



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

**"CARACTERIZACIÓN DE LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA PERIVENTRICULAR
MEDIANTE EL USO DE SECUENCIAS CONVENCIONALES Y FUNCIONALES DE
RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS".**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA.

PRESENTA:
DR. AGUSTÍN FRANCISCO LÓPEZ LEÓN

TUTOR PRINCIPAL: DR. GILBERTO GOMEZ GARZA

CO-TUTOR: DR. ÓSCAR RENÉ MARRUFO MELENDEZ



MÉXICO, DF. 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
“Manuel Velasco Suárez”

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

DR. GILBERTO GÓMEZ GARZA
AREA DE RESONANCIA MAGNÉTICA
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Pediatría

DR. OSCAR RENÈ MARRUFO-MELÉNDEZ
FISICO MEDICO UNIDAD DE IMAGEN
Co-Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

INDICE

AGRADECIMIENTOS	5
MARCO TEÓRICO	6
<i>Encéfalo normal y mielinización.....</i>	<i>6</i>
<i>La enfermedad hipóxico isquémica en el niño prematuro</i>	<i>7</i>
<i>La enfermedad hipóxico-isquémica en el niño a término.....</i>	<i>8</i>
<i>LPV en imágenes por resonancia magnética</i>	<i>9</i>
<i>Técnicas funcionales de RM útiles para el diferencial de zonas terminales de zonas de LPV</i>	<i>9</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
<i>Pregunta de investigación:.....</i>	<i>12</i>
HIPÓTESIS	13
<i>Hipótesis de trabajo</i>	<i>13</i>
<i>Hipótesis nula</i>	<i>13</i>
OBJETIVOS	14
<i>Objetivo primario.....</i>	<i>14</i>
<i>Objetivos secundarios.....</i>	<i>14</i>
JUSTIFICACIÓN	15
METODOLOGÍA	16
<i>Diseño del estudio:</i>	<i>16</i>
<i>Población y muestra:</i>	<i>16</i>
<i>Criterios de inclusión y exclusión:.....</i>	<i>16</i>
<i>Procedimientos.</i>	<i>16</i>
RESULTADOS	18
<i>Análisis estadístico.</i>	<i>20</i>
DISCUSIONES	23
Conclusiones	25
Bibliografía	26
ANEXOS.....	27

RESUMEN

Introducción: La mielinización se produce de un modo ordenado, desde abajo hacia arriba, desde atrás hacia delante y desde el centro hacia la periferia. Las imágenes ponderadas en T1 se muestran más sensibles para detectar la mielinización y son los más útiles durante los primeros 6 meses de vida. Las imágenes ponderadas en T2 guardan mejor relación con la maduración histoquímica real y tienen más valor a partir de los 6 meses de edad. Hacia los 24 meses, la sustancia blanca debe mostrar una señal T2 baja uniforme en relación con la sustancia gris. Sin embargo, durante la segunda década de la vida puede persistir una señal T2 relativamente alta en las regiones peritrigonales (**zonas terminales**) (Barkovich 2005). Sin embargo, la sustancia blanca periventricular es susceptible al patrón predecible de cambios isquémicos. Esta situación se conoce como Leucomalacia Periventricular (LPV), que representa un proceso de infartos en los territorios limítrofes entre las ramas de las arterias penetrantes profundas que se dirigen y se alejan de los ventrículos. **Objetivo:** Diferenciar lesiones de sustancia blanca periventricular de zonas de mielinización terminal mediante estudios convencionales y funcionales de resonancia magnética en pacientes pediátricos.

Material y métodos: Se incluyeron 18 pacientes con el diagnóstico presuntivo de Leucomalacia Periventricular por antecedentes de enfermedad hipóxico isquémica en pretérmino y se tomó la DTI de estos sujetos y de 21 sujetos sanos del Instituto Nacional de Pediatría. Las edades de los pacientes con diagnóstico presuntivo de LPV por antecedentes de enfermedad hipóxico isquémica variaron entre 2 y 14 años. La edad de los sujetos controles fue de entre 8 y 14 años. Se procesaron las muestras en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se reclutaron pacientes pediátricos del INP de forma retrospectiva con el diagnóstico presuntivo de Leucomalacia Periventricular por antecedentes de enfermedad hipóxico isquémica en pretérmino y se tomó la DTI de 21 sujetos sanos del Instituto Nacional de Pediatría. **Resultados:** Tras el procesamiento de la fracción anisotropía tanto a los sujetos sanos como aquellos pacientes con antecedentes de EHI se les colocó ROI's hacia ambas regiones periventriculares frontales y occipitales en las zonas donde se encontraba la mayor hiperintensidad de señal. De las cuatro zonas de interés (ROI) el análisis estadístico mediante la T de student confirmó valor de $p = .000$ en la región occipital derecha (ROI 3), demostrando diferencia del 100% con respecto a los pacientes sanos. **Conclusión:** En este estudio se demostró la utilidad de la resonancia magnética funcional, específicamente el DTI para la diferenciación de lesiones de la sustancia blanca periventricular tales como la leucomalacia periventricular, de aquellas zonas de mielinización terminal observadas predominantemente hacia la región peritrigonal y que pueden persistir hasta la segunda década de la vida. El DTI corresponde a una técnica de formación de imágenes por resonancia magnética que puede detectar cambios sutiles en la sustancia blanca que no se detectan fácilmente mediante el uso de resonancia magnética convencional y que permite evidenciar las **zonas terminales** de zonas de LPV.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por todas las bendiciones que día a día recibo, al permitirme realizarme en todos los aspectos. Hare Krishna.

A mi familia, por el amor y apoyo incondicional que me dieron fuerza para desarrollarme como ser humano y profesionalista.

A mis maestros, y si me permiten decirlo amigos, que llevare siempre conmigo, por sus enseñanzas y por compartir sus experiencias.

A mis amigos, por la magnífica compañía y apoyo recibido estos dos últimos años.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que me permitió esta única experiencia de vida, la cual se verá reflejada en mi vida profesional, personal y espiritual.

MARCO TEÓRICO

Encéfalo normal y mielinización

La sustancia gris y blanca del encéfalo neonatal muestra valores T1 y T2 aumentados, en comparación con el encéfalo del adulto. La diferencia se debe al mayor contenido de agua y la relativa falta de mielinización (Holland B 1986). Así pues, la sustancia blanca inmadura del encéfalo infantil tiene una señal más alta que la sustancia gris en las imágenes ponderadas en T2, y más baja en las ponderadas en T1. Con la maduración normal, la mielinización progresa y disminuye el contenido de agua. Los tiempos T1 y T2 de la sustancia blanca se acortan. En el encéfalo adulto totalmente maduro, la señal de la sustancia blanca es más alta que la de la sustancia gris en las imágenes ponderadas en T1, y más baja que en las imágenes ponderadas en T2, al contrario de lo que sucede en el encéfalo del lactante (Osborn A 2013).

