

INVESTIGACIÓN  
2008



**ALTERACIÓN DE LA CONECTIVIDAD  
CEREBRAL EN PACIENTES CON  
TRAUMATISMO CRÁNEO-ENCEFÁLICO  
GRAVE CRÓNICO**

**FUNDACIÓN MAPFRE**

[www.fundacionmapfre.com](http://www.fundacionmapfre.com)

## Investigador Principal

### **Junqué Came Plaja**

Catedrática de Universidad. Dpto. de Psiquiatría y Psicobiología Clínica  
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

## Equipo Investigador

### **Eva María Palacios Martínez**

Becaria de Doctorado. Dpto. de Psiquiatría y Psicobiología Clínica  
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

### **Davinia Fernández Espejo**

Becaria de Doctorado. Dpto. de Psiquiatría y Psicobiología Clínica  
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

### **José M.Tormos Muñoz**

Director de Investigación.  
Instituto Universitario de Neurorehabilitación Guttmann. Badalona

### **Sánchez-Carrión Abascal**

Neuropsicología Clínica  
Instituto Universitario de Neurorehabilitación Guttmann. Badalona

### **María Teresa Roig Rovira**

Jefe de Unidad de Neuropsicología  
Instituto Universitario de Neurorehabilitación Guttmann. Badalona

## Índice

	Página
1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	4
3. MÉTODO	5
3.1. Sujetos	5
3.2. Estudio de resonancia magnética	5
4. RESULTADOS	6
5. DISCUSIÓN	9
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	10
7. AGRADECIMIENTOS	11

## 1. RESUMEN

**Objetivos:** Investigar las alteraciones de la conectividad estructural y sus correlatos clínicos y neuropsicológicos en pacientes con larga evolución tras traumatismo cráneo-encefálico (TCE).

**Método:** Se ha reclutado una muestra de 30 pacientes con TCE grave con un rango de evolución de entre 2 hasta 7 años desde el traumatismo craneal, apareados por edad, sexo y educación con una muestra de 20 sujetos control. Ambas muestras han sido sometidas a una exploración neuropsicológica y de imágenes de tensor de difusión (ITD).

**Resultados:** Los pacientes mostraron una afectación generalizada de ambas medidas de ITD que correlacionó de forma muy significativa con la amnesia postraumática:  $r = 0,75$ ,  $p = < 0.001$  para la Anisotropía fraccional (AF), y  $r = 0,69$   $p = < 0.001$  para difusividad media (DM). Además, los valores de AF global correlacionaron con la velocidad de procesamiento de la información y con la retención a largo plazo de la lista de palabras de Rey. Los mapas de AF mostraron correlaciones de la velocidad del procesamiento con los fascículos asociativos y de la memoria declarativa con el esplenio del cuerpo caloso y los fascículos longitudinales superiores.

**Conclusión:** La ITD puede evidenciar alteraciones de la conectividad cerebral tras largos periodos de evolución en los TCE graves que explican parte de las secuelas neuropsicológicas persistentes en memoria y velocidad de procesamiento.

**Palabras clave:** Traumatismo cráneo encefálico; Imágenes de tensor de difusión; Neuropsicología; Conectividad cerebral; Secuelas neuropsicológicas.

## 2. INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética (RM) es la técnica de neuroimagen idónea para valorar la relación entre las secuelas neuropsicológicas del traumatismo cráneo-encefálico y las lesiones cerebrales subyacentes. Clínicamente, las secuencias potenciadas en T1 permiten detectar lesiones cerebrales focales y dar indicativos de daño cerebral difuso tales como el adelgazamiento del cuerpo caloso y el aumento del tamaño ventricular. Por su parte, las imágenes potenciadas en T2 y las FLAIR nos proporcionan información sobre las pequeñas lesiones vasculares y el daño difuso de sustancia blanca. La cuantificación de la IRM ha supuesto un gran avance en la investigación de los substratos anatómicos de las alteraciones cognitivas difusas tales como atención, memoria y velocidad de procesamiento (1,2). No obstante, parte del daño microestructural debido a las lesiones difusas no se pudo evaluar hasta la aparición de las técnicas de imágenes de tensor de difusión (ITD) (3).

La ITD es una técnica de RM que informa sobre la integridad del tejido a través de la observación del movimiento de las moléculas de agua. En el sistema nervioso

central (SNC) La difusión del agua tiende a ser anisotrópica debido a la alta organización lineal de las fibras que restringen el movimiento en otras direcciones. Las dos medidas más frecuentemente usadas en las técnicas de ITD son la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad media (DM) (3). Sin lugar a dudas, la ITD ha supuesto un avance en el campo de la RM que permite la cuantificación in vivo de las alteraciones microestructurales de sustancia blanca después de sufrir un TCE. Así, ha demostrado ser una técnica muy superior a las anteriores para la detección de del daño axonal difuso resultante de las lesiones primarias y secundarias presentes en los TCE.

En general, en los TCE se observa una disminución de los valores de la anisotropía fraccional y un incremento del coeficiente de difusión media (4). Los valores AF correlacionan con la gravedad del traumatismo valorada con la escala de coma de Glasgow (ECG) y con la amnesia postraumática (APT) (5,6). Neuropatológicamente, se han podido correlacionar las imágenes obtenidas por ITD y la histología de la lesión axonal difusa (7).

Las reducciones de la AF se han observado no sólo en los TCE moderados y severos (5, 8-11) sino también en los TCE leves (12-15). Además, la ITD ha demostrado ser una excelente herramienta para valorar los cambios estructurales que se observan a lo largo de la evolución (8,9,11).

