

**UNIVERSIDAD SAN SEBASTIÁN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**



**UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN**

**"DISEÑO DE UN ALGORITMO PARA INTELIGENCIA ARTIFICIAL
EN EL PROCESO DE DIAGNOSTICO IMAGENOLOGICO DE
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR POR RESONANCIA
MAGNÉTICA BASADO EN ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO"**

**Tesis para optar al Grado de Licenciado en Tecnología Médica Mención
Imagenología y Física Médica.**

**Alumno:
Francisco J. Flores Delzón
Felipe A. Labra Uribe
Profesor Guía:
Mg. Cristian Cabrera Gómez**

**SANTIAGO – CHILE
2018**

© (Francisco Flores Delzón y Felipe Labra Uribe).

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

**"DISEÑO DE UN ALGORITMO PARA INTELIGENCIA ARTIFICIAL
EN EL PROCESO DE DIAGNOSTICO IMAGENOLOGICO DE
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR POR RESONANCIA
MAGNÉTICA BASADO EN ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO"**

2018

AGRADECIMIENTOS

Francisco

A mi madre por su apoyo constante e incondicional, su amor y fuerza por criarme con valores, responsabilidad y la oportunidad de estudiar.

Mis hermanos, Jesús, Ramón e Ignacio, por la paciencia y apoyo durante mis años de formación y la entretención cuando era necesario.

A Valentina, por su compañía, su paciencia, y su amor.

A profesores Ximena Lazcano, Carolina Duran, Raquel Barahona, Carlos Cornejo por el apoyo durante mi etapa universitaria y proyectos extra programáticos.

Felipe

A mis padres por el apoyo constante e incondicional, por inculcarme valores como la responsabilidad, respeto, y vocación. Este logro también es suyo.

A Scarlett por su amor, apoyo, contención y paciencia de manera incondicional.

*A Profesores, que dejaron huella en mi etapa universitaria, cada uno a su manera.
Jovita Besa, Pamela Cámpora, Carmen Gloria Artigas, José Miguel Erpel,
Alejandro Cerda, Yuri Berrios.*

Finalmente, agradecemos al profesor Cristian Cabrera por su apoyo, exigencia, paciencia y guía en el desarrollo de esta investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
Fundamentos de la Resonancia Magnética.	10
Contraste tisular	14
Factores intrínsecos	14
Relajación T1 / Contraste T1	15
Relajación T2 / Contraste T2	16
Densidad protónica	17
Factores extrínsecos	17
Potenciaciones	18
Potenciación T1	18
Potenciación T2	18
Potenciación DP	19
Parámetros Técnicos	20
Difusión	24
Accidente Cerebrovascular	33
Algoritmos	39
Representación de los algoritmos	39
Diagrama de flujo	40
Diagrama estructurado de Nassi-Schneidermann	41
Pseudocódigo	42
Lenguaje de programación.	43
Inteligencia artificial	44
Agentes	44
Aprendizaje de máquina o Machine learning	45
Redes neuronales artificiales	45

Aprende profundo o Deep Learning	47
Objetivo general	48
Objetivos específicos	48
Materiales y Métodos	49
Hipótesis	49
Variables	49
MATERIALES	49
METODOLOGÍA	50
Criterios de inclusión	50
Criterios de exclusión	50
Procedimiento	50
Resultados	53
Descripción Algoritmo	58
Discusión	58
Conclusión	60
Bibliografía	61

RESUMEN

La radiología es una rama de la medicina que junto a la tecnología va evolucionando a través del tiempo. La inteligencia artificial, aparece como respuesta a la falta de recursos humanos en salud en lugares aislados, facilitar el diagnóstico, y mejorar el manejo de datos de forma óptima. El diagnóstico por medio de la inteligencia artificial se desarrolla mediante el machine learning o aprendizaje automático, en la cual el sistema aprende automáticamente a partir de un algoritmo, en combinación a la neuronal network o red neuronal en la que dado ciertos parámetros habrá una forma de combinarlos para predecir un cierto resultado. Por otra parte, en Chile y resto del mundo los accidentes cerebrovasculares son una de las principales causas de muerte y discapacidad en la población, siendo la resonancia magnética de cerebro muy útil en el diagnóstico de enfermedades neurológicas, cerebrovasculares y la isquemia cerebral.