La mielinización se produce de un modo ordenado, desde abajo hacia arriba, desde atrás hacia delante y desde el centro hacia la periferia. Las imágenes ponderadas en T1 se muestran más sensibles para detectar la mielinización y son los más útiles durante los primeros 6 meses de vida. Las imágenes ponderadas en T2 guardan mejor relación con la maduración histoquímica real y tienen más valor a partir de los 6 meses de edad. Hacia los 24 meses, la sustancia blanca debe mostrar una señal T2 baja uniforme en relación con la sustancia gris. Sin embargo, durante la segunda década de la vida puede persistir una señal T2 relativamente alta en las regiones peritrigonales (**zonas terminales**) (Barkovich 2005). Es posible que la hiperintensidad de las zonas terminales guarde relación con la maduración retrasada normal de los tractos de fibras relacionados con áreas de asociación de las convexidades. La señal alta peritrigonal normal es isointensa o hipertensa respecto a la sustancia gris en las imágenes ponderadas en T2, pero hipointensa en comparación con el líquido cefalorraquídeo (LCR). Hay que sospechar una anomalía cuando la intensidad de la señal de la sustancia blanca peritrigonal es igual o mayor que la del LCR en las imágenes con ponderación intermedia o ponderadas en T2 (Fig.1) (Orrison W 2001).

Las variaciones en la intensidad de la señal de la sustancia blanca normal también pueden atribuirse a la densidad de las vías de fibras. Los tractos de sustancia blanca más mielinizados y compactos muestran señal T2 relativamente disminuida, y a veces intensidad de señal T1 aumentada. Entre los tractos de fibras densos, se incluyen la comisura anterior, la cápsula interna, el tracto y las radiaciones ópticas, el fórnix, los tractos mamilotalámicos, el fascículo uncinado, el fascículo longitudinal superior y el cuerpo calloso.

Muchas veces se observa señal T2 aumentada normal en la unión de la rama posterior y la porción retrolenticular de la cápsula interna. En una serie se observó esa variación en el 50% de los exámenes de resonancia magnética (RM) por lo demás normales. Otros estudios han demostrado una incidencia mucho mayor entre los individuos con más de 13 años de edad. Las áreas focales de señal alta deben estar bien definidas, ovals o redondas, bilateralmente simétricas y sin intensificación tras la administración del contraste. Y lo que es más importante, los focos deben ser isointensos respecto a la sustancia blanca adyacente, y no apreciarse en las imágenes con ponderación intermedia. El foco de señal T2 alta que se observa en los individuos normales se ha atribuido a las fibras axonales grandes con mielina gruesa de los tractos corticoespinales, y a la relativa falta de hierro.

La señal T2 aumentada normal también aparece con frecuencia proyectada en dirección anterior desde las astas frontales y las cabezas de los núcleos caudados. (Scott W 2009)

La enfermedad hipóxico isquémica en el niño prematuro

El aporte sanguíneo inmaduro del recién nacido pretérmino protege al tronco del encéfalo y a los tejidos periféricos en casos de asfixia leve. Sin embargo, la sustancia blanca periventricular es susceptible al patrón predecible de cambios isquémicos. Esta situación se conoce como Leucomalacia Periventricular (LPV), que representa un proceso de infartos en los territorios limítrofes entre las ramas de las arterias penetrantes profundas que se dirigen y se alejan de los ventrículos. La LPV es la descripción patológica de los hallazgos que se observan en el cerebro de los niños afectados. Pueden verse pequeños focos blancos, consistentes en macrófagos cargados de lípidos en zonas de necrosis coagulativa de la sustancia blanca periventricular de los centros semiovals y de las radiaciones ópticas y auditivas.

En estudios de autopsia se señala que la incidencia de la LPV en los pretérminos ronda el 20%. Existe una estrecha correlación entre la LPV y el bajo peso al nacer. Rushton y cols., encontraron lesiones en el 31% de los niños con un peso al nacer inferior a los 2 kg.

Además del bajo peso al nacer, hay otros factores de riesgo que se asocian con la LPV, por ejemplo nacimiento a través de una cesárea emergente, la asfixia natal, la ventilación mecánica, la apnea, la hipoxemia y la acidosis. También se han asociado a la LPV septicemias y sepsis por estreptococos del grupo B. Algunos autores han descrito la hipotensión como un factor de riesgo, aunque otras no coinciden con tal afirmación. Clínicamente, los niños con LPV presentan un cierto número de signos neurológicos no específicos, como letargia, anomalías en el tono muscular, apnea, crisis y mala alimentación.

La LPV es un espectro de enfermedad que puede quedar limitado a la sustancia blanca periventricular o

extenderse a los tejidos subcorticales, dependiendo de la gravedad de la lesión hipóxico-isquémica y de la edad del niño.

En los casos de asfixia grave, los niños muestran reducción de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, así como de los tálamos, ganglios de la base, tronco cerebral y cerebelo. En función de del tamaño de la lesión y de su localización, la LPV puede resultar neurológicamente devastadora. Los infartos en la sustancia blanca adyacente a los trígonos de los ventrículos laterales pueden afectar al tracto geniculocalcarino, produciendo alteraciones visuales. Lesiones anteriores pueden afectar a las radiaciones auditivas en la zona sublenticular de la cápsula interna. Los infartos próximos al foramen interventricular lesionan los tractos corticoespinales en la corona radiada, con un efecto adverso sobre la función motora. Es característico que los niños con LPV presenten problemas neurológicos como diplejía espástica o cuadriplejía, por lo general con conservación de las funciones cognitivas.

La enfermedad hipóxico-isquémica en el niño a término

Coma, hipotonía, flacidez, apnea y crisis son manifestaciones habituales en los niños a término tras un período de hipoperfusión cerebral o asfixia. Estos hallazgos se ha denominado de forma variada, como síndrome del distrés cerebral, encefalopatía hipóxico-isquémica y encefalopatía postasfixia. Allan y Rivello prefieren el término encefalopatía neonatal para evitar confusión entre causas y problemas dentro de a definición de un síndrome inespecífico.

La disminución del flujo sanguíneo necrosa la sustancia blanca subcortical parasagital. Estas lesiones isquémicas afectan a las zonas limítrofes entre los territorios de las tres arterias cerebrales principales, así como a la sustancia blanca periventricular, ganglios de la base y tálamo. En casos de profunda asfixia en niños a término se produce afectación de la corteza cerebral prerrolándica. Esta zona esta respetada en los pretérminos. Además, a diferencia de los pretérmino, los niños a término con asfixia muestran una extensa cicatrización en los ganglios de la base, sobre todo en la parte posterior del putamen. Si existe lesión de la sustancia gris profunda producida por la asfixia en los niños a término, los hemisferios cerebrales pueden estar total o parcialmente respetados.

