similar al encontrado en otros estudios donde reportan que los valores de FA más altos se encuentran a nivel de la capsula interna, con valores alrededor de 0.6, mientras que los valores más bajos se encuentran en la corona radiada y tiene valores cercanos a 0.2 (Goodlett et al. 2009; Iwara et al. 2011). Al llevar a cabo el análisis de los valores de FA y CDA entre el TCE izquierdo y derecho no se encontraron diferencias entre dichos tractos, debido a que algunos pacientes tenían afección en el lado izquierdo y otros en el lado derecho, por lo tanto al realizar un promedio entre todos los sujetos, los valores tanto de FA y CDA no reflejaron una diferencia entre ambos tractos. Pero tomando en cuenta que la lesión dada por la LPV tenía afección preferente en uno de los dos tractos se encontró que la FA tiene una tendencia a valores más elevados a todo lo largo del TCE contralateral en comparación con el TCE ipsilateral. Estos

valores resultaron significativos solamente a nivel de la capsula interna, donde el TCE contralateral tiene valores de 0.601 y que son mas elevados en comparación con los del TCE ipsilateral cuyos valores oscilan alrededor de 0.578. Rai, Y. et al (2012) realizaron mediciones de la FA en diversas regiones anatómicas tanto en niños sanos como en niños con diplejía espástica; en los niños sanos encontraron que los valores promedio en el brazo posterior de la capsula interna eran de 0.62 y en la misma región pero en niños con diplejía espástica, eran de 0.58, dicha diferencia resultó significativa ($p < 0.001$). Estos valores son muy aproximados a los encontrados en nuestro estudio, incluso la diferencia entre los valores de su grupo sano y su grupo con diplejía espástica es de 0.04, justo la misma diferencia encontrada entre el TCE ipsilateral y el contralateral en nuestro estudio.

En cuanto al CDA, encontramos que los valores del CDA tienden a ser más bajos en el TCE contralateral, aunque solo significativamente a nivel de la capsula interna y pedúnculos cerebrales con diferencias de $0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ entre ambos tractos. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Rai, Y. et al (2012), quien encontró que los valores de CDA en su grupo de niños sanos era de $0.84 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ en la capsula interna y de $0.86 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ en la corona radiada. Para su grupo con diplejía espástica, los valores era de $0.88 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ y $0.96 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ respectivamente encontrando diferencias significativas ($p < 0.001$) de $0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ entre ambos grupos. Se sabe que el CDA es un indicador del desplazamiento aleatorio de las moléculas de agua, si dicho desplazamiento se encuentra restringido por barreras tisulares como la membrana celular o una capa de mielina íntegra, el CDA baja, como pasa en sujetos sanos. Aunque dichos valores de CDA también pueden encontrarse en un mismo individuo en el TCE que no ha sido afectado.

Al realizar la medición de la FA y del CDA en las proyecciones de la corona radiada del TCE con representación en M1 de la mano y de la pierna, se encontró que la FA es significativamente más baja en las proyecciones del TCE correspondientes a las piernas en comparación con las proyecciones de la mano del mismo tracto y a todo el TCE contralateral.

Es importante remarcar que estudios realizados por Iwara et al. (2011) en adultos sanos, muestran graficas de comportamiento de la FA y del CDA similar a los resultados obtenidos, pero para el caso del CDA, los valores basales promedio de nuestro grupo son más elevados. La edad es un

factor crucial en éstas diferencias, puesto que existen estudios que demuestran que la FA y el CDA se modifican desde la niñez hasta la edad adulta de forma lineal e inversa, es decir, que la FA incrementa y el CDA disminuye a través de la edad (Schmithorst et al, 2002). Pero el tener una relación lineal no implica que dichos valores tengan que estar ligados, incluso pueden ser indicadores de integridad morfológica de diferentes orígenes, viéndose modificada una, sin alterar los valores de la otra.

