

Predicción de la penumbra isquémica con resonancia magnética: Medidas del coeficiente de difusión aparente cerebral durante el ictus isquémico agudo

LUCAS RESTREPO¹, MICHAEL A. JACOBS²

Forma de citar: Restrepo L, Jacobs MA. Predicción de la penumbra isquémica con resonancia magnética: Medidas del coeficiente de difusión aparente cerebral durante el ictus isquémico agudo. Rev CES Med 2005; 19(1): 21-31

RESUMEN

Objetivos: La resonancia magnética (RM) por difusión (DWI) y perfusión es útil para asesorar el daño tisular en el ictus isquémico agudo. Reducciones del coeficiente de difusión aparente (ADC) podrían ocurrir en regiones del cerebro destinadas a infartarse. Sin embargo, esto no puede ser establecido en la RM inicial, puesto que el tamaño final del infarto es determinado en estudios subsecuentes. El propósito de este estudio es determinar si las regiones del cerebro hipoperfundidas pero no infartadas (penumbra isquémica) en la RM inicial exhiben edema citotóxico precoz.

Métodos: Diez pacientes con ictus isquémico agudo fueron estudiados retrospectivamente. La penumbra fue delineada con filtros que maximizan la proyección de los tejidos de interés y minimizan otros tejidos. Las anomalías DWI fueron sobrepuestas en los mapas de perfusión para representar la penumbra. El ADC promedio fue medido dentro del infarto, penumbra y áreas del cerebro homólogo contralateral.

Resultados: Los volúmenes de las lesiones DWI y de perfusión fueron 1.8 ± 19.8 y 75.5 ± 67.0 cc, respectivamente. El ADC promedio fue $382.9 \pm 176.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ en el infarto, 762.1 ± 135.6

¹ MD. Departamentos de Ciencia Fisiológica, Universidad de California en Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California (LR) y Radiología, Hospital Johns Hopkins, Baltimore, Maryland (MAJ), Estados Unidos. E-mail: lrestrepo@ucla.edu. Department of Physiological Science (Interdepartmental Program in Molecular, Cellular, & Integrative Physiology) 2317 Life Science Building; Box 951606 University of California, Los Angeles. Los Angeles, CA 90095-1606. FAX: 310-206-9184.

² PhD. Departamentos de Ciencia Fisiológica, Universidad de California en Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California (LR) y Radiología, Hospital Johns Hopkins, Baltimore, Maryland (MAJ), Estados Unidos. Department of Physiological Science (Interdepartmental Program in Molecular, Cellular, & Integrative Physiology) 2317 Life Science Building; Box 951606 University of California, Los Angeles. Los Angeles, CA 90095-1606. FAX: 310-206-9184.

Recibido: 10 mayo/ 2005, Revisado: 13 junio/ 2005, Aceptado: 1 julio/ 2005

$\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ en la penumbra ($p < 0.001$) y $778.4 \pm 124.0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ en el hemisferio contralateral ($p < 0.001$). Encontramos una correlación inversa entre el ADC de la penumbra y la escala de apoplejía del NIH ($r = -0.816$, $p = 0.004$).

Conclusiones: El ADC promedio en el territorio de la penumbra no fue diferente del medido en el cerebro homólogo contralateral. Se requieren estudios prospectivos para determinar si el ADC de la penumbra es inversamente proporcional a la severidad de la presentación clínica.

SUMMARY

Objectives: Diffusion and perfusion-weighted MRI are useful to assess the extent of injury in acute brain ischemia. It is suggested that mild reductions of apparent diffusion coefficient (ADC) occur in brain regions which ultimately become infarcted. However, this can not be established on initial MRI, since final infarct size is determined on follow-up scans. We therefore aimed to determine whether hypoperfused but non-infarcted brain areas ("mismatch territory") on initial MRI have mild cytotoxic edema.

Methods: Ten patients with acute brain ischemia and mismatch were retrospectively studied. Mismatch territory was delineated with a linear filter maximizing projection of desired tissues while minimizing projection of undesired tissues onto a composite image. Filter-rendered DWI abnormalities were overlaid on time-to-peak maps, to obtain the mismatch territory. Average ADC was measured within the infarct, mismatch territory and homologous areas of contralateral hemisphere.