La enfermedad cerebrovascular en el recién nacido también incluye infartos focales en un único territorio vascular, por lo general el de la arteria cerebral media izquierda. Puede resultar difícil determinar el origen del infarto, pero entre las posibles etiologías cabe citar la enfermedad tromboembólica por policitemia, la coagulación intravascular diseminada, la hipercoagulación, los infartos placentarios, la transfusión entre gemelos y el infarto. Las malformaciones vasculares son otra posible causa, pero normalmente se presentan

con hemorragia. (Orrison W 2001)

LPV en imágenes por resonancia magnética

Imagen en EHI en niños pretérmino. La resonancia magnética inicialmente muestra hipointensidades en T1 e hiperintensidades en T2. Las áreas de hemorragia (presentes en aproximadamente en 2/3 de pacientes con LPV) son marcadamente hipointensas en T2 y en el ecogradiente (forma en “florecimiento”). Debido a que los niños prematuros normalmente tienen picos altos de lactato y picos bajos de NAA que los niños de término, la espectroscopia puede ser difícil para interpretar. La LPV muestra volumen de sustancia blanca reducida con hiperintensidad peritrigonal en las secuencias de T2. El cuerpo y el esplenio del cuerpo calloso están adelgazados. En algunas áreas la corteza toca a los ventrículos laterales, los cuales están alargados y con márgenes irregulares (festoneado) (Fig.2). (**Barkovich 2005**)

Yakovlev y Lecours nombraron estas regiones **zonas terminales** debido a que algunos axones en estas regiones pueden no mielinizarse hasta la cuarta década de vida. Estas áreas de alta señal persistente son vistas durante la primera década de vida y en algunos pacientes hasta la segunda década. (Yakovlev PI 1967)

Técnicas funcionales de RM útiles para el diferencial de zonas terminales de zonas de LPV

Las nuevas técnicas de RM tal como el imágenes con tensor de difusión (DTI), pueden abrir una nueva ventana en la evaluación de neuroimagen de estos pacientes.

El DTI permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, es así como la sustancia gris tiene menor grado de anisotropía respecto de la sustancia blanca. De esta forma, el DTI realiza una medida indirecta de diversos aspectos de la integridad del tejido. El DTI tiene la habilidad de evaluar en vivo el daño tisular microscópico que puede ser interpretado como desmielinización, daño axonal y/o pérdida neuronal.

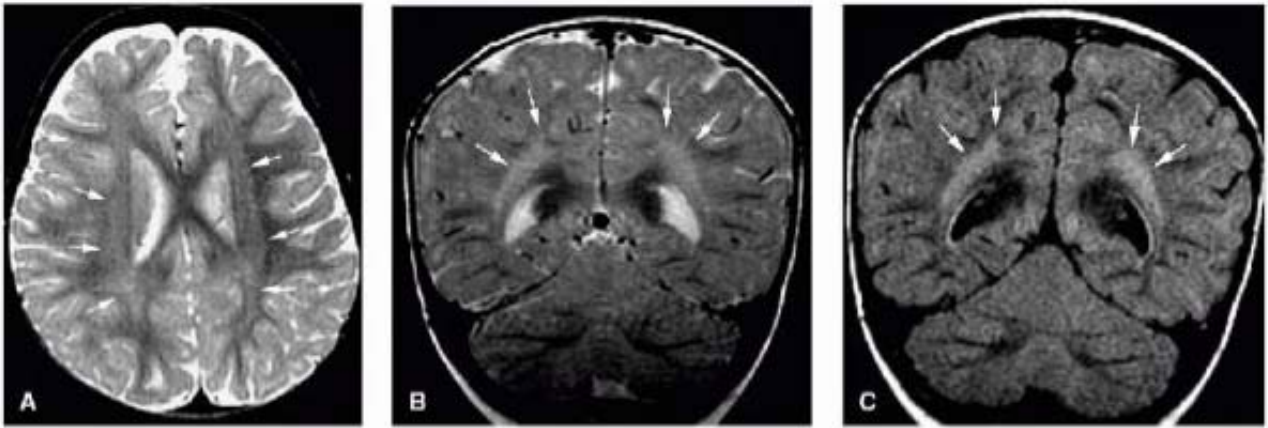
La anisotropía fraccional (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular) e indica la integridad estructural y el grado de alineación estructural en el interior de los tractos de sustancia blanca. Disminución

de la FA puede ser debido a varios procesos, incluyendo la disminución en el número o la densidad de los axones, la desmielinización o disminución de la coherencia de orientación de los tractos de fibras. De esta forma, la FA puede utilizarse como una medida de la integridad de las fibras y está reducida en las enfermedades neurodegenerativas.

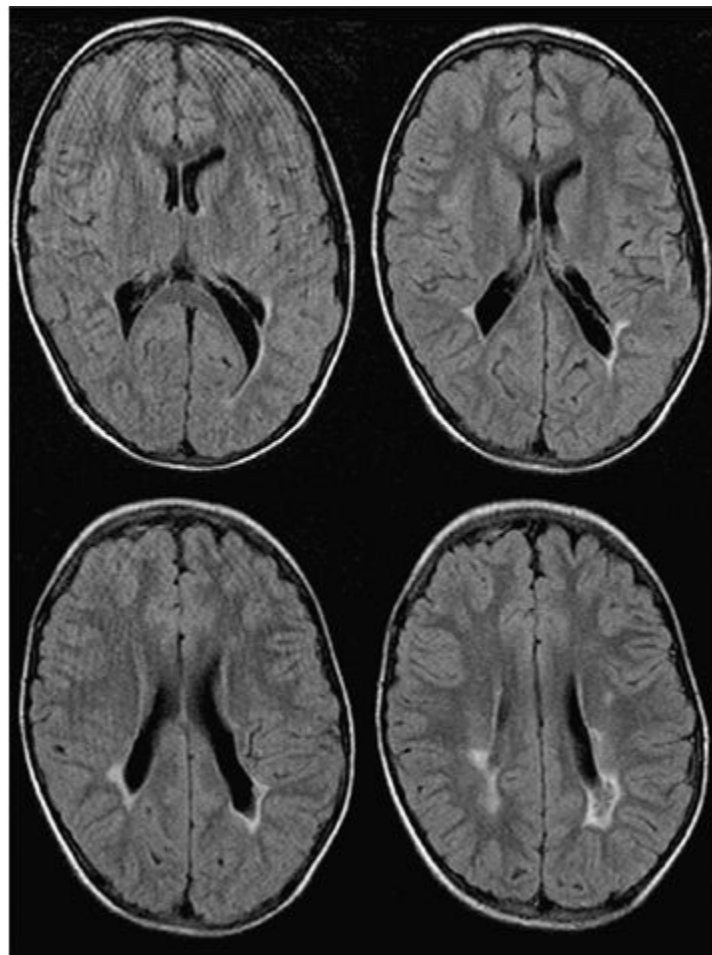
La tractografía es la representación 3D del DTI y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio: “x” derecha-izquierda, “y” antero-posterior y “z” rostro-caudal.

