

Determinación de la capacidad de predicción de disfunción neurológica de la imagen ponderada por difusión en pacientes en coma en una unidad de cuidados intensivos

Investigadores principales: Jorge Marín, Francisco Gómez,
Mario Gómez Duque, César Enciso Olivera
Gabriel Castellanos

Coinvestigador: Oscar Romero Ruíz,
Edgar Ordoñez, Jorge Rudas, Angélica Gómez, Darwin Martinez

April 25, 2016

1 Resumen

Problema: Aún no es posible predecir con seguridad, durante la atención en cuidados intensivos, cuál es la probabilidad de disfunción neurológica en pacientes con alteraciones en el estado de conciencia secundaria a trauma craneoencefálico o daño cerebral anóxico y de esta manera establecer planes de atención ajustados a la condición final de cada paciente. La posibilidad de disponer de una herramienta de tractografía por resonancia magnética que tempranamente permita definir la probable condición neurológica final, facilitaría la toma de decisiones, con una asignación de recursos más equitativa y ajustada dentro de los principios de beneficencia y no maleficencia. En los estudios de tractografía es importante evaluar la calidad de los métodos de localización de las estructuras cerebrales. Por esta razón se propone realizar una segmentación automática de las imágenes de difusión y evaluar la calidad de las segmentaciones comparándolas con segmentaciones manuales. Para esto se realizará en una primera etapa un estudio de la consistencia de las segmentaciones comparando la segmentación manual y automática, y posteriormente se realizará el estudio clínico.

Objetivos: Primera etapa: Estudio de validez de la segmentación de las imágenes
Objetivos General: Evaluar la calidad de la segmentación de las imágenes y de la caracterización de los tractos por tractografía
Objetivos Específicos -Implementar métodos de segmentación automática de las imágenes de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging* – DTI). -Evaluar la similitud y la concordancia de las segmentaciones automáticas en comparación con la segmentación manual realizada por un experto. -Desarrollar un protocolo con secuencia de DTI, segmentación automática y análisis por tractografía para caracterizar los tractos del sistema reticular ascendente.

Segunda etapa: Estudio clínico
Objetivo General: Determinar la capacidad de predicción de disfunción neurológica definitiva por medio de imágenes por resonancia magnética en secuencia DTI en pacientes en estado posreanimación y lesión cerebral traumática.
Objetivos Específicos -Describir las características demográficas de la población estudiada. -Estratificar la población por el tipo de lesión neurológica en un grupo de lesión traumática y un grupo de coma anóxico. -Describir los principales hallazgos estructurales en la tomografía y la MRI estructural. -Implementar el protocolo con secuencia de DTI desarrollado, para caracterizar los tractos del sistema reticular ascendente. -Describir la imagen obtenida después de la implementación de un postproceso de la tractografía. -Describir la condición neurológica final al sexto mes de evaluación por medio de herramientas clínicas. -Estratificar por medio de la imagen dos grupos de pacientes a saber: Alteración permanente del estado de conciencia y pacientes con probabilidad de recuperación del estado de conciencia. -Estimar las características operativas de la prueba imagenológica tomando como patrón de comparación el examen neurológico a los seis meses.

Metodología Primera etapa **Diseño:** Para evaluar la segmentación automática de las imágenes se realizará un estudio de concordancia entre la segmentación manual y automática. **Ámbito:** Se

realizará en el Hospital Universitario Infantil de San José Sujetos: Se estudiarán sujetos voluntarios sanos, adultos de ambos sexos. Resultados esperados: Se podrá conocer mejor las características estructurales del sistema reticular en sujetos sanos. Se determinarán indicadores de calidad del procesamiento y segmentación de la imagen. Adicionalmente, como productos se espera la vinculación de un estudiante de doctorado en esta fase del proyecto. Finalmente, se enviará un artículo científico a una revista indexada.

Segunda etapa Diseño: Se realizará un estudio con enfoque cuantitativo, transversal de tipo análisis de prueba diagnóstica. Ámbito: Se realizará en el Hospital Universitario Infantil de San José Pacientes: Para el estudio clínico se estudiarán pacientes adultos, de ambos sexos, en estado de coma, con estancia en la unidad de cuidados intensivos mayor a 48 horas, para monitoreo y soporte, con el diagnóstico de estado postreanimación o lesión cerebral traumática. Resultados esperados: Se podrá conocer mejor las características estructurales del sistema reticular en sujetos sanos y en pacientes con alteraciones del estado de conciencia. Adicionalmente, se podrá conocer cuál es la capacidad predictiva de disfunción neurológica de la evaluación por neuroimagen en pacientes con alteraciones del estado de la conciencia posterior a trauma craneoencefálico y anoxia cerebral. La capacidad de predicción de esta prueba no se ha descrito actualmente en la literatura. Adicionalmente, como productos se espera la vinculación de un estudiante de maestría y uno de doctorado en el marco del proyecto. Se espera la realización de una pasantía del estudiante de doctorado y la participación y presentación de los resultados en un evento científico (congreso nacional de Radiología o Cuidados Intensivos). Finalmente, se espera enviar un artículo científico a una revista indexada.

2 Descripción del proyecto

2.1 Formulación del problema de investigación

La alteración en el estado de conciencia relacionada con el daño cerebral anóxico o traumático, es un factor condicionante de discapacidad que ha sido descrito como un problema de salud pública por su alta frecuencia en Colombia [45, 33]. En los pacientes con lesión cerebral traumática, la magnitud del daño se encuentra relacionada con la severidad del trauma y con los elementos descritos dentro del concepto de lesión secundaria, en el cual se incluyen el deterioro de la oxigenación, la presión arterial y el manejo oportuno del edema cerebral.

De otro lado en los pacientes que sobreviven a un episodio de parada cardiaca, la magnitud del daño cerebral anóxico se relaciona con la causa primaria de asistolia, la edad, el tiempo de reanimación y el lugar donde se ha presentado el evento, con menor grado de disfunción en los pacientes reanimados en ambientes hospitalarios.

Múltiples secuelas neurológicas pueden aparecer como consecuencia de estas morbilidades y entre ellas se resalta la presencia de las alteraciones en el estado de conciencia que son causantes de gran discapacidad, por la pérdida en el autocuidado condicionando dependencia absoluta para las actividades básicas que hacen necesario modificar el entorno social y familiar, con las consecuencias personales, laborales, familiares y económicas derivadas de una nueva situación de vida.

A pesar de que existen diferentes aproximaciones basadas en el examen clínico y en las imágenes, aún no es posible predecir con seguridad, durante la atención en cuidados intensivos, cuál es la probabilidad de disfunción neurológica y de esta manera establecer planes de atención ajustados a la condición final de cada paciente [17, 52, 55].

La incertidumbre frente a un estado clínico final, hace más difícil la toma de decisiones con la posibilidad de incurrir en un inadecuado uso de recursos y en intervenciones equivocadas que pueden generar falsas expectativas de recuperación y retrasar las intervenciones relacionadas con la donación de órganos [52, 55].

La posibilidad de disponer de una herramienta que tempranamente permita definir la probable condición neurológica final, facilitaría la toma de decisiones, con una asignación de recursos más equitativa y ajustada dentro de los principios de beneficencia y no maleficencia [1, 6]. Adicionalmente, una definición más objetiva del desenlace también puede minimizar los riesgos de acciones legales relacionadas con juicios subjetivos o imprecisos [59].

Recientemente, la integridad estructural de la materia blanca caracterizada a través de imagen ponderada por difusión (*diffusion weighted imaging* - DWI) obtenida mediante protocolos

de imagen de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging* - MRI), se ha propuesto como un biomarcador para la aproximación de las condiciones de alteración del estado de conciencia [26, 12, 20]. Esta estrategia busca cuantificar el nivel de afectación estructural en diferentes regiones de la materia blanca, en donde comúnmente las secuencias convencionales de resonancia son reportadas como normales. De acuerdo a los fascículos comprometidos, este tipo de imágenes permite clasificar el estado de conciencia con una correlación clínica - anatómica y así pueden definirse condiciones como el estado vegetativo persistente, el estado mínimo de conciencia o el coma.

En el mismo sentido, marcadores similares de integridad estructural han sido propuestos para la determinación del desenlace para pacientes traumáticos y anóxicos [28, 24, 37]. Estos estudios se enfocan principalmente en patrones globales de daño de toda la materia blanca, sin embargo, evidencia más reciente sugiere que la cuantificación de patrones de daño particulares, en conjuntos de estructuras cerebrales más localizadas relacionadas con los mecanismos de conciencia, puede proveer mayor información sobre las afectaciones relacionadas con disfunciones severas en los niveles de conciencia, y sus posibles desenlaces [38, 21].

2.2 Planteamiento del problema

Las lesiones cerebrales inducidas por el trauma y la anoxia desencadenan con mucha frecuencia alteraciones permanentes en el estado de conciencia.

A pesar de la incidencia de este tipo de secuelas, algunos pacientes pueden llegar a obtener un nivel de recuperación suficiente para retornar a una vida cercana a la normal o con limitaciones que pueden ser rehabilitadas durante los siguientes años después de la lesión.

En el momento se dispone de diferentes herramientas clínicas y de imágenes simples para determinar el pronóstico funcional en este grupo de pacientes, sin embargo no han logrado un desempeño suficiente para que sean consideradas como confiables en el momento de la toma de decisiones relacionadas con el tipo de soporte y el momento de redireccionar las metas y evitar procedimientos e intervenciones que prolongan el sufrimiento de los pacientes y sus familias.

Las imágenes obtenidas por resonancia magnética a pesar de que permiten definir una caracterización de las lesiones estructurales más detallada que la tomografía, aún mantienen serias limitaciones en la determinación de trastornos funcionales que pueden corresponder a la condición fisiopatológica principal en las alteraciones del estado de conciencia.

Durante los últimos 5 años por medio de un posproceso de la imagen, se ha logrado definir con mayor precisión la dirección, la longitud, las conexiones y la disrupción de las fibras de asociación, proyección e intercomisurales que se han definido bajo el concepto de tractos.

El procesamiento de la imagen con estas características, se ha considerado complementario para la predicción del desenlace (disfunción neurológica) en estos grupos de pacientes, sin embargo, estas aproximaciones aún no concluyen patrones más específicos de afectación del estado de conciencia [19, 32] y de regiones cerebrales que eventualmente pueden estar más relacionadas con información pronóstica [33, 15].

Hasta donde conocemos, la capacidad de predicción de disfunción neurológica definitiva utilizando la adquisición de imágenes por resonancia magnética con secuencias en DWI, y secuencias de tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging* – DTI) dirigidas a regiones cerebrales específicas, no ha sido establecida.

