



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN



**RECIRCULACIÓN RELATIVA COMO PREDICTOR DE LA TRANSFORMACIÓN
HEMORRÁGICA DEL EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. PALOMA FABIOLA VÁZQUEZ JIMÉNEZ

TUTOR PRINCIPAL: DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO.

CO-AUTORES:

DR. ÓSCAR RENE MARRUFO MELÉNDEZ

DR. ANTONIO ARAUZ GONGORA

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS

México, D. F. A 14 de Enero de 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS.

PROFESOR TITULAR CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO.

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DRA. PALOMA FABIOLA VÁZQUEZ JIMÉNEZ.

AUTORA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ".

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Sin duda este es el resultado de un trabajo en equipo. Agradezco a los médicos del servicio de neurología que colaboraron con la promoción del protocolo de EVC agudo por Resonancia Magnética, al igual que a mis compañeros del servicio de neuroimagen que estuvieron al pendiente de la realización del mismo.

Gracias a mi asesor de tesis y gran maestro, el Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo por aceptar y apoyar mi idea y guiarme hasta el final.

Agradezco a todos los co-autores que contribuyeron con este proyecto, haciendo una mención especial al Dr. Óscar Rene Marrufo Meléndez, quien además de ser mi asesor, es mi gran amigo, y siempre estuvo presente apoyándome y alentándome, mostrando con su ejemplo que todo es posible con disciplina.

Gracias a los técnicos radiólogos que colaboraron con la realización de dicho protocolo.

Y finalmente gracias a mis grandes amigos y complices del INNyN que hacen de este Instituto un mejor lugar.

Este trabajo va dedicado a mi familia que me dejo volar para cumplir uno más de mis sueños...

"Pies, ¿para qué los quiero si tengo alas para volar?"

RESUMEN

Antecedentes. El evento vascular cerebral (EVC) es la tercera causa de mortalidad en México. Los estudios de imagen permiten la evaluación y diagnóstico del EVC agudo. Los métodos de imagen funcional permiten evaluar la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, actualmente ninguno de ellos ofrece una herramienta útil para la toma de decisiones sobre el tratamiento debido a que su sensibilidad es baja. La perfusión por susceptibilidad magnética es una de las técnicas empleadas en el protocolo de evaluación del EVC agudo, el poder valorar la integridad de la BHE a través de ésta secuencia representa una herramienta más para la toma de decisiones sobre administrar o no tratamiento trombolítico en el EVC isquémico agudo.

Objetivo. Medir la recirculación relativa en perfusión por susceptibilidad magnética en pacientes con EVC isquémico agudo y compararla en pacientes con transformación hemorrágica (TH) y sin TH.

Metodología. Se realizó un estudio retro y prolectivo, observacional, analítico y transversal como estudio piloto. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EVC isquémico atendidos durante las primeras 6 horas del inicio de los síntomas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" durante el periodo del 01 de enero de 2011 al 31 de agosto de 2014.

Resultados: Al realizar el análisis de la recirculación relativa, mediante el cálculo de su pendiente, en la secuencia de perfusión no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EVC con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica ($p=0.7$). Los pacientes con transformación hemorrágica tuvieron una media de 90% de volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr), mientras que los pacientes sin transformación hemorrágica tuvieron una media de 55% de VSCr, en comparación con el 100% VSCr en el parénquima sano.

Conclusiones: El presente estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa, de la recirculación relativa en la secuencia de Perfusión por Resonancia Magnética, en los pacientes con EVC isquémico agudo con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica. En cambio también se realizó la medición del VSCr mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, lo cual nos abre una nueva línea de investigación para buscar nuevos parámetros por imagen que puedan predecir la transformación hemorrágica en el EVC isquémico, y por lo tanto, ayuden en la toma de decisiones del manejo en el paciente con EVC isquémico agudo.

ÍNDICE

	Página
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	22
JUSTIFICACIÓN	23
METODOLOGÍA	24
PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA IMAGENOLÓGICA	27
PROCESAMIENTO DE IMÁGENES	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FINANCIERAS	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	37
TRABAJOS A FUTURO	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS	40

ANTECEDENTES.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el evento vascular cerebral (EVC) como los síntomas y signos de compromiso neurológico focal de inicio brusco y que llevan a la muerte o que duran más de 24 horas y que no pueden ser atribuidos a otra causa aparente que la vascular.¹

El EVC isquémico es una patología frecuente y a menudo tratable; es la tercera causa de mortalidad en la edad postproductiva (≥ 65 años) en México y es la principal causa de discapacidad en los adultos.¹ El ensayo clínico "INTERSTROKE" sugiere 10 factores de riesgo para el EVC: hipertensión, hábito tabáquico, índice cintura-cadera, hábito dietético, inactividad física, diabetes mellitus, consumo de alcohol, estrés psicosocial y depresión, causas cardíacas y relación entre apolipoproteína B/A1.¹

La Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*) y la Asociación Americana de Enfermedad Vascular Cerebral (*American Stroke Association*) clasifican los factores de riesgo en tres categorías: no modificables, bien documentados y modificables y poco documentados o potencialmente modificables. Tabla 1.¹

Tabla 1. Factores de riesgo de EVC.

Factores de riesgo no modificables	Edad Sexo Raza, origen étnico y geográfico Bajo peso al nacer Factores genéticos
Factores de riesgo bien documentados y modificables	Hipertensión arterial Tabaquismo Diabetes mellitus Dislipidemia Fibrilación auricular Estenosis asintomática de la arteria carótida Terapia de reemplazo hormonal Anticonceptivos orales Inactividad física Dieta y nutrición Adiposidad y obesidad
Factores de riesgo poco documentados o potencialmente modificables	Migraña Consumo de alcohol Desórdenes respiratorios relacionados con el sueño Hiperhomocisteinemia

Factores de riesgo emergentes

Marcadores de inflamación y estrés oxidativo
Agentes infecciosos
Factores metabólicos
Desórdenes de la coagulación
Lipoproteínas séricas

El EVC se clasifica por su naturaleza en tres subtipos patológicos principales: infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea. El infarto cerebral es el subtipo más frecuente (80-85%). El infarto cerebral se puede dividir de acuerdo a su mecanismo de producción en trombótico, embólico y hemodinámico.²

El EVC isquémico es causado por reducción en el flujo sanguíneo cerebral, secundario a oclusión arterial que condiciona la interrupción del suministro de oxígeno y nutrientes en el parénquima cerebral. El EVC isquémico representa más del 80% de los EVC y puede clasificarse en subtipos de acuerdo a su origen. Tabla2.³

Tabla 2. Clasificación del EVC isquémico en sus diferentes subtipos etiológicos

Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de grandes arterias.
Infarto cardioembólico
Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar
Otras causas. Vasculopatías no ateroscleróticas y causas hematológicas.
Infarto cerebral de origen indeterminado

Fisiopatología del EVC isquémico.

La fisiopatología del EVC isquémico puede ser separada en dos procesos secuenciales:

1. Los eventos vasculares y hematológicos que causan la reducción inicial y la subsecuente alteración del flujo sanguíneo cerebral local.
2. Las anomalías celulares inducidas por la hipoxia y anoxia que producen la necrosis y muerte neuronal.⁴

El flujo sanguíneo promedio del encéfalo es de 50mL/100mg de tejido por minuto. Flujos sanguíneos cerebrales entre 10-17mL/100mg de tejido por minuto alteran la disponibilidad normal de glucosa y de oxígeno celular. Pocos minutos después de la isquemia las demandas energéticas exceden la capacidad de síntesis anaeróbica del ATP y las reservas energéticas

celulares son depletadas. Como consecuencia, el lactato y los iones de hidrógeno se acumulan en el tejido neuronal, con un cambio subsecuente en el estado ácido-base. Posteriormente se alteran el gradiente y el flujo iónico a través de la membrana celular, con apertura de algunos canales selectivos que ocasionan un fenómeno de despolarización iónica con liberación celular de potasio, sodio, cloro, entrada de calcio y síntesis de aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato), que aumentan la toxicidad para el tejido nervioso.⁴

La alteración en la homeostasis del calcio juega un papel fundamental en el proceso de muerte neuronal. Los aminoácidos excitadores (glutamato), activan algunos receptores postsinápticos (receptores para N-Metil-D-Aspartato o NMDA), contribuyendo al aumento del calcio intracelular, que a su vez participa en la activación de nucleasas y fosfolipasas que lesionan aún más la membrana neuronal. La liberación de estos lípidos de membrana contribuye con la formación del ácido araquidónico y con la generación de radicales libres, presentes durante los fenómenos de reperfusión.⁴

Durante la isquemia se reduce o se pierde la entrega de oxígeno y de glucosa al tejido nervioso. La circulación colateral puede mantener el flujo sanguíneo en el área circundante, con un compromiso menos severo en dicha zona con respecto a las áreas más distales (penumbra isquémica). La lisis espontánea o farmacológica del trombo inicia la reperfusión en el área isquémica.^{4y5}

Terapia de reperfusión para la isquemia cerebral aguda.