3 Evaluación de las alteraciones funcionales del TCE.

En relación a las alteraciones funcionales, se evaluaron los PEM obtenidos por EMT. En primera instancia se necesitó determinar el umbral motor con la finalidad de precisar la intensidad de estimulación que se utilizará para cada sujeto. El promedio de intensidad mínima requerida para generar un PEM fue de $75 \pm 5\%$. Se ha reportado que el umbral motor en niños con espasticidad bilateral dada por parálisis cerebral y LPV es de 80% (Koerte et al. 2011). En sujetos sanos se han tenido registros que el umbral motor es de 50% en reposo, o 40% si existe una actividad del músculo blanco. (Ziemann et al. 1996; Hallet, 2007).

Estudios realizados por Eyre et al. (2007) utilizando EMT, demuestran que el TCE se encuentra casi totalmente mielinizado a los dos años de edad. En relación a esto, existen antecedentes (Thomas, 1960) que demuestran que la velocidad de conducción motora periférica alcanza valores similares a los del adulto a los cinco años. En el trabajo mencionado anteriormente realizan un estudio longitudinal midiendo la velocidad de conducción periférica (medida en el nervio cubital) de niños prematuros hasta adultos. Encontraron que la VCMP en adultos oscila en el rango de los 50 y 70 m/s. y en niños prematuros es de 20.7 m/s. En nuestro estudio los niños tuvieron una VCMP de miembros superiores de 40 m/s, siendo estos valores más bajos, aunque la diferencia puede estar marcada por la edad. Sin embargo, utilizando estimulación magnética en la corteza motora, Eyre (1988) realizó un estudio longitudinal del TCMC y de la VCMC para estudiar la maduración del TCE, encontrando que la VCMC para niños sanos de 5-6 años, es de aproximadamente 50 m/s. Los valores de VCMC encontrados nuestro grupo fueron de 19 m/s en el TCE ipsilateral, valor significativamente más bajo que en el TCE contralateral, donde los valores fueron de 31 m/s. Ambos valores están por debajo de lo esperado en relación a los hallazgos encontrados por Eyre.

4 Correlación entre alteraciones en la estructura y la función

En el presente trabajo se trató de determinar si existe una relación entre las alteraciones estructurales y funcionales del TCE. Al realizar un análisis de correlación entre las diferentes regiones del TCE con el TCMC y la VCMC, se encontró que no existen correlaciones significativas entre el grado de alteración de las propiedades estructurales y las funcionales. Solamente se encontró que existe una correlación significativa entre el CDA y los respectivos valores de TCMC y VCMC en las proyecciones del TCE contralateral con representación de la mano en M1. Por otro lado, al realizar un análisis de los valores del TCMC y la VCMC con los valores de FA y de CDA en cada rebanada a lo largo del TCE se encontró que existe correlación significativa a nivel de la corona radiada comparando el TCE izquierdo y derecho, y a nivel de pedúnculos cerebrales comparando el TCE ipsilateral y contralateral. Estudios previos al estudiar una relación entre las ITD y la EMT, han reportado que no existe una correlación entre ambos parámetros (Hübers, 2011), aunque por otro lado, existen estudios aportan evidencia a favor de una correlación principalmente entre la FA y el umbral motor en reposo en regiones cercanas a la corteza, lo que reflejaría las propiedades estructurales de las conexiones cortico-corticales (Klöppel, 2008). Nuestros datos se asimilan a los reportados ya que la correlación se encuentra también a nivel de la corona radiada. Así mismo, la correlación entre el TCMC y la VCMC con los valores de CDA también se encontró a nivel de la corona radiada justo en las prolongaciones del TCE con representación en M1 de la mano.

Se han realizado estudios de correlación morfológica-funcional en médula espinal de pacientes con esclerosis múltiple estudiando si una asimetría detectada por ITD se relaciona con una asimetría en los PEM obtenidos por EMT, encontrando que dichos parámetros si se encuentran correlacionados (Meyenburg, et al. 2013) aunque no se han replicado a nivel del TCE. La variabilidad entre éstos diferentes hallazgos no permiten definir claramente si existe o no una relación, o si su relación está basada en las características particulares de alguna patología. Para el caso de la LPV difusa estos sólo existe una correlación morfológico-funcional a nivel de la corona radiada.