Las técnicas en desarrollo con herramientas de posproceso de imágenes como NEURODEBIAN, mejoran la capacidad de caracterizar de forma específica los patrones de afectación por alteración microestructural de daños de fibra, relacionadas con el mantenimiento de la conciencia. En este sentido, la estratificación de estos patrones de afectación estructurales de forma dicotómica como normal o anormal se podría relacionar con el desenlace final del estado de la conciencia en estos pacientes.

En este contexto se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la capacidad de predicción de disfunción neurológica definitiva de las imágenes por resonancia magnética en secuencia DTI asociada a posproceso con las herramientas de NEURODEBIAN en pacientes en estado posreanimación y lesión cerebral traumática?

3 Marco Teórico

3.1 Disfunción neurológica en pacientes poscomatosos

Las condiciones de disfunción neurológica en pacientes poscomatosos son variadas, y se presentan con una alta heterogeneidad. Entre estas condiciones se destacan la depresión asociada a la lesión traumática que se manifiesta en el 13% de los pacientes en un año, y hasta en un 60% de los pacientes a 8 años de seguimiento. Esta condición se manifiesta en anhedonia y algunos síntomas vegetativos cambios en sueño, apetito, energía, concentración, así como problemas cognitivos principalmente en las funciones ejecutivas y evidentemente distimias. La depresión se ha asociado a anormalidades bioquímicas en hipocampo, núcleos de la base y lesiones frontales. Estudios asocian esta condición a la existencia de lesiones en fórcaps menor, tracto frontal oblicuo derecho, fascículo uncinado derecho y fascículo longitudinal media superior y el giro temporal medio. En estos pacientes también se reporta la manía con una incidencia de entre el 5% al 9% de la población, con un alto riesgo de trastorno bipolar o síntomas relacionados. Por su parte, los trastornos de ansiedad se presentan en cerca del 13% de los pacientes, el estrés postraumático en el 13%, la agorafobia el 12.8%, la fobia social el 9%, y el trastorno obsesivo compulsivo el 4%. Recientes estudios sugieren una correlación entre estas condiciones y la ocurrencia de lesiones en los circuitos frontolímbicos, la amígdala y otras estructuras límbicas subcorticales [53, 46]. La psicosis tiene una incidencia de entre el 0.9% al 58.5%. Los síntomas relacionados con el espectro psicótico se han asociado con lesiones en regiones frontotemporales, más comúnmente en el lado izquierdo o bilaterales, más que en el lado derecho. Para la apatía se han establecido prevalencias del 10% a 71%. Esta condición se ha relacionado con disfunciones de los lóbulos frontales. Estudios adicionales sugieren una disminución del volumen en el hipocampo, el tálamo y el mesencéfalo proporcional a la severidad de esta condición. El trastorno de sueño, por otro lado, se presenta en el 50% de los pacientes y generalmente se relaciona con síntomas depresivos y de ansiedad. En cuanto a síndrome posconcusión, se presenta en aproximadamente 70% a 80% de los pacientes. Esta condición se presenta con síntomas variados incluyendo compromiso de memoria, disfunción ejecutiva, insomnio, depresión, ansiedad e incluso otros síntomas como náusea, mareo, vértigo, diplopía, tinitus, fallas en coordinación. Los síntomas generalmente se resuelven entre 3 a 14 días [53, 46].

En cuanto a las alteraciones cognitivas, en ocasiones producen compromisos funcionales severos. La primera fase generalmente se asocia a un periodo de pérdida de la consciencia. La duración de esta fase puede relacionarse con la severidad de los deterioros cognitivo posteriores. La segunda fase consiste en delirium postraumático y estados confusionales, que dependen de la severidad de trauma. La tercera fase usualmente se asocia a la recuperación relativa de los síntomas, recuperación de habilidades, por organización de la lesión y disminución del edema, incluso en lapsos de hasta 2 años. Los compromisos cognitivos a largo plazo generalmente se relacionan con déficits de atención, disminución en la velocidad en el procesamiento de la información, limitaciones en la expresión del pensamiento conceptual, alteraciones en la memoria (especialmente episódica), así como alteraciones en funciones ejecutivas y de procesamiento visoespacial [53, 46].

3.2 Alteraciones de la conciencia y DWI

Después de un accidente cerebral (traumático y/o anóxico) los pacientes pueden experimentar afectaciones cognitivas y funcionales significativas, resultando en alteraciones de conciencia temporales o permanentes. Gran cantidad de evidencia sugiere que estas alteraciones pueden resultar de afectaciones estructurales de la materia blanca [8], por ejemplo, daños estructurales del tálamo o en el sistema reticular ascendente [51, 30]. En los últimos años, diferentes técnicas de neuroimagen, por ejemplo, MRI estructural y tomografía computarizada, se han explorado como herramientas paraclínicas para la construcción de biomarcadores para la predicción del desenlace en estos pacientes. No obstante, dichas técnicas presentan bajas capacidades de predicción de la disfunción neurológica [57].

La imagen DWI es una técnica de resonancia magnética que cuantifica in-vivo la coherencia direccional de la difusión del agua presente en los tejidos cerebrales. En condiciones normales el tejido de la materia blanca se organiza en paquetes de fibras [41], la difusión del agua en estos paquetes presenta patrones de orientación con alta coherencia direccional. Cuando un daño estructural ocurre estos patrones de difusión se alteran, resultando a su vez, en un cambio en dicha coherencia

direccional [50]. De esta forma, el DWI permite explorar alteraciones estructurales derivadas de daños cerebrales severos en la materia blanca [50, 3]. La cuantificación de estas alteraciones ha sido explorada en los últimos años como una alternativa para construir biomarcadores del desenlace en pacientes con alteraciones cerebrales severas [24, 37].

3.3 Imagen por tensor de difusión

Utilizando la DWI es posible modelar el proceso de difusión del agua a nivel volumétrico. Por ejemplo, la DWI puede utilizarse para construir imágenes por DTI que representan la propagación del agua en unidades volumétricas de tejido mediante tensores. Estos tensores contienen información de los vectores que describen el movimiento de las moléculas de agua en tres dimensiones [41, 4, 5]. Mediante el uso de estas representaciones se describen los patrones de difusión presentes en diferentes estructuras cerebrales [32]. Por ejemplo, el agua que compone el líquido cefalo-raquídeo alojado en los ventrículos muestra patrones de movimiento libre “no restringido”. Dicho patrón de difusión puede caracterizarse por tres vectores ortogonales de magnitud similar. Este patrón de difusión recibe el nombre de isotrópico, y puede ser representado geoméricamente como una esfera [32]. Por otro lado, en un tejido organizado en paquetes de fibras, como por ejemplo la materia blanca, el movimiento del agua se encuentra restringido por la estructura fibrosa, lo cual resulta en patrones de difusión con preferencia direccional o anisotrópicos. En este caso, los tensores poseen vectores de movimiento dominantes en una dirección, es decir, la magnitud de esa dirección es mayor que la de los otros dos vectores que describen el movimiento del agua. Dicho patrón de difusión puede representarse geoméricamente como un elipsoide [41, 32].

Como resultado de la caracterización de la difusión mediante tensores se obtiene una imagen volumétrica multidimensional, en la cual cada vóxel o unidad espacial corresponde a un tensor. Dicha representación es de difícil tratamiento estadístico, y es poco interpretable por parte de los expertos [32]. Por esta razón, comúnmente la información de cada tensor se representa mediante un escalar que describe alguna propiedad específica del tensor. De esta manera, la información de difusión se representa por una imagen tridimensional como las comúnmente observadas en el dominio de neuroimagen. Estas representaciones escalares reciben el nombre de medidas microestructurales. La representación microestructural más comúnmente utilizada es la anisotropía fraccional (*fractional anisotropy* - FA), que permite describir el grado de anisotropía (direccionalidad) de los tensores que describen el proceso de difusión. La FA presenta valores de 0 en regiones con baja anisotropía como el líquido céfalo-raquídeo, y valores cercanos a 1 en regiones con alta coherencia direccional como los paquetes de fibras de la materia blanca. Comúnmente, la información de intensidad de la FA se complementa con información de color referente a la dirección preferencial de la difusión, con variaciones de rojo (por ejemplo, en fibras transversas intercomisurales), variaciones de azul (por ejemplo, en fibras de proyección - cráneo caudal), y variaciones de verde (por ejemplo, en fibras de asociación, entero posteriores). Otras cantidades escalares también se han utilizado para describir los tensores de difusión. Por ejemplo, la difusividad media que corresponde al promedio de las magnitudes de los vectores que describen el movimiento del agua.

La información de los tensores también se puede representar geoméricamente mediante técnicas de modelado tridimensional que buscan caracterizar posibles tractos o caminos neuronales. Esta técnica recibe el nombre de tractografía [47]. La tractografía se construye utilizando algoritmos de seguimiento espacial de los tensores. Estos algoritmos concatenan tensores vecinos con orientación y anisotropía fraccional similares, resultando en descripciones de caminos que conectan diferentes áreas cerebrales, a diferencia de la imagen por DTI que solo caracteriza los patrones de difusión local [22]. Mediante el uso de esta aproximación es posible cuantificar los niveles de conectividad estructural entre regiones cerebrales, y estudiar de forma más detallada por ejemplo la estructura anatómica de algunas vías estructurales de comunicación cerebral.

3.3.1 Parámetros de adquisición de la imagen de difusión

La calidad de la imagen por difusión, y en consecuencia de la imagen por DTI, depende de manera crítica de los parámetros utilizados para la adquisición de la DWI. En general, se pueden considerar tres parámetros fundamentales a tener en cuenta durante este proceso: la fuerza del campo magnético, el número de direcciones de adquisición, y el valor b de la imagen de referencia [32]. La

fuerza del campo magnético se relaciona con la capacidad de la imagen DWI para caracterizar tejidos cerebrales con bajos contenidos de agua, altos valores de fuerza de campo magnético aumentan la sensibilidad de la señal. El número de direcciones se relaciona con la capacidad para describir un mayor o menor número de orientaciones de la difusión del agua en el tejido [32]. La creación de un modelo del fenómeno de difusión mediante DTI requiere por lo menos 6 direcciones diferentes de adquisición. La adquisición de direcciones adicionales aumenta la resolución, sin embargo, incrementa los tiempos de adquisición. Finalmente, la imagen b de referencia permite caracterizar de manera más precisa la difusión, incrementos en los valores b aumenta la sensibilidad a la difusión, pero a su vez disminuye la relación señal a ruido [32].

Respecto a los estudios con DTI en pacientes con daños cerebrales severos el número de direcciones utilizado varía entre 6 a 64, con un promedio de 27 direcciones. Dichos estudios utilizaron valores b entre 750 y 1000. Respecto a la magnitud del campo magnético se utiliza principalmente 1.5 y 3.0 Teslas [29].