Actualmente el objetivo terapéutico en pacientes con EVC isquémico es restaurar la perfusión cerebral regional de forma rápida. El advenimiento de las terapias trombolíticas ha motivado a definir mejor los criterios de selección de pacientes para la terapia de reperfusión.³ El único tratamiento farmacológico aprobado para el EVC isquémico es la trombolisis con el activador tisular del plasminógeno recombinantes (rt-PA), sin embargo su uso se limita a pacientes que se presentan dentro de las primeras 4.5 horas después del inicio de los síntomas. Sólo del 3% al 8.5% de los pacientes reciben tratamiento debido a que son pocos los pacientes evaluados en una fase temprana y existe incremento en el riesgo de transformación hemorrágica (TH) si se administra el tratamiento trombolítico posterior al periodo de ventana.⁶

Se han utilizado diversas escalas para la evaluación del EVC y su manejo, una de las escalas utilizadas es la del *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), está constituida por 11 parámetros que permiten explicar de forma rápida: funciones corticales, pares craneales

superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Según la puntuación obtenida se puede clasificar la gravedad del déficit neurológico en 4 grupos: 0 sin déficit, 1 déficit mínimo, 2-5 leve, 6-15 moderado, 15-20 importante y >20 grave. Esta escala predice la respuesta al tratamiento trombolítico; según su puntuación se recomienda o no la administración del tratamiento (NIHSS 4-25). Existen otros factores que se deben de tomar en cuenta en la toma de decisión del tratamiento con rt-PA, debido al riesgo de TH. Tabla 3.⁷

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión en pacientes con EVC candidatos a tratamiento con rt-PA en las primeras 3 horas del inicio de los síntomas.

Criterios de inclusión
Diagnóstico de EVC con déficit neurológico
Inicio de los síntomas <3 horas
Edad ≥ 18 años
Criterios de exclusión
Trauma de cráneo o antecedente de EVC en los 3 meses previos
Síntomas que sugieran HSA
Historia de hemorragia intracraneal previa
Neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma
Cirugía intracraneal o intraespinal reciente
Presión sanguínea elevada (sistólica >185 mmHg o diastólica >110 mmHg)
Hemorragia interna activa
Diástasis hemorrágica
Plaquetas <100,000/mm ³
Heparina en las 48 horas previas
Uso de anticoagulantes con INR >1.7 o PT >15 segundos
Uso de inhibidores de la trombina o inhibidores del factor Xa
Glucosa sanguínea <50 mg/dL
TC con infarto multilobar

La fibrinólisis por vía intravenosa permite la recanalización parcial en 20% a 40% de los pacientes, mientras que varias técnicas endovasculares logran la recanalización parcial y completa en 50% a 90% y 20% a 50% de los casos, respectivamente. En los casos en los que la recanalización inicial es de 25% a 55%, un tercio de los pacientes sufre reoclusión temprana; lo que lleva a que solo 20% a 45% de los pacientes tratados mantienen la recanalización.¹

Las complicaciones como la TH son frecuentes, la mayoría de las veces no condiciona deterioro clínico (hemorragia asintomática); sin embargo, 4 a 7% de los pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa y casi el 13% de los casos sometidos a terapia de recanalización endovascular, sufren hemorragia intracraneal con deterioro neurológico (hemorragia sintomática).

Transformación hemorrágica del EVC isquémico.

La respuesta inflamatoria que se produce durante la isquemia cerebral es una de las causas más importantes de progresión del daño cerebral. La reducción del flujo sanguíneo induce la expresión de genes inflamatorios provocando liberación de citoquinas, quimioquinas y activación de enzimas proteolíticas. La presencia de ciertas citoquinas como la IL-6 y el TNF- α estimula la producción de metaloproteasas. La participación de las metaloproteasas de matriz (MMP) 2 y 9 en el tejido cerebral isquémico es responsable de la alteración en la barrera hematoencefálica (BHE) que condiciona la aparición de edema vascular y contribuye a la transformación hemorrágica del infarto.⁴

La TH representa la conversión de un infarto isquémico en una zona de hemorragia. Eso se estima que ocurre en el 5% de los EVC isquémicos no complicados y en ausencia de agentes trombolíticos. Los mecanismos propuestos para la TH incluyen la reperfusión del tejido lesionado isquémicamente, ya sea desde la recanalización de un vaso ocluido o de la circulación colateral al territorio isquémico o la ruptura de la BHE. Con la ruptura de la BHE, la extravasación de eritrocitos al lecho capilar débil produce una hemorragia petequiral o un hematoma franco intraparenquimatoso.⁸

Los estudios de seguimiento mediante las técnicas de imagen documentan la TH hasta en un 30% de los infartos de mayor volumen, especialmente en los de origen cardioembólico.

La TH se puede clasificar de acuerdo a su apariencia en TC en 3 grupos principales:

- Infarto hemorrágico (IH): Infarto petequiral sin efecto de masa.
 - a. Tipo I: sangrado petequiral.
 - b. Tipo II: petequias confluentes.
- Hematoma parenquimatoso (HP): hemorragia con efecto de masa.
 - a. Tipo I: $\leq 30\%$ de área del infarto con efecto de masa moderado.
 - b. Tipo II: $\geq 30\%$ del área del infarto con efecto de masa severo.

Fiorelli M. y colaboradores reportaron que el hematoma parenquimatoso tipo II se asocia a incremento significativo en el riesgo de deterioro del paciente en las siguientes 24 horas y de muerte a 3 meses.⁹

Paciaroni y colaboradores realizaron un estudio para evaluar la incidencia de los pacientes con TH temprana, la correlación entre la TH temprana y el desenlace funcional a los 3 meses, así como, los factores de riesgo para la TH temprana. En sus conclusiones reportan como predictores de TH: infartos de gran tamaño, origen cardioembólico y plaquetas bajas; como

predictores de HP: infartos de gran tamaño, origen cardioembólico, hiperglucemia y tratamiento con trombolisis.¹⁰

Existe fuerte evidencia acerca de que el proceso de TH inicia a nivel microvascular. Actualmente numerosos reportes implican el tratamiento con rt-PA como la causa primaria o como factor agravante en la ruptura de la BHE y la TH. Los métodos de imagen permiten evaluar la integridad de la BHE y por lo tanto predecir la probabilidad de TH en cada paciente; esto podría extender el periodo de ventana en pacientes con integridad de la BHE y excluir pacientes del tratamiento trombolítico que aún estén en periodo de ventana pero tienen riesgo elevado de TH.⁶

Métodos para la evaluación de la BHE por resonancia magnética (RM).

En la década de 1980, la introducción de los agentes de contraste intravasculares paramagnéticos, como el quelato de gadolinio gadopentetato de dimeglumina (Gd-DTPA), hizo posible la evaluación de la integridad de la BHE mediante resonancia magnética. El Gd-DTPA es el agente de contraste de Resonancia Magnética (RM) más ampliamente utilizado; el realce es producido por el núcleo paramagnético Gd³⁺ al reducir el T1. Para la evaluación de la permeabilidad de la BHE el Gd-DTPA se administra vía intravenosa, el medio contraste pasa a través del espacio intravascular cerebral, en los sitios donde hay ruptura de la BHE, el contraste se extravasa y acumula en el intersticio, los voxels con mayor concentración del medio de contraste aparecen hiperintensos en las imágenes potenciadas en T1.⁶

El término "imágenes de permeabilidad" es utilizado en la actualidad para referirse a las técnicas de imagen que permiten evaluar la BHE. La resonancia magnética es una técnica que permite la evaluación cualitativa mediante las imágenes potenciadas en T1 postcontraste y la evaluación cuantitativa a través de la imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1.⁶

a. Imágenes potenciadas en T1 postcontraste como predictor de la TH en el EVC isquémico.