Respecto a la relación con las alteraciones neuropsicológicas, tanto en niños como en adultos se han encontrado correlaciones entre funciones cognitivas y valores de AF o de DM. Los estudios de correlatos neurofuncionales se iniciaron en muestras pediátricas y se describieron correlaciones entre los valores de FA y distintas funciones cognitivas tales como inteligencia general, funciones ejecutivas, comprensión lectora y velocidad del procesamiento de la información (6, 16-18). Los estudios posteriores con muestras de sujetos adultos han sido similares a los realizados con muestras de niños o adolescentes. Nakayama et al. (19) encontraron una correlación positiva entre el Mini-Mental State Examination (MMSE) y los valores de AF en el esplenio del cuerpo caloso. Salmond et al. (20) hallaron una correlación significativa entre la DM y la alteración del aprendizaje y memoria en una región del cíngulo posterior, la formación hipocámpica y áreas corticales. Niogi et al. (14) encontraron correlaciones entre la FA de la corona radiata y la atención y también una correlación entre la memoria y los valores de AF en el fascículo uncinado.

Desde los primeros trabajos de ITD en TCE hasta la actualidad han evolucionado mucho tanto las técnicas de adquisición como los sistemas de análisis. Los primeros trabajos se realizaban con secuencias de pocas direcciones y se analizaban con mapas de baja resolución que dificultaban mucho la localización. En el presente trabajo hemos seleccionado un método de adquisición y análisis que optimiza los estudios de ITD (21).

Hasta el momento, los estudios sobre los correlatos microestructurales de las alteraciones cognitivas llevados a cabo con ITD se han realizado en muestras que incluían sujetos que podían estar aún en fase de reorganización cerebral. Dado que los estudios longitudinales han demos-

trado que los valores de AF y DM se modifican en los dos primeros años de evolución (8,9,11), nosotros hemos seleccionado una muestra de sujetos crónicos en los que consideramos que el proceso de reorganización cerebral está ya finalizado y se pueden considerar como secuela definitiva.

Los objetivos del presente estudio son 1) Identificar las alteraciones microestructurales detectables mediante ITD persistentes ( $\zeta$ ) en el tiempo 2) Relacionar las alteraciones estructurales detectadas mediante ITD con los parámetros de gravedad clínica del TCE 3) Relacionar las alteraciones microestructurales con las secuelas neuropsicológicas a largo plazo.

### 3. MÉTODO

#### 3.1. Sujetos

##### Muestra

Se recogió una muestra de 30 pacientes con antecedentes de traumatismo cráneo-encefálico grave que habían sido evaluados y rehabilitados en el Instituto Guttmann de Barcelona durante los años 2002-2006. Los criterios de inclusión fueron: 1) Adultos entre 18 y 50 años; 2) TCE grave de acuerdo con la clasificación de la escala de Glasgow (igual o inferior a 8) 3) Tiempo de evolución desde el TCE mínimo de 659 días a un máximo de 2855 días (media 1639 días; desviación típica: 515.01). Los criterios de exclusión fueron: a) afasia o disartria moderada o grave; b) historia de trastorno psiquiátrico, neurológico o enfermedades sistémicas que afectasen al SNC antes de sufrir el TCE c) abuso de sustancias d) pacientes con prótesis metálicas a efectos del estudio con RM.

Los pacientes fueron llamados telefónicamente a sus domicilios y entraron de forma consecutiva en el estudio todos aquellos que, cumpliendo criterios, aceptaron formar parte del mismo.

El grupo control está formado por 20 sujetos emparejados estadísticamente con los controles de acuerdo con las variables de edad, sexo y escolarización. El grupo control recibió compensación económica por participar en el estudio.

Las características demográficas y clínicas están descritas en la tabla 1.

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités éticos de la Universidad de Barcelona y del Insti-

tuto Guttmann. Todos los sujetos firmaron consentimiento informado.

#### Exploración neuropsicológica

Seleccionamos una batería de tests de acuerdo con los siguientes criterios: a) alta sensibilidad para determinar secuelas a largo plazo en funciones cognitivas tras TCE graves b) alto uso en neuropsicología clínica c) sensible a las funciones que pueden relacionarse con las alteraciones de la sustancia blanca.

Para valorar la capacidad de memoria y aprendizaje se seleccionaron dos tests de amplio uso en TCE: el test de Auditivo-verbal de Rey (TAVR) y el subtest de retención de historietas de la batería de Rivermead. Las variables analizadas para el TAVR han sido el sumatorio de palabras evocadas durante las cinco repeticiones y la evocación de la lista tras interferencia de 20 minutos. Para la prueba de retención de historietas del Rivermead se han recogido las variables la evocación a corto plazo y la retención después de 10 minutos.

La memoria de trabajo ha sido valorada mediante la prueba de dígitos inversos de la batería WAIS III. La velocidad de procesamiento junto con las funciones visuoespaciales visoespaciales, visuperceptivas y visoconstructivas ha sido examinada mediante el subtest claves de la batería WAIS III.

Todas las características de los tests, sensibilidad a los TCE y normas de administración están recogidos en Lezak et al. (22).

#### 3.2. Estudio de resonancia magnética

##### Adquisición de las imágenes

La adquisición de las imágenes de RM se ha llevado a cabo mediante un escáner *SIEMENS Magnetom Trio Tim* (Erlangen, Alemania) de 3 Tesla del Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS ubicado en el Centro de Diagnóstico por la imagen del Hospital Clínico de Barcelona (CDIC). En todos los sujetos se ha adquirido una secuencia axial de ITD (*Singleshot diffusion weighted EPI*), b-value: 1000 mm<sup>2</sup>/s, 64 direcciones; TE : 94 ms, TR: 9300 ms, ángulo de inclinación 90, grosor del corte 2 mm, resolución 1.97 mm). Además, para ayudar a la localización de los datos de tensor de difusión se ha adquirido una secuencia 3D de alta resolución potenciada en T1 con la

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la muestra.