En general, se habla de un “continuum” entre DWI (3 direcciones), DTI (6 direcciones o más) y tractografía, que, como se dijo, es la representación del DTI en 3D. Por convención, los tractos del eje “x” o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo, las fibras callosas. Los tractos del eje “y” que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde; y finalmente, los tractos del eje “z” son los azules como el haz piramidal. En caso de involución walleriana unilateral, el haz piramidal afectado aparece en la tractografía con menor calibre respecto de su homónimo contralateral normal y menor intensidad de señal. Adicionalmente, su FA aparece disminuida, al menos de manera relativa, y respecto del lado indemne. (Scott W 2009)

El DTI corresponde a una técnica de formación de imágenes por resonancia magnética que puede detectar cambios sutiles en la sustancia blanca que no se detectan fácilmente mediante el uso de resonancia magnética convencional y que permite evidenciar las **zonas terminales** de zonas de LPV.



□ Fig.1. Zonas terminales y espacios perivasculares amplios. A-C: Axial SE 2500/80 (A) y coronal SE 2500/80 (B) y FLAIR (C). Las imágenes muestran persistente incremento en la intensidad de señal lateral, superior y posterior a los ventrículos laterales (flechas) especialmente en la region peritrigonal. Estas regions probablemente representan áreas de mielinización lenta (llamadas también zonas terminales) y no deben confundirse de áreas de isquemia o daño cerebral. Se pueden ver desde los 16 meses hasta la segunda década de vida.



□ Fig.2. Leucomalacia Periventricular (LPV) en un niño de 3 años de edad con retraso en el desarrollo. Existe irregularidad de los márgenes posteriores de los ventrículos laterals con hiperintensidad de la sustancia blanca adyacente, típicas de la LPV.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación:

¿Existe diferencia en el valor de la fracción de anisotropía entre la leucomalacia periventricular de zonas de mielinización terminal normal?

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Existe diferencia significativa en el valor de la fracción de anisotropía entre la leucomalacia periventricular de zonas de mielinización terminal normal.

Hipótesis nula

No existe diferencia significativa en el valor de la fracción de anisotropía entre la leucomalacia periventricular de zonas de mielinización terminal normal.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Diferenciar lesiones de sustancia blanca periventricular de zonas de mielinización terminal mediante estudios convencionales y funcionales de resonancia magnética en pacientes pediátricos.

Objetivos secundarios

- Determinar si existen diferencias significativas en los valores en la fracción de Anisotropía entre la leucomalacia periventricular y zonas de mielinización terminal en pacientes pediátricos.
- Caracterizar las lesiones de la sustancia blanca periventricular mediante los métodos de imagen convencional por resonancia magnética.
- Comparar los resultados encontrados con lo reportado previamente en la literatura.

JUSTIFICACIÓN

Es importante diferenciar las **zonas terminales** de lesiones de sustancia blanca (leucomalacia periventricular), la cual esta asociada con áreas con relajación prolongada en T2 en la región peritrigonal. En general, las lesiones por LPV son claramente definidas. Están situadas más inferiormente, lateral a los ventrículos y cerca de las radiaciones ópticas. Son de muy alta señal y típicamente brillan en las secuencias T2. Como la LPV esta asociada con pérdida de tejido cerebral, condiciona irregularidad de la pared ventricular, surco cortical anormalmente profundo, con la corteza extendiéndose bajo la superficie ventricular en algunas ocasiones y adelgazamiento del cuerpo caloso. Baker y cols., sugirieron que la diferenciación entre estas áreas peritrigonales normales con hiperintensidad de señal y las lesiones por LPV es muy difícil. Notaron, sin embargo que una capa de sustancia blanca mielinizada esta presente entre el trígono del ventrículo y las **zonas terminales** en pacientes normales. Cuando la hiperseñal peritrigonal es debida a LPV, esta capa normalmente mielinizada de sustancia blanca esta ausente.

Las técnicas funcionales de la resonancia magnética tales como el DTI puede resultar muy importante al distinguir la fracción de anisotropía entre este tipo de lesiones de sustancia blanca y zonas terminales de mielinización. El DTI corresponde a una técnica de formación de imágenes por resonancia magnética que puede detectar cambios sutiles en la sustancia blanca que no se detectan fácilmente mediante el uso de resonancia magnética convencional y que permite evidenciar las **zonas terminales** de zonas de LPV.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio transversal, analítico, retrospectivo.

Población y muestra:

Se incluyeron 18 pacientes con el diagnóstico presuntivo de Leucomalacia Periventricular por antecedentes de enfermedad hipóxico isquémica en pretérmino y se tomó la DTI de 21 sujetos sanos del Instituto Nacional de Pediatría. Las edades de los pacientes con diagnóstico presuntivo de LPV por antecedentes de enfermedad hipóxico isquémica variaron entre 2 y 14 años. La edad de los sujetos controles fue de entre 8 y 14 años.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con imágenes hipertensas en secuencias ponderadas T2 FLAIR y densidad de protones en la sustancia blanca periventricular, con región subcortical frontal completamente mielinizada.
- Pacientes sanos a los cuales se les haya excluido alteraciones clínicas y por imagen.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con zonas de desmielinización subcortical frontal.

Procedimientos.

Pacientes seleccionados. Se procesaron las muestras en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se reclutaron pacientes pediátricos del INP de forma retrospectiva con el diagnóstico presuntivo de Leucomalacia Periventricular por antecedentes de enfermedad hipóxico isquémica en pretérmino y se tomó la DTI de 21 sujetos sanos del Instituto Nacional de Pediatría.

Técnica imagenológica: A cada paciente se le realizó un total de 700-800 imágenes de tensor de difusión (spin echo EPI, TR: 8300 ms, TE: 84.1 ms, tamaño de matriz: 128 x 128, grosor de corte de 2.6 mm), se utilizarán gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ($b=1000$ s/mm²). La duración total del protocolo fue de aproximadamente 10 minutos.

Las imágenes obtenidas de DTI (Diffusion Tensor Imaging) en el resonador 1.5T GE (General Electric), serán procesadas utilizando el sistema OsiriX v.6.0.2. 32 bit.

Se colocaron cuatro ROI's de 30 mm² en la sustancia blanca periventricular hacia ambos recesos frontales y ambos recesos occipitales. Los valores obtenidos se compararán con el grupo de sujetos sanos y estos serán pareados por género y edad.