El método de EMT mostró tener una mayor sensibilidad que el método de ITD, en comparación con la IRM convencional que es el estándar de oro en el diagnóstico temprano. Esto significa que

la EMT es un buen modelo en la detección de daño dado por la LPV difusa y que es capaz de distinguir diferencias en el tiempo y velocidad de conducción del impulso nervioso a través del TCE que se ha afectado por la LPV en comparación con el TCE del lado que no está afectado.

Una de las debilidades del presente estudio fue la ausencia de un grupo control que permitiera realizar una comparación entre niños sanos y niños con secuelas de LPV difusa de la misma edad. De lo anterior resalta la necesidad de la creación de normas estandarizadas, especialmente para el caso de las ITD, que permitan hacer una comparación de los datos morfométricos arrojados por dicha técnica, y que se han encontrado en diferentes patologías, con datos de niños sanos.

La presente investigación puede servir como un acercamiento a la utilización de diversas técnicas que realicen una evaluación morfológica-funcional como posible método de diagnóstico temprano, ya que si es posible determinar diferencias o alteraciones en la estructura y función del TCE en niños con secuelas de LPV, se pueden detectar dichas diferencias a una edad temprana que puedan correlacionar con los hallazgos obtenidos para detectar de manera temprana secuelas dadas por la propia LPV que, desde edades tempranas, son difíciles de pronosticar.

VI. Conclusiones

1. Las secuelas motoras a causa de la LPV se manifiestan principalmente en alteraciones en la capacidad motora de los miembros inferiores.
2. La capsula interna es el sitio donde los valores de FA y CDA difieren significativamente entre el TCE ipsilateral y el TCE contralateral. Para el caso exclusivo del CDA también ocurre a nivel de corona radiada.
3. Las proyecciones del TCE ipsilateral con representación en M1 de las extremidades inferiores es un sitio donde existe una mayor alteración de la FA y del CDA.
4. El TCMC es significativamente más prolongado y la VCMC significativamente menor en el TCE ipsilateral que en el TCE contralateral.
5. Existe una correlación significativa entre el grado de alteración de las propiedades estructurales y el grado de alteración de las propiedades funcionales a nivel de la corona radiada.
6. La corona radiada es el sitio donde mayormente la LPV difusa afecta al TCE causando principalmente alteraciones en la ejecución motora de miembros inferiores, corroborado a través de la valoración clínica.
7. Tomando como estándar de oro el diagnóstico temprano por IRM convencional, los PEM obtenidos por EMT tienen mayor grado de sensibilidad en la evaluación de las propiedades funcionales del TCE que la evaluación de las propiedades estructurales dado por las ITD.

VII Referencias

1. Ahn S y Lee SK. 2011. Diffusion tensor imaging: exploring the motor networks and clinical applications. *Korean J Radiol.* 12, 651-661
2. Andiman SE, Haynes RL, Trachtenberg FL, Billiards SS, Folkertn RD, Volpe JJ. y Kinney HC. 2010. The cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia: analysis of pyramidal neurons. *Brain Pathol.* 20, 803-814
3. Balbi P, Trojano L, Ragno M, Perretti A y Santoro L. 2000. Pattern of motor control reorganization in a patient with mirror Movements. *Clin Neurophysiol.* 111, 318-325
4. Barbosa VM, Campbell SK y Berbaum M. 2007. Discriminating infants from different developmental outcome groups using the Test of Infant Motor Performance (TIMP) item responses. *Pediatr Phys Ther.* 19, 28-39
5. Banker BQ y Larroche JC. 1962. Periventricular leucomalacia of infancy, a form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol.* 7, 386-410.
6. Beckung E y Hagberg G. 2002. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 44, 309-316.
7. Booth EA, Dukatz C, Sood BG y Wider M. 2011. Near-infrared spectroscopy monitoring of cerebral oxygen during assisted ventilation. *Surg Neurol Int,* 2, 65-75.
8. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH y Atlas SW. 1998. mri white matter diffusion anisotropy and pet metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport.* 16;9, 425-430.
9. Campbell S, Gaebler-Spira D, Zawaki L, Clark A, Boynewicz K, deRegnier R, Kuroda M, Bhat R, Yu J. Campise-Luther R, Kale D, Bulanda M y Joe Zhou X. 2012. Effects on motor development of kicking and stepping exercise in preterm infants with periventricular brain injury: a pilot study. *J Pediatr Rehabil Med.* 5, 15-27.
10. Counsell S, Allsop J, Harrison M, Larkman D, Kennea N, Kapellou O, Cowan F, Hajnal J, Edwards A y Rutherford M. 2003. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics.* 112, 1-7.