3.3.2 Métodos de análisis para imagen de difusión

La DWI puede ser utilizada para el estudio de los cambios estructurales tanto a nivel regional, como a nivel cerebral global [29]. Los análisis regionales se refieren a instancias en las cuales se seleccionan regiones cerebrales *a priori* para su estudio. Usualmente estas regiones son caracterizadas utilizando medidas de integridad estructural calculadas en los tensores que constituyen la región, por ejemplo, el valor promedio de la anisotropía fraccional o de difusividad media, en el caso de DTI [11, 13]. Otra alternativa es la selección de tractos específicos de materia blanca, para su estudio posterior, utilizando medidas microestructurales o tractografías [43]. Los análisis globales, por otro lado, consideran las medidas de integridad estructural en todo el cerebro, incluyendo todos los vóxeles o solo las regiones adyacentes a los tractos cerebrales [7]. Esta familia de métodos incluye también el análisis de los histogramas globales de difusividad [7], los cuales se refieren a distribuciones de probabilidad empírica que caracterizan los diferentes niveles de ocurrencia de alguna medida de integridad estructural a nivel global cerebral.

Los estudios de pacientes con daños cerebrales severos con compromiso en los niveles de conciencia, se han realizado utilizando principalmente dos tipos de análisis: regionales y de tractografía [29]. Solo una pequeña fracción de dichos estudios se han realizado utilizando análisis globales [29]. Respecto a las medidas de integridad estructural utilizadas exploradas se destacan: 1) la anisotropía fraccional, 2) la difusividad media [32], 3) la difusividad axial, que considera la difusión alrededor del eje principal del tensor de difusión, y 4) la difusividad radial, que mide la difusión alrededor de los dos ejes menores del tensor de difusión [32]. En general, estos estudios reportan disminuciones en la cantidad de difusión en las áreas estudiadas, no obstante, en algunos casos menos frecuentes se han reportado también aumentos en la difusión [29]. Respecto a las regiones estudiadas utilizando medidas microestructurales estas incluyen el fascículo superior longitudinal, el cuerpo calloso, el fascículo longitudinal inferior, y el fascículo fronto-occipital, lóbulo frontal y el tálamo [29], entre otras. Utilizando tractografía se reportan cambios en el cuerpo calloso, el fascículo fronto-occipital, el fascículo longitudinal inferior, entre otros.

3.3.3 Imagen de difusión en trauma

Una gran variedad de tipos de trauma se han estudiado utilizando DWI, desde el trauma leve, donde hay una completa ausencia de anormalidades en la imagen convencional, hasta el trauma severo en el cual los sujetos permanecen, por ejemplo, en estado vegetativo. La severidad del daño se ha cuantificado principalmente utilizando la escala de coma Glasgow (*Glasgow Coma Scale* – GCS) [54]. Sin embargo, los estudios difieren respecto las categorías y los puntos de corte utilizados para la clasificación de los pacientes. No obstante, de forma general se pueden distinguir tres categorías de pacientes dependiendo del valor de GCS: leve (GCS, 13-15), moderado (GCS, 9-12) y severo (GCS, 3-8) [29]. Respecto a la inclusión de pacientes, algunos estudios se restringen solamente a pacientes con severidades específicas de daño, por ejemplo, solamente daño traumático severo. Otros estudios, por el contrario, consideran pacientes con rangos más amplios de severidad [29].

La configuración microestructural de la materia blanca posterior a un accidente cerebral severo cambia con el tiempo. De esta forma, la cronicidad o tiempo de adquisición de la imagen posterior

al accidente es un factor crítico en el diseño de este tipo de estudios. Al respecto, la literatura reporta tres categorías para los tiempos de adquisición: daño agudo donde la imagen es adquirida dentro de las primeras dos semanas después del trauma, subagudo donde la imagen es adquirida dentro del periodo de dos semanas a un año después del trauma, y daño crónico donde la imagen es adquirida después de un año del trauma [29]. En general la mayoría de estudios en pacientes con daño traumático reportan pacientes en estado subagudo. Cabe anotar que esta selección se debe principalmente a la facilidad para la adquisición de los datos en esta etapa, y no necesariamente a la importancia fisiopatológica de este periodo de tiempo. Un número reducido de estudios han explorado la capacidad pronostica del DTI en pacientes en la etapa aguda [29].

3.3.4 DTI en estado de posreanimación en coma anóxico

En comparación con los accidentes traumáticos, los estados de posreanimación en coma anóxico, han sido menos estudiados. Al respecto Luyt et al estudio la capacidad de predicción del desenlace después de un ataque cardiaco [37]. Para esto utilizó un análisis regional y anisotropía fraccional. Los resultados sugieren que la adición de esta información adicional sobre direccionalidad incrementa la capacidad de predicción del desenlace, en comparación con predicciones basadas en datos puramente clínicos. De manera similar, Ona Wu et al estudiaron los cambios en el coeficiente de difusión aparente después de un ataque cardiaco mediante un análisis regional [58]. Los resultados sugieren que la DWI puede detectar cambios en la difusión asociados al daños estructurales resultado de este tipo de accidentes anóxicos.

3.4 Sistema Reticular Activador Ascendente

Los estudios utilizando imagen por difusión en pacientes con afectaciones severas del nivel de la conciencia se han concentrado principalmente en la descripción de daños estructurales en regiones muy generales del cerebro [37, 24]. Sin embargo, reciente evidencia sugiere que el estudio de fenómenos relacionados con la conciencia puede enfocarse también en conjuntos de regiones más específicas. En particular, reciente evidencia funcional y estructural sugiere que Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA) puede proveer información valiosa al respecto a la emergencia y preservación del fenómeno de conciencia [18, 42].

La primera descripción anatómica del SRAA fue realizada durante la primera guerra mundial en pacientes con encefalitis letárgica [18]. Estos pacientes presentan afectaciones variables en sus niveles de alerta, con altos niveles de fatiga, inversión del sueño y catatonía. En casos agudos, estos pacientes pueden caer en estados de coma. Dicho estudio identificó de forma *post mortem* lesiones en la formación reticular paramediana del mesencéfalo en la unión con el diencéfalo para pacientes agudos. En contraste, en pacientes con niveles menores de afectación en los cuales se identificaron lesiones de la sustancia gris de la parte anterior del tercer ventrículo, en el hipotálamo, que se extendían hacia los ganglios basales. Estas afectaciones sugirieron la existencia de conexiones en el tallo que causarían el alertamiento del telencéfalo, el cual sería contrarrestado por el hipotálamo, encargado de inducir el sueño. Estudios posteriores en animales proveen evidencia adicional para soportar dicha teoría.

Posteriormente con el desarrollo del electroencefalograma (EEG) se describieron las curvas asociadas con el nivel de alertamiento [42]. En principio se realizaron estudios con EEG en animales con el fin de determinar los patrones asociados a lesiones en el tallo cerebral y su relación con los hemisferios cerebrales [42, 10]. De esta manera se estudiaron las estructuras de todo el tallo, encontrando la gran importancia del tegmento mesopónico, el cual contiene estructuras que están involucradas de forma importante con el despertar telencefálico. La mayoría de aferencias para el tegmento mesopónico vienen del tálamo, siendo neuronas colinérgicas que forman dos grandes grupos: el núcleo tegmental dorsolateral y el núcleo pedúnculo-pónico [27]. Estas neuronas se proyectan a la formación reticular mesencefálica paramediana, para dirigirse al tálamo, desde donde se proyectan algunas fibras a regiones corticales, al igual que los núcleos interlaminares y el núcleo reticular, los cuales mandan señales a la corteza en general de forma difusa.

El núcleo reticular regula la transmisión tálamo-cortical a través de neuronas con receptores GABAB mediante el mecanismo de hiperpolarización profunda, y por otra parte, los impulsos colinérgicos hacen una hiperpolarización del núcleo reticular. Otras neuronas colinérgicas de los

núcleos pedunculopónticos y tegmental dorsolateral mandan axones al hipotálamo lateral, donde hacen sinapsis con neuronas que se proyectan de forma difusa hacia la corteza. A nivel mesopóntico también hay grupos de neuronas monoaminas que mandan axones que se proyectan a través del hipotálamo hacia la corteza. Por otra parte, el *locus coeruleus* proyecta axones de neuronas noradrenérgicas que pasan a través de la formación reticular mesencefálica paramediana y el hipotálamo lateral y van de forma difusa hacia la corteza [36]. De igual forma las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal y rafe medio se proyectan en el mismo trayecto [9]. Hay poblaciones de neuronas en el área pre-*Locus coeruleus*, la cual lleva un gran estímulo al área frontal basal. La lesión de estas neuronas pueden resultar en produce un coma profundo, siendo un gran responsable del alertamiento. A medida que estas vías pasan a través del hipotálamo, éste se encarga de multiplicar la señal, enviando muchas más proyecciones hacia la corteza frontal basal, las cuales se encuentran en el núcleo tubero-mamilar y en el área hipotalámica lateral, las cuales se encuentran con la región inter-laminar y de línea media del tálamo.

Desde el punto de vista químico, se ha establecido se ha que las señales histaminérgicas están encargadas del mantenimiento del estado de alerta [49]. Por otra parte algunas neuronas del hipotálamo lateral contienen Orexina [44], un péptido también asociado con el alertamiento, al igual que otras contienen hormona concentradora de melanina¹⁰ o GABA [35]. Estas neuronas se activan durante el estado de alerta y se inactivan durante el sueño [34, 40]. Por último, el resto de la corteza se conecta con este sistema a través de proyecciones monoaminérgicas hipotalámicas que pasan a través del lóbulo frontal basal, corteza que se encarga de aumentar la señal con neuronas colinérgicas y no colinérgicas en los núcleos magnocelulares del lóbulo frontal basal, recibiendo señales hipotalámicas y del tallo cerebral [48, 61]. De esta manera el SRRA consiste de muchas vías ascendentes que se originan en el tegmento mesopóntico, que a medida que asciende va aumentando la señal con su paso a través del tálamo y la corteza frontal basal para dirigirse hacia el resto de la corteza [23].

3.4.1 Caracterización por DTI del SRRA

Respecto a la caracterización estructural del SRRA por medio de DTI recientemente se evaluó la factibilidad del uso de su uso para delinear y mostrar la estructura anatómica de las fibras localizadas entre las estructuras del núcleo pontino y el hipotálamo [60]. Esta caracterización se realizó en 31 sujetos sanos en un MRI de 1,5 T, los resultados sugieren que el DTI es lo suficientemente preciso como para determinar de forma adecuada la conformación estructural de esta sección de SRRA. Posteriormente, se propuso la caracterización de la zona suprapontina de SRRA obteniendo resultados similares respecto a la caracterización estructural [31].