El objetivo principal del presente estudio, es construir un algoritmo con variables claves para diagnosticar accidente cerebro vascular mediante imágenes de difusión en resonancia magnética con ayuda de la inteligencia artificial. Como objetivos específicos mostrar el funcionamiento del algoritmo, por medio de un sistema de inteligencia artificial estrecha; facilitar los conocimientos para la construcción de un algoritmo o diagrama de flujo.

Para ésto se evaluaron de manera retrospectiva estudios con valores de Coeficiente de Difusión Aparente en difusión por Resonancia Magnética Cerebral en pacientes tanto sanos como con Accidente Cerebro Vascular según informe radiológico.

Los resultados de este estudio, buscan generar una base de datos, para gestar un algoritmo, y su posterior aplicación en Inteligencia Artificial, dejando la puerta abierta a incrementar la información.

Palabras Clave: *Inteligencia Artificial, Resonancia Magnética, Cerebro, Cerebrovascular, Algoritmo, Difusión.*

ABSTRACT

Radiology is a branch of medicine that, together with technology, evolves through time. Artificial intelligence appears as a response to the lack of human resources in health in isolated places, facilitate diagnosis, and improve data management in an optimal way. The diagnosis by means of artificial intelligence is developed by means of machine learning or automatic learning, in which the system learns automatically from an algorithm, in combination to the neuronal network or neuronal network in which given certain parameters there will be a way of combine them to predict a certain result. On the other hand, in Chile and the rest of the world, cerebrovascular accidents are one of the main causes of death and disability in the population, being the brain magnetic resonance very useful in the diagnosis of neurological, cerebrovascular diseases and cerebral ischemia.

The main objective of the present study is to construct an algorithm with key variables to diagnose vascular brain accident by means of diffusion images in magnetic resonance with the help of artificial intelligence. As specific objectives show the functioning of the algorithm, by means of a narrow artificial intelligence system; facilitate knowledge for the construction of an algorithm or flowchart.

For this, studies with values of Apparent Diffusion Coefficient in diffusion by Cerebral Magnetic Resonance in both healthy patients and with Vascular Brain Accident according to radiological report were retrospectively evaluated.

The results of this study, seek to generate a database, to develop an algorithm, and its subsequent application in Artificial Intelligence, leaving the door open to increase the information..

Keywords: *Artificial Intelligence, Magnetic Resonance, Brain, Cerebrovascular, Algorithm, Diffusion.*

INTRODUCCIÓN

El Accidente Cerebrovascular, es la principal causa de muerte (MINSAL 2013). Uno de los mayores factores de riesgo es la edad, a mayor edad, mayor es el riesgo, al mismo tiempo, los hombres están más propensos a sufrir un ACV. Por todo lo mencionado anteriormente, se considera al ACV como un problema de salud pública.

A pesar de que la Resonancia Magnética convencional (RM), no ha demostrado mejores resultados que la Tomografía Computada (TC), en cuanto a la detección de la isquemia cerebral. Si se diferencia en la sensibilidad al momento de la identificación, presencia, topografía y extensión de algunos infartos y a su vez al poder determinar el mecanismo que la está causando. Con el avance de los años, se ha ido perfeccionando y estandarizando nuevas secuencias, que permiten evaluar fisiopatológicamente el Accidente Cerebro Vascular (ACV).

La Resonancia Magnética de Difusión (RM-DWI), se enfoca en la observación de las moléculas de agua, dentro del tejido cerebral, o que nos permite la identificación del parénquima cerebral que presenta edema citotóxico, y que corresponderá al tejido isquémico que no es viable. La sensibilidad de esta técnica corresponde a 88-100%, mientras que la especificidad de ésta se encuentra entre 95-100% en la identificación de ACV.

En las imágenes por Difusión (DWI), aquellas regiones que presentan alta difusión, se presentan como una atenuación de intensidad, y a su vez, las regiones que presentan baja difusión, se caracterizan por un aumento en la intensidad.

Una medición cuantitativa de la difusión, corresponde al Coeficiente Aparente de Difusión (ADC). Este ADC, puede ser generado gracias a la información que es entregada por las imágenes de difusión, Al mismo tiempo se pueden generar mapas ADC, de manera que se facilite su interpretación.