Results: DWI and PWI lesion volumes were $1.8 \pm 19.8 \text{ cc}$ and $75.5 \pm 67.0 \text{ cc}$. Average ADC within the acute infarct was decreased ($382.9 \pm 176.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$), compared to mismatch territory ($762.1 \pm 135.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $p < 0.001$) and contralateral hemisphere ($778.4 \pm 124.0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $p < 0.001$). There was an inverse correlation between the ADC of the mismatch territory and NIH stroke scale ($r = -0.816$, $p = 0.004$).

Conclusions: ADC within mismatch territory did not differ from ADC measured on homologous areas of the con-

tralateral hemisphere. Prospective studies are needed to determine whether decreased ADC within mismatch territory has an inverse relationship with severity of neurologic dysfunction.

INTRODUCCIÓN

Las células cerebrales invierten casi el 50% de su energía basal en motores moleculares que mantienen el gradiente osmótico transmembrana, como las ATPasas que intercambian sodio y potasio. Es apenas lógico, que uno de los cambios más dramáticos ocasionados por la isquemia cerebral aguda, sea la falla abrupta de esta laboriosa maquinaria celular. Uno de los resultados fisiopatológicos de esta "crisis energética" propia de la isquemia cerebral es el edema citotóxico, en el que ocurre un secuestro de las moléculas de agua dentro de las células afectadas. De manera breve, el edema cerebral característico de las etapas iniciales de la isquemia cerebral es de tipo citotóxico (es decir, edema celular), mientras que el daño progresivo de la barrera hematoencefálica conduce horas después del inicio de los síntomas a una acumulación de líquido en el compartimiento intersticial del cerebro (es decir, edema "vasogénico").

La resonancia magnética (RM) ha mejorado de manera radical nuestra capacidad de explorar los cambios que ocurren en vivo durante la isquemia cerebral. En particular, las secuencias de RM por "difusión" (en inglés *Diffusion-weighted imaging*, -DWI-) pueden detectar con alta sensibilidad y especificidad las lesiones isquémicas agudas.^(1,2) El principio físico subyacente a las secuencias DWI es la detección del movimiento browniano molecular, es decir, el movimiento al azar de las moléculas en un sistema dado.⁽¹⁾ El movimiento browniano queda restringido cuando un grupo de moléculas son compartimentalizadas, por ejemplo, con membranas semipermeables. El atrapamiento de agua dentro de las células durante la isquemia cerebral aguda, es un ejemplo de tal restricción del movimiento molecular. Dichas alteraciones del tránsito molecular pueden ser estudiadas generando con RM un

"mapa" del coeficiente de difusión aparente tisular (en inglés, *Apparent Diffusion Coefficient*, -ADC-) en cortes axiales del cerebro. El ADC del tejido cerebral disminuye de manera drástica durante la isquemia, de manera que las regiones isquémicas salen oscuras en el mapa. Para aumentar la conspicuidad de las regiones de isquemia cerebral, los mapas ADC son combinados con otras secuencias de RM, como T2, de manera que las regiones isquémicas agudas queden hiperintensas y por tanto, más conspicuas.^(1,2) El ADC del tejido cerebral disminuye minutos después del inicio de la isquemia, alcanzando su límite inferior durante los primeros días de la enfermedad. Hacia el final de los primeros 10 días, el ADC retorna a su estado basal, y comienza a aumentar después de más o menos dos semanas, permaneciendo elevado en lesiones isquémicas antiguas.⁽¹⁻⁵⁾