Usualmente para realizar un análisis por tractografía se requiere un punto semilla, esto es, una región en el volumen de la imagen en donde empezar la reconstrucción del tracto. Debido a que el resultado final es altamente sensible a la ubicación de esta semilla, realizar una segmentación manual de las imágenes aumenta la variabilidad de los resultados. En este sentido, los estudios han mostrado que los parámetros obtenidos de esta manera varían ampliamente entre observadores y entre imágenes del mismo sujeto [14]. Por esta razón se propone realizar una segmentación automática de las imágenes de difusión y evaluar la calidad de las segmentaciones comparándolas con segmentaciones manuales realizadas por especialistas con un entrenamiento previo. Para esto se realizará en una primera etapa un estudio de la consistencia de las segmentaciones comparando la segmentación manual y automática, y posteriormente se realizará el estudio clínico.

4 Primera etapa: Estudio de validación de la segmentación de las imágenes

4.1 Objetivos

4.1.1 General

Evaluar la calidad de la segmentación de las imágenes y de la caracterización de los tractos por tractografía

4.1.2 Específicos

1. Implementar métodos de segmentación automática de las imágenes de DTI.
2. Evaluar la similitud y la concordancia de las segmentaciones automáticas en comparación con la segmentación manual realizada por un experto.
3. Desarrollar un protocolo con secuencia de DTI, segmentación automática y análisis por tractografía para caracterizar los tractos del sistema reticular ascendente.

5 Metodología

5.1 Diseño del estudio

Para evaluar la segmentación automática de las imágenes se realizará un estudio de concordancia entre la segmentación manual y automática.

5.2 Población de Estudio

Se estudiarán sujetos voluntarios sanos, adultos de ambos sexos.

5.3 Tipo y estrategia de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia

5.4 Tamaño de la muestra

20 sujetos

5.5 Criterios de selección

5.5.1 Criterios de inclusión

1. Tener más de 18 años.
2. Firmar el consentimiento informado.

5.5.2 Criterios de exclusión

1. Tener un trastorno neurológico que pueda tener alteraciones en las estructuras mesencefálicas o del sistema reticular.
2. Claustrofobia.
3. Cualquier otro motivo que cuestione la seguridad del examen de RM por medio de un cuestionario dedicado a tal fin.

5.6 Estrategia de reclutamiento

Se reclutarán voluntarios sanos entre el personal hospitalario y académico.

5.7 Estudio de neuroimagen

Se realizará RM cerebral en equipo 1.5 Teslas (*General Electric*), con una bobina de cabeza de .. canales. Se realizarán las siguientes secuencias. 1) Secuencia estructural ponderada en T1 volumétrica 3D; 2) Secuencia T2 axial; 3) Secuencia de imágenes por tensor de difusión (DTI).

5.7.1 Protocolo de adquisición MRI

Cada imagen estructural en T1 contendrá 20 cortes (6 mm grosor, sin GAP (espacio libre), matrix = 320 x 192, TR= 650 ms, TE = 22 ms, FOV = 22) y tiempo de adquisición = 2 min y 35 seg, cubriendo todo el volumen cerebral. Las imágenes estructurales en T2 contendrán 22 cortes (6 mm grosor, GAP 1 mm (espacio libre), matrix = 320 x 256, TR= 6.000 ms, TE = 97.44 ms, FOV = 24) y tiempo de adquisición = 1 min y 20 seg, cubriendo todo el volumen cerebral.

Cada imagen de DTI contendrá ... cortes (... mm grosor, ... mm espacio libre, resolución = ...mm isotrópica, matrix = ... x ..., TR= ..., TE = ... ms, *flip angle* = ..., FOV = ... x ... mm²) con 24 direcciones con técnica EPI (*echo planar imaging*) y tiempo de adquisición = ... min, cubriendo todo el volumen cerebral.

5.7.2 Procesamiento de la imagen

El procesamiento de las imágenes de resonancia se realizará fuera de la estación de trabajo por medio de las herramientas de software libre encontradas en el repositorio NEURODEBIAN (<http://neuro.debian.net/>). Por ejemplo herramientas de la biblioteca de software FSL (*FMRIB Software Library*) y la herramienta *python-dipy*. Durante el preproceso las imágenes se corregirán para corregir artefactos de movimiento y distorsiones ocasionadas por corrientes de Foucault (*eddy currents*) en el espacio nativo de las imágenes de difusión. Adicionalmente, el procesamiento de las imágenes de difusión de cada sujeto se realizará con el software libre *Fibernavigator* disponible en (www.github.com/chamberm/fibernavigator). Este software permite visualización y segmentación de los tractos de todo el cerebro en un conjunto de datos de imagen.

5.7.3 Mediciones en las imágenes de resonancia

Para seleccionar las regiones de interés (*regions of interest* - ROIs) de forma automática se utilizará un enfoque de registro. Este enfoque permite automatizar la segmentación y posteriormente la tractografía, y consiste en colocar la semillas en espacio estándar MNI y luego utilizar técnicas de registro de la imagen para transferir estas segmentaciones al espacio nativo de cada sujeto [15]. El objetivo de esto es mejorar la reproducibilidad de la segmentación en datos de grupo, mejorando las instrucciones dadas al algoritmo para seleccionar una semilla equivalente en el volumen cerebral de cada sujeto asumiendo que esto se hace de forma exacta.

En la segmentación automática se empleará la máscara del núcleo tegmental ventral obtenida de un atlas desarrollado en el espacio del Instituto Neurológico de Montreal (*Montreal Neurological Institute* - MNI) [19]. Posteriormente, se establecerá un protocolo de segmentación manual basado en conocimiento anatómico previo por tres residentes de medicina con entrenamiento previo en segmentación y uso del software. Finalmente, se realizarán mediciones del volumen del núcleo tegmental ventral obtenido por la segmentación manual y por la segmentación automática.

5.8 Definición de las variables

Las variables, su definición y operativización se presentan en la tabla 1.

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Nivel de Medición	Nivel Operativo
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento indicada por el sujeto en la entrevista	Cuantitativa continua	Fecha
Edad	Fecha de la evaluación - fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Número
Género	Género indicado por el sujeto	Cualitativa nominal	Masculino o Femenino
Antecedentes neurológicos	Haber tenido enfermedad o lesiones neurológicas en el último año.	Cualitativa nominal	Si/No
Volumen del núcleo tegmental ventral	Número de vóxeles incluidos en la segmentación manual y automática multiplicado por la resolución de la imagen	Cuantitativa continua	Número en mm^3
Coefficiente de similitud de DICE	Intersección entre el volumen obtenido en las dos segmentaciones dividido en la sumatoria de los volúmenes de las dos segmentaciones	Cuantitativa continua	Número (0-1)
Distancia Hausdorff	Mayor distancia desde cualquier vóxel de una segmentación, hasta cualquier vóxel de la otra segmentación	Cuantitativa continua	Número (0-1)

Table 1: Definición de variables

5.9 Plan de Análisis

La caracterización de las variables continuas se realizará por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, con la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico de acuerdo a la distribución de cada variable. Las variables categóricas serán presentadas como frecuencias absolutas en porcentaje. El grado de concordancia entre las mediciones automáticas del volumen del área tegmental ventral se medirá utilizando el coeficiente de correlación concordancia (CCC) de Lin. Este coeficiente mide el grado en que los dos métodos de medición están de acuerdo sobre el mismo parámetro observado. Permite observar cómo se ajustan los datos obtenidos por los dos métodos de segmentación a una correlación lineal y cuánto se desvía el ajuste lineal de los datos de una línea de perfecta concordancia. También se empleará el método de Bland-Altman para evaluar la extensión del grado de acuerdo entre las mediciones de volumen.

La calidad de las segmentaciones automáticas será cuantificada utilizando el coeficiente de similitud de DICE (*Dice Similarity Coefficient* - DSC) y la distancia Hausdorff (*Hausdorff Distance* - HD). Los valores del DSC y la HD serán promediados para todos los sujetos evaluados. El coeficiente DSC mide la similitud entre la segmentación manual y la segmentación automática de las imágenes. El DSC tiene un valor de uno cuando hay una perfecta similitud entre las etiquetas, y cero cuando no se superponen. La HD mide la distancia entre los contornos de las dos segmentaciones, describiendo el grado de discordancia entre ellas.

6 Segunda etapa: Estudio clínico

6.1 Objetivos

6.1.1 General

Determinar la capacidad de predicción de disfunción neurológica definitiva por medio de imágenes por resonancia magnética en secuencia DTI en pacientes en estado posreanimación y lesión cerebral traumática.

6.1.2 Específicos

1. Describir las características demográficas de la población estudiada.

2. Estratificar la población por el tipo de lesión neurológica en un grupo de lesión traumática y un grupo de coma anóxico.
3. Describir los principales hallazgos estructurales en la tomografía y la MRI estructural.
4. Implementar el protocolo con secuencia de DTI desarrollado, para caracterizar los tractos del sistema reticular ascendente.
5. Describir la imagen obtenida después de la implementación de un posproceso de la tractografía.
6. Describir la condición neurológica final al sexto mes de evaluación por medio de herramientas clínicas.
7. Estratificar por medio de la imagen dos grupos de pacientes a saber: Alteración permanente del estado de conciencia y pacientes con probabilidad de recuperación del estado de conciencia.
8. Estimar las características operativas de la prueba imagenológica tomando como patrón de comparación el examen neurológico a los seis meses.

7 Metodología

7.1 Características generales del estudio

Se realizará un estudio con enfoque cuantitativo, de tipo análisis de prueba diagnóstica.

7.2 Población de Estudio

Para el estudio clínico se estudiarán pacientes adultos, de ambos sexos, en estado de coma, con estancia en la unidad de cuidados intensivos mayor a 48 horas, para monitoreo y soporte, con el diagnóstico de estado posreanimación o lesión cerebral traumática.

7.3 Tipo y estrategia de muestreo

Muestreo no probabilístico secuencial

7.4 Tamaño de la muestra

Para el estudio clínico se espera reclutar 100 pacientes.

7.5 Criterios de selección

7.5.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con episodios de parada cardiaca atendidos dentro de la institución, con criterios de reanimación exitosa.
2. Pacientes con diagnóstico de lesión cerebral traumática con un puntaje de coma de Glasgow menor de 8 después de la reanimación inicial.
3. Pacientes que puedan ser transportados a un resonador.
4. Pacientes en quienes la familia haya aprobado ser incluidos en el estudio.

7.5.2 Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de muerte encefálica en las primeras 48 horas de ingreso a la unidad.
2. Pacientes con lesión cerebral traumática que ocasione destrucción masiva del parénquima cerebral, y considerado por el grupo neuro-quirúrgico como no rescatable.
3. Disfunción neurológica diagnosticada previa al evento (antecedentes de ACV, trauma, malformaciones vasculares).
4. Rechazo de ser incluido dentro del protocolo de investigación en cualquier momento por parte de la familia.