	Grupo TCE (n=30)		Grupo control (n=20)	
	Media	DE	Media	DE (Rango)
Edad	27.33	6.205	27.25	6.138
Educación (nivel)	1.80	0.664	2.05	06.86
Vocabulario (WAIS-III)	37.78	11.236	44.44	11.776
ECG	5.28	1.25		
APT	82.76	41.43		

TCE= traumatismo cráneo-encefálico estándar; ECG= escala de coma de Glasgow; APT= amnesia post traumática; DE= Desviación estándar.

secuencia *magnetization-prepared rapid gradient-echo* (MPRAGE) adquirida en el plano sagital con los siguientes parámetros de adquisición: TR/TE: 2300/2.98 ms; TI: 900;FOV: 25 X 25; matriz: 256 X256.

### Análisis de ITD

Para el análisis de las imágenes de ITD se utilizó el software FSL version 4.1.2, del Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), UK (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Específicamente, se emplearon las herramientas FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) para la reconstrucción del tensor de difusión y generación de los mapas de AF y DM y el Tract-based spatial statistics (TBSS) para el análisis estadístico. Las imágenes de difusión fueron corregidas con la imagen  $b=0$  para corregir los artefactos provocados por las corrientes de Eddy. A continuación, cráneo y tejido extracerebral fueron extraídos de la imagen  $b=0$  mediante la herramienta Brain extraction Tool (BET) (Smith, 2002). Después de calcular los mapas de AF y DM para cada sujeto, se utilizó el TBSS para preparar las imágenes para el análisis estadístico. Previamente, los mapas individuales de AF y MD fueron inspeccionados individualmente para identificar movimientos residuales significativos u otros artefactos. No se identificó ningún artefacto ni hubo que eliminar ningún volumen de las adquisiciones. Los mapas de AF y DM fueron alineados en un espacio común usando la herramienta de registro no lineal FNIRT. A continuación, la media de las imágenes de AF se usó para crear el esqueleto de AF representante de los tractos centrales que comunes al grupo. Se aplicó un umbral mínimo de AF = 0.2 a dicho esqueleto para excluir aquellos tractos periféricos característicos de las diferencias interindividuales. Posteriormente, los datos de cada sujeto se proyectaron en el esqueleto común para finalmente realizar el análisis estadístico

### Análisis estadístico

En primer lugar se ha llevado a cabo un análisis TBSS de comparación entre los dos grupos a nivel de esqueleto de todo el cerebro usando pruebas t para medidas independientes. El nivel estadístico se ha establecido a  $p < 0.05$  aplicando la corrección FEW. Para definir los clusters se ha usado el método *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE) (Smith et al., 2008).

En segundo lugar, se han obtenido los valores globales medios de AF y MD para cada sujeto. Los test estadísticos para los datos cuantificados de AF y MD y de las variables demográficas se han llevado a cabo con el programa SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Se han realizado comparaciones de media con pruebas t de student para datos independientes y correlaciones mediante r de Pearson.

## 4. RESULTADOS

### Exploración neuropsicológica

En la tabla 2 están descritas las medias y desviaciones estándar de los pacientes y controles y la correspondiente

comparación estadística. Tal como se puede observar, los pacientes rinden significativamente peor que los controles en todas las variables analizadas. Destaca en especial la grave alteración de la retención a largo plazo medida mediante el TAVR.

### Comparación grupal de los datos de ITD

La comparación de grupos de los mapas de los esqueletos mostró que los pacientes tenían una reducción generalizada respecto al grupo control de los valores de AF que afectaba prácticamente todos los fascículos analizados. Asimismo se observó un incremento de los valores de DM también de forma generalizada. En la fig.1 se puede observar esta afectación generalizada de la misoestructura cerebral para ambos parámetros de ITD. En ningún caso se hallaron diferencias significativas en sentido inverso, es decir mayores valores de AF o menores valores de DM en controles.

Los valores cuantificados de AF y DM también fueron significativamente distintos entre grupos. Los pacientes tenían menores valores de AF y valores incrementados de DM (ver tabla 2).