Las secuencias de DWI pueden ser comparadas con secuencias de perfusión, en las que un medio de contraste paramagnético (por ejemplo, gadolinio) es inyectado en una vena periférica para estudiar los cambios en la homogeneidad del campo magnético del cerebro generadas por el paso del contraste a través de la circulación cerebral.^(1,6) Esto lleva a una caída marcada del tiempo de relajación T2* local, a medida que la concentración del material de contraste aumenta en la circulación cerebral. Mientras el bolo pasa por el área de interés, la señal es atenuada debido al desfase de espines. La señal se normaliza cuando el bolo completa su circulación a través de la vasculatura cerebral. La concentración de gadolinio en un voxel dado, es proporcional al cambio en la tasa de relajación $R2^* = 1/T2^*$, y por lo tanto, a la intensidad de la señal. Con estas imágenes, se pueden trazar curvas comparando la intensidad de la señal contra el tiempo transcurrido desde la inyección del medio de contraste, pixel por pixel.⁽⁶⁾

Al ser efectuada la comparación entre las secuencias de DWI y perfusión, pueden ser encontradas discrepancias entre las lesiones delineadas por ambas secuencias, tanto en su localización como en su tamaño.⁽¹⁾ De hecho, en las primeras horas de la

isquemia cerebral, es frecuente que la lesión conspicua en DWI sea mayor que su contraparte notada en las secuencias de perfusión, lo que en inglés es referido como "mismatch."⁽⁵⁾ De éste modo, la RM es capaz de delinear la extensión del daño cerebral irreversible (hiperintenso en DWI) y, de manera más importante, del tejido que corre riesgo de infartarse (hipoperfundido pero no abarcado por la lesión delineada mediante DWI).^(1,5) En otras palabras, la RM abre la posibilidad de asesorar la *penumbra isquémica*, es decir, aquel tejido cerebral que no funciona bien a causa de la hipoperfusión cerebral, pero que aun no ha sido dañado de manera irreversible. Es postulado que la penumbra isquémica -definida por la discrepancia entre los defectos de difusión y perfusión a que nos hemos referido en la RM- representa todo tejido potencialmente salvable. Por lo tanto, la discrepancia difusión < perfusión, se ha convertido en el blanco por excelencia de nuevas terapias para la isquemia cerebral.

Desafortunadamente, la penumbra isquémica, tal y como la hemos definido con la discrepancia entre difusión y perfusión, puede ser establecida de manera concluyente sólo con imágenes de seguimiento, es decir, repitiendo la RM varias veces hasta que las imágenes T2 nos muestren el tamaño final del infarto cerebral.⁽⁵⁾ En otras palabras, la extensión de la penumbra es convencionalmente establecida de manera *retrospectiva*, midiendo las diferencias de volumen entre las lesiones cerebrales agudas (DWI y perfusión) y las lesiones definitivas (T2). El problema es que el médico atendiendo el paciente con ictus agudo sólo cuenta con un examen de RM para analizar la penumbra, sin el resultado final varios días después para tratar de identificar cuál es la extensión real del tejido salvable. La literatura médica sugiere que la discrepancia difusión < perfusión es una aproximación *razonable* a la penumbra, aunque con riesgo de sobreestimarla.⁽¹⁾ Este riesgo, sin embargo, es muy importante, porque sobreestimar la penumbra significa someter al paciente a procedimientos riesgosos (por ejemplo, trombólisis), cuando en realidad no existan perspectivas razonables de salvar el tejido cerebral afectado. Por ejemplo, el médico tratante puede leer

en la RM "hay una discrepancia," creyendo que hay penumbra, cuando en realidad no hay penumbra porque ha sido sobreestimada y por lo tanto, no hay tejido cerebral susceptible de ser salvado con la terapia.

El propósito de este estudio es de utilizar el valor promedio del ADC en la penumbra "virtual" sugerida por la discrepancia difusión < perfusión en las secuencias de RM obtenidas durante el ictus agudo, con el fin de estimar la presencia de la penumbra *real*, analizando la diferencia del ADC del hemisferio cerebral afectado con el del hemisferio contralateral no afectado por hipoperfusión. También es nuestro propósito, el de correlacionar la severidad clínica del ictus con los cambios del ADC en la penumbra "virtual" sugerida por la RM inicial.

