

# Imágenes de tractografía por tensor de difusión: ¿avance científico, herramienta clínica o sólo una figura bonita?

Deborah M. Little, PhD, y Robert G. Holloway, MD, MPH

Se dice que los conocimientos se duplican cada dos años y medio. En el campo del diagnóstico por la imagen, probablemente el tiempo de duplicación sea más corto, debido a la rapidez de los avances tecnológicos. Uno de esos avances es la tractografía por tensor de difusión ponderada (DTI) y su posible aplicación a las enfermedades neurológicas.

La DTI es una forma especial de imágenes ponderadas por difusión que permite visualizar y evaluar los grandes tractos de sustancia blanca en una escala multidimensional milimetrada<sup>1</sup>. Aunque se puede ver y diferenciar las sustancias blanca y gris con las secuencias pulsadas normales de la resonancia magnética (RM), dichas secuencias no permiten examinar la integridad o la direccionalidad de las vías de la sustancia blanca. La DTI se aprovecha de la capacidad de difusión del agua y de las restricciones impuestas a esa difusión por las vías fibrosas de sustancia blanca. Cuando las vías fibrosas son densas, por ejemplo, las restricciones que impone su densidad provocan una difusión direccionalmente dependiente o anisotrópica. Por analogía, si se coloca una gota de tinta dentro de un tubo estrecho u oval, la difusión de esa gota de tinta se ajustará a la forma del tubo. Por el contrario, si se la coloca en un gran cuenco con agua, la gota de tinta será más esférica o la difusión será bastante isotrópica. Es la forma de la restricción o de la difusión lo que se valora con la DTI. En vías fibrosas de sustancia blanca bien organizadas e intactas, el agua difundirá preferiblemente a lo largo de esas vías (es decir, será más anisotrópica). Cuando hay menos organización o faltan estructuras fibrosas alineadas y organizadas (p. ej., en la sustancia gris, el líquido cefalorraquídeo [LCR], la pérdida o desmielinización axonales) la forma de la difusión del agua será más isotrópica. Habitualmente, el grado de alineación y de anisotropía se mide mediante la anisotropía fraccionaria (AF). Los valores de la AF varían entre 0 y 1, donde 0 representa la difusión isotrópica y 1, la anisotrópica. Se cree que los valores más altos de AF representan factores tales como el grado de mielinización y la densidad axonal.

Hasta la fecha, la DTI ha mostrado su potencial en la caracterización del desarrollo y el envejecimiento del cerebro normal<sup>2</sup>, en el accidente cerebrovascular<sup>3</sup> (la integridad de la sustancia gris se relaciona con la recuperación funcional), en la valoración del traumatismo craneal (en que la disminución de la integridad de la sustancia blanca es un biomarcador del grado de lesión axonal difusa<sup>4</sup>) y en las enfermedades desmielinizantes y neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple<sup>5</sup>.

En el artículo publicado en *NEUROLOGY*, Zhang y colaboradores<sup>6</sup> presentan datos que demuestran otra de las posibles aplicaciones de la DTI. Estos autores describen diferencias en los valores de AF en las fibras del cíngulo entre pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA) y un grupo de controles sanos. Los valores de AF en el cíngulo fueron más bajos en el DCL que en los controles y más bajos aún en la EA, con diferencias máximas en el cíngulo posterior. Aún no se comprenden del todo las causas exactas de las diferencias en la difusión del agua y de los mecanismos de la vulnerabilidad subyacente de las vías de sustancia blanca, pero podrían estar relacionados con cambios isquémicos, degeneración axonal (walleriana) secundaria o algún tipo de degeneración primaria de la sustancia blanca. El estudio de Zhang y colaboradores y sus resultados son importantes por varias razones.