### Análisis de correlaciones

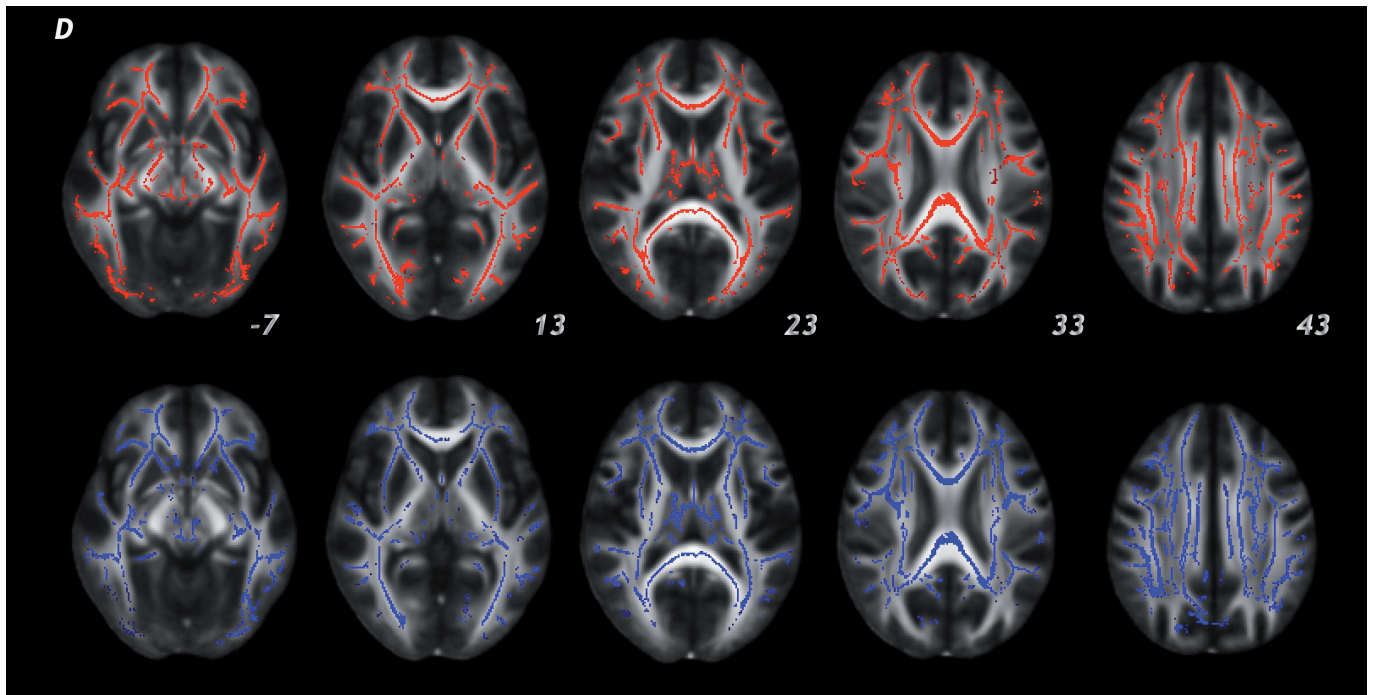
#### Variables clínicas

Los valores de AF y MD tienen una alta intercorrelación ( $r = -0,95$ ;  $P < 0.0001$ ). Respecto a las variables clínicas ambos parámetros correlacionan fuertemente con la duración de la amnesia postraumática (APT) (ver fig. 2). La correlación entre los valores de AF y la APT fue de  $r = -0,75$ ;  $P < 0.0001$  y entre los valores de DM y APT de  $r = 0,69$ ;  $p < 0.001$ . Por el contrario, la puntuación en la escala de coma de Glasgow no alcanzó la significación estadística en el análisis de correlación; para la variable AF  $r = -0.27$ ;  $p < 0,156$  y para la DM  $r = 0.26$ ;  $p < 0,178$ .

#### Correlación con las variables neuropsicológicas

La correlación más alta entre la AF y los déficits neuropsicológicos se observa en el subtest de Claves de Números del WAIS III ( $r = 0,47$ ;  $P < 0,011$ ), seguida de la retención a largo plazo de la prueba de memoria TAVR ( $r = 0,41$ ;  $P < 0,034$ ) Al introducir todas las variables neuropsicológicas en un modelo de regresión múltiple hallamos que únicamente la retención a largo plazo del TAVR alcanzó significación estadística para el modelo  $r = 0,71$ ;  $P < 0,0001$ , explicando un 51 por ciento de la variancia. Para el grupo control no se obtuvo ninguna correlación significativa.

Los mapas de correlaciones entre los esqueletos de AF y las variables neuropsicológicas mostraron un patrón de correlaciones de una alta coherencia. Para todas las variables analizadas, encontramos correlaciones con el cuerpo caloso, en especial en sus regiones posteriores. Para la memoria de trabajo (dígitos inversos) observamos una clara asimetría en la implicación

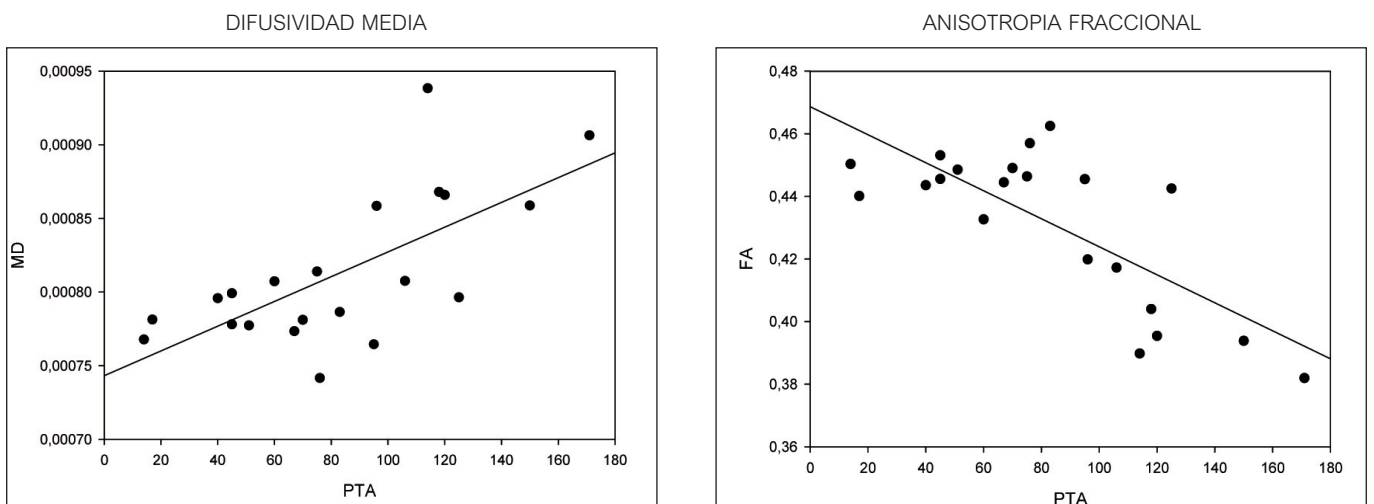


**Figura 1.** Mapas de comparación entre pacientes y controles. Los pacientes mostraron valores de anisotropía fraccional disminuidos de forma difusa en todo el cerebro (imágenes en rojo) y valores de difusividad media incrementados en las mismas regiones (imágenes en azul).