MÉTODOS

Pacientes

El presente es un estudio retrospectivo y exploratorio de pacientes admitidos al Hospital Johns Hopkins (Baltimore, Estados Unidos) con diagnóstico inicial de ictus isquémico agudo. Diez pacientes fueron escogidos de una base de datos computarizada establecida en 1997. Todos los pacientes tuvieron en común el haber sido asesorados con RM del cerebro durante las primeras 12 horas después del inicio de los síntomas, demostrando lesiones radiográficas conspicuas sugestivas de una discrepancia difusión < perfusión en el territorio de la circulación anterior (arterias cerebral media y cerebral anterior). Además, todos los pacientes recibieron el puntaje de apoplejía del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus de los Estados Unidos (NIHSS), determinado por algún neurólogo de la institución (incluyendo LR).

Protocolo de RM

El protocolo de RM ha sido descrito en detalle en otras publicaciones de nuestro grupo.⁽⁷⁻⁹⁾ En resu-

men, las secuencias DWI fueron obtenidas utilizando toma-única (single-shot), multi-corte, espín-eco, resultando en imágenes de difusión eco-planares del cerebro (TR 10,000 milisegundos; FOV 24 cm; NEX, 1; matriz 128x128; grosor de los cortes, 5mm). En lo referente a las imágenes de perfusión, utilizamos un bolo de 20cc de gadolinio-DTPA inyectado en una vena periférica a una velocidad de 5 cc por segundo (Magnevist; Schering-Plough AG, Kenilworth, Nueva Jersey). Las imágenes fueron obtenidas cada segundo por un minuto usando secuencias de eco gradiente T2* (T2* weighted gradient echo). El poder del campo magnético de la máquina resonadora fue Tesla 1.5.

Medición del volumen de las lesiones conspicuas en la RM

Los volúmenes de las lesiones fueron medidas manualmente por un investigador "ciego" respecto a la identidad de los pacientes y duración de los síntomas (MA). Las regiones de interés fueron delineadas usando el programa de Software Scion Imaging (Scion Corporation, 1998). Las áreas anormales fueron sumadas (cm² en cada corte) y luego multiplicadas por el espacio entre los cortes, para determinar el volumen en cc. El límite de hipoperfusión fue definido como todo retraso = 2.5 segundos en los mapas de tiempo-al-pico (TAP), comparado con el parénquima cerebral homólogo contralateral. Este límite no es del todo arbitrario, pues está basado en la evidencia de que dicho límite está asociado a disfunción neurológica significativa y consistente con la topología específica de los defectos de perfusión detectados de dicha manera.^(7,8) El tamaño en centímetros cúbicos de las discrepancias entre difusión y perfusión fueron calculadas sustrayendo el volumen de la lesión más pequeña de la más grande.

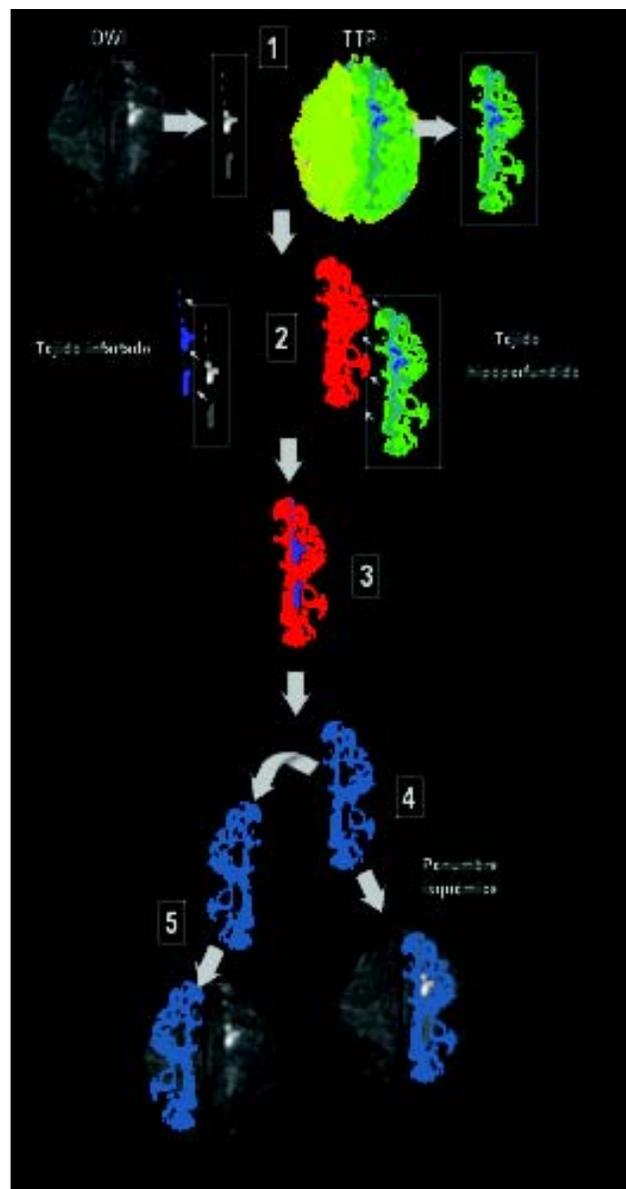
Medida del ADC en las regiones de interés