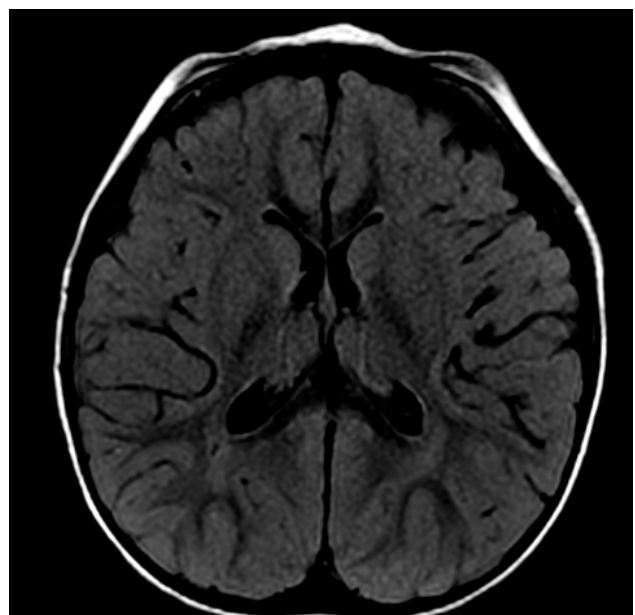
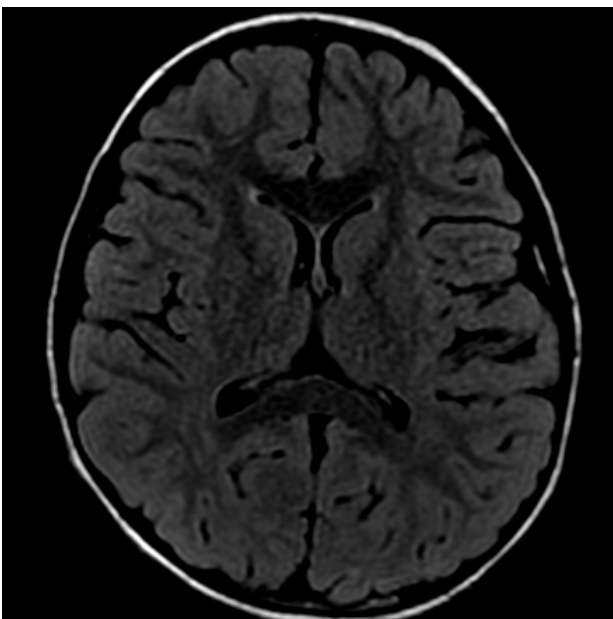
Procesamiento de imágenes: Se realizaron mediciones del valor de la fracción de anisotropía de la region periventricular frontal y occipital en forma bilateral obtenidas en la estación de trabajo avanzada ADW colocando la region de interés (ROI) circunferenciales de 30 mm de diámetro y adaptados a los límites de la hiperintensidad de señal.

Las mediciones se realizaron por un residente de segundo año de la subespecialidad en Neuroimagen bajo la tutela del tutor de tesis adscrito al servicio de resonancia magnética del Instituto Nacional de Pediatría.

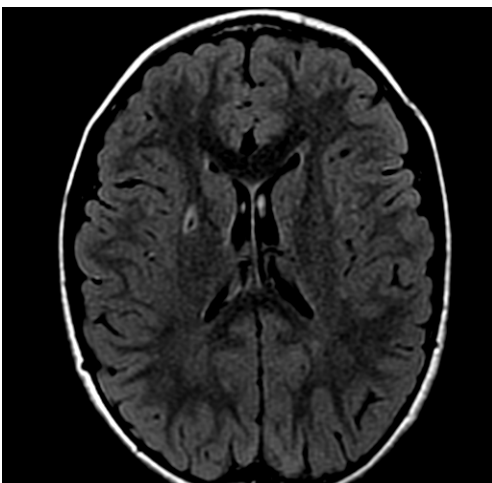
Variable	Concepto	Unidad	Valor	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años.		Númerica, continua (independiente, indirecta)
Género	Condición genotípica de un sujeto.	Genotipo.	Masculino. Femenino.	Nominal, dicótica (indirecta)
Anisotropía Fraccional	Es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular).	Fracción de la unidad.	0 al 1.	Numérica, continua

RESULTADOS

El análisis de las imágenes de los 21 pacientes sanos en la secuencia T2 FLAIR mostraron en el 100%, hiperintensidades periventriculares mal definidas, predominantemente hacia la region periatrinal bilateral, delimitándose una banda hipointensa entre la pared ventricular y la hiperintensidad. El sistema ventricular y el espacio subaracnoideo se encontraba de morfología y amplitud normal para la edad de los sujetos. El resto de la sustancia blanca y la interfase con la sustancia gris se encontraba conservada (ejemplo Fig. 3 y 4). Como hallazgo en uno de los pacientes se identificó una zona de malacia subinsular derecha, la cual presentaba gliosis periférica (Fig.5).

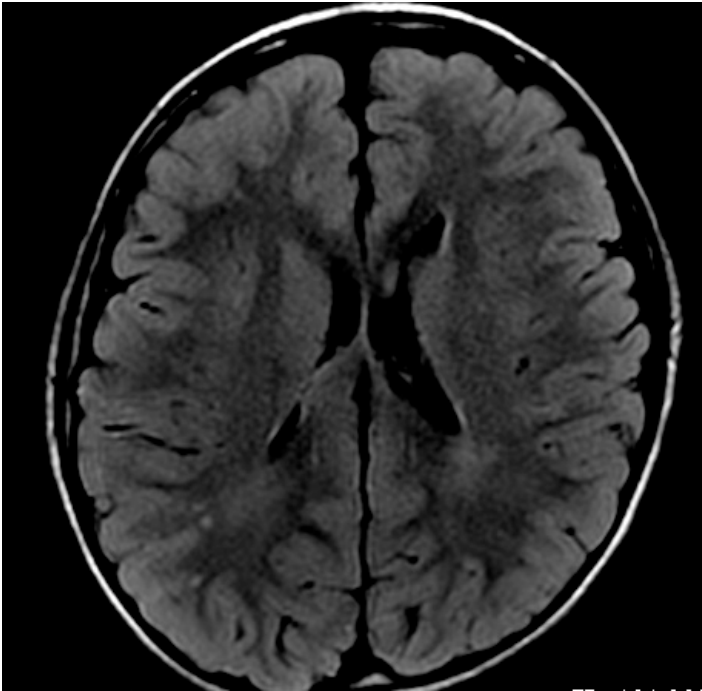


□ Fig. 3 y 4. Pacientes sanos de 13 años. Secuencia FLAIR cortes axiales. Hiperintensidades periventriculares en los cuales se define una banda hipointensa que limita la pared ventricular de la hiperintensidad de la sustancia blanca, que corresponden a Zonas Terminales de mielinización.