7.6 Estrategia de reclutamiento

.

7.7 Estrategia de seguimiento

.

7.8 Instrumentos de medición

.

7.8.1 Evaluación clínica

Respecto a la evaluación clínica se consideran los siguientes aspectos metodológicos:

1. La valoración cognitiva y comportamental inicial se realizará en las primeras 24 horas hasta tres días posteriores a la ocurrencia de la lesión cerebral aguda. Dado que en el momento de aplicación del test la mayoría de los pacientes posiblemente se encontraran bajo sedoanalgesia por protección cerebral o en momentos inmediatos al retiro de la misma, lo cual puede generar dificultades para la aplicación de pruebas más prolongadas, se propone utilizar un test de fácil aplicación.

Estudios previos han propuesto el uso de la prueba del estado mental mínimo (*minimal test examination* - MMSE) o la prueba de MOCA (*Montreal Cognitive Assessment*) como herramientas para la valoración del deterioro cognitivo [56, 25]. Evidencia reciente sugiere que no existe diferencia significativa en la valoración con cualquiera de ellas. Sin embargo, estudios recientes realizados en Colombia se sugieren que la heterogeneidad de las muestras puede resultar en errores en el análisis de datos, y adicionalmente, como ocurre en test de MoCA puede generar dificultades por la posibilidad de falta en adaptación de la escala a la cultura colombiana, a pesar de que ya exista una validación al español [25]. De esta forma, para este estudio se propone la adaptación de escalas previamente publicadas para pacientes latinos, las cuales se espera se acoplen mejor a la cultura Colombiana. Algunos aspectos a considerar en la adaptación de la herramienta de evaluación incluyen: la modificación de los animales para valoración de nominación, los ejemplos para abstracción, así como las palabras para recuerdo diferido. Igualmente, esta escala permitirá evaluar al paciente en funciones ejecutivas, visoespaciales, lenguaje, memoria atención abstracción y orientación.

2. Se realizará una búsqueda inicial de trastorno de la sensopercepción, ya que en este caso los resultados de la valoración cognitiva se ven altamente influenciados, así como un interrogatorio dirigido a la familia, que permita conocer la condición cognitiva previa del paciente, síntomas relacionados con cambios comportamentales previos, escolaridad y ocupación, condiciones que generan impacto en la valoración cognitiva.
3. Se realizará una valoración posterior dentro de los primeros 7 a 10 días de la lesión inicial o en el momento de egreso de la unidad de cuidado intensivo en el caso de ser menor el tiempo de estancia, en los cuales se espera que se haya retirado soportes vasoactivos, ventilación

mecánica y el paciente se encuentra en mejores condiciones para responder las preguntas del test.

4. Tanto la valoración inicial como la valoración posterior se plasmará en un formato de seguimiento al paciente, con el objetivo de lograr una correlación de la pérdida o conservación de los aspectos de función cognitiva inicial con las pruebas más específicas (pruebas neuropsicológicas) que se pretenden realizar a seis meses de la lesión cerebral mencionada. De tal manera usamos un instrumento que modificamos basados en un modelo de valoración del paciente intrahospitalario, que pueda abarcar diferentes dominios de lesión y que puedan ser comparables con lo investigado en las imágenes de tractografía, analizando los ítem descritos en la literatura como probables puntos clave del compromiso cognitivo - conductual y la batería de neuropsicológica que se usa de rutina de forma ambulatoria, ya que evidentemente son dos escenarios diferentes, con características que no permiten usar la misma escala de valoración.
5. En cuanto a la exploración del examen físico neurológico inicial, dado que la mayoría de los pacientes, se realizará bajo sedación o estado de coma, sin embargo se debe establecer el nivel de consciencia adecuadamente, posteriormente la valoración de pares craneanos, se describe fundamentalmente la valoración pupilar, movimientos oculares y la oftalmoscopia.

Otro ítem es la valoración motora, del tono, y del trofismo, y si es posible realizar valoración de coordinación y reflejos. En cuanto a la valoración sensitiva, por se realizará estimulación nociceptiva de retirada y ubicación, así como exploración adicional de posturas de decerebración y decorticación, movimientos anormales y signos de irritación meníngea. Adicionalmente, en los pacientes que sea posible realizar una valoración del patrón respiratorio, como parte de la semiología, que logra enfocar algunas oportunidades la lesión topográficamente.
6. De acuerdo a la valoración posterior, se hará examen neurológico por regiones [39], inicialmente por nivel de consciencia, valoración de pares craneanos, examen de función motora (fuerza, tono, trofismo), reflejos normales y patológicos, coordinación y marcha en los pacientes en los cuales sea posible la bipedestación; así como sensibilidad ya relacionada con estímulos nociceptivos que exploren sensibilidad, superficial, profunda y cortical. Finalizando con la exploración de movimientos anormales y signos de irritación meníngea.
7. Todo lo anterior se establecerá en un instrumento, que será un formato de recolección de datos, que adicionalmente permita no obviar ningún ítem de la valoración.

7.9 Estudio de neuroimagen

Se realizará RM cerebral en equipo 1.5 Teslas (*General Electric*), con una bobina de cabeza de .. canales. Se realizarán las siguientes secuencias. 1) Secuencia estructural ponderada en T1 volumétrica 3D; 2) Secuencia T2 axial; 3) Secuencia de imágenes por susceptibilidad magnética (SWI) axial; 4) Secuencia ponderada en difusión (DWI); 5) Secuencia de imágenes por tensor de difusión (DTI).

7.9.1 Protocolo de adquisición MRI

Cada imagen estructural en T1 contendrá 20 cortes (6 mm grosor, sin GAP (espacio libre), matrix = 320 x 192, TR= 650 ms, TE = 22 ms, FOV = 22) y tiempo de adquisición = 2 min y 35 seg, cubriendo todo el volumen cerebral. Las imágenes estructurales en T2 contendrán 22 cortes (6 mm grosor, GAP 1 mm (espacio libre), matrix = 320 x 256, TR= 6.000 ms, TE = 97.44 ms, FOV = 24) y tiempo de adquisición = 1 min y 20 seg, cubriendo todo el volumen cerebral. Las imágenes de SWI contendrán 24 cortes (5 mm grosor, sin GAP (espacio libre), resolución isotrópica, matrix = 256 x 480, TR= 4.375 ms, TE = 25 ms, *flip angle* = 90, FOV = 23) y tiempo de adquisición = 57 seg, cubriendo todo el volumen cerebral.

Cada imagen de DWI contendrá ... cortes (... mm grosor, ... mm espacio libre, resolución = ...mm isotrópica, matrix = ... x ..., TR= ..., TE = ... ms, *flip angle* = ..., FOV = ... x ... mm²) con ... direcciones con técnica EPI (*echo planar imaging*) y tiempo de adquisición = ... min, cubriendo todo el volumen cerebral.

Cada imagen de DTI contendrá ... cortes (... mm grosor, ... mm espacio libre, resolución = ...mm isotrópica, matrix = ... x ..., TR= ..., TE = ... ms, *flip angle* = ..., FOV = ... x ... mm2) con 24 direcciones con técnica EPI (*echo planar imaging*) y tiempo de adquisición = ... min, cubriendo todo el volumen cerebral.

7.9.2 Procesamiento de la imagen

Al igual que en la primera etapa del proyecto, el preprocesado y el posproceso de las imágenes de resonancia se realizarán fuera de la estación de trabajo por medio de las herramientas de software libre como las encontradas en el repositorio NEURODEBIAN (<http://neuro.debian.net/>). Específicamente, se utilizarán herramientas desarrolladas para el procesamiento de imágenes de difusión como las de la biblioteca de software FSL (*FMRIB Software Library*), la herramienta *python-dipy* y otras herramientas como el software *Fibernavigator* disponible en (www.github.com/chamberm/fibernavigator).

7.9.3 Mediciones en las imágenes de resonancia

Se realizarán mediciones de la fracción de anisotropía (FA), difusibilidad media (DM) y tractografía. Específicamente se practicará medición vóxel por vóxel bilateralmente de la FA y la DM en cada una de las áreas anatómicas del SRRA y de las áreas de conectividad relacionadas (mesencéfalo y protuberancia totales, y de manera específica: Tegmento mesopóntico, sustancia gris periacueductal, área dorsolateral del mesencéfalo, pedúnculos cerebrales, hipotálamos, talamos totales y áreas paramedianas e intralaminares de los tálamos, y sustancia blanca frontobasal.

Para determinar los tractos relacionados al sistema reticular se utilizará un método de segmentación basado en ROIs. Específicamente se realizará segmentación de dos ROIs, en donde se instruye al algoritmo de tractografía incluir únicamente las vías que pasan por estos puntos predefinidos previamente [16]. Esta metodología ha sido aplicada a análisis de grupos [2].

Para seleccionar las ROIs se utilizará igual que en la etapa anterior un enfoque de registro. Como se explicó anteriormente, este enfoque consiste en colocar la semillas en espacio estándar MNI y luego utilizar técnicas de registro de la imagen para transferir estas segmentaciones al espacio nativo de cada sujeto [15].

7.10 Definición de las variables

Las variables, su definición y operativización se presentan en la tabla 2.

7.11 Control de sesgos

.

7.12 Procesamiento de datos

...

7.13 Plan de Análisis

La caracterización de las variables continuas se realizará por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, con la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico de acuerdo a la distribución de cada variable. Para comparar promedios entre los dos grupos se empleará para la *t* de Student o la prueba de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de cada variable.

Las variables categóricas serán presentadas como frecuencias absolutas en porcentaje. Para comparar porcentajes entre grupos se empleará la prueba χ^2 cuadrado o una prueba exacta en los casos en los que no se cumplan los supuestos para la misma.

Para el análisis de las características operativas de la prueba, se tomará como estándar de referencia el examen neurológico a los seis meses. A partir de esta evaluación los pacientes se clasificarán en dos grupos: pacientes con alteración permanente del estado de conciencia y pacientes con recuperación del estado de conciencia después de la lesión neurológica.

Toda la evaluación clínica será enmascarada para el grupo de neuroradiología, que estratificarán los pacientes con la evaluación de la imagen, en los mismos dos grupos definidos para la evaluación clínica.

Por medio de una matriz se calcularán las características operativas de la prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) y a partir de estos valores, se calcularán los cocientes de verosimilitud positivos o negativos y el área bajo la curva operador receptor.