El área de discrepancia entre difusión y perfusión, que llamaremos penumbra "virtual" (difusión < perfusión), fue delineada trazando los bordes de la

región hipoperfundida en los mapas de perfusión y sustrayendo el borde de la lesión conspicua en las secuencias DWI. Este proceso fue efectuado con la ayuda de un filtro lineal que maximiza la proyección del tejido deseado (en este caso, la penumbra "virtual") en una imagen compuesta, mientras que minimiza la proyección de otras áreas del cerebro que no son consideradas de interés (técnica de filtro Eigenimage). La figura 1 explica los pasos que seguimos para medir el ADC en las regiones de in-

terés. Dos cortes axiales fueron estudiados en cada paciente, usando un método de co-registro de las secuencias de difusión y perfusión. El ADC fue medido en las siguientes regiones de interés: (1) Lesión conspicua en las secuencias DWI (es decir, el infarto agudo en evolución), (2) Territorio de discrepancia difusión < perfusión (penumbra "virtual") y (3) Cerebro contralateral no afectado por isquemia o hipoperfusión.

Figura 1. Pasos para medir el ADC en las regiones de interés



Imágenes de difusión (DWI) y perfusión (TTP) por RM del paciente # 7. Sea notado el defecto de perfusión que compromete casi todo el hemisferio izquierdo, con pequeños infartos en la región límite entre los territorios de las arterias cerebral media y cerebral anterior. (2) El filtro selecciona las regiones de interés: A la derecha, el tejido hipoperfundido y a la izquierda, el tejido infartado. De dicho procedimiento, resulta un molde de un sólo color (rojo y azul, respectivamente). (3) Ambas lesiones o "moldes" son superpuestos. Subsecuentemente, la lesión DWI es abstraída de la región hipoperfundida, lo que equivale a la penumbra "virtual." (4) A continuación, el molde de la penumbra es colocado sobre el hemisferio afectado para medir el ADC. (5) Luego, el molde es volteado 180° y superpuesto sobre el otro hemisferio para medir el ADC del tejido cerebral homólogo contralateral.

Métodos estadísticos

Las diferencias entre los promedios fueron calculadas con la prueba *t* de Student, mientras que la correlación entre el valor de los volúmenes y ADC fueron llevadas a cabo con el coeficiente de correlación de Pearson (*r*). Consideramos significativo todo valor $p < 0.01$.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes fue de sexo masculino (6 hombres y 4 mujeres), con edades entre los 56 y 85 años (Promedio de 69.4 ± 10.3 años). La distribución racial de los pacientes fue: 5 de raza negra, 4 caucásicos y 1 hispanico. Nueve de los pacientes presentaron un cuadro clínico típico de ictus, mientras que uno presentó un ataque cerebral transitorio. Los estudios de RM fueron completados 5.7 ± 3.2 horas después del inicio de los síntomas neurológicos. Todos los pacientes tuvieron anomalías neuro-radiológicas substanciales: El volumen promedio de las lesiones DWI fue 1.85 ± 19.8 cc, mientras que el volumen promedio de las lesiones de hipoperfusión fue 75.5 ± 67 cc. El ADC medido en las lesiones conspicuas en las secuencias DWI fue significativamente reducido ($382.9 \pm$