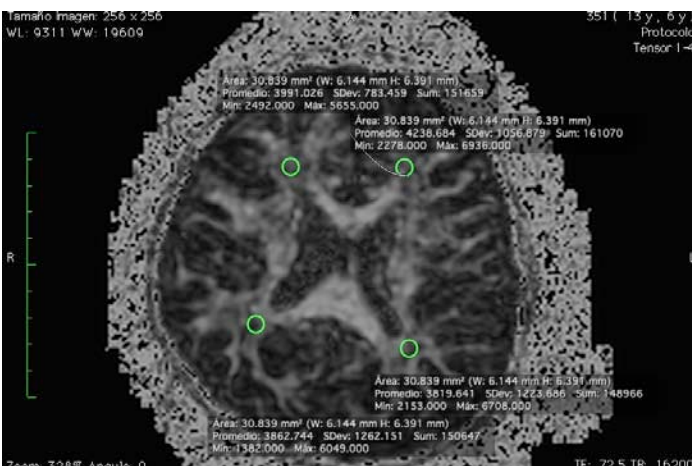


□ Fig.5. Paciente sano de 13 años de edad. Secuencia FLAIR cortes axiales. Se observan zonas terminales de mielinización. Como hallazgo y sin asociación clínica se vió zona de malacia subinsular derecha con gliosis en su periferia.

Los 18 sujetos con datos radiológicos de LPV presentaban antecedentes de EHI y clínica de retraso en el desarrollo y psicomotor. Tres pacientes tenían diagnóstico de adrenoleucodistrofia y un paciente fenilcetonuria. El análisis de las imágenes de los pacientes patológicos en la secuencia de FLAIR demostró hiperintensidad periventricular mal definida sin definir adecuadamente una interfase entre la pared ventricular y la hiperintensidad (ejemplo Fig.6).



□ Fig.6. Secuencia FLAIR cortes axiales. Paciente de 3 años con antecedente de EHI con hiperintensidad periventricular mal definida, y ausencia de banda hipointensa entre la pared ventricular y la hiperintensidad.



□ Fig.7. Fracción de anisotropía. Paciente sano. Se colocaron 4 ROI's en las regiones periventriculares frontales y occipitales. Se muestran valores de la FA expresadas en unidades $\times 10^4$.

Tras el procesamiento de la fracción anisotropía tanto a los sujetos sanos como aquellos pacientes con antecedentes de EHI se les colocó ROI's hacia ambas regiones periventriculares frontales y occipitales en las zonas donde se encontraba la mayor hiperintensidad de señal (ejemplo Fig. 7). De las cuatro zonas de interés (ROI) el análisis estadístico mediante la T de student confirmó valor de $p = .000$ en la región occipital derecha (ROI 3), demostrando diferencia del 100% con respecto a los pacientes sanos.

Análisis estadístico.

Prueba realizada: t Student Muestras Independientes.

Tipo de estudio: Transversal.

Lectura del P-Valor:

Normalidad: Se debe de corroborar que la variable aleatoria (**Fracción de Anisotropía**) en ambos grupos se distribuye normalmente. Para ello se utiliza la prueba de **Kolmogorov-Smirnov K-S** una muestra cuando las muestras son grandes (> 30 individuos) o la prueba de **Shapiro Wilk** cuando el tamaño de la muestra es <30.

El criterio para determinar si la variable se distribuye normalmente es:

- P-Valor $\geq \alpha$ Aceptar H_0 = Los datos provienen de una distribución normal.
- P-Valor $< \alpha$ Aceptar H_1 = Los datos NO provienen de una distribución normal.

Pruebas de normalidad

	Sujetos	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
Fraccion_de_anisotropia_1	Patológico	,810	18	,002
	Control	,961	21	,531
Fraccion_de_anisotropia_2	Patológico	,905	18	,071
	Control	,961	21	,536
Fraccion_de_anisotropia_3	Patológico	,846	18	,007
	Control	,870	21	,010
Fraccion_de_anisotropia_4	Patológico	,892	18	,042
	Control	,917	21	,077

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Comparación de Fracción de Anisotropía_3.

- a) Los datos provienen de una distribución normal. (Prueba PARAMETRICA).
 a. Prueba de T de Student para muestras independientes.

Estadísticas de grupo

	Sujetos	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fraccion_de_anisotropia_3	Patológico	18	,28061	,119770	,028230
	Control	21	,40490	,069509	,015168

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas	Prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Fraccion_de_anisotropia_3	Se asumen varianzas iguales	1,109	,299	-4,034	37	,000	-,124294	,030813	-,186728	-,061860

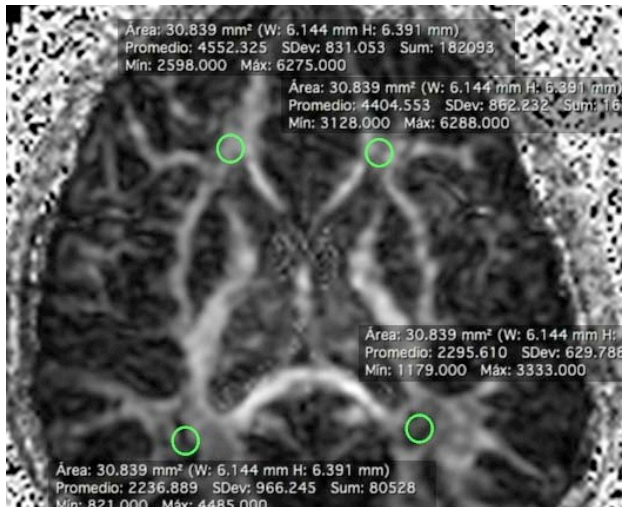
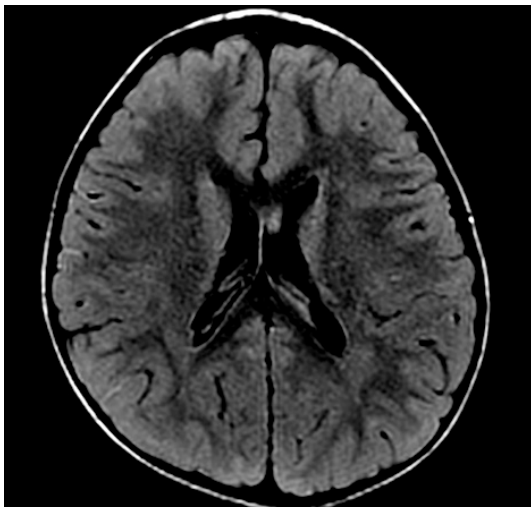
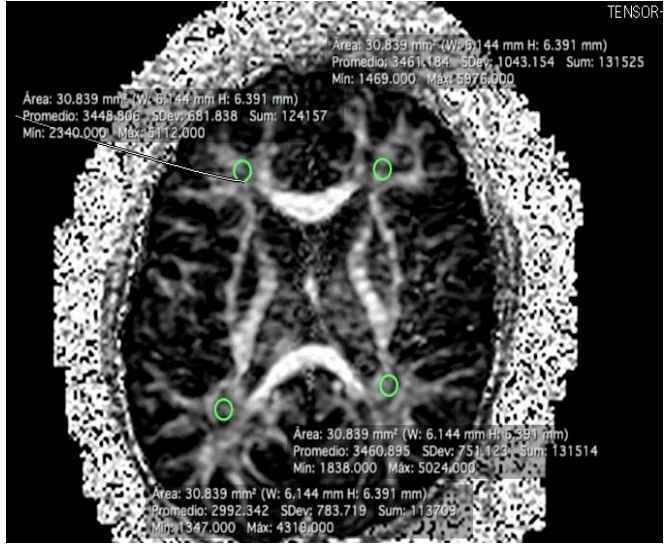
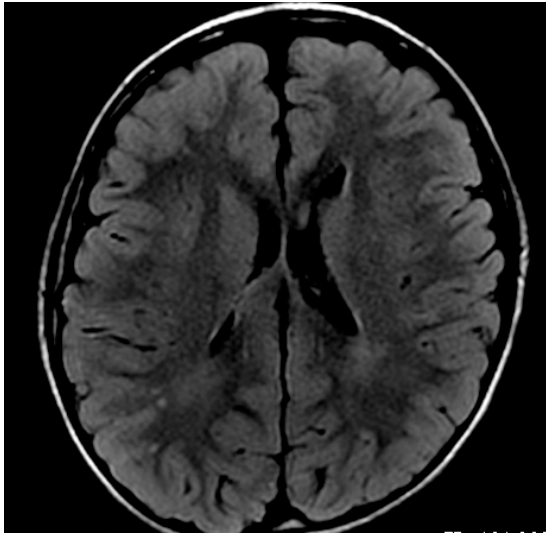
- b. Los datos no provienen de una distribución normal. (Prueba NO PARAMETRICA)