**Tabla 2.** Comparación del rendimiento neuropsicológica y de resultados de ITD entre pacientes y controles.

	TCE		Grupo control		t (valores P)
	Media	DE	Media	DE	
Dígitos directos	8.66	1.653	10.18	2.038	2.762 (0.008)
Dígitos inversos	5.86	1.356	7.41	1.583	3.517 (0.001)
Test de Claves	61.29	17.17	86.47	13.81	5.118 (0.001)
TAVR (aprendizaje)	42.07	10.77	58.41	5.832	5.748 (<0.001)
TAVR (recuerdo diferido)	6.93	3.577	13.24	1.640	6.820 (<0.001)
RBMT (recuerdo inmediato)	6.46	3.191	9.11	1.95	3.086 (0.004)
RBMT (recuerdo diferido)	5.44	3.270	8.94	2.331	3.831 (<0.001)
Anisotropía fraccional	0.43	0.03	0.48	0.1	6.410 (<0.001)
Difusividad media	0.824	0.071	0.735	0.018	5.406 (<0.001)

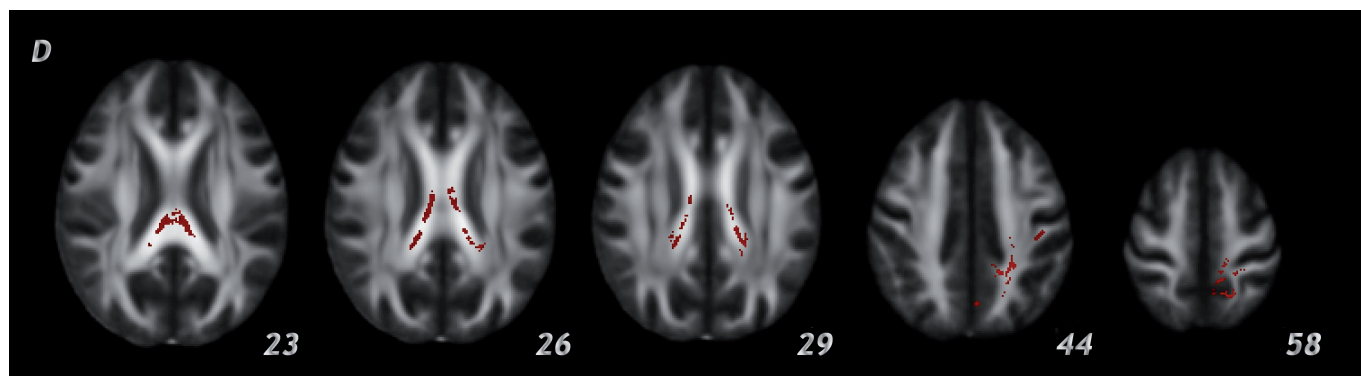
TCE= Traumatismo cráneo-encefálico; DE= Desviación estándar; TAVR: Test auditivo verbal de Rey; Difusividad media (x10-3).



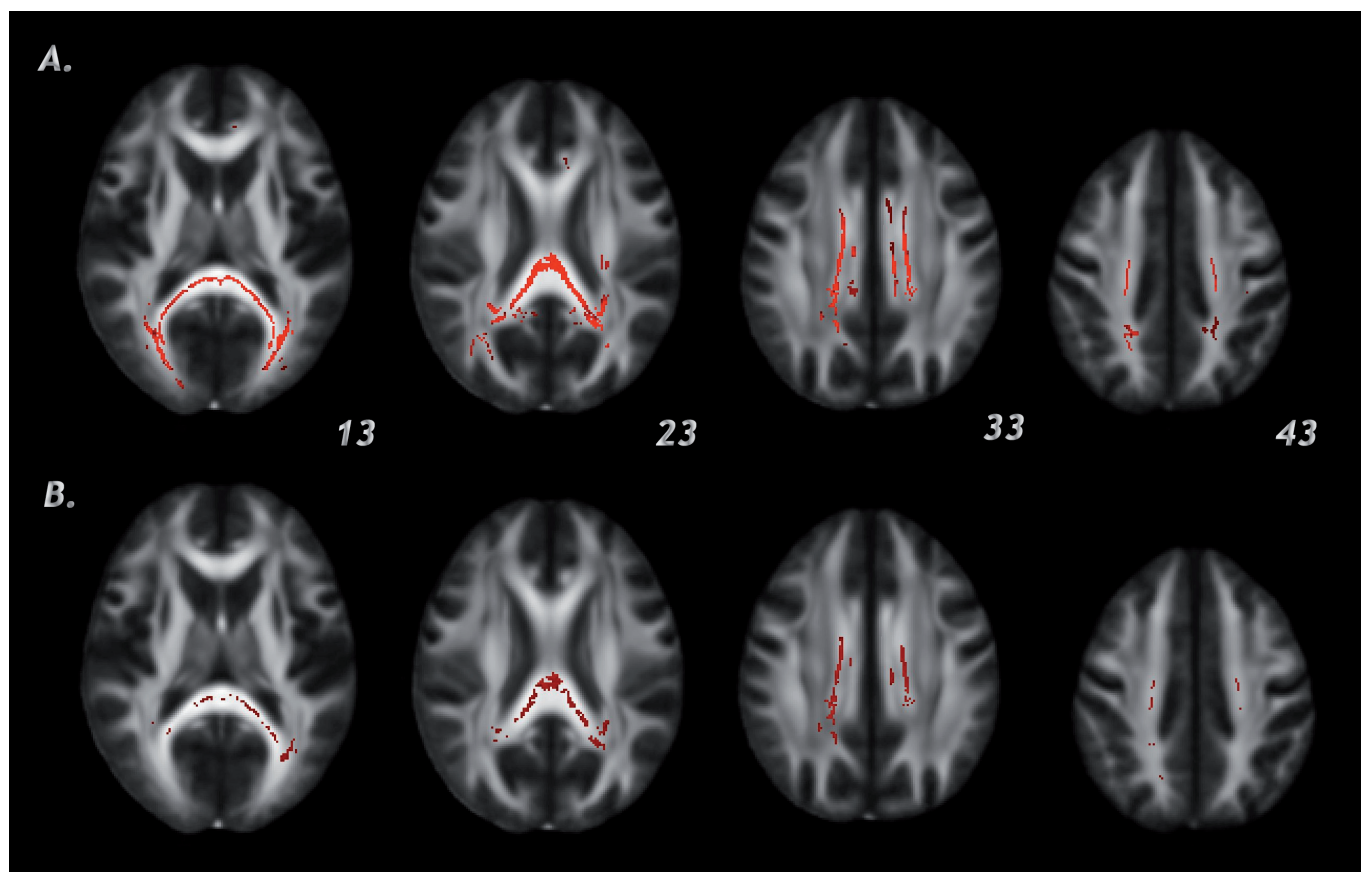
**Figura 2.** Correlaciones entre la amnesia postraumática (APT) y los parámetros de difusividad media (MD) y anisotropía fraccional (FA).