La detección de extravasación del medio de contraste en el parénquima cerebral se puede identificar mediante el realce en las imágenes potenciadas en T1 en el EVC isquémico. El realce en las imágenes potenciadas en T1 en los infartos hiperagudos se ha asociado con la TH. Las

imágenes potenciadas en T1 son adquiridas generalmente minutos después de la inyección de un bolo de medio de contraste intravenoso (0.1mmol/kg Gd-DTPA) para permitir la acumulación del medio de contraste en el parénquima con ruptura de la BHE. A pesar de que la evidencia visual y cualitativa del realce del parénquima cerebral en las imágenes potenciadas en T1 postcontraste es altamente específica (85%) como predictor de TH, es infrecuente durante el periodo de ventana y es poco sensible (35%) lo que la hace una prueba inapropiada para la toma de decisiones terapéuticas, además solo proporciona una imagen instantánea de un proceso dinámico y en evolución. ⁶

b. Imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1.

La imagen dinámica de la RM implica la inyección de un bolo de medio de contraste (Gd-DTPA) intravenoso seguido de la adquisición de imágenes eco de gradiente (EG) potenciadas en T1, las cuales se adquieren en repetidas ocasiones en el transcurso de varios minutos. Asumiendo la relación lineal entre la intensidad de señal de la RM como una función de tiempo (IS[t]) y la concentración del medio de contraste como una función del tiempo (C[t]), se puede generar un conjunto de curvas de la concentración contra el tiempo para cada vóxel o región del parénquima cerebral. Además se puede generar una curva de la concentración del medio de contraste en el plasma sanguíneo (C[p]).⁶

Al igual que con las imágenes potenciadas en T1 postcontraste, la evidencia de realce indica que el medio de contraste ha salido del compartimento intravascular por ruptura de la BHE. La ventaja de imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1 es que puede cuantificar, mediante un modelo farmacocinético, la acumulación del medio de contraste en función del tiempo y estimar la permeabilidad de la BHE en unidades estándar de mL/100g/min. El paso inicial en el análisis farmacocinético es la conversión de la intensidad de señal (IS) por la concentración del medio de contraste; la diferencia en la IS entre las imágenes pre y postcontraste, utilizando secuencias EG potenciadas en T1, puede expresarse como:

$$\begin{aligned} \Delta SI &= \left(\frac{1}{T_{1post}} - \frac{1}{T_{1pre}} \right) \\ &= k\Delta \left(\frac{1}{T_1} \right) = k\Delta R_1 \end{aligned}$$

donde K es una constante y R₁ es la relajación longitudinal expresada como 1/T₁; haciendo la transición de ΔIS a ΔR₁, y después de esto, se necesita determinar la relación entre ΔR₁ y C(t).

Esto es asumiendo que ΔR_1 está relacionado con $C(t)$ por un factor de escala lineal, r_1 . El siguiente paso es un modelo para la relación entre la concentración del medio de contraste en el tejido $C(t)$ y la curva de tiempo de la concentración del medio de contraste en la sangre $C(p)$ para obtener información sobre el proceso fisiológico de intercambio del medio de contraste entre el espacio intravascular y extracelular. Para lograr esto, las curvas de tiempo de concentración tanto del tejido de interés como de las estructuras de referencia vascular son ajustadas utilizando un modelo farmacocinético.⁶

Los modelos farmacocinéticos son modelos compartimentales, que definen el espacio del tejido como un volumen con compartimentos intravasculares y extravasculares. El análisis propuesto por Tofs y colaboradores⁴, define dos parámetros fisiológicos de interés: la constante de transferencia, $K^{trans}[s^{-1}]$ y el volumen de distribución, es decir, la fracción del espacio extravascular-extracelular ocupada por el medio de contraste en mL/g:

$$\frac{dC_t(\tau)}{dx} = K^{trans} \left[C_p(\tau) - \left(\frac{C_t(t)}{V_e} \right) \right]$$

Cuando la concentración de contraste en el tejido antes de la inyección es 0, esto es $C(t)_0=0$, podemos encontrar una solución a la ecuación y determinar la $C(t)$ para cada punto en el tiempo postinyección:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-\frac{K^{trans}}{V_e}(t-\tau)} d\tau$$

$$d\tau = K^{trans} C_p(t) \otimes e^{-\frac{K^{trans}}{V_e}t}$$

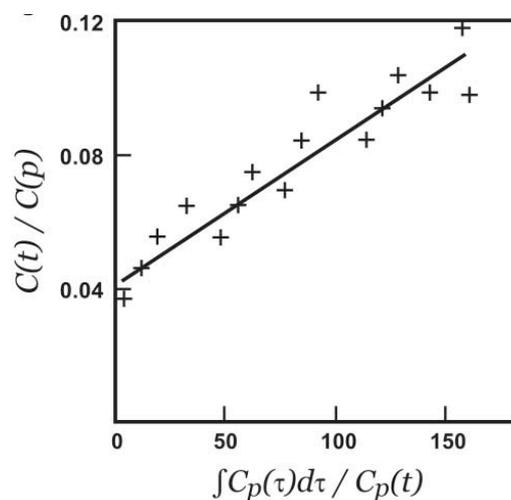
donde $C_t(t)$ es la concentración en el tejido $C(t)$, $C_p(t)$ es la concentración del plasma $C(p)$ sobre el tiempo, y el símbolo \otimes indica la convolución del operador.⁶

La interpretación fisiológica de la K^{trans} puede ser específica para el tejido de interés, además la K^{trans} dependerá de si el movimiento intercompartimental del medio de contraste está restringido por la permeabilidad capilar o más bien, el movimiento está limitado por el flujo sanguíneo regional (F en mL/min/g), entonces la $K^{trans}=EF_p(1-Hct)$, donde E representa la fracción del medio de contraste extravasado, p indica la densidad del tejido en g/mL y Hct es el hematocrito; además E está relacionado con la permeabilidad de la superficie (PS en mL/min/g); tomando en cuenta lo anterior podemos ver que la K^{trans} refleja predominantemente el flujo sanguíneo regional cuando PS/F es alto ($K^{trans} \sim F_p[1-Hct]$), a la inversa, si PS/F es <1 significa que la BHE

está intacta, por lo tanto la K^{trans} puede ser equivalente a la PS_p , en algunas ocasiones es referido como KPS . El modelo de Patlak es un modelo gráfico para estimar la KPS , relaciona el $C_i(t)$ y $C_p(t)$ usando una regresión lineal:

$$\frac{C_t(t)}{C_p(t)} = KPS \cdot \int_0^t \frac{C_p(\tau)d\tau}{C_p(t)} + V$$

donde V representa el volumen fraccional por cada vóxel. Trazando la relación $C_i(t)/C_p(t)$ frente a $\int C_p(\tau)d\tau/C_p$ produce una relación lineal donde KPS es la pendiente y V es la intersección con el eje "y".



Este modelo ha sido adaptado y aplicado a la perfusión mediante susceptibilidad por contraste dinámico para estimar el KPS en tumores y en EVC.⁶

Imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1 como predictor de la TH en el EVC isquémico. La Imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1 puede ayudar en la selección del tratamiento del EVC isquémico en base a la integridad de la BHE.⁶

Knight y colaboradores⁶ utilizaron un modelo de EVC en ratas, el hallazgo principal en este estudio fue la detección temprana del realce en el parénquima cerebral con el medio de contraste en el 82% de los animales después de la reperfusión; el realce se detectó antes de la TH, sugiriendo que puede proporcionar una forma de predicción temprana de la TH.⁴ Después observaron que el incremento en la permeabilidad de la BHE en la imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1, incluso aún en ausencia de realce en las imágenes potenciadas en T1 postcontraste, se relacionaba con TH.⁵ Figura 1.