La prueba a realizar es la Prueba de U de Mann Whitney.

Estadísticos de prueba

	Fraccion_de_anisotropia_1	Fraccion_de_anisotropia_2	Fraccion_de_anisotropia_4
U de Mann-Whitney	30,500	24,500	11,000
W de Wilcoxon	201,500	195,500	182,000
Z	-4,466	-4,635	-5,015
Sig. asintótica (bilateral)	,000	,000	,000
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,000 ^b	,000 ^b	,000 ^b

- a. Variable de agrupación: Sujetos
 b. No corregido para empates.



□ Fig.8. Imágenes en FLAIR y frcción de anisotropía de pacientes con antecedente de EHI y evidencia de LPV. Se muestra una disminución en la fracción de anisotropía predominantemente en la región peritrigonal derecha.

DISCUSIONES

La Leucomalacia Periventricular (LPV), que representa un proceso de infartos en los territorios limítrofes entre las ramas de las arterias penetrantes profundas que se dirigen y se alejan de los ventrículos. La LPV es la descripción patológica de los hallazgos que se observan en el cerebro de los niños afectados. En estudios de autopsia se señala que la incidencia de la LPV en los pretérminos ronda el 20%. La LPV es un espectro de enfermedad que puede quedar limitado a la sustancia blanca periventricular o extenderse a los tejidos subcorticales, dependiendo de la gravedad de la lesión hipóxico-isquémica y de la edad del niño.

En los casos de asfixia grave, los niños muestran reducción de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, así como de los tálamos, ganglios de la base, tronco cerebral y cerebelo. En función de del tamaño de la lesión y de su localización, la LPV puede resultar neurológicamente devastadora. Los infartos en la sustancia blanca adyacente a los trígonos de los ventrículos laterales pueden afectar al tracto geniculocalcarino, produciendo alteraciones visuales. Lesiones anteriores pueden afectar a las radiaciones auditivas en la zona sublenticular de la cápsula interna. Los infartos próximos al foramen interventricular lesionan los tractos corticoespinales en la corona radiada, con un efecto adverso sobre la función motora. Es característico que los niños con LPV presenten problemas neurológicos como diplejía espástica o cuadriplejía, por lo general con conservación de las funciones cognitivas. (Orrison W 2001)

La resonancia magnética inicialmente muestra hipointensidades en T1 e hiperintensidades en T2. Las áreas de hemorragia (presentes en aproximadamente en 2/3 de pacientes con LPV) son marcadamente hipointensas en T2 y en el ecogradiente (forma en "floreCIMIENTO"). Debido a que los niños prematuros normalmente tienen picos altos de lactato y picos bajos de NAA que los niños de término, la espectroscopia puede ser difícil para interpretar. La LPV muestra volumen de sustancia blanca reducida con hiperintensidad peritrigonal en las secuencias de T2. El cuerpo y el esplenio del cuerpo calloso están adelgazados. En algunas áreas la corteza toca a los ventrículos laterales, los cuales están alargados y con márgenes irregulares (festoneado) **(Barkovich 2005)**

Las nuevas técnicas de RM tal como el imágenes con tensor de difusión (DTI), pueden abrir una nueva ventana en la evaluación de neuroimagen de estos pacientes.

El DTI permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la

integridad de las fibras de sustancia blanca. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, es así como la sustancia gris tiene menor grado de anisotropía respecto de la sustancia blanca. De esta forma, el DTI realiza una medida indirecta de diversos aspectos de la integridad del tejido. El DTI tiene la habilidad de evaluar en vivo el daño tisular microscópico que puede ser interpretado como desmielinización, daño axonal y/o pérdida neuronal.

La anisotropía fraccional (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular) e indica la integridad estructural y el grado de alineación estructural en el interior de los tractos de sustancia blanca. Disminución de la FA puede ser debido a varios procesos, incluyendo la disminución en el número o la densidad de los axones, la desmielinización o disminución de la coherencia de orientación de los tractos de fibras. De esta forma, la FA puede utilizarse como una medida de la integridad de las fibras y está reducida en las enfermedades neurodegenerativas.

El desarrollo de la resonancia magnética ha permitido caracterizar morfológicamente las lesiones por enfermedad hipóxica isquémica de zonas de mielinización terminal (Liau L 2007), sin embargo no hay precedentes en cuanto a la diferencia de los valores de la fracción de anisotropía entre estas dos entidades completamente distintas.

Hay estudios en los que la utilidad del DTI para la caracterización de las lesiones de sustancia blanca quedo en evidencia como lo demuestra Cho en la caracterización de lesiones por parálisis cerebral y su diferencia con zonas de LPV (Cho H.K 2013).

Conclusiones

En este estudio se demostró la utilidad de la resonancia magnética funcional, específicamente el DTI para la diferenciación de lesiones de la sustancia blanca periventricular tales como la leucomalacia periventricular, de aquellas zonas de mielinización terminal observadas predominantemente hacia la región peritrigonal y que pueden persistir hasta la segunda década de la vida. El DTI corresponde a una técnica de formación de imágenes por resonancia magnética que puede detectar cambios sutiles en la sustancia blanca que no se detectan fácilmente mediante el uso de resonancia magnética convencional y que permite evidenciar las **zonas terminales** de zonas de LPV.