7.13.1 Evaluación de la prueba diagnóstica

Con el fin de evaluar la capacidad de predicción de la prueba diagnóstica se considerarán los siguientes aspectos metodológicos:

1. Como estándar de referencia se considera el estado de conciencia evaluado por un especialista en neurología a los seis meses, o en casos donde el paciente fallezca en el último examen neurológico.
2. El especialista en neuroimágenes será ciego a la evaluación clínica, por lo cual esta documentación será incluida en el protocolo de investigación, y no se incluye dentro de la historia clínica. Se clasificará como definitiva y baja probabilidad, probable disfunción neurológica permanente. El clínico hará lo mismo.
3. Finalmente, se calculará la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y los cocientes de verosimilitud de la prueba.

8 Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, actualmente Ministerio de Salud y de la Protección Social, el presente proyecto de investigación al emplear técnicas de imágenes de resonancia magnética, ha sido considerada como una investigación con riesgo mayor que el mínimo. Bajo esta condición se define solicitar consentimiento informado para la participación en el estudio, tomando como fundamento la decisión de los sujetos sanos y de los familiares de los pacientes con el concepto del juicio sustitutivo, ante la imposibilidad de los pacientes de manifestar el permiso, dadas las condiciones neurológicas que forman parte de los criterios de inclusión descritos previamente.

A pesar de que la resonancia magnética forma parte de las imágenes de uso frecuente en los pacientes con trauma de cráneo y en pacientes en estado posreanimación, se ha definido la

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Nivel de Medición	Nivel Operativo
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento indicada en la historia clínica	Cuantitativa continua	Fecha
Edad	Fecha de ingreso - fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Número
Sexo	Género indicado por el sujeto	Cualitativa nominal	Masculino o Femenino
Grupo diagnóstico	Clasificación diagnóstica de los pacientes al ingreso.	Cualitativa nominal	TCE/ Coma anóxico
Antecedentes neurológicos	Haber tenido enfermedad o lesiones neurológicas en el último año.	Cualitativa nominal	Si/No
Antecedentes diabetes	Diagnóstico previo o actual de diabetes registrado en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Si/No
Antecedentes EPOC	Diagnóstico previo o actual de EPOC registrado en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Si/No
Antecedentes hipertension	Diagnóstico previo de Hipertensión arterial registrado en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Si/No
Presencia hipertensión	Diagnóstico de Hipertensión arterial durante la hospitalización registrado en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Si/No
Falla orgánica	Diagnóstico de falla orgánica durante la hospitalización Más de dos órganos.	Cualitativa nominal	Si/No
Sepsis	Presencia de sepsis durante la hospitalización Más de dos órganos.	Cualitativa nominal	Si/No
Infección PIC	Infección del dispositivo de medición de PIC.	Cualitativa nominal	Si/No
Ventilación mecánica	Apoyo ventilatorio invasivo	Cualitativa nominal	Si/No
Monitoría PIC	Medición de Presión Intracraneal	Cualitativa nominal	Si/No
Craneotomía	Realización de craneotomía descompresiva.	Cualitativa nominal	Si/No
Glasgow	Escala de severidad del trauma.	Cualitativa ordinal	Si/No

Table 2: Definición de variables clínicas

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Nivel de Medición	Nivel Operativo
Hora del evento	Hora de la ocurrencia del evento registrada en la historia clínica	Cuantitativa continua	hora
Fecha del evento	Fecha de la ocurrencia del evento registrada en la historia clínica	Cuantitativa continua	Fecha
Tiempo de atención	Tiempo desde el evento hasta la hora de ingreso al hospital	Cuantitativa continua	Número de horas
Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso indicada en la historia clínica	Cuantitativa Continua	Fecha
Fecha egreso UCI	Fecha de egreso de la UCI	Cuantitativa continua	fecha
Tiempo UCI	Tiempo de estancia en UCI Fecha de egreso - fecha de ingreso	Cuantitativa continua	dias
Mortalidad	Mortalidad durante la hospitalización.	Cualitativa nominal	Si/No
Fecha de muerte	Fecha de la muerte registrada en la historia clínica	Cuantitativa continua	Fecha

Table 3: Definición de variables de estancia en UCI

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Nivel de Medición	Nivel Operativo
Fecha de la neuroimagen	Fecha de toma de la neuroimagen indicada en la historia clínica	Cuantitativa continua	Fecha
Fracción de anisotropía	—	Cuantitativa continua	Número
Difusividad media	—	Cuantitativa continua	Número
Numero fibras	—	Cuantitativa continua	Número
Disrupción del tracto	—	Cuantitativa continua	Número

Table 4: Definición de variables de neuroimagen

solicitud de consentimiento en respeto a la voluntad de los pacientes y su familia, explicando en forma detallada los siguientes riesgos:

1. Riesgos relacionados con el transporte fuera de la unidad.
2. Complicaciones respiratorias o cardiovasculares derivadas del desplazamiento de tubos o dispositivos intravasculares.
3. Caídas durante el proceso de movilización.

No se planea el uso de medios de contraste como parte de los protocolos de adquisición de la imagen.

El presente estudio será realizado por personas idóneas con experiencia en el análisis de datos obtenidos y se llevará a cabo posterior a aprobación por parte del comité de Ética Médica del Hospital Infantil de San José.

9 Resultados esperados (El conocimiento que se obtendrá)

Se podrá conocer mejor las características estructurales del sistema reticular en sujetos sanos y en pacientes con alteraciones del estado de conciencia. Adicionalmente, se podrá conocer cuál es la capacidad predictiva de disfunción neurológica de la evaluación por neuroimagen en pacientes con alteraciones del estado de la conciencia posterior a trauma craneoencefálico y anoxia cerebral. La capacidad de predicción de esta prueba no se ha descrito actualmente en la literatura.

10 Resultados y productos esperados (de nuevo conocimiento y formación de personal científico)

Se espera desarrollar una base de datos con la evaluación clínica y datos de MRI para pacientes en coma en UCIs. Adicionalmente se espera obtener los productos evidenciados en las tablas 5, 6 y 7.

Tipo de producto	Resultado esperado	Indicador	Beneficiario
Vinculación de estudiante de doctorado	Formación del estudiante en el marco del proyecto	Un estudiante	Jorge Rudas
Pasantía	Fortalecimiento de vínculos nacionales e internacionales	Un estudiante	Jorge Rudas

Table 5: Recurso humano

Tipo de producto	Resultado esperado	Indicador	Beneficiario
Eventos científicos	Participación y presentación de resultados en eventos científicos	Un evento	Congreso Nacional de Radiología o Cuidados intensivos

Table 6: Apropiación social del conocimiento

11 Impactos esperados

12 Grupo y línea de investigación al que se adscribe la propuesta

Grupo: Imagenología - FUCS Línea: Neuroradiología

Grupo: CIMCA - FUCS Línea: Soporte y Monitoreo del paciente crítico

Grupo: División de Investigaciones - FUCS Línea: Investigación clínica

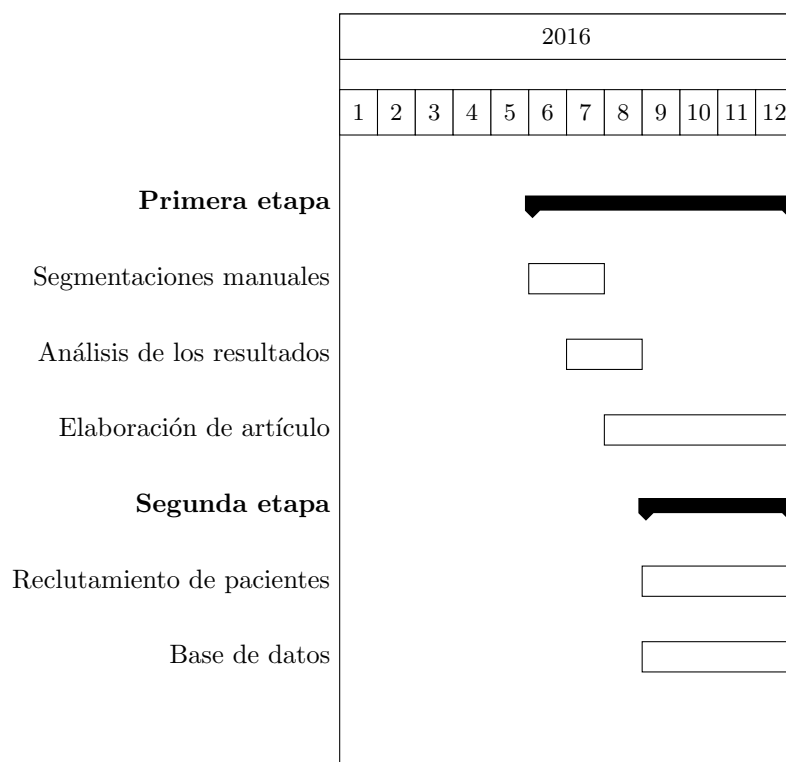
Tipo de producto	Resultado esperado	Indicador
Artículos científicos	Artículos sometidos a revista especializada indexada	Dos artículos

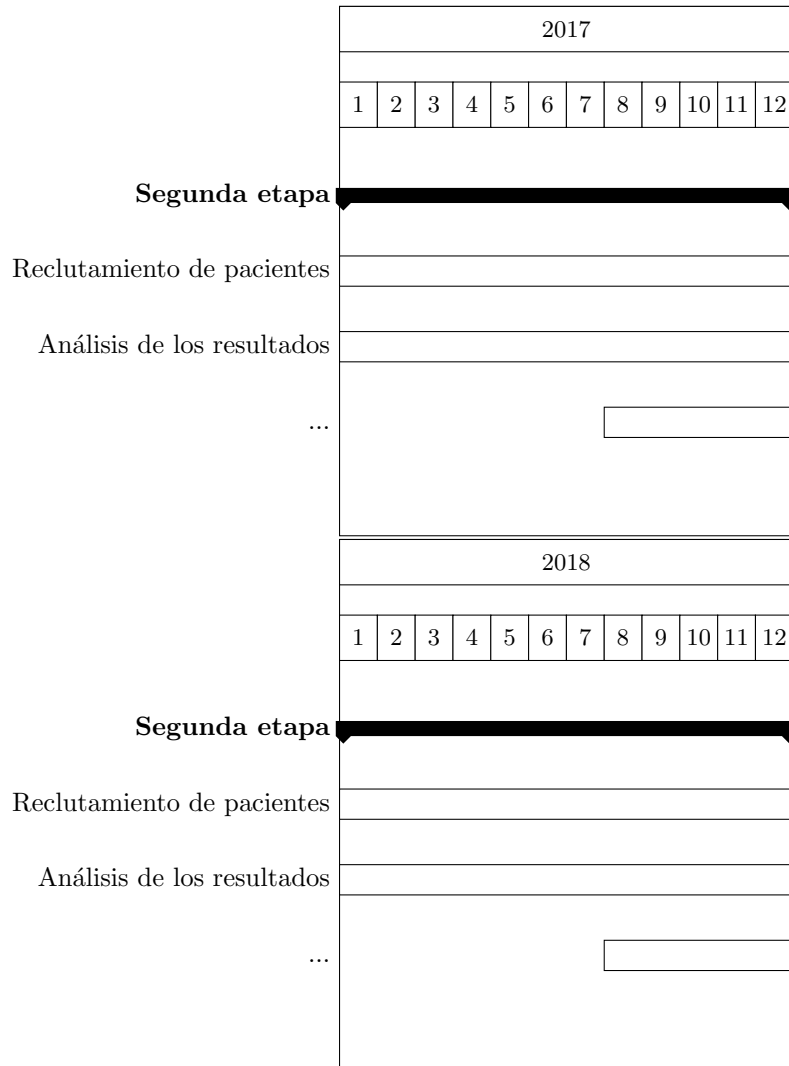
Table 7: Generación de nuevo conocimiento

Impacto esperado	Befecionario potencial	Indicador
Impacto social	—.	Estudios cualitativos futuros
Impacto económico	Una clasificación más precisa de la capacidad de recuperación en estos pacientes facilitaría procesos de asignación y racionalización de los recursos. Adicionalmente, el estudio permitiría obtener información inicial para definir en un estudio futuro el costo de DTI en comparación con técnicas tradicionales.	Estudios económicos futuros

Table 8: Impactos esperados

13 Cronograma de actividades





14 Presupuesto

El presupuesto global se presenta en la tabla 9.