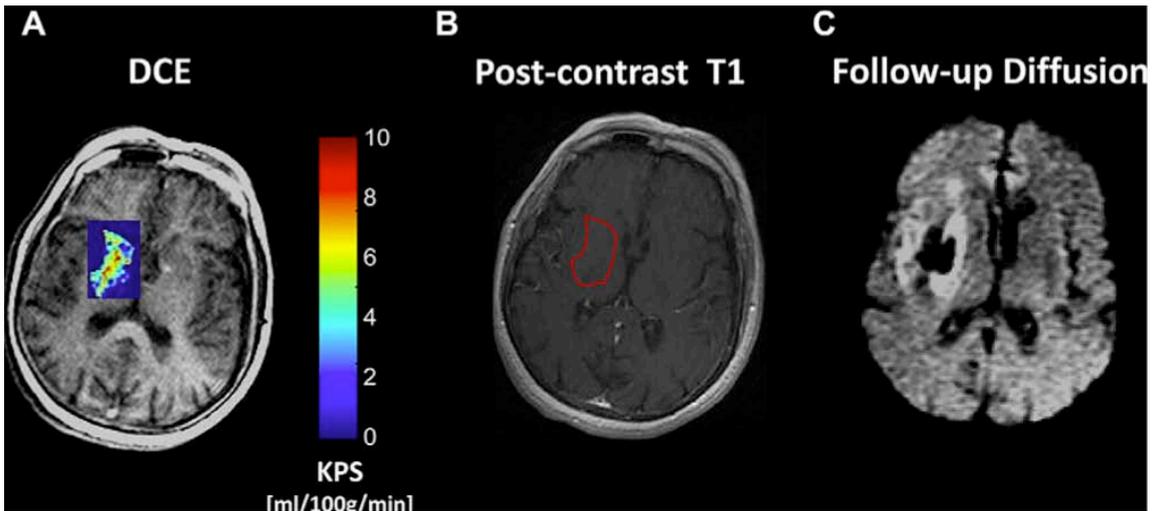


Figura 1. (a) Mapa de la KPS superpuesto a la imagen de PW por imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1 en un paciente de 73 años con EVC isquémico agudo con TH subsecuente. (B) Imagen potenciada en T1 postcontraste sin realce evidente. Las imágenes A y B fueron adquiridas a las 3 horas del inicio de los síntomas. (C) Imagen de DW obtenida 48 horas después con hipointensidad central en la región hiperintensa, característica de transformación hemorrágica.

Kassner y colaboradores realizaron un estudio piloto en el que evaluaron 10 pacientes con EVC agudo sin tratamiento, fueron examinados en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, se les realizaron imágenes anatómicas, difusión y perfusión por imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1. Tres de los 10 pacientes mostraron incremento en la intensidad de señal progresivo, asociado a incremento en la permeabilidad vascular en la fase aguda; en estos casos hubo anomalías en la KPS regional; estos tres pacientes desarrollaron TH a las 48 horas del inicio de los síntomas. La KPS en estos casos fue significativamente elevada en comparación con el hemisferio cerebral contralateral ($3.10 \text{ mL}/100\text{g}/\text{min} \pm 0.44$ vs $0.01 \text{ mL}/100\text{g}/\text{min} \pm 0.10$, $P < 0.01$).¹¹ Figura 2.

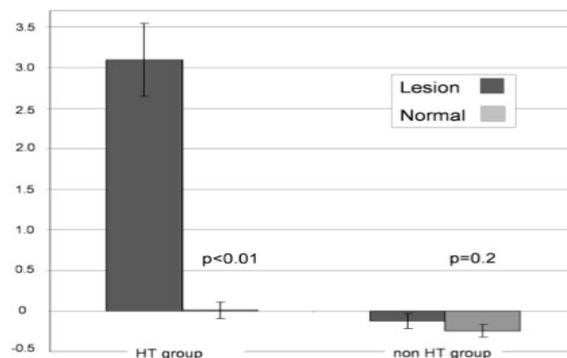


Figura 2. Valores de la permeabilidad microvascular obtenidos en el sitio de lesión y en el hemisferio contralateral (normal) en pacientes que presentaron TH (izquierda) y pacientes que no presentaron TH (derecha). Los valores de permeabilidad elevados son vistos solo en pacientes con TH.

En base a los resultados anteriores Kassner y colaboradores realizaron un estudio comparando pacientes con EVC isquémico agudo con y sin tratamiento con rt-PA. Evaluaron 33 pacientes con EVC dentro de las 5 horas posteriores al inicio de los síntomas; 14 pacientes recibieron rt-PA; les realizaron TC, imágenes anatómicas de RM, difusión, perfusión mediante susceptibilidad por contraste dinámico y angioresonancia. Nueve casos (5 con tratamiento con r-PA, 4 sin tratamiento) mostraron realce progresivo asociado a incremento en la permeabilidad de la BHE en fase aguda; los nueve pacientes presentaron TH a las 48 horas posteriores del inicio de los síntomas; la KPS fue significativamente elevada ($p < 0.01$). Este estudio concluyó que la imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1 es un método con potencial para identificar a pacientes con mayor riesgo de TH y guiar la decisión de tratamiento con rt-PA, lo cual incluso podría conducir a incrementar el periodo de ventana en pacientes con BHE intacta.¹²

Futuras direcciones para la evaluar la integridad de la BHE.

La resonancia magnética permite la evaluación cualitativa y cuantitativa de la permeabilidad de la BHE. Las imágenes potenciadas en T1 postcontraste es un método cualitativo específico pero poco sensible como indicador de ruptura de la BHE. La imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1 permite una evaluación cuantitativa, sin embargo aún se requieren más estudios para la selección de los parámetros finales de la RM.

Varios investigadores han propuesto alternativas para la obtención de información en base a las imágenes de perfusión realizadas de forma rutinaria. La perfusión por susceptibilidad magnética es una de las secuencias utilizadas en la mayoría de los protocolos para la evaluación del EVC agudo.

a. Perfusión por susceptibilidad magnética.

La perfusión por susceptibilidad magnética, al igual que la imagen dinámica de la RM mediante medio de contraste con secuencias de T1, implica la administración de un bolo de medio de contraste intravenoso con la adquisición de imágenes de forma dinámica durante el paso del medio de contraste a través de parénquima cerebral, sin embargo el contraste de la imagen se basa en el efecto de susceptibilidad del Gd-DTPA en la secuencia T2.

Si la BHE está intacta, solo aproximadamente del 1% al 7% de los espines del agua que están dentro de los vasos sanguíneos experimentarán un cambio apreciable en la relajación de T1 y la capacidad de las secuencias de pulso para detectar este pequeño cambio en las

concentraciones del Gd-DTPA se limitarían; sin embargo, el efecto de la susceptibilidad magnética del Gd-DTPA se extiende sobre un rango que es comparable en magnitud del radio del vaso sanguíneo, que es una magnitud mayor al efecto T1 del Gd-DTPA, por lo tanto, el cambio de señal resultante es mucho más grande.⁶

La valoración directa de las imágenes adquiridas en la perfusión por susceptibilidad magnética proporcionan información rudimentaria sobre la perfusión cerebral regional; estas imágenes son sometidas a un postprocesamiento adicional para producir mapas de diversos parámetros relacionados con la perfusión. Diversas mediciones pueden ser obtenidas, las más comúnmente utilizadas son: el tiempo del pico máximo (TTP), el volumen sanguíneo cerebral (VSC), el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el tiempo de tránsito medio (TTM). El TTP es el parámetro más simple de calcular y proporciona información menos específica acerca de la perfusión cerebral. En cada vóxel el TTP es el tiempo en el que la señal de intensidad alcanza su mínimo y por lo tanto la concentración de contraste alcanza su máximo. El cálculo del resto de los parámetros de la perfusión se basa en un paso en común: la conversión de la curva de intensidad de señal de cada vóxel contra la curva de tiempo de cada vóxel; para llevar a cabo esta conversión, la curva de la intensidad de señal contra la curva de tiempo se debe dividir en dos porciones que reflejan la intensidad de señal antes y después de la llegada del medio de contraste. Antes de la llegada del medio de contraste la intensidad de señal fluctúa ligeramente alrededor de un valor de la línea base (S_0) que es determinado por las propiedades invariantes en el tiempo del parénquima dentro del vóxel y la secuencia de pulso utilizada. Tras la llegada del medio de contraste, la concentración del Gd-DTPA en el vóxel se puede derivar de la intensidad de señal por la ecuación:

$$C(t) = -k \ln \left(\frac{S_t}{S_0} \right)$$

donde $C(t)$ es la concentración de contraste en un tiempo (t) particular, S_t es la intensidad de señal en ese tiempo, S_0 es la intensidad de señal de la línea base antes de la llegada del medio de contraste y k es una constante cuyo valor depende de la secuencia de pulso utilizada. El cálculo del VSC requiere de algunos pasos adicionales, aunque fue uno de los primeros parámetros que se derivaron de la perfusión, ha tenido poca utilidad en el EVC isquémico debido al rol que se le fue asignado a la difusión. El FSC es el parámetro que se relaciona de forma más directa con la viabilidad del parénquima cerebral porque permite medir la tasa de suministro de oxígeno y glucosa en el tejido cerebral. El TTM se utiliza con frecuencia para identificar el parénquima cerebral en riesgo junto con la secuencia de difusión.⁶ Figura 3.