11. Desiato MT, Palmieri MG, Giacomini P, Scalise A, Arciprete F y Caramia MD 1999. The effect of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a study with cortical stimulation. *J Neurol Sci.* 169, 98–107.
12. Droita S, Boldrinib A y Cioni G. 1996. Rhythmical leg movements in low-risk and brain-damaged preterm infants. *Early Hum Dev.* 44, 201-213.
13. Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M y Lopez-Trigo J. 1998. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 29, 1854–1859.
14. Eyre JA. 2007. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 31, 1136–1149.
15. Eyre JA, Smith M, Dabydeen L, Clowry GJ, Petacchi E, Battini R, Guzzetta A y Cioni G. 2007. Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system?. *Ann Neurol.* 62, 493-503
16. Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M y Miller S. 2001. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology.* 13, 1543-1554.
17. Eyre JA y Koh TH. 1988. Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Arch Dis Child.* 63, 1347-1352
18. Fan GG, Yu B, Quan SM, Sun BH y Guo QY. 2006. Potential of diffusion tensor MRI In the assessment of periventricular leucomalacia. *Clin Radiol.* 61, 358-64
19. Folkerth RD. 2007. The neuropathology of acquired pre- and perinatal brain injuries. *Semin Diagn Pathol.* 24, 48-57
20. Franklin RJ. y Ffrench-Constant C. 2008. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci.* 9, 839-855.
21. Freeman LM. 1985. President of Committee of National Institute of Health. Report on causes of mental retardation and cerebral palsy. Special Article. *Pediatrics.* 76, 457–8
22. Greisen G. 1986. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Pediatr Scand.* 75, 43–51.
23. Grigore I y Diaconu G. 2010. Clinical and radiologic correlations in cerebral palsy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 114, 748-52.

24. Haastet IC, Vries LS, Eijssermans MJ, Jongmans MJ, Helders PJ y Gorter JW. 2008. Gross motor functional abilities in preterm-born children with cerebral palsy due to periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol.* 50, 684-689.
25. Hallett M. 2007. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron.* 55, 187-199
26. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, Sung I, Swzeda LI, Rosenberg PA, Volpe JJ y Kinney HC. 2003. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes is accompanied by microglial activation in periventricular leukomalacia in the human premature infant. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 62, 441-450
27. Hossmann KA y Hoehn-Berlage M. 1995. Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 7, 187-217.
28. Hübers A, Klein JC, Kang, JS, Hilker R y Ziemann U. 2012. The relationship between TMS measures of functional properties and DTI measures of microstructure of the corticospinal tract. *Brain Stimul.* 5, 297-304.
29. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS y Volpe JJ. 2005. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics,* 115, 286-294.
30. Inder T, Hüppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, Di Salvo D, Robertson R, Barnes PD y Volpe J. 1999. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr,* 134, 631-634.
31. Jellison BJ, Field AS y Medow J, Lazar M, Salamat MS y Alexander AL. 2004. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 25, 356-369
32. Kadhim HJ, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM y Sébire G. 2001. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology.* 56, 1278-1284.
33. Kobayashi M y Pascual-leone A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2, 145-56.
34. Koerte I, Pelavin P, Kirmess B, Fuchs T, Berweck S, Laubender P, Borggraefe I, Schroeder I, Danek A, Rummeny C, Reiser M, Kubicki M, Shenton M, Ertl-Wagner B y Heinen F. 2011. Anisotropy of transcallosal motor fibers indicates functional impairment in children with periventricular leucomalacia. *Dev Med Child Neurol.* 53, 179-186.

35. Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME y Poldrack RA. 2000. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*. 25, 493–500.
36. Klöppel S, Bäumler T y Kroeger, J, Koch MA, Büchel C, Münchau A y Siebner HR. 2008. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuroimage*. 40, 1782-1791.
37. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P y Marsden CD. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 471, 501-19.
38. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E y Laval-Jeantet M. 1986. MR Imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 161, 401–407.
39. Le Bihan D. 2003. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 4, 469-480
40. Little WJ. 1853. Lectures on the nature and treatment of the deformities of the human frame. En Longmans (Eds) Green (pp 1–402), London.
41. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H y Pascual-Leone A. 2000. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 111, 800-805.
42. Meyenburg JV, Wilm BJ, Weck A, Petersen J, Gallus E, Mathys J, Schaetzle E, Schubert M, Boesiger P, Meyenburg K, Goebels N y Kollias S. 2013. Spinal cord diffusion-tensor imaging and motor-evoked potentials in multiple sclerosis patients: microstructural and functional asymmetry. *Radiology*. 131, 127-176.
43. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y y Weinstein PR. 1991. Comparison of diffusion- and T2- weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med*. 18, 39–50.
44. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H y Norman D. 1990. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 11, 423–429.

45. Nagasunder AC, Kinney HC, Blüml S, Tavaré CJ, Rosser T, Gilles FH, Nelson MD y Panigrahy A. 2011. Abnormal microstructure of the atrophic thalamus in preterm survivors with periventricular leukomalacia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 32, 185–91.
46. Okumura A, Kato T, Kuno K, Hayakawa F y Watanabe K. 1997. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. II: correlation with type of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 39, 369-72
47. Parrot J. 1877. Clinique de nouveau-nés. L. En *Arthrepsie*. Masson, G (Eds). Masson & Cie (pp 281–345), Paris.
48. Pasantes-Morales H y Vázquez-Juárez E. 2012. Transporters and channels in cytotoxic astrocyte swelling. *Neurochem Res.* 37, 2379-2387.
49. Pascual-Leone A. Tormos-Muñoz JM. 2008. Estimulación magnética transcranial: fundamentos Y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol.* 46, 3-10
50. Reilly E. 1993. EEG recording and operation of the apparatus. En Niedermeyer, E y Lopes Da Silva (Eds). *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields.* 3th edition. Baltimore (104-106 pp). EUA. Williams & wilkins
51. Roland EH, James-Jan E, Hill A y Wong PK. 1986. Cortical visual impairment following birth asphyxia. *Pediatr Neurol.* 2, 133-137.
52. Sack AT, Camprodón JA, Pascual-Leone A y Goebel R. 2005. The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery. *Science.* 308, 702-704.
53. Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK. 2002. Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology.* 222, 212–218.
54. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, González RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM y Koroshetz WJ. 1999. Hyperacute Stroke: Simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology.* 210, 519–527.
55. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, Disalvo DN, Moore M, Akins P, Ringer S, Volpe JJ, Trachtenberg F y du Plessis AJ. 2007. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 61, 467–473.

56. Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, Indredavik MS, Evensen KA, Martinussen M, Dale AM, Haraldseth O y Brubakk AM. 2007. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. *Brain*. 130, 654-666
57. Tan S, Zhou, F. Nielsen, VG. Wang, Z. Gladson, CL y Parks, DA. 1999. Increased injury following intermittent fetal hypoxia-reoxygenation is associated with increased free radical production in fetal rabbit brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 58, 972-981.
58. Tyson JE y Stoll BJ. 2003. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol*. 30, 363-87
59. Tenorio V, Bonet-Carne E, Botet F, Marques F, Amat-Roldan I y Gratacos E. 2011. Correlation between a semiautomated method based on ultrasound texture analysis and standard ultrasound diagnosis using white matter damage in preterm neonates as a model. *J Ultrasound Med*. 30, 1365-1377
60. Virchow R. 1867. Zur pathologischen anatomie des gehirns: congenitale encephalitis und myelitis. *Virchow Arch A*. 38, 129-142.
61. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE y Rosenberg PA. 2011. Reprint of the developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 29, 565-582.
62. Volpe J. 2001 *Neurology of the newborn*. En WB Saunders (Eds). Elsevier (pp 217-497). Philadelphia, EUA.
63. Volpe JJ. 2009. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet neurol*. 8, 110-124.
64. Vrenken H, Pouwels PJ, Geurts JJ, Knol DL, Polman CH, Barkhof F y Castelijns JA. 2006. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. *J Magn Reson Imaging*. 23, 628-636.
65. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ y Paulus W. 1996. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans, a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 40, 367-378.

Lista de Figuras

Figura 1.- Diseño del estudio.....	18
Figura 2.- Representación de las ITD.....	20
Figura 3.- Reconstrucción bilateral del TCE.....	21
Figura 4.- Valoración motora gruesa.....	24
Figura 5.- Valoración motora fina.....	25
Figura 6.- Valores promedio de la FA en el TCE izquierdo y derecho.....	26
Figura 7.- Valores promedio de la FA en el TCE ipsilateral y contralateral.....	27
Figura 8.- Valores promedio de la FA ipsilateral y contralateral en corona radiada.....	28
Figura 9.- Valores promedio del CDA en el TCE izquierdo y derecho.....	29
Figura 10.- Valores promedio del CDA en el TCE ipsilateral y contralateral.....	30
Figura 11.- Valores promedio del CDA ipsilateral y contralateral en corona radiada.....	30
Figura 12.- Morfología de los PEM en miembros superiores.....	31
Figura 13.- Morfología de los PEM en miembros inferiores.....	32
Figura 14.- Correlación morfológico funcional significativa.....	35
Figura 15-18.- Coeficiente de correlación (r) por rebanada.....	36, 37

Lista de Tablas

Tabla 1.- Diagnóstico de la función motora en pacientes con LPV.....	23
Tabla 2.- Coeficiente de correlación (r) morfológico-funcional.....	34
Tabla 3.- Coeficiente de correlación (r) morfológico-funcional en corona radiada.....	35