Rubros	Financiado FUCS		Financiado Contrapartida	Total
	Desembolsable	No desembolsable		
Personal	0	0	0	0
No personal	0	0	0	0
Equipos	8.000.000	0	0	8.000.000
Equipos de uso propio	0	0	0	0
Software	0	0	0	0
Materiales	2.000.000	0	0	2.000.000
Salidas de campo	0	0	0	0
Servicios técnicos	30.000.000	0	0	30.000.000
Capacitación	3.000.000	0	0	3.000.000
Bibliografía	0	0	0	0
Publicaciones	3.000.000	0	0	3.000.000
Total	46.000.000	0	0	46.000.000

Table 9: Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación

NOMBRE							
EDAD.							
IDENTIFICACION							
FECHA - HORA. INGRESO HOSPITAL							
DIAGNOSTICO INGRESO UCI							
HISTORIA CLINICA							
SERVICIO DE ORIGEN.							
FECHA - HORA. INGRESO UCI							
FECHA RMN.							
FECHA 1er. EXAMEN NEUROLOGIA							
ESCALA GLASGOW		DE 5 -8	DE 9-11	DE 11-13			
RESULTADO DWI TRACTOGRAFIA		ANORMAL		NORMAL			
INDICE DE TRAUMA.ISS							
RESULTADO DE RMN INICIAL		ANORMAL		NORMAL			
ESCALA DE CONCIENCIA AL INGRESO UCI							
RESULTADO EXAMEN NEUROLOGICA INICIAL							
RESULTADO DE EXAMEN NEUROLOGICO FINAL							
SEXO		F		M			
TRAUMA CEREBRAL		SI		NO			
ESTADO POST REANIMACION.		SI		NO			
FINALIZA ESTUDIO VIVO		SI		NO		MUERTE FECHA	
TRATAMIENTO QX		SI		NO			
TIEMPO REANIMACION RCP.							
TIEMPO PREHOSPITALARIO		MENOR DE 1 HORA		ENTRE 1 -2 HORAS		ENTRE 2 - 4 H	
RESULTADO RMN FINAL							
NUMERO DE SIEMBRAS DE TRACTO							

Figure 1: Formulario recolección de datos

References

- [1] Imad Abboud, Denis Viglietti, Corinne Antoine, François Gaudez, Paul Meria, Edouard Tariel, Pierre Mongiat-Artus, François Desgranchamps, France Roussin, Fabienne Fieux, et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiocirculatory determination of death: a french single-centre experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*, page gfr709, 2011.
- [2] Osamu Abe, Haruyasu Yamada, Yoshitaka Masutani, Shigeki Aoki, Akira Kunimatsu, Hidenori Yamasue, Rinmei Fukuda, Kiyoto Kasai, Naoto Hayashi, Tomohiko Masumoto, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR in biomedicine*, 17(6):411–416, 2004.

Escala de coma Gasgow modificada (solo TEC)		Movimientos oculares	
Respuesta verbal		Espontaneos normales	1
Orientado y habla	5	Oftalmoparesia III	2
Habla confusa	4	Oftalmoparesia IV	3
Habla inapropiada	3	Oftalmoparesia VI	4
Habla incomprensible	2	Alteración conjugados	5
No habla	1	Desviación forzada derecha	6
Apertura ocular		Desviación forzada izquierda	7
Espontánea	4	Oculocefalógiros normales	8
Respuesta a estímulo verbal	3	Oculocefalógiros anormales	9
Respuesta a estímulo nociceptivo	2	Bobbing pcular	10
Ninguna respuesta	1	No valorado/no datos	0
Respuesta Motora			
Obedece comando verbal	6		
Respuesta a estímulo nociceptivo	5	Actividad motora	
Flexión retirada; movimiento sin control	4	Fuerza 5/5	1
Rigidez de cerebración	3	Paresia derecha	2
Rigidez de decorticación	2	Paresia izquierda	3
Sin respuesta	1	Plejia derecha	4
Total		Plejia izquierda	5
		Decerebración	6
		Decorticación	7
		No valorable/no datos	0
Patrón respiratorio			
Eupnea con suspiros o bostezos	1		
Cheyne Stokes	2		
Apneusica	3	Movimientos anormales	
Respiración en salvas (cluster)	4	Si	1
Respiración ataxica	5	No	2
IOT	6	No datos	0
Normal	7		
No valorado/no datos	0		
		Signos de irritación meníngea	
		Si	1
		No	2
Pupilas		No datos	0
Isocoria reactiva	1		
Miosis	2		
Midriasis reactiva	3		
Midriasis no reactiva	4	Estado de consciencia	
Anisocoria derecha	5	Alerta	1
Anisocoria izqueirda	6	Somnoliento	2
Puntiformes	7	Estupor	3
No valorable/no datos	0	Coma	4
		No datos	0

Figure 2: Historia y examen físico, tractografía

- [3] Yaniv Assaf and Ofer Pasternak. Diffusion tensor imaging (dti)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience*, 34(1):51–61, 2008.
- [4] Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the nmr spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):247–254, 1994.
- [5] Peter J Basser and Carlo Pierpaoli. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor mri. *Journal of magnetic resonance*, 213(2):560–570, 2011.
- [6] Fateh Bazerbachi, Nazia Selzner, John B Seal, and Markus Selzner. Liver transplantation with grafts obtained after cardiac death-current advances in mastering the challenge. *World J Transl Med*, 3(2):58–68, 2014.
- [7] Randall R Benson, Shashwath A Meda, Sriram Vasudevan, Zhifeng Kou, Koushik A Govindarajan, Robin A Hanks, Scott R Millis, Malek Makki, Zahid Latif, William Coplin, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 24(3):446–459, 2007.

VARIABLE	DEFINICION	CAPACIDAD OPERATIVA
EDAD	años cumplidos	continua
SEXO	genero femenino. 1 -masculino-0	dicotoma
GRUPO DIAGNOSTICO	TEC =0. coma anoxico=1	dicotoma
ANT.DIABETES	enf diabetes dx. 1.si n.0	dicotoma
ANT.EPOC	dx.epoc 1-si no-0	dicotoma
ESCALA SEVERIDAD TRAUMA	puntaje.	nominal
TIEMPO DE ATENCION	desde ocurrido hasta la atencion HOSPITAL	CONTINUA
GLASGOW	g.de 6-8=0 8-10=1 10 15=2	ORDINAL
HIPERTENSION	TA. S MAYOR 150 Y DIASTOLICA >95 SI=0 NO=1	dicotoma
MORTALIDAD	MUERTE SI=0 NO=1	dicotoma
TIEMPO ESTANCIA UCI	TIEMPO EN DIAS	continua
FALLA ORGANICA M	MAS DE DOS ORGANOS SI=0 NO=1	dicotoma
VENTILACION MECANICA	APOYO VENTILATORIO INV. SI=0 NO =1	dicotoma
MONITORIA PIC	MEDICON DE PIC SI=0 NO=1	dicotoma
SEPSIS	PRESENCIA DE SEPSI SI=0 NO=1	dicotoma
INFECCION RELACIONADA CON C.S	SI=0 NO=1	dicotoma
CRANEOTOMIA DESCOMPRESIVA	REALIZACION CX DESCOMPRESIVA SI=0 NO=1	dicotoma
INFECCION DE DISPOSITIVO	INFECCION DISPOSITIVO PIC SI=0 NO=1	dicotoma
VARIABLE NEUROLOGICA.DR GOMEZ	pendiente	
DISRUPCION DE TRACTO	disrupcion t. si=0 no=1	
ESTADO DE CONCIENCIA	COMA,CONCIENCIA MINIMA,DELIRIUM	

Figure 3: Tabla variables proyecto tractografía

- [8] Peter C Blumbergs, Nigel R Jones, and JOHN B North. Diffuse axonal injury in head trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(7):838–841, 1989.
- [9] Pierre Bobillier, Solange Seguin, Françoise Petitjean, Denise Salvart, Monique Touret, and Michel Jouvet. The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain research*, 113(3):449–486, 1976.
- [10] Frederic Bremer. Cerebral hypnogenic centers. *Annals of neurology*, 2(1):1–6, 1977.
- [11] Karen Caeyenberghs, Alexander Leemans, Monique Geurts, Tom Taymans, Catharine Vander Linden, Bouwien Smits-Engelsman, Stefan Sunaert, and Stephan P Swinnen. Brain-behavior relationships in young traumatic brain injury patients: Dti metrics are highly correlated with postural control. *Human brain mapping*, 31(7):992–1002, 2010.
- [12] Carlo Cavaliere, Marco Aiello, Carol Di Perri, Davinia Fernandez-Espejo, Adrian M Owen, and Andrea Soddu. Diffusion tensor imaging and white matter abnormalities in patients with disorders of consciousness. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014.
- [13] Min Cheol Chang and Sung Ho Jang. Corpus callosum injury in patients with diffuse axonal injury: a diffusion tensor imaging study. *NeuroRehabilitation*, 26(4):339–345, 2009.
- [14] O Ciccarelli, GJM Parker, AT Toosy, CAM Wheeler-Kingshott, GJ Barker, PA Boulby, DH Miller, and AJ Thompson. From diffusion tractography to quantitative white matter tract measures: a reproducibility study. *Neuroimage*, 18(2):348–359, 2003.
- [15] J Clayden, D Marjoram, M Bastin, E Johnstone, and S Lawrie. Towards an automated method for white matter integrity comparison between populations. In *Proceedings of the ESMRMB 22nd Annual Meeting*, volume 508, 2005.
- [16] Thomas E Conturo, Nicolas F Lori, Thomas S Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z Snyder, Joshua S Shimony, Robert C McKinstry, Harold Burton, and Marcus E Raichle. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(18):10422–10427, 1999.
- [17] Marie N Dahdah, Mark T Barisa, Kathryn Schmidt, Sunni A Barnes, Rosemary Dubiel, Cynthia Dunklin, Caryn Harper, Librada Callender, Amy Wilson, Ramon Diaz-Arrastia, et al. Comparative effectiveness of traumatic brain injury rehabilitation: differential outcomes across tbi model systems centers. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 29(5):451–459, 2014.