$176.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{seg}$) en comparación con el territorio de penumbra "virtual" ($762.1 \pm 135.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{seg}$, $p=0.000002$) y el tejido cerebral homólogo contralateral ($778.39 \pm 124.01 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{seg}$, $p=0.000001$). La tabla 1 resume la información demográfica, clínica y radiológica de los 10 casos estudiados. No hubo diferencia entre el ADC promedio medido dentro del área de penumbra virtual y la región homóloga contralateral del cerebro ($p=0.3483$). También encontramos una correlación inversa entre el ADC promedio medido en la región de penumbra "virtual" y la severidad clínica con que se presentó el paciente, estimada mediante el NIHSS ($r=-0.816$, $p=0.004$). No observamos correlación alguna entre el puntaje NIHSS y los volúmenes de las lesiones conspicuas en las secuencias de DWI y perfusión.

DISCUSIÓN

Este estudio exploratorio de pacientes con ictus isquémico agudo, no ha mostrado diferencias significativas en el valor del ADC de la región de la penumbra "virtual" y la región homónima contralateral del cerebro. Esto parece indicar que la medición del ADC en la región hipoperfundida pero no infartada del cerebro, no es útil para mostrar cambios tempranos en la difusión molecular locales y así ayudar a predecir la penumbra isquémica *real* en los diez pacientes estudiados. Sin embargo, hay que observar las siguientes precauciones antes de interpretar los resultados: Primero que todo, el estudio es de carácter retrospectivo, lo cual induce un sesgo claro de selección. Segundo, la mayoría de los pacientes fue de raza negra, lo cual sugiere de que la muestra no es representativa de la población auténtica del país (un poco más del 60% de la población de los Estados Unidos es de raza caucásica). Tercero, sólo utilizamos un método de perfusión por RM, el Tiempo-al-Pico. Cuarto, la muestra es pequeña, aunque dos cortes fueron estudiados en cada paciente. Por último, no utilizamos RM de seguimiento, lo cual ayudaría a establecer de manera definitiva el tamaño real de la penumbra isquémica al comparar las imágenes retrospectivamente. Pese a las limitaciones del estudio, la idea es verificar que esta estrategia es aplicable para estimar la penumbra, y el objetivo de investigaciones futuras será ampliar la muestra, reclutando pacientes de manera prospectiva.

Tabla I

Paciente	TRM	Pvol	ADC Penumbra	ADC lesión	ADC contralateral	Localización lesión	NIHSS	Edad	Sexo	Raza	Cuadro clínico
1	1	103.6	760.3	468.9	808.4	Lobulo parietal	14	61	M	N	Paciente con historia de artritis reumatoidea y vasculitis del sistema nervioso central, que presentó hemiparesia derecha y afasia. Los estudios diagnósticos demostraron oclusión de una rama de la MCA izquierda, presumiblemente secundaria a vasculitis. La velocidad de sedimentación fue de 115.
2	4	147.4	703.9	242.9	667.7	Cuerpo del núcleo caudado y putamen	12	75	F	N	Paciente con historia de diabetes y cáncer de colon, que sufrió hemiparesia derecha súbita. Los estudios diagnósticos mostraron aterosclerosis moderada de la aorta ascendente.
3	4	90.3	752.8	613.2	798.9	Corteza insular y lobulo temporal izquierdos	8	66	F	N	Paciente con diabetes e hipertensión arterial crónica que presenta afasia de Wernicke, asimetría facial y hemiparesia derecha súbita. El ecocardiograma transesofágico demostró una función ventricular disminuida y aterosclerosis moderada de la aorta. La angiografía por RM mostró oclusión de la MCA izquierda.
4	6	77.1	751.4	557.1	741.0	Lobulos frontal y parietal derechos	5	56	M	C	Paciente con historia de enfermedad coronaria, que subitamente desarrolló hemiparesia izquierda y disartria durante cateterismo cardíaco.
5	4	36.7	807.3	746.1	860.5	Territorio MCA izquierdo	7	71	M	C	Paciente con enfermedad coronaria y falla cardíaca congestiva quien presentó afasia. Los estudios paraclínicos demostraron dilatación auricular izquierda y disfunción ventricular izquierda severa, con fracción de eyección ventricular del 30% e hipoquinesia anteroseptal. El Duplex carotídeo mostró estenosis del 90% de la ICA derecha.
6	7	363.3	809.0	0.00	767.5	Territorio MCA izquierdo	1	61	M	C	Paciente que sufrió afasia reversible durante el primer día postoperatorio después de una cirugía de revascularización coronaria. El asesoramiento diag