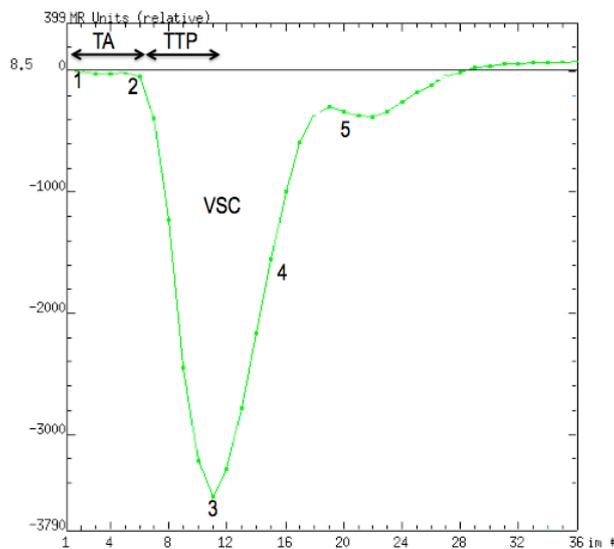


Figura 3. TA (Tiempo de llegada del medio de contraste al lecho capilar); TTP (Tiempo de pico máximo); VSC (Volumen sanguíneo cerebral). 1 señal base (inicio de la inyección); 2 inicio del medio de contraste en los capilares; 3 Concentración máxima de contraste; 4 lavado; 5 Recirculación.

Perfusión por susceptibilidad magnética como predictor de la TH en el EVC isquémico. En el contexto de la ruptura de la BHE, la caída de la señal inicial se ha asociado con el paso del medio de contraste a través de los vasos sanguíneos y es seguido por un aumento en la intensidad de señal conforme el contraste comienza a extravasarse, es decir, produce un efecto T1. La evidencia del aumento en la intensidad de señal secundario a la extravasación del medio de contraste, por ruptura de la BHE, forma la base para la investigación de nuevos marcadores de la permeabilidad de la BHE a través de la perfusión por susceptibilidad magnética.⁶

Uno de los enfoques actuales es medir la recirculación relativa (Rr), Bang y colaboradores¹¹ realizaron un estudio retrospectivo para la predicción de TH en pacientes con EVC que recibieron tratamiento utilizando la perfusión por susceptibilidad magnética, analizaron 32 pacientes de los cuales 12 tuvieron TH, encontraron anomalías en 7 de los 12 pacientes con TH y en 9 de los pacientes sin TH, con una sensibilidad del 83%.¹³

Métodos para evaluar la TH del EVC isquémico.

Actualmente los métodos de imagen permiten la valoración de la evolución del EVC isquémico. La precisión de la TC para la detección de pequeñas áreas de hemorragia sigue siendo incierta. La RM es más sensible que la TC para la detección de la TH, sobretodo con el uso de la secuencia eco de gradiente (EG); tanto la TC como la RM pueden detectar hemorragias agudas,

sin embargo, la RM es superior en la detección de microhemorragias crónicas y en la TH del EVC isquémico.¹⁴

En la TC simple la sangre tiene mayor densidad que el parénquima cerebral normal (40-50 UH). Durante las primeras horas, al producirse la retracción del coágulo y concentración de los glóbulos rojos, se observa aumento de la densidad (70-90 UH); con la evolución del hematoma, se produce una disminución paulatina de la densidad del hematoma, la degradación de la hemoglobina se produce desde la periferia hacia el centro, el hematoma va perdiendo tamaño y presenta borde menos marcados. La caída de la densidad es de aproximadamente 1.5 UH/día.

En la RM, la apariencia de la hemorragia varía con el tiempo, está determinada por la degradación de la hemoglobina debido a las propiedades paramagnéticas de sus productos de degradación y por otros factores como la concentración de oxígeno tisular, formación de edema, hematocrito e integridad de la BHE.¹⁴ Tabla 4.

Tabla 4. Estadios de la hemorragia intracraneal.

Estadio	Tiempo	Producto sanguíneo	Ct	T1	T2	T2*	DW
Hiperagudo	<24 horas	Oxy-Hgb*	Hiperdenso	Isointenso	Hiperintenso	Anillo hipointenso	+
Agudo	1-3días	Desoxi-Hgb	Hiperdenso	Isintenso	Hipointenso	Anillo hipointenso	+
Subagudo temprano	>3 días-1 semana	Meta-Hgb-Intracelular	Isodenso	Hiperintenso	Hipointenso	Hipointenso	+
Subagudo tardío	1 semana-1mes	Meta-Hgb-Extracelular	Hipodenso	Hiperintenso	Hiperintenso	Anillo hipointenso, centro variable	-
Crónico	Meses	Hemosiderina	Hipodenso	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso	-

*Hgb: hemoglobina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Pregunta de investigación:

¿Es la recirculación relativa un predictor de la transformación hemorrágica del evento vascular cerebral isquémico agudo mediante Resonancia Magnética?

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

La recirculación relativa medida mediante resonancia magnética es un indicador de ruptura de la barrera hematoencefálica, por lo tanto, es un predictor de la transformación hemorrágica en el evento vascular cerebral isquémico agudo.

OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Medir la recirculación relativa en perfusión por susceptibilidad magnética en pacientes con EVC isquémico agudo y compararla en pacientes con transformación hemorrágica (TH) y sin TH.

Objetivos Específicos:

1. Medir la recirculación relativa en perfusión por susceptibilidad magnética en pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo.
2. Determinar la presencia de sangrado mediante secuencia de eco gradiente posterior a las 48 horas después del inicio de los síntomas del EVC isquémico agudo.
3. Comparar el valor de recirculación relativa en perfusión por susceptibilidad magnética en pacientes con evento vascular cerebral con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica.

JUSTIFICACIÓN

El evento vascular cerebral (EVC) es la tercera causa de mortalidad en México. Los estudios de imagen permiten la evaluación y diagnóstico del EVC agudo, el advenimiento de las terapias trombolíticas ha motivado a definir mejor los criterios de selección de pacientes para la terapia de reperfusión. Sólo del 3% al 8.5% de los pacientes reciben tratamiento debido a que son pocos los pacientes evaluados en una fase temprana y existe incremento en el riesgo de transformación hemorrágica (TH) si se administra el tratamiento trombolítico posterior al periodo de ventana, hay numerosos reportes que implican el tratamiento trombolítico como la causa primaria o como factor agravante en la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) y la TH. Los métodos de imagen funcional permiten evaluar la integridad de la BHE; sin embargo actualmente ninguno de ellos ofrece una herramienta útil, sensible y específica para la toma de decisiones sobre el tratamiento. La perfusión por susceptibilidad magnética es una de las técnicas empleadas en el protocolo de evaluación del EVC agudo, el poder valorar la integridad de la BHE a través de ésta secuencia representa una herramienta más para la toma de decisiones sobre administrar o no tratamiento trombolítico en el EVC isquémico agudo, debido a que se ha documentado que la ruptura de la BHE es el principal factor de riesgo para la TH; por lo tanto permitiría una evaluación individual del riesgo de TH en cada paciente, esto podría extender el periodo de ventana en pacientes con integridad de la BHE y excluir pacientes del tratamiento trombolítico que aún estén en periodo de ventana pero tienen riesgo elevado de TH.

METODOLOGÍA

a) Diseño del estudio:

Se realizará un estudio retrolectivo y prolectivo, observacional, analítico, transversal y comparativo como estudio piloto.

b) Población y muestra:

Se incluirán pacientes con diagnóstico de EVC isquémico atendidos durante las primeras 6 horas del inicio de los síntomas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" durante el periodo de enero de 2011 al 31 de agosto de 2014.

c) Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico clínico de EVC agudo a los cuales se le haya realizado TC simple que excluya origen hemorrágico, así como otras etiologías que simulan clínicamente un EVC agudo.
2. Pacientes que cuenten con el protocolo de EVC agudo por RM.

d) Criterios de exclusión:

1. Pacientes con movimiento y no cooperadores al momento de la realización del protocolo de EVC agudo por RM cuyas imágenes obtenidas no sean valorables.
2. Pacientes sin hallazgos de EVC isquémico agudo por imagen.
3. Pacientes con trombosis venosa.
4. Pacientes con hemorragia intracraneal.

e) Variables:

<i>Variables</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Tipo de variable</i>
Recirculación relativa	Extravasación del medio de contraste por ruptura de la BHE.	Intensidad de señal del segundo pico en la curva de perfusión a partir de los 50 segundos.	Cuantitativa continua.	Independiente.
Transformación hemorrágica	Evidencia de sangre intracraneal en pacientes con EVC isquémico reciente. Incluye: hemorragia petequiral y hematoma.	Presencia de hipointensidad en la zona de infarto en la secuencia de control EG.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Dependiente.
EVC isquémico	Disminución del flujo sanguíneo cerebral menor a 10-15mL/100gr de tejido/min.	Zona de restricción en la secuencia de DW e hipoperfusión.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Independiente.