del fascículo longitudinal superior. La correlación para este fascículo se observó únicamente en el hemisferio izquierdo (ver fig.3). En las cuatro medidas de memoria declarativa (fig. 4) hallamos, además de la mencionada correlación con el cuerpo caloso, una correlación significativa con ambos fascículos arqueados. Finalmente,

para el subtest de Claves observamos un patrón de extensas correlaciones que implican todas las fibras asociativas largas: cuerpo caloso, fascículos longitudinales superiores e inferiores y fascículos occipito-frontales. Así mismo observamos también correlaciones con diversas fibras tálamo-corticales (ver fig. 5).

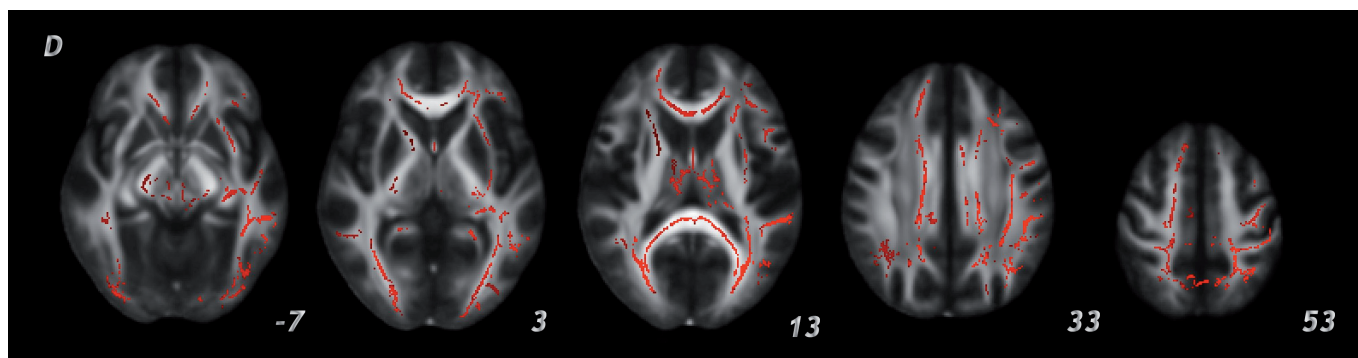


**Figura 3.** Mapas de correlaciones entre los valores de AF y los dígitos inversos. Se pueden observar correlaciones bilaterales del esplenium y cuerpo del cuerpo caloso y correlaciones con el fascículo longitudinal superior del hemisferio izquierdo (parte derecha de la imagen).



**Figura 4.** Correlaciones de los valores de AF con el aprendizaje auditivo verbal de Rey (A) y la retención a largo plazo del mismo test (B). Ambas medidas muestra un patrón similar de correlaciones implicando el cuerpo y esplenium del cuerpo caloso y el fascículo longitudinal superior, aunque más fuertes para la retención a largo plazo.





**Figura 5.** Mapa de correlaciones del subtest de claves con los valores de AF. En rojo están representadas las fibras que alcanzaron significación estadística. Podemos observar correlaciones implicando prácticamente todas las fibras asociativas y en el lóbulo parietal observamos un predominio izquierdo (derecha de la imagen).

## 5. DISCUSIÓN

La comparación grupal de los datos de imágenes de tensor de difusión (ITD) mostró una reducción de FA y un aumento de DM en prácticamente todo el cerebro. Este resultado es congruente con el hecho de que todos los pacientes de la muestra tenían un grado severo de TCE, es decir una puntuación de la escala de Glasgow igual o inferior a 8. El daño traumático difuso primario y el secundario (metabólico, vascular y excitotóxico) asociado al TCE grave contribuye a una afectación difusa de la sustancia blanca (25) que es detectada por la técnica de ITD que hemos usado. Nuestro estudio pone en evidencia que tras un largo periodo de evolución del TCE, las alteraciones en la microestructura de sustancia blanca persisten y que son objetivables mediante esta técnica.