Continuación Tabla I

Paciente	TRM	Pvol	ADC Penumbra	ADC lesion	ADC contralateral	Localización lesión	NIHSS	Edad	Sexo	Raza	Cuadro clínico
7	11	60.6	819.8	0.00	783.5	Lobulo frontal izquierdo	1	85	F	C	nóstico encontró oclusión de la ICA izquierda, presumiblemente secundaria a aterosclerosis.
8	4	55	758.0	574.0	792.5	Corteza insular derecha	15	83	F	N	Paciente con fibrilación auricular y enfermedad coronaria que tuvo una caída debida a una hemiparesia izquierda aguda. El electrocardiograma mostró fibrilación auricular y el ecocardiograma, una fracción de eyección ventricular de 30%.
9	5	214.6	673.0	436.5	796.0	Territorio MCA izquierdo	22	77	M	H	Paciente con afasia global y hemiparesia derecha severa de inicio abrupto. Los estudios diagnósticos no revelaron causa aparente.
10	11	28.3	773.4	574.4	797.6	Lóbulo parietal izquierdo	4	59	M	N	Paciente que despertó con afasia expresiva y hemiparrestesia derecha. Las pruebas diagnósticas revelaron aterosclerosis severa del arco aortico. También se le encontró foramen ovale patente muy amplio, con trombosis venosa profunda de la vena femoral izquierda.

Aspectos demográficos, clínicos y radiológicos de los diez pacientes estudiados. Abreviaturas: TRM, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el examen de resonancia magnética; Pvol, volumen en cc de la lesión notada en las secuencias de RM por perfusión estimadas mediante la técnica de tiempo-al-pico; ADC, coeficiente de difusión aparente medido en mm²/seg; MCA, arteria cerebral media; ICA, arteria Carótida interna; NIHSS, puntaje de la gravedad clínica juzgada por la Escala de Apoplejía del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus de los Estados Unidos; N, raza negra; C, raza caucásica; H, hispánico.

Uno de los resultados interesantes de nuestro análisis fue que el valor promedio del ADC en la región de la penumbra "virtual" fue inversamente correlacionado con la severidad de la presentación clínica, estimada con el NIHSS. El NIHSS es una herramienta clínica ampliamente utilizada en la literatura médica. Entre más severamente afectado esté el paciente, más alto será el puntaje, mientras que un puntaje de 0 significa que el examen neurológico es normal. Algunos estudios han mostrado que el NIHSS está correlacionado con el volumen de la lesión conspicua en las secuencias DWI (es decir, entre más grande sea la lesión, mayor el puntaje NIHSS), aunque la correlación más fuerte ocurre entre el puntaje NIHSS y el volumen de la lesión delineada mediante las imágenes de perfusión. [1, 10] Nosotros hemos encontrado que el ADC en la región hipoperfundida quizá esté mostrando evidencia temprana de edema citotóxico, lo cual podría explicar la correlación inversa entre el ADC y la severidad clínica. De nuevo, se requieren estudios de seguimiento para confirmar este hallazgo de una manera prospectiva. El hecho de que no hubo diferencia en el ADC medido en ambos hemisferios sugiere de que este hallazgo podría ser meramente artificial.