Recomendamos considerar los valores de la fracción de anisotropía en el resto de la sustancia blanca con el programa TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) para demostrar diferencias significativas en los diferentes tractos del encéfalo tanto en la población sana como en los pacientes que presentan alteración por antecedentes de EHI.

Bibliografía

- Liauw L. "Differentiating Normal Myelinization from Hypoxic-Ischemic Encephalopathy." *AJNR*, 2007: 660-664.
- Cho H.K. "Diffusion Tensor Imaging-Demonstrated Differences between Hemiplegic and Diplegic Cerebral Palsy with Symmetric Periventricular Leukomalacia." *Pediatrics*, 2013: 650-658.
- Barkovich, J. "Pediatric Neuroimaging." *Lippincott Williams & Wilkins*, 2005: 36-37.
- Holland B. "MRI of normal brain maturation." *AJNR* 7 (1986): 201-208.
- Orrison W. "Neurorradiología." *Harcourt*, 2001: 829-849.
- Osborn A. "Osborn's Brain Imaging, Pathology and anatomy." (AMIRSYS) 2013: 205-206.
- Scott W. "Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine." *Lippincott Williams & Wilkins*, 2009: 349-355.
- Yakovlev PI. "The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain." *Development of the brain in early life*, 1967.

ANEXOS

Pacientes sanos

Expediente	Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	Valores en la fracción de anisotropía (1)	Valores en la fracción de anisotropía (2)	Valores en la fracción de anisotropía (3)	Valores en la fracción de anisotropía (4)	Características T2 FLAIR
335	27/08/01	13 a	Masculino	0.510	0.491	0.381	0.380	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
339	23/12/00	14 a	Masculino	0.557	0.441	0.536	0.345	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
326	09/12/00	14 a	Femenino	0.403	0.411	0.398	0.339	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
324	28/02/01	13 a	Masculino	0.577	0.561	0.366	0.320	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
336	24/08/01	13 a	Masculino	0.458	0.470	0.349	0.432	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
456	14/03/06	8 a	Masculino	0.470	0.453	0.372	0.366	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
455	19/12/03	11 a	Masculino	0.430	0.392	0.516	0.517	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
305	28/07/00	14 a	Masculino	0.436	0.478	0.387	0.332	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
331	05/10/01	13 a	Masculino	0.518	0.463	0.381	0.493	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
328	10/06/01	13 a	Femenino	0.422	0.417	0.388	0.388	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
275	17/08/01	13 a	Masculino	0.510	0.502	0.380	0.392	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
288	24/08/01	13 a	Masculino	0.514	0.530	0.455	0.386	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
308	04/12/01	13 a	Masculino	0.506	0.522	0.274	0.272	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
330	22/02/01	13 a	Femenino	0.584	0.559	0.423	0.363	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
282	08/11/01	13 a	Femenino	0.535	0.512	0.556	0.501	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
301	15/03/01	13 a	Masculino	0.413	0.442	0.374	0.371	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
307	01/02/01	13 a	Masculino	0.487	0.403	0.374	0.469	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
313	28/11/00	14 a	Femenino	0.505	0.549	0.363	0.353	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
325	30/01/01	14 a	Femenino	0.481	0.469	0.346	0.367	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
351	03/10/01	13 a	Femenino	0.399	0.423	0.386	0.381	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular
303	01/09/01	13 a	Femenino	0.455	0.514	0.498	0.540	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida, respetando la pared ventricular

1 = Sustancia blanca periventricular frontal derecha
2 = Sustancia blanca periventricular frontal izquierda
3 = Sustancia blanca periventricular occipital derecha
4 = Sustancia blanca periventricular occipital izquierda

Pacientes patológicos

Expediente	Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	Valores en la fracción de anisotropía (1)	Valores en la fracción de anisotropía (2)	Valores en la fracción de anisotropía (3)	Valores en la fracción de anisotropía (4)	Características clínicas	Características en difusión	Características T2 FLAIR
488004	05/03/13	2 a	Masculino	0.306	0.300	0.291	0.298	Retraso psicomotor.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
484876	07/03/09	5 a	Femenino	0.260	0.256	0.182	0.223	Crisis convulsivas. Atrofia cerebral. Antecedentes de EHL.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
484752	13/07/07	7 a	Femenino	0.455	0.440	0.223	0.229	Síndrome dismórfico. Antecedentes de EHL.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
480813	08/08/00	14 a	Masculino	0.288	0.319	0.621	0.316	PRES	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
489747	07/09/11	3 a	Femenino	0.296	0.256	0.298	0.292	Crisis convulsivas. Antecedentes de EHL.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
489850	13/05/13	2 a	Femenino	0.288	0.264	0.261	0.252	Síndrome hipotónico.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
479747	30/07/08	6 a	Femenino	0.299	0.317	0.298	0.237	Antecedentes de EHL.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
483388	14/02/10	4 a	Masculino	0.318	0.319	0.494	0.300	Retraso psicomotor.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
484387	26/08/11	3 a	Masculino	0.310	0.242	0.222	0.247	Antecedentes de EHL. Disgenesia cerebral.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
490217	01/10/11	3 a	Masculino	0.287	0.265	0.349	0.300	Adrenoleucodistrofia	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
485914	26/04/13	2 a	Masculino	0.303	0.324	0.254	0.205	Síndrome dismórfico. Antecedentes de EHL.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
488081	21/06/07	7 a	Masculino	0.310	0.330	0.229	0.209	Retraso psicomotor.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
472573	17/07/08	6 a	Masculino	0.344	0.346	0.299	0.346	Fenilcetonuria.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
486230	06/09/12	2 a	Masculino	0.329	0.323	0.267	0.290	Síndrome dismórfico. Antecedentes de EHL.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
487228	08/02/03	11 a	Masculino	0.566	0.545	0.197	0.195	Adrenoleucodistrofia	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
484146	18/02/05	9 a	Masculino	0.188	0.105	0.065	0.061	Adrenoleucodistrofia	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
481862	19/02/12	2 a	Masculino	0.318	0.307	0.242	0.218	Retraso psicomotor.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular
484742	24/12/11	3 a	Femenino	0.432	0.403	0.238	0.252	Retraso psicomotor.	Sin alteraciones.	Hiperintensidad en sustancia blanca periventricular, mal definida continuándose con la pared ventricular

- 1 = Sustancia blanca periventricular frontal derecha
 2 = Sustancia blanca periventricular frontal izquierda
 3 = Sustancia blanca periventricular occipital derecha
 4 = Sustancia blanca periventricular occipital izquierda