En nuestro análisis del mapa de afectación de los TCE graves y crónicos hemos podido observar que todas las fibras de asociación largas están alteradas tal y como lo indicaban los estudios neuropatológicos clásicos (26). La afectación de las fibras largas posiblemente esté reflejando el daño cerebral primario producido por fenómenos de aceleración, desaceleración y rotación demostrados en el modelo animal (27). No obstante, hemos encontrado también una afectación de fibras más generalizada que implica las fibras cortas y que quizás esté reflejando el daño traumático secundario (25). La gran sensibilidad que hemos hallado de la ITD para evidenciar afectación cerebral difusa, obedece a características de la muestra tales como gravedad y cronicidad, pero también a la alta calidad de la adquisición y sistemas de análisis. En nuestro estudio hemos adquirido los datos de ITD con una resonancia magnética de 3 tesla, el número de direcciones usadas en este estudio es de 64 y el software FSL. Todo ello contribuye a mejorar las limitaciones de los iniciales estudios de ITD en TCE.

Respecto a las variables clínicas, hemos obtenido correlaciones muy fuertes y altamente significativas entre la variable días de APT y los valores de integridad de la sustancia blanca. Los valores AF y de DM correlacionaron de forma similar con la APT y además mostraron estar muy

altamente correlacionados entre ellos ( $r=0.95$ ), lo cual indica que, de hecho, están midiendo de forma similar y complementaria la afectación difusa de sustancia blanca. Estos resultados sugieren que la duración de la amnesia (APT) está clínicamente indicando la gravedad de alteración de la sustancia blanca, incluso en una muestra en la que todos los pacientes sufrieron un traumatismo cráneo-encefálico grave. No obstante, aunque ambas medidas de ITD correlacionaron con la APT, la correlación es más fuerte para la variable AF que para la variable DM. De aquí, y de acuerdo también con otros estudios previos de la literatura, que solamente analizáramos las correlaciones neuropsicológicas para AF.

Respecto a la variable clínica de gravedad más usada, la escala de coma de Glasgow, a diferencia de otros estudios previos (4,6,8), en nuestro trabajo las correlaciones no alcanzaron significación estadística. Esto puede ser debido al hecho de que todos los pacientes de la presente muestra eran graves, con lo cual compartían un alto grado de afectación difusa de la sustancia blanca.

Neuropsicológicamente, nuestros pacientes crónicos mostraron alteraciones de la memoria de trabajo, de la memoria declarativa a corto y largo plazo y de la velocidad de procesamiento. Todos estos déficits eran esperables también dada la gravedad de TCE y el carácter difuso de las lesiones en sustancia blanca (28). Las diferencias más marcadas se observaron en la retención a largo plazo.

Nuestro resultado más interesante es el demostrar que a pesar de todos los mecanismos de reorganización cerebral espontánea y el tratamiento neuropsicológico recibido, continúa habiendo una relación entre el grado de afectación cerebral y el grado de alteración cognitiva. Y esta relación no es igual para todos los tests neuropsicológicos usados ni es tampoco un efecto indiferenciado ya que los patrones de correlaciones se comportan de forma distinta según la función analizada. Por un lado, hemos visto que los valores de AF globales que reflejan una media de todas las fibras analizadas, no correlacionan con todas las funciones cognitivas que hemos hallado alteradas. La AF global correlaciona de forma significativa con

el subtest de claves del WAIS y la retención a largo plazo del TAVR. La correlación con el subtest de Claves es un resultado lógico ya que este subtest mide velocidad de procesamiento de la información compleja que supone el integrar funciones visoespaciales y visoperceptivas que requieren los fascículos longitudinales superiores e inferiores. Este subtest supone además habilidades numéricas y visuo-espaciales que suponen la integración interhemisférica proporcionada por el cuerpo caloso. Finalmente, a todo ello hay que unirle la integración de circuitos motores y oculomotores mediatizados por circuitaría fronto-estriatal. No es de extrañar en consecuencia, que se relacione con prácticamente todas las fibras en las que hemos encontrado un decremento de AF y un aumento de DM.

Por lo que respecta al test auditivo-verbal de Rey, se trata de un test conocido por su alta sensibilidad a lesiones cerebrales focales y difusas y sensible a las secuelas tras TCE (22). Las correlaciones halladas son parecidas para el subtest que mide aprendizaje por repeticiones sucesivas y el subtest que mide retención a largo plazo, aunque el mapa de correlación es algo más extenso para este último. Es de remarcar el hecho de que en el análisis de regresión múltiple, en el que se ha contemplado simultáneamente la relación de todos los tests usados con la integridad de la sustancia blanca global, la retención a largo plazo es la única variable que alcanza significación, explicando más de 50% de la varianza de la AF. En concordancia con este hallazgo, el análisis de mapas coincide en obtener más áreas que correlacionan con la variable retención a largo plazo que con la variable aprendizaje.

La parte posterior del cuerpo caloso es la región cerebral que correlaciona con las cuatro medidas de memoria declarativa usadas. Los estudios clásicos de medidas de superficie del cuerpo caloso demostraron que era la región cerebral más sensible a los TCE, y que el predominio de afectación es de la parte posterior (29). Los estudios de ITD han corroborado abundantemente la alteración del cuerpo caloso. En algunos estudios se ha encontrado alterado de forma generalizada (19, 30), y en otros se ha destacado el predominio de la parte posterior y del genu (5,18). Recientemente en una amplia muestra pediátrica se encontró una reducción de AF en esplenium, istmo, cuerpo posterior y genu, pero no en la parte rostral y la anterior del cuerpo (17). En nuestro caso, la comparación de medias nos indica que todo el CC tiene la AF reducida y dicha reducción correlaciona con la velocidad de procesamiento, pero solamente la parte posterior muestra correlaciones con la memoria. En los estudios previos de correlatos neuropsicológicos se ha descrito una correlación del esplenium del CC con el rendimiento en el minimal (19) y de las medidas globales del CC con medidas de atención, memoria y funciones perceptivas (11). La correlación entre velocidad de procesamiento de la información y el CC ha sido descrita en TCE leves (12) y muestras pediátricas (5, 30)

Respecto a la memoria de trabajo, el mapa de correlaciones muestra que, además de la implicación de la parte posterior del CC vista para el resto de los tests, se

observa una clara asimetría cerebral. En efecto la correlación se obtiene para el fascículo longitudinal superior izquierdo pero no el derecho. Esta asimetría es acorde con la función verbal implicada en los dígitos inversos. En este test, la información codificada auditivamente se transforma en información visuo-espacial y finalmente se decodifica fonéticamente. La función de repetir dígitos inversos requiere pues de la unión de regiones temporales parietales y frontales del hemisferio izquierdo que están unidas por largos fascículos (31 Un de ITD general).