Variables de confusión

<i>Variables</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>
Tamaño del EVC	Las medidas del infarto en cm.	Las medidas del infarto en cm al momento del diagnóstico.	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Edad	Número entero de años desde el nacimiento.	Número de años en el momento del estudio.	Cuantitativa continua.
Hipertensión arterial	Presión arterial \geq a 140/90mmHg.	Presión arterial \geq a 140/90mmHg.	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Diabetes mellitus	Síntomas de DM y glucemia plasmática(GP) \geq 200mg/dl. GP en ayuno \geq 126mg/dl. GP 2h tras TTOG \geq 200mg/dl. HBA1C 8.5%.	Síntomas de DM y glucemia plasmática(GP) \geq 200mg/dl. GP en ayuno \geq 126mg/dl. GP 2h tras TTOG \geq 200mg/dl. HBA1C 8.5%.	Cualitativa, nominal, dicotómica.

Origen cardioembólico	Infarto de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia cardiopatía embolígena y ausencia de otra etiología.*	Diagnóstico de EVC de origen cardioembólico clínico y por imagen.	Cualitativa, dicotómica.	nominal,
Tratamiento trombolítico	Tratamiento mediante fibrinólisis endógena.	Uso de activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) intravenoso.	Cualitativa, dicotómica.	nominal,
Tratamiento anticoagulantes.	con Medicamentos que alteran la cascada de la coagulación.	Pacientes en tratamiento con heparina, warfarina, acenocumarol.	Cualitativa, dicotómica.	nominal,
Antecedente de microhemorragias	de Presencia de sangrado petequeial cerebral.	Presencia de sangrado petequeial cerebral en la secuencia EG.	Cualitativa, dicotómica.	nominal,

*Presencia de trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de 3 meses) o presencia de hipocinesia cardiaca global o discinesia.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA IMAGENOLÓGICA

Se realizó TC simple a pacientes con diagnóstico clínico de probable EVC agudo con una evolución menor a 6 horas desde el inicio de los síntomas.

Los pacientes con TC simple en los cuales se descartó origen hemorrágico del EVC, así como otras patologías que simulan clínicamente un EVC, se efectuó protocolo de EVC agudo por RM. El protocolo de EVC agudo por RM se realizó en equipo de 1.5T (GE medical system modelo Signa HDtx) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", incluyó las siguientes secuencias: DW (*Diffusion-weighted*) para valorar zonas con restricción a la difusión por edema citotóxico, FLAIR (*Fluid attenuation inversion recovery*) para evaluar temporalidad del EVC, SWAN (*Susceptibility-weighted angiography*) para documentar la presencia o ausencia de hemorragia, 3D TOF (*Three-dimensional time of flight angiography*) para demostrar la anatomía vascular, T1 postcontraste para ver si existe o no realce en la zona de infarto y PW (*Perfusion Weighted*) por susceptibilidad magnética dinámica para valorar TTP, VSCr, FSCr, TTM y Rr; la PW por susceptibilidad magnética dinámica se realizará bajo los siguientes parámetros: TR: 2000ms, TE: 22.5ms, ángulo de viraje: 60°, matriz: 96x128, grosor de corte: 5mm, FOV: 22x22, número de adquisiciones: 40 fases, duración de la secuencia: 1:20 min; medio de contraste: Gd-DTPA; volumen de contraste: 20 ml por 100kg de peso (0.2 mmol/kg) seguido de 20mL de solución salina; velocidad de inyección: 4ml/s; acceso IV: catéter de 18-20 gauge.

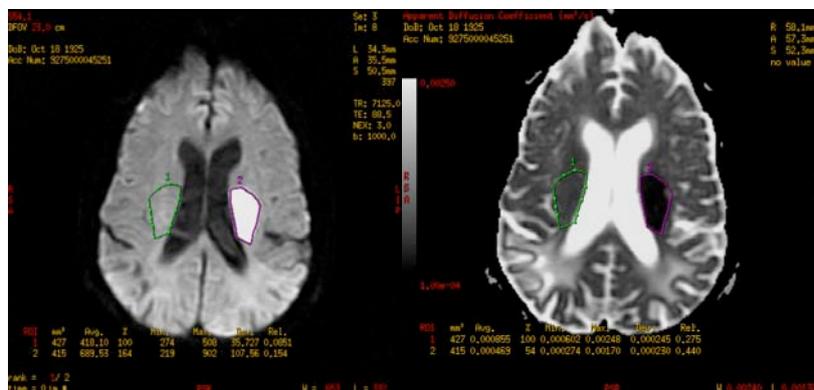
Posterior a la obtención del protocolo de EVC agudo se realizó el postprocesamiento, en una estación de trabajo, de la PW con obtención de los siguientes parámetros: TTP, VSCr, FSCr, TTM y Rr; dichos parámetros fueron obtenidos en la región de interés (EVC) y en el parénquima cerebral sano (hemisferio contralateral). De igual forma se realizó postprocesamiento, en la estación de trabajo, de la secuencia de DW para obtener el coeficiente de difusión aparente (ADC).

A las 48 horas de evolución desde el inicio de los síntomas y a los 15 días se realizó TC y secuencia EG de control para valorar la presencia de TH.

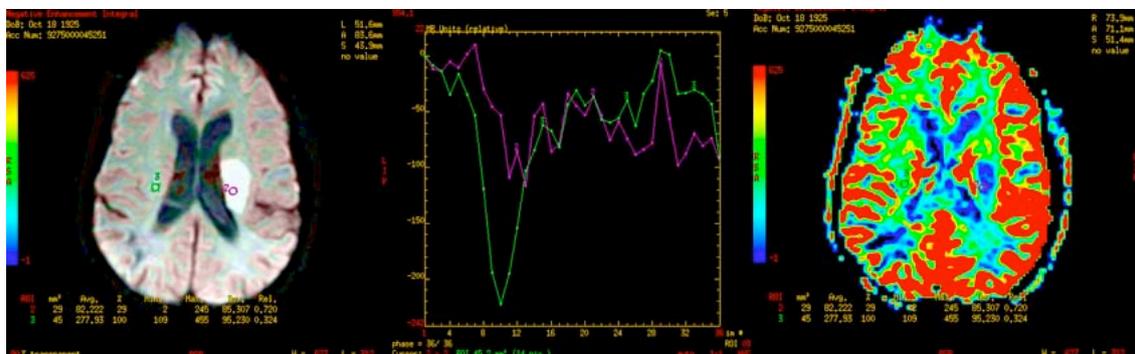
PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Se realizó el postprocesamiento de la secuencia de difusión, así como, de la secuencia de perfusión por RM, en una estación de trabajo GE, por un médico neurorradiólogo experimentado y adscrito del servicio de neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”. Se fusionó la secuencia de difusión con la secuencia de perfusión.

Se procesó la secuencia de difusión para corroborar que la hiperintensidad correspondiera a una con restricción a la difusión secundario a edema citotóxico.



Para el procesamiento de la secuencia de perfusión y el cálculo del VSCr, FSCr, TTMr, TTP y la RR se colocó un “ROI” en el parénquima sano del hemisferio contralateral, así como un ROI en el centro del infarto y otro en la zona de penumbra, obteniendo así los valores “relativos” de los parámetros antes descritos. En base a la curva obtenida se calculó la pendiente de la curva de recirculación relativa, es decir, la pendiente posterior a los 50 segundos del inicio de la curva.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizará un consentimiento informado para los pacientes, el cual deberá de ser firmado por aquellos pacientes o familiares que acepten entrar al protocolo.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

En el protocolo de un paciente de EVC agudo se requiere de realización de estudios de tomografía y resonancia magnética. En esta última están incluidas las secuencias de DW y PW. Este estudio solicitado por el médico tratante regularmente lo paga el paciente para su diagnóstico. Nosotros únicamente utilizaremos estas secuencias que por rutina se le hacen al paciente.