- [18] CV Economo. Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71(3):249–259, 1930.
- [19] Brian L Edlow, Emi Takahashi, Ona Wu, Thomas Benner, Guangping Dai, Lihong Bu, Patricia Ellen Grant, David M Greer, Steven M Greenberg, Hannah C Kinney, et al. Neuroanatomic connectivity of the human ascending arousal system critical to consciousness and its disorders. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(6):531–546, 2012.
- [20] Davinia Fernández-Espejo, Tristan Bekinschtein, Martin M Monti, John D Pickard, Carme Junque, Martin R Coleman, and Adrian M Owen. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*, 54(1):103–112, 2011.
- [21] Davinia Fernández-Espejo, Andrea Soddu, Damian Cruse, Eva M Palacios, Carme Junque, Audrey Vanhauzenhuyse, Eva Rivas, Virginia Newcombe, David K Menon, John D Pickard, et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Annals of neurology*, 72(3):335–343, 2012.
- [22] Aaron Filler. Mr neurography and diffusion tensor imaging: origins, history & clinical impact of the first 50,000 cases with an assessment of efficacy and utility in a prospective 5,000 patient study group. *Neurosurgery*, 65(4 Suppl):A29, 2009.
- [23] Jerome B Posner MD Evelyn Frew et al. *Plum and Posner’s diagnosis of stupor and coma*, volume 71. Oxford University Press, 2007.
- [24] Damien Galanaud, Vincent Perlberg, Rajiv Gupta, Robert D Stevens, Paola Sanchez, Eléonore Tollard, Nicolas Menjot De Champfleury, Julien Dinkel, Sébastien Faivre, Gustavo Stot-Ares, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma. a prospective multicenter cohort. *Survey of Anesthesiology*, 57(4):171–172, 2013.
- [25] Paula Galvis, Andrés Chiquillo, and Ingrid Arévalo-Rodríguez. Puntuaciones del moca y el mmse en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia en una clínica de memoria en bogotá. *Acta Neurol Colomb*, 30(1), 2014.
- [26] Francisco Gomez, Andrea Soddu, Quentin Noirhomme, Audrey Vanhauzenhuyse, Luaba Tshibanda, Natasha Lepore, and Steven Laureys. Dti based structural damage characterization for disorders of consciousness. In *Image Processing (ICIP), 2012 19th IEEE International Conference on*, pages 1257–1260. IEEE, 2012.
- [27] Ann E Hallanger, Allan I Levey, Henry J Lee, David B Rye, and Bruce H Wainer. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 262(1):105–124, 1987.
- [28] KG Hirsch, M Mlynash, I Eyngorn, R Pirsaheli, A Okada, S Komshian, C Chen, SA Mayer, JF Meschia, RA Bernstein, et al. Multi-center study of diffusion-weighted imaging in coma after cardiac arrest. *Neurocritical care*, pages 1–8, 2015.
- [29] MB Hulkower, DB Poliak, SB Rosenbaum, ME Zimmerman, and ML Lipton. A decade of dti in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *American Journal of Neuroradiology*, 34(11):2064–2074, 2013.
- [30] Sung Ho Jang, Seong Ho Kim, Hyoung Won Lim, and Sang Seok Yeo. Injury of the lower ascending reticular activating system in patients with hypoxic–ischemic brain injury: diffusion tensor imaging study. *Neuroradiology*, 56(11):965–970, 2014.
- [31] Sung Ho Jang and Hyeok Gyu Kwon. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the hypothalamus in the human brain: A diffusion tensor imaging study. *Neuroscience letters*, 590:58–61, 2015.
- [32] Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, Cyril Poupon, Chris A Clark, Sabina Pappata, Nicolas Molko, and Hughes Chabriat. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging*, 13(4):534–546, 2001.

- [33] L.C. Leal-Forero, L.C. Martínez-Malo, and J.R. Navarro-Vargas. Brain cardiopulmonary re-animation: state of the art. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*, 62(1):149–155, 2014.
- [34] Maan Gee Lee, Oum K Hassani, and Barbara E Jones. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *The journal of neuroscience*, 25(28):6716–6720, 2005.
- [35] Chia-Sheng Lin, MA Nicolelis, Jay S Schneider, and John K Chapin. A major direct gabaergic pathway from zona incerta to neocortex. *Science*, 248(4962):1553–1556, 1990.
- [36] Sandra E Loughlin, Stephen L Foote, and James H Fallon. Locus coeruleus projections to cortex: topography, morphology and collateralization. *Brain research bulletin*, 9(1):287–294, 1982.
- [37] Charles-Edouard Luyt, Damien Galanaud, Vincent Perlberg, Audrey Vanhauzenhuysse, Robert D Stevens, Rajiv Gupta, Hortense Besancenot, Alexandre Krainik, Gérard Audibert, Alain Combes, et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilot study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 117(6):1311–1321, 2012.
- [38] Mauro Maldonato, Silvia Dell’Orco, and Mara Springer. Rethinking consciousness: Some hypothesis on the role of the ascending reticular activating system in the global workspace. In *WIRN*, pages 212–219, 2011.
- [39] Joseph C Masdeu, José Biller, et al. *Localization in clinical neurology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [40] Boris Y Mileykovskiy, Lyudmila I Kiyashchenko, and Jerome M Siegel. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 46(5):787–798, 2005.
- [41] Susumu Mori and Jiangyang Zhang. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5):527–539, 2006.
- [42] Giuseppe Moruzzi and Horace W Magoun. Brain stem reticular formation and activation of the eeg. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(1):455–473, 1949.
- [43] Deepa Pal, Rakesh K Gupta, Shruti Agarwal, Abhishek Yadav, Bal K Ojha, Ashish Awasthi, Ram KS Rathore, Chandra M Pandey, and Ponnada A Narayana. Diffusion tensor tractography indices in patients with frontal lobe injury and its correlation with neuropsychological tests. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(6):564–571, 2012.
- [44] Christelle Peyron, Devin K Tighe, Anthony N Van Den Pol, Luis De Lecea, H Craig Heller, J Gregor Sutcliffe, and Thomas S Kilduff. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of Neuroscience*, 18(23):9996–10015, 1998.
- [45] M.C. Quijano, J.C. Arango, M.T. Cuervo, and M. Aponte. Traumatic brain injury neuropsychology in cali, colombia. *Revista Ciencias de la Salud*, 10(1):21–31, 2012.
- [46] Vani Rao, Vassilis Koliatsos, Faizi Ahmed, Constantine Lyketsos, and Kathleen Kortte. Neuropsychiatric disturbances associated with traumatic brain injury: a practical approach to evaluation and management. In *Seminars in neurology*, volume 35, pages 64–82, 2015.
- [47] TL Richards, AC Heide, JS Tsuruda, and EC Alvord. Vector analysis of diffusion images in experimental allergic encephalomyelitis. *Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berlin*, 11:412, 1992.
- [48] Clifford B Saper. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. ii. magnocellular basal nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 222(3):313–342, 1984.

- [49] HIROMICHI Sato, KEVIN Fox, and NIGEL W Daw. Effect of electrical stimulation of locus coeruleus on the activity of neurons in the cat visual cortex. *Journal of neurophysiology*, 62(4):946–958, 1989.
- [50] ME Shenton, HM Hamoda, JS Schneiderman, S Bouix, O Pasternak, Y Rathi, M-A Vu, MP Purohit, K Helmer, I Koerte, et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain imaging and behavior*, 6(2):137–192, 2012.
- [51] WOLF Singer. Control of thalamic transmission by corticofugal and ascending reticular pathways in the visual system. *Physiol Rev*, 57(3):386–420, 1977.
- [52] Yuda Sutherasan, Oscar Peñuelas, Alfonso Muriel, Maria Vargas, Fernando Frutos-Vivar, Iole Brunetti, Konstantinos Raymondos, Davide D’Antini, Niklas Nielsen, Niall D Ferguson, et al. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Critical Care*, 19(1):215, 2015.
- [53] ROBERT TAYLOR and BRIAN PENTLAND. Cognitive and psychosocial outcome following moderate or severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 13(7):489–504, 1999.
- [54] Graham Teasdale and Bryan Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*, 304(7872):81–84, 1974.
- [55] Graham Teasdale, Andrew Maas, Fiona Lecky, Geoffrey Manley, Nino Stocchetti, and Gordon Murray. The glasgow coma scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology*, 13(8):844–854, 2014.
- [56] Joan Toggia, Kerri A Fitzgerald, Michael W O’Dell, Andrea R Mastrogiovanni, and C David Lin. The mini-mental state examination and montreal cognitive assessment in persons with mild subacute stroke: relationship to functional outcome. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 92(5):792–798, 2011.
- [57] Nicolas Weiss, Damien Galanaud, Alexandre Carpentier, Lionel Naccache, and Louis Puybasset. Clinical review: prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*, 11(5):230, 2007.
- [58] Ona Wu, A Gregory Sorensen, Thomas Benner, Aneesh B Singhal, Karen L Furie, and David M Greer. Comatose patients with cardiac arrest: Predicting clinical outcome with diffusion-weighted mr imaging 1. *Radiology*, 252(1):173–181, 2009.
- [59] Ezequiel Suarez Yanes, Ignacio Martínez Rodríguez, Luis Antonio Rodríguez Sánchez, Carlos Alberto Rojas Borroto, Yamaris Calero Pérez, and Reinaldo Valdez Iznaga. Implicaciones histórico-sociales, legales, bioéticas y religiosas de la muerte encefálica historical social, legal, bioethical and religious implications of brain death. *MEDICIEGO*, 20(1):1, 2014.
- [60] Sang Seok Yeo, Pyung Hun Chang, and Sung Ho Jang. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 2013.
- [61] L Záborszky, MJ Brownstein, and M Palkovits. Ascending projections to the hypothalamus and limbic nuclei from the dorsolateral pontine tegmentum: a biochemical and electron microscopic study. *Acta morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 25(2-3):175–188, 1976.