En conclusión, hemos demostrado la sensibilidad de la ITD para evidenciar alteraciones de la conectividad cerebral que persisten tras largos periodos de evolución en los TCE graves y que explican parte de las secuelas neuropsicológicas persistentes en memoria y velocidad de procesamiento. Así mismo, hemos podido constatar una vez más que el cuerpo caloso es la estructura que mejor refleja las alteraciones neuropsicológicas persistentes, pero que los fascículos longitudinales y el cíngulo también se relacionan con las alteraciones de memoria. Finalmente, desde el punto de vista asistencial, cabe comentar que la retención a largo plazo del TAVR y el subtest de claves del WAIS III son instrumentos capaces de reflejar el daño cerebral difuso en los TCE graves.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Junqué, C. Aplicaciones de la Neuroradiología a la Neuropsicología. En: JM. Mercader (Ed). *Neuroradiología diagnóstica y terapéutica*. Barcelona: Masson, 2004; 522-533.
2. Levine B, Fujiwara E, O'Connor, Richard N, Kovacevic N, Mandic M, et al. In vivo characterization of traumatic brain injury. Neuropathology with structural and functional neuroimaging. *J of Neurotrauma* 2006; 23: 1396-1411.
3. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 469-480.
4. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 370-376.
5. Wilde EA, Chu Z, Bigler ED, Hunter JV, Fearing MA, Hanten G, et al. Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 14; 12-26.
6. Benson RR, Meda SA, Vasudevan S, Kou Z, Govindarajan KA, Hanks RA et al., Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24: 446-459.
7. Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, Bayly PV, Holtzman DM, Brody DL. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007; 205: 116-131.
8. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage* 2008; 42: 503-514.
9. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain* 2008; 131: 559-1572.

10. Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, Tadié M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion Tensor Imaging Characteristics of the Corpus Callosum in Mild, Moderate, and Severe Traumatic Brain Injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 27: 1730-1735.
11. Kumar R, Husain M, Gupta RK, Hasan KM, Haris M, Agarwal AK, et al. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neuro-cognitive function. *J Neurotrauma* 2009; 26: 481-495.
12. Bazarian JJ, Zhong J, Blyth B, Zhu T, Kavcic V, Peterson D. Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 1447-1459.
13. Rutgers DR, Toulgoat F, Cazejust J, Fillard P, Lasjaunias P, Ducreux D. White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 514-519.
14. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, et al., Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain* 2008; 131: 3209-3221.
15. Wilde EA, McCauley SR, Hunter SR, Bigler ED, Chu Z, Wang ZJ, et al. Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology* 2008; 70: 948-955.
16. Wozniak JR, Krach L, Ward E, Mueller BA, Muetzel R, Schnoebelen S, Kiragu A, Lim KO. Neurocognitive and neuroimaging correlates of pediatric traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging (DTI) study. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 555-568.
17. Ewing-Cobbs L, Prasad MR, Swank P, Kramer L, Cox CS Jr, Fletcher JM, et al., White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* 2007; 130: 2508-2519.
18. Levin HS, Wilde EA, Chu Z, Yallampalli R, Hanten GR, Li X, Chia J, Vasquez AC, Hunter JV. Diffusion tensor imaging in relation to cognitive and functional outcome of traumatic brain injury in children. *J Head Trauma Rehabil*; 2008; 23: 197-208.
19. Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Yasokawa YT, Miwa K, Yoshimura SI, et al. Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 850-855.
20. Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Williams GB, Pena A, Sahakian BJ, Pickard JD (2006): Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: Correlations with learning and memory indices. *Neuroimage* 29: 117-124.
21. Smith SM, Nichols TE (2009): Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localization in cluster inference. *Neuroimage* 44: 83-98.
22. Lezak MD, Howieson DB, Loring DD, Hannay HJ, Fisher JS. 2004. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
23. Smith S. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 143-155.
24. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ (2006): Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31: 1487-1505.
25. Buki A and Povlishock JT, 2006. All roads lead to disconnection?-traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir* 148: 181-94.
26. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G: Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1982; 12: 557-563.
27. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP (1982): Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982; 12: 564-574.
28. Scheid R, Walther K, Guthke T, Preul C, Cramon Y. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol* 2006; 63: 418-424.
29. Levin HS, Benavidez DA, Verger-Maestre K, Perachio N, Song J, Mendelsohn DB, Fletcher JM. Reduction of corpus callosum growth after severe traumatic brain injury in children. *Neurology* 2000; 54: 647-653.
30. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Chaudhry C, Srivastava A, Saksena S, et al. Comparative evaluation of corpus callosum DTI metrics in acute mild and moderate traumatic brain injury: its correlation with neuropsychometric tests. *Brain Inj* 2009; 23: 675-685.
31. Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cerebral Cortex* 2009; 19:524-536.

## 7. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido subvencionado por las ayudas de investigación de FUNDACIÓN MAPFRE convocatoria 2008. Eva M. Palacios goza de una beca del Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS) (89000313) y Davinia Fernández-Espejo del Ministerio de Educación (AP2006-00862).

### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este proyecto. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.