Corteza motora primaria Ipsilateral								Corteza motora primaria Contralateral							
Sitio de Registro: Músculo Abductor del Pulgar															
Sujeto	TCMT (ms)	TCMP (ms)	TCMC (ms)	D1 (m)	D2 (m)	VCMC (m/s)	VCMP (m/s)	TCMT (ms)	TCMP (ms)	TCMC (ms)	D1 (m)	D2 (m)	VCMC (m/s)	VCMP (m/s)	
1	29.61	12.55	17.06	0.25	0.48	14.65	38.24	28.63	11.57	17.06	0.25	0.48	14.65	41.48	
2	22.75	11.96	10.79	0.15	0.41	13.90	34.28	19.02	11.37	7.65	0.15	0.41	19.60	36.05	
3	24.31	11.96	12.35	0.15	0.41	12.14	34.28	20.39	11.37	9.02	0.15	0.41	16.62	36.05	
4	28.43	12.75	15.68	0.22	0.48	14.03	37.64	25.88	12.16	13.72	0.22	0.48	16.03	39.47	
5	18.43	11.37	7.06	0.28	0.55	39.66	48.37	17.45	12.94	4.51	0.28	0.55	62.08	42.50	
6	25.19	12.35	12.84	0.26	0.51	20.24	41.29	25.1	12.16	12.94	0.26	0.51	20.09	41.94	
7	30.39	12.75	17.64	0.22	0.48	12.47	37.64	17.84	12.75	5.09	0.22	0.48	43.22	37.64	
8	40.78	12.94	27.84	0.19	0.58	6.82	44.82	39.8	11.37	28.43	0.19	0.58	6.68	51.01	
9	23.73	13.14	10.59	0.21	0.59	19.83	44.90	22.16	13.92	8.24	0.21	0.59	25.48	42.38	
10	18.82	12.94	5.88	0.18	0.50	30.61	38.63	17.25	12.55	4.7	0.18	0.5	38.29	39.84	
11	23.14	12.75	10.39	0.24	0.46	23.09	36.07	19.22	11.96	7.26	0.24	0.46	33.05	38.46	
12	26.67	12.34	14.33	0.20	0.48	13.95	38.89	26.47	12.16	14.31	0.2	0.48	13.97	39.47	
13	17.85	10.2	7.65	0.21	0.36	27.45	35.29	14.9	10.20	4.7	0.21	0.36	44.68	35.29	
14	14.71	10.39	4.32	0.24	0.47	55.55	45.23	11.57	6.08	5.49	0.24	0.47	43.71	77.30	
Media y DS	24.62 ± 6.56	12.33 ± 0.99	13.25 ± 7.95	0.21 ± 0.038	0.48 ± 0.06	19.12 ± 9.07	39.15 ± 3.7	21.83 ± 7.03	11.44 ± 1.7	8.72 ± 4.3	0.21 ± 0.038	0.48 ± 0.06	31.04 ± 16.3	43.3 ± 10.7	

Tabla 2. Tiempo y velocidad de conducción motora en miembros superiores. Descrita en todos los pacientes después de la estimulación en la corteza motora primaria ipsi y contralateral, y el registro de los PEM en el músculo abductor del pulgar.

	Corteza motora primaria Ipsilateral							Corteza motora primaria Contralateral						
	Sitio de Registro: Músculo Tibial Anterior													
Sujeto	TCMT (ms)	TCMP (ms)	TCMC (ms)	D1 (m)	D2 (m)	VCMC (m/s)	VCMP (m/s)	TCMT (ms)	TCMP (ms)	TCMC (ms)	D1 (m)	D2 (m)	VCMC (m/s)	VCMP (m/s)
1	37.06	11.18	25.88	0.5	0.39	19.31	34.88	36.67	12.35	24.32	0.5	0.39	20.55	31.57
2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3	26.67	10.98	15.69	0.43	0.36	27.40	32.78	25	11.37	13.63	0.43	0.36	31.54	31.66
4	38.63	18.63	20	0.6	0.27	30	14.49	37.65	18.43	19.22	0.6	0.27	31.21	14.65
5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6	26.47	15.69	10.78	0.5	0.4	46.38	25.49	23.92	12.75	11.17	0.5	0.4	44.76	31.37
7	37.45	12.75	24.7	0.52	0.3	21.05	23.52	34.75	12.94	21.81	0.52	0.3	23.84	23.18
8	---	12.94	---	0.45	0.43	---	33.23	---	13.53	---	0.45	0.43	---	31.78
9	25.88	14.12	11.76	0.49	0.44	41.66	31.16	25.88	13.33	12.55	0.49	0.44	39.04	33.00
10	28.43	12.75	15.68	0.41	0.35	26.14	27.45	28.04	14.51	13.53	0.41	0.35	30.30	24.12
11	30.78	15.29	15.49	0.5	0.39	32.27	25.50	---	16.08	---	0.5	0.39	---	24.25
12	---	12.55	---	0.49	0.38	---	30.27	---	11.18	---	0.49	0.38	---	33.98
13	35.29	11.18	24.11	0.46	0.32	19.07	28.62	25.69	9.8	15.89	0.46	0.32	28.94	32.65
14	24.9	18.04	6.86	0.5	0.36	72.88	19.95	21.35	10.2	11.15	0.5	0.36	44.84	35.29
Media y DS	31.15 ± 5.4	14.24 ± 2.4	17.64 ± 5.6	0.48 ± 0.04	0.38 ± 0.06	30.18 ± 10.3	26.38 ± 5.4	28.77 ± 6	12.63 ± 2.3	15.31 ± 5.5	0.48 ± 0.04	0.38 ± 0.06	35.96 ± 15	29.84 ± 3.7