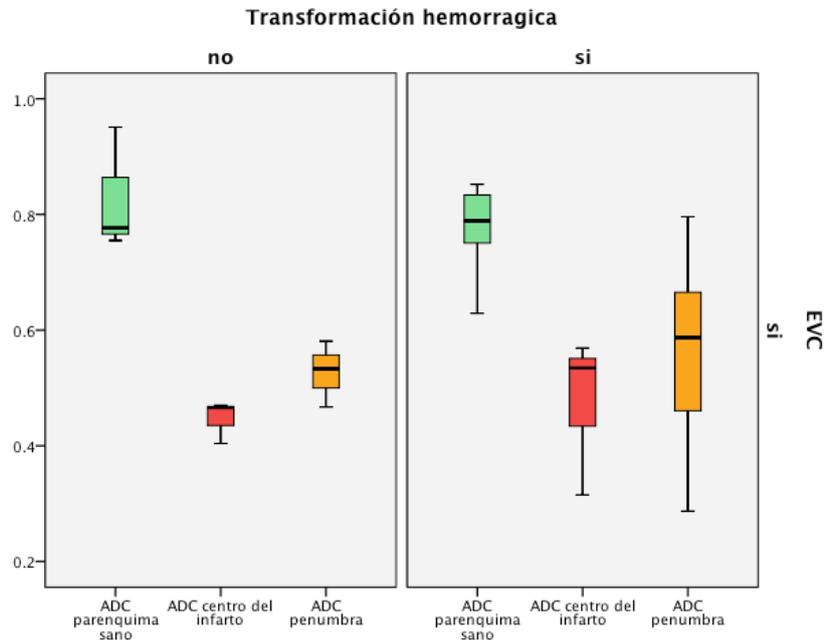
RESULTADOS

Se analizaron un total de 11 casos de EVC isquémico agudo. Todos los pacientes fueron de raza hispana, de los cuales el 7 (63.6%) corresponde al género femenino y el 4 (36.3%) al género masculino. El rango de edad fue de 22 años como mínimo y 85 años como máximo, con una media de 52 años. Dentro de los antecedentes personales patológicos que se evaluaron 1 de los pacientes padece hipertensión arterial sistémica (HAS), 1 padece diabetes mellitus (DM) y 2 padecen HAS y DM. En cuanto al origen del infarto, el 18.1% fue cardioembólico, el 27.2% fue de origen aterotrombótico y el 54% fue secundario a otras causas. Solo 1 de los pacientes tiene el antecedente de ingerir anticoagulantes. En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes, 4 (36.3%) recibieron tratamiento trombolítico, de los cuales 2 (50%) fue vía intravenosa y 2 (50%) vía intraarterial; los pacientes que recibieron trombolisis intravenosa también fueron sometidos a trombolisis mecánica. De los 11 pacientes evaluados, 8 de los EVC presentaron transformación hemorrágica, de los cuales 4 pacientes recibieron tratamiento trombolítico.

Todos los EVC analizados se localizaron en el territorio de la arteria cerebral media. En base al estudio de tomografía computarizada (TC) inicial se evaluó la extensión del EVC acorde a la escala de ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score); 7 pacientes tuvieron un ASPECTS de 9, 1 tuvo un ASPECTS paciente de 8, 2 pacientes tuvieron un ASPECTS de 7 y 1 paciente tuvo un ASPECTS de 6.

En la evaluación del protocolo de EVC por resonancia magnética (RM) se analizaron las diferentes secuencias obtenidas. En base a la secuencia de difusión (DW) se obtuvo el coeficiente de difusión aparente (ADC) en el parénquima sano, en el centro del infarto y en la zona de penumbra, el promedio de ADC en el parénquima sano fue de $0.79 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ con una desviación estandar (DE) de $0.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, en el centro de la isquemia el promedio de ADC fue de $0.47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ con una DE de $0.15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ y en la zona de penumbra de $0.55 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ con una DE de $0.24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Al realizar la comparación de medias entre el grupo de pacientes con EVC con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

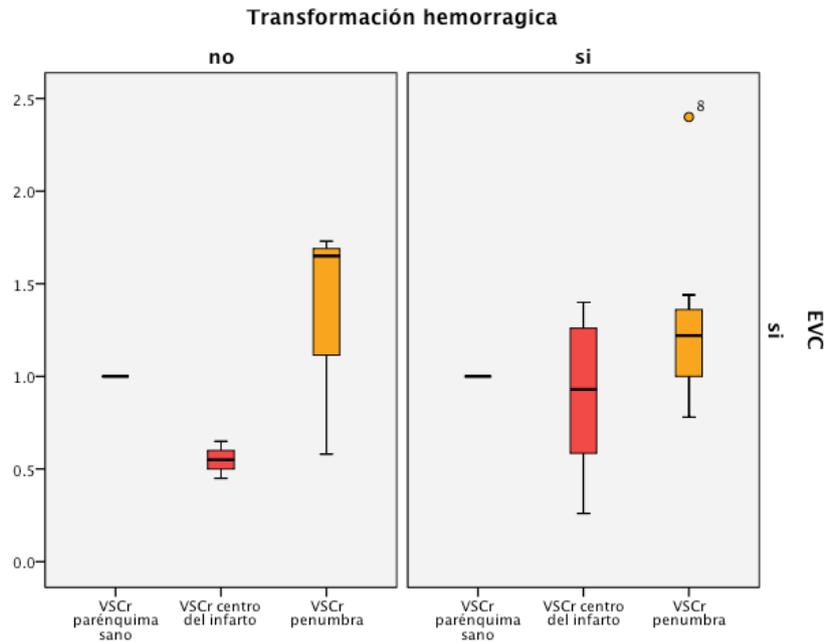
	ADC Promedio	DE	P
Parénquima sano	$0.79 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.08	0.39
Centro del infarto	$0.47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.15	0.46
Penumbra	$0.55 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.24	0.72



Se realizó el postprocesamiento de la secuencia de perfusión y se obtuvieron diferentes parámetros, el volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr), el flujo sanguíneo cerebral relativo (FSCr), el tiempo de tránsito medio relativo (TTMr) y el tiempo para el pico máximo relativo (TTPr).

La media del VSCr en el centro del infarto en los pacientes con transformación hemorrágica fue de 0.90 con una DE de 0.41, mientras que en los pacientes sin transformación hemorrágica la media fue de 0.55 con una DE de 0.10, al realizar la comparación de medias entre los dos grupos se obtuvo una diferencia significativa de 0.03. El VSCr obtenido en la zona de penumbra, en ambos grupos, no mostró diferencia estadísticamente significativa.

VSCr	Transformación hemorrágica	N	Media	DE	P
Centro del infarto	Si	8	0.90	0.41	0.03
	No	3	0.55	0.10	
Penumbra	Si	8	1.29	0.49	0.28
	No	3	1.06	0.28	



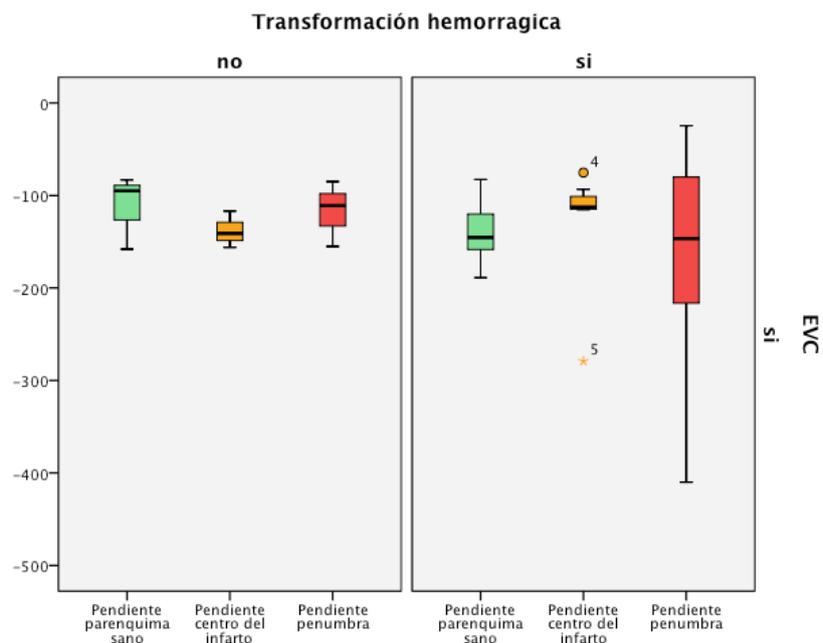
El resto de los parámetros obtenidos, FSCr, TTMr, TTPr, no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EVC con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica.