Una ventaja significativa de la RM durante el asesoramiento del ictus agudo es la posibilidad de demostrar precozmente la extensión del daño cerebral irreversible y, de manera más importante, del tejido que corre riesgo de infartarse. Este atributo es debido a la aplicación combinada de las secuencias de difusión y perfusión. Como hemos indicado, la discrepancia entre difusión y perfusión (difusión < perfusión) denuncia la presencia de tejido cerebral hipoperfundido y con riesgo de infartarse.⁽¹⁾ Dicho tejido hipoperfundido, pero no infartado, es disfuncional tanto en su metabolismo como en su fisiología. No es claro, sin embargo, si dicho tejido puede equipararse -de modo inequívoco- a la penumbra isquémica. La tendencia espontánea de los defectos de difusión asociados a una desigualdad entre difusión y perfusión es la de aumentar de tamaño con el tiempo, mientras que el defecto de

perfusión disminuye.⁽⁵⁾ Sin embargo, el establecimiento de una terapia, incluyendo trombolisis, hidratación y elevación artificial de la presión arterial, puede resultar en una reducción marcada del tamaño de la discrepancia, casi siempre a expensas de la disminución de la región de hipoperfusión cerebral.⁽⁷⁻⁸⁾ Aunque algunos estudios demuestran que ocasionalmente, las lesiones conspicuas en las secuencias DWI desaparecen durante el seguimiento radiográfico, la mayoría continúan creciendo o se estabilizan.^(1, 5) De cualquier modo, la mayoría de las veces, las lesiones aparentes en las imágenes de difusión representan tejido irrecuperable (infartado), mientras que las regiones hipoperfundidas aledañas marcan el tejido viable y susceptible de ser rescatado.⁽¹⁾ Ya han sido publicados estudios clínicos controlados que utilizan RM con difusión y perfusión como método de tamizaje para enrolar los pacientes. Nos referimos al DIAS (Desmoteplase In Acute Ischemic Stroke trial), cuyos resultados preliminares muestran que los pacientes con discrepancia difusión < perfusión tratados con el agente trombolítico desmoteplase (activador del plasminógeno salivar recombinante á-1 del murciélago *Desmodus*) por vía intravenosa, gozaron de un mejor resultado neurológico que aquellos tratados con placebo.⁽¹¹⁾

Concluimos que el ADC promedio en la región de la penumbra "virtual" y la región homónima contralateral del cerebro en nuestros pacientes no fue significativamente diferente. Estudios prospectivos con neuroimágenes de seguimiento son requeridos para avalar el hallazgo de la correlación inversa entre el ADC de la penumbra virtual y la severidad clínica del ictus.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen y agradecen la colaboración de los Drs. Robert J Wityk, Norman Beauchamp y Peter B. Barker, de los Departamentos de Neurolo-

gía (RJW) y Radiología (NB, PBB) del Hospital Johns Hopkins (en Baltimore, Maryland, Estados Unidos), por la lectura y comentarios al resumen del presente manuscrito. El presente estudio fue efectuado con fondos de la American Heart Association (Dr. Restrepo) y del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos (Drs. Restrepo y Jacobs).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wityk RJ, Beauchamp NJ. Diagnostic evaluation of stroke. *Neurol Clin* 2000; 18(2): 357-378.
2. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurer G, Marsault C. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(8): 1434-1440.
3. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41(5): 574-580.
4. Fisher M, Prichard JW, Warach S. New magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke. *JAMA* 1995; 274(11): 908-911.
5. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lovblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999; 53(7): 1528-1537.
6. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1999; 19(7):701-735.
7. Hillis AE, Wityk RJ, Tuffiash E, Beauchamp NJ, Jacobs MA, Barker PB, Selnes OA. Hypoperfusion of Wernicke's area predicts severity of semantic deficit in acute stroke. *Ann Neurol* 2001; 50(5): 561-566.
8. Hillis AE, Barker P, Beauchamp NJ, Gordon B, Wityk RJ. MR perfusion imaging reveals areas of hypoperfusion associated with aphasia and neglect. *Neurology* 2000; 55(6): 782-788.
9. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, Beauchamp NJ, Skolasky R, Keswani SC, Wityk RJ. Etiology of Perfusion-Diffusion Magnetic Resonance Imaging Mismatch Patterns. *J Neuroimaging* 2005;15(3): 254-260.
10. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50(4): 864-870.
11. Hacke W, Albers G, Al-Rami Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36(1): 66-73.