Tabla 4. Tiempo y velocidad de conducción motora en miembros inferiores. Descrita en todos los pacientes después de la estimulación en la corteza motora primaria ipsi y contralateral, y el registro de los PEM en el músculo tibial anterior.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Santiago de Querétaro a de de 2012.

Por este medio expreso que estoy de acuerdo en participar en el estudio titulado: “ANÁLISIS MORFOMÉTRICO Y FUNCIONAL DEL TRACTO CORTICOESPINAL POR MEDIO DE IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN NIÑOS CON SECUELAS DE LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR”, que se llevará a cabo en la Unidad de Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología “Dr. Augusto Fernandez Guardiola” de la UNAM campus Juriquilla. Manifiesto que he recibido información detallada y clara sobre el procedimiento, así como sobre los riesgos y beneficios directos e indirectos de mi colaboración en el estudio, y doy por entendido que:

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para ambos en caso de no aceptar la invitación.
- Puedo retirarme del proyecto si lo considero conveniente a mis intereses, aun cuando el investigador responsable no lo solicite, informando mis razones para tal decisión.
- No haremos ningún gasto, ni recibiremos remuneración alguna por la colaboración en el estudio.
- Se guardará estricta confidencialidad sobre los datos obtenidos producto de la colaboración.
- Puedo solicitar, en el transcurso del estudio, información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.

ATENTAMENTE

Nombre y Firma del responsable

Testigo

Dr. Efraín Santiago Rodríguez
Responsable del Proyecto
Investigador Titular “A”TC
Neurología y Neurofisiología Clínica

Biol. Alejandro Rocha García
Maestría en Ciencias (Neurobiología)



INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Campus UNAM Juriquilla, Querétaro
Unidad de Investigación en Neurodesarrollo
“Dr. Augusto Fernandez Guardiola”

HOJA DE INFORMACIÓN (PADRES)

El proyecto al cual su hijo podría ser sometido, se titula: ANÁLISIS MORFOMÉTRICO Y FUNCIONAL DEL TRACTO CORTICOESPINAL POR MEDIO DE IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN NIÑOS CON SECUELAS DE LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR. Y consiste en tres etapas:

1.- Valoración Motora.

En ésta etapa se realizará una evaluación de las habilidades motoras del niño, por medio de actividades y ejercicios sencillos supervisados por un médico rehabilitador de la unidad. Dicha evaluación se realizará en una sola sesión con una duración aproximada de 40 min.

2.- Estimulación Magnética Transcraneal.

Éste procedimiento consiste en la estimulación de un zona del cerebro encargada de la planificación y ejecución de los movimientos mediante la colocación de una bobina en forma de ocho sobre el cuero cabelludo. Al mismo tiempo se estará registrando mediante electrodos colocados en el músculo abductor del pulgar la actividad muscular que se ha inducido. Esto se realiza con la finalidad de evaluar la integridad funcional de las vías nerviosas encargadas del movimiento. El procedimiento consta de una sola sesión de aproximadamente dos horas, en la cual el niño estará en las condiciones más cómodas posibles, así como bajo condiciones de aislamiento de ruidos externos. Es un procedimiento no invasivo e indoloro con mínimos efectos adversos.

3.- Resonancia Magnética.

En ésta etapa, se analizarán imágenes de resonancia magnética que ya fueron obtenidas anteriormente en la unidad de resonancia magnética, con la finalidad de evaluar la morfología de las vías nerviosas cerebrales encargadas del movimiento. Por lo que no sería necesario un segundo estudio.