Centro del infarto	Transformación hemorrágica	N	Media	DE	P
FSCr	Si	8	0.89	0.57	0.12
	No	3	0.42	0.12	
TTMr	Si	8	1.27	0.36	0.49
	No	3	1.19	0.53	
TTPr	Si	8	1.36	0.42	0.13
	No	3	2.18	0.77	

Penumbra	Transformación hemorrágica	N	Media	DE	P
FSCr	Si	8	1.16	0.54	0.68
	No	3	0.87	0.42	
TTMr	Si	8	1.24	0.47	0.83
	No	3	1.48	0.52	
TTPr	Si	8	1.23	0.29	0.88
	No	3	1.38	0.35	

Al realizar el análisis de la recirculación relativa, mediante el cálculo de su pendiente, en la secuencia de perfusión no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EVC con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica.

Recirculación Relativa	Transformación hemorrágica	N	Media	DE	P
Centro del infarto	Si	8	-126.33	-63.18	0.72
	No	3	-132.28	-35.13	
Penumbra	Si	8	-165.33	-120.73	0.30
	No	3	-117.01	-35.47	



DISCUSIÓN

En los últimos años, con el avance de las técnicas de imagen, ha evolucionado el diagnóstico y la evaluación del EVC isquémico agudo. En la actualidad, con las nuevas técnicas de evaluación por resonancia magnética, se busca ir más allá del diagnóstico de EVC agudo al intentar darle un papel en la toma de decisiones terapéuticas y en el pronóstico del paciente. Diversos estudios han centrado sus investigaciones en la predicción de la transformación hemorrágica del EVC isquémico mediante las técnicas de imagen.

En nuestro estudio valoramos la predicción de la transformación hemorrágica del EVC isquémico mediante la medición de la pendiente en la curva de la recirculación relativa en la perfusión por resonancia magnética, sin embargo, nuestros resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica. Bang et al¹³, evaluaron, de forma retrospectiva, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica mediante la secuencia de perfusión por resonancia magnética mediante la detección de la pérdida de intensidad de señal en las fases tardías de la secuencia de perfusión; en su estudio reportan una sensibilidad del 83% para predicción de la transformación hemorrágica. La diferencia en los resultados de nuestro estudio con los resultados reportados por otros investigadores podría deberse a que nuestro estudio, fue un estudio piloto, con una muestra de menor tamaño.

Dentro de los diferentes parámetros que evaluamos, el VSCr en el centro del infarto fue el único que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EVC isquémico con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica. Los pacientes con transformación hemorrágica tuvieron una media de 90% de VSCr, mientras que los pacientes sin transformación hemorrágica tuvieron una media de 55% de VSCr, en comparación con el 100% VSCr en el parénquima sano, es decir, los pacientes con transformación hemorrágica tienen un VSCr discretamente menor que el parénquima sano y mayor que los pacientes sin transformación hemorrágica. Los resultados obtenidos probablemente están relacionados con cambios de reperfusión temprana y permeabilidad de membrana. En el EVC isquémico se producen diversos cambios en la perfusión para intentar mantener el flujo sanguíneo cerebral, los cuales están fundamentalmente dados por los cambios en la presión de perfusión cerebral (PPC). La vasculatura cerebral responde a pequeñas reducciones en la PPC con dilatación de las arterias pequeñas, reduciendo así la resistencia cerebrovascular para mantener el flujo sanguíneo cerebral normal, esta respuesta vasodilatadora resulta en el aumento del VSC; sin embargo, esta reperfusión temprana ocurre en una arteria con cambios por la respuesta

inflamatoria secundaria al EVC, es decir, con daño en la barrera hematoencefálica. Tomando en cuenta lo anterior, probablemente la reperfusión temprana, en una arteria con disrupción de la barrera hematoencefálica, incrementa el riesgo de transformación hemorrágica.^{6,8}

CONCLUSIONES

El presente estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa, de la recirculación relativa en la perfusión por resonancia magnética, en los pacientes con EVC isquémico agudo con transformación hemorrágica y sin transformación hemorrágica. Sin embargo, el VSCr mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, lo cual nos abre una nueva línea de investigación para buscar nuevos parámetros por imagen que puedan predecir la transformación hemorrágica en el EVC isquémico, y por lo tanto, ayuden en la toma de decisiones del manejo en el paciente con EVC isquémico agudo.

TRABAJO A FUTURO

Considerando que el tamaño de la muestra fue menor que en otros estudios, que buscan un predictor de la transformación hemorrágica en el EVC isquémico, es importante continuar con esta línea de investigación para incrementar nuestro tamaño de muestra. Además es importante continuar con la evaluación de otros parámetros, como el VSCr, el cual mostró hallazgos significativos en este estudio.

REFERENCIAS.

1. Barinagarrementeria F., Arauz A., *Temas selectos en Enfermedad Vascular Cerebral*. 1ª ed. México DF. Editorial Elsevier; 2012.
2. Sistema Nacional de Información en Salud (SINASIS). <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>. 2011/07/01. (6)
3. Adams H., Bendixen B., Kappelle L., Biller J., Love B., Gordon D. Adams H., Bendixen B., Kappelle L., Biller J., Love B., Gordon D. *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke. 1993;24:35-41. (7)
4. Castillo J, Rodriguez I. *Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice*. Cerebrovasc Dis 2004; 17: 7-18.
5. Knight R., Barker P., Fagan S., Jacobs L., Welch K. *Prediction of Impeding Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Using Magnetic Resonance Imaging in Rats*. Stroke. 1998;29:144-151. (3)
6. Copen W., Schaefer P., Wu O. *MR Perfusion imaging in Acute Ischemic Stroke*. Neuroimag Clin N Am 21 (2011) 259-283. (8)
7. Jauch E., Saber J., Adams H., Bruno J. *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 3012;44:870-947.
8. Kassner A., Mandel D., Mikulis D. *Measuring Permeability in Acute Ischemic Stroke*. Neuroimag Clin N Am. 21(2013) 313-325. (2)
9. Fiorelli M., Bastianello S., Von Kummer R., Del Zoppo G. *Hemorrhagic Transformation Within 26 Hours of a Cerebral Infarct: Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASSI) Cohort*. Stroke. 1999;30:2280-2284.
10. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F., Ageno W. *Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study*. Stroke. 2008;39:2249-2256.
11. Kassner A., Roberts T., Taylor K., Silver F., Mikulis D. *Prediction of Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Using Permeability MR Imaging*. AJNR AM J Neuroradiol, October 2005, 26:2213-2217,. (4)

12. Kassner A., Liu F., Matta S., Roberts T., Mikulis D. *Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI: a potential tool for guiding treatment decision in acute ischemic stroke.* Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. (2007) 15;499.
13. Bang O., Buck B., Saber J., Alger J., Yoon S., Starkman S. *Prediction of Hemorrhagic Transformation after Recanalization Therapy Using T2*-Permeability Magnetic Resonance Imaging.* Ann Neurol 2007;62:170-176.
14. Gálvez M., Bravo E., Rodríguez P., *Características de las hemorragias intracraneas espontaneas en TC y TM.* Rev. Chil. Radiol. V.13, N.1, 2007.

APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Acudo voluntariamente a este Instituto Nacional de Salud, expreso mi consentimiento y en consecuencia, autorizo al personal médico para que realice el estudio de resonancia magnética con fines diagnósticos, para la realización óptima del estudio se administrará medio de contraste (gadolinio gadopentetato de dimeglumina) intravenoso. El medio de contraste puede desencadenar reacciones adversas, las cuales pueden ser desde leves (urticaria, vómito) hasta severa (choque anafiláctico), las cuales son extremadamente raras, en caso de presentarse el servicio de resonancia magnética cuenta con todos los elementos necesarios para su manejo inmediato.

Consciente y comprendiendo todo lo que se me ha explicado y sin que en mi persona exista coacción alguna y estando en posesión de mi libre voluntad, expreso y reitero mi consentimiento validamente informado por lo que firmo para fines legales procedentes. En el entendido que si durante o antes de realizar el estudio mencionado decidiera no participar, mi relación con el hospital y mi atención médica no se verá afectada.

Los parientes o responsable legal del paciente informamos que no está capacitado para tomar decisiones, pero a su nombre aceptamos la información que nos proporcione y la responsabilidad correspondiente.

_____	_____	_____
Nombre (use por favor letra de imprenta)	Firma	Fecha
_____	_____	_____
Testigo del paciente	Testigo del paciente	

Investigador:

Dra. Paloma Fabiola Vázquez Jiménez (dove_00@hotmail.com) y/o Roger Antonio Carrillo Mezo (mayroger@hotmail.com).

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Servicio de Neuroimagen.

México, Distrito Federal.