En primer lugar, el estudio es metodológicamente sólido. Con mucha frecuencia, los análisis de pruebas complementarias (especialmente en el caso del diagnóstico por imagen) no cumplen unos estándares mínimos de diseño del estudio que permitan su evaluación correcta<sup>7,8</sup>. En realidad, el estudio satisface prácticamente todos los criterios STARD (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)<sup>9</sup>. Los autores reconocen, acertadamente, las limitaciones del estudio y la necesidad de más validación. En futuros estudios, podrá lograrse una mayor generalización de los resultados si se especifican mejor los criterios de inclusión (p. ej., de acuerdo con los síntomas de presentación, con

Departments of Neurology and Rehabilitation y Centers for Stroke Research and Cognitive Medicine (D. M. L.), University of Illinois, Chicago, y Department of Neurology and Community and Preventive Medicine (R. G. H.), University of Rochester, Nueva York, Estados Unidos.

los resultados de pruebas anteriores, con sistemas de derivación bien definidos) y se aplica una mejor estrategia de muestreo (series consecutivas). Además, se podría obtener información sobre la cantidad de sujetos que cumplen con los criterios de inclusión, pero no se someten a DTI o a un diagnóstico clínico si se comenzara en un punto anterior del diagrama de flujo (información importante que no suele estar disponible en los artículos).

En segundo lugar, pone el acento sobre las posibilidades y los retos de la investigación traslacional y deja muy claro que el valor de los estudios de imagen es mucho más amplio que el simple diagnóstico de una enfermedad. En realidad, en vista de las sensibilidades y especificidades relativamente bajas encontradas en este estudio, así como la necesidad de un importante procesamiento posterior de los datos, es poco probable que la DTI reemplace o incluso complemente el diagnóstico clínico del DCL o de la EA a corto plazo en un entorno real (aunque esperamos que se demuestre que estamos equivocados). Es probable que su verdadero valor se muestre en otros campos. La DTI está permitiendo descubrir la base neuroanatómica de muchas enfermedades y proporciona un método para identificar posibles sustratos morfológicos o correlatos neuroanatómicos del avance de la enfermedad. Además, aunque continuarán las investigaciones de los mecanismos que subyacen a la patología, la expresión de estos mecanismos medidos por DTI (incluso si no se comprende plenamente aún esos mecanismos) proporciona un terreno fértil para la investigación pronóstica y terapéutica *in vivo*. En este apartado se incluyen los estudios prospectivos que analizan si la DTI (AF en las fibras del cíngulo) es capaz de pronosticar el deterioro cognitivo y la fenoverción a EA, que, según los autores, ya está en marcha. También incluye la posibilidad de utilizar las mediciones de la AF de las fibras cingulares no solamente para valorar la plausibilidad biológica de nuevas intervenciones, sino también si este marcador de neuroimagen puede, en última instancia, ser empleado como medio de estudio prelimi-

nar de la eficacia, como determinación secundaria o como objetivo sustituto en los estudios clínicos.

No se debe infravalorar el talento y la cantidad de colaboración interdisciplinaria que se necesitan para optimizar este tipo de aplicación. Esto significará superar los desafíos técnicos del posprocesado que exige la DTI (regiones de interés en los grandes haces de sustancia blanca), manteniendo una mezcla complementaria de investigadores básicos y clínicos y el fomento de colaboraciones productivas con la industria. La hoja de ruta de los National Institutes Health (NIH) proporciona el marco y los NIH Clinical Translational Science Awards dan algunos de los recursos que pueden hacer posible esa aplicación<sup>10,11</sup>. En esto consiste la verdadera investigación traslacional. Será divertido presenciarla.

### Referencias bibliográficas

1. Bihan DL, Mangin J, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and application. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534-546.
2. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, et al. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echoplanar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2000;44:259-268.
3. Kunitatsu A, Aoki S, Masutani Y, et al. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003;45:532-535.
4. Thierry AGMH, Schwamm LH, Schaefer PW, et al. Diffusion tensor imaging as a potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *Am J Neuroradiol* 2004;25:370-376.
5. Bammer R, Fazekas F. Diffusion imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin North Am* 2002;1:71-106.
6. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:13-19.
7. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
8. Smidt N, Rutjes AWS, van der Windt DAWM, et al. The quality of diagnostic accuracy studies since the STARD statement: has it improved? *Neurology* 2006;67:792-797.
9. Bossyt PM, Teitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem* 2003;49:1-6.
10. Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA* 2005;294:1352-1358.
11. Zerhouni EA, Alvirg B. Clinical and Translational Science Awards: a framework for a national research agenda. *Transl Res* 2006;148:4-5.