La inteligencia artificial existe en muchas áreas de estudio, como también en cosas cotidianas de la vida. Es probable que en un futuro la mayor parte de los trabajos o necesidades del hombre se vean apoyados por esta. En salud, la inteligencia artificial podría ayudar con la escasez de personal de salud y falta de acceso a salud en algunos sectores, sin embargo la IA no pretende reemplazar al profesional.

Podemos encontrar diferentes tipos de inteligencia artificial: inteligencia artificial estrecha, inteligencia artificial general, y la super inteligencia artificial. La inteligencia artificial estrecha ya tiene un uso bastante más común, la cual es usada para analizar conjuntos de datos, correlacionar, en función de apoyar los trabajos. Dentro de la super inteligencia podemos encontrar la IA con aprendizaje automático y aprendizaje profundo. El aprendizaje automático se basa en la creación de un programa, el cual aprende de

muchos conjuntos de datos con el fin de obtener una información relevante. En imagenología significaría tener una gran base de datos e imágenes para que el sistema descubra patrones recurrentes, mientras que el aprendizaje profundo (Deep Learning) utiliza las redes neuronales replicando la estructura y funcionalidad del cerebro, el cual puede ser útil en el reconocimiento de imágenes. El rendimiento de los algoritmos mejorará a medida que el conjunto de datos crezca, y por tanto tendrá mejor resultado y eficacia.

Esta tecnología se basa en el uso de algoritmos, los cuales son una serie de acciones seguidas paso a paso para resolver un problema. Posteriormente es traducido en un lenguaje que la computadora pueda reconocerlo para generar lo que conocemos como un programa. Es importante tener en cuenta que se necesitan datos o entradas, seguido de un proceso para generar un resultado. Los algoritmos pueden ser representados de distintas formas pero su descripción debe permitir transformar fácilmente este en un programa.

El presente trabajo pretende generar un algoritmo en forma de diagrama de flujo, con los datos o entradas necesarias para generar un diagnóstico imagenológico.

MARCO TEÓRICO

Fundamentos de la Resonancia Magnética.

La resonancia magnética (RM), es una técnica que a diferencia de las clásicas modalidades de examen en radiología, no utiliza radiaciones ionizantes. (Universidad de Chile, Facultad de Medicina, 2013). A pesar de aquello, la RM conlleva mayores dificultades debido a sus complicados principios físicos que se fundamentan en las propiedades mecánicocuánticas de los núcleos atómicos específicamente los de Hidrógeno (H), ya que en cada uno de sus núcleos, presentan un protón, y son los más abundantes en el cuerpo humano, debido a su alta proporción de agua. Un volumen de tejido del organismo, presenta una densidad específica de dichos núcleos. De esta forma, el agua tendrá una densidad diferente a la sangre, al hueso, y al parénquima de cada uno de los músculos y órganos. Cada uno de éstos compartimientos o tejidos se denominan Voxels. (MEDISAN, 2009).

La aplicación de los campos magnéticos y los cambios que producen en la materia, son capaces de modificar el estado de una propiedad intrínseca de las partículas atómicas, conocida como Spin. Éste spin, le permite al núcleo reaccionar frente a la presencia de campos magnéticos externos de esa forma, pueden absorber energía de forma selectiva, cuyos cambios pueden ser medidos y cuantificados para la obtención de una imagen. (Universidad de Chile, Facultad de Medicina, 2013).

El Spin es una característica intrínseca del núcleo de hidrógeno que consiste en que el protón gira de forma continua alrededor de su eje, comportándose de esa forma como un pequeño imán.

Cuando el átomo de hidrógeno no se ve sometido a una fuerza externa, éste muestra una disposición totalmente aleatoria, apuntando en cualquier dirección del espacio, de esa forma existe una anulación mutua y se genera un equilibrio electromagnético.

Al someter a un paciente a un campo magnético, los protones de los átomos de hidrógeno presentes en los tejidos, que se comportan como pequeños imanes, se alinean con dicho campo, unos de forma paralela, y otros de forma antiparalela. Una vez alineados, son estimulados con una onda de radiofrecuencia (RF) y cambian su orientación, es decir, los protones entran en resonancia. Cuando se interrumpe la onda de RF, los núcleos liberan energía en forma de onda electromagnética y vuelven a la situación que tenían inicialmente, este proceso se denomina: Relajación. Tanto el tiempo de relajación como las diferencias en la densidad de protones presentes en los tejidos determinarán la intensidad de la señal. (J. Costa y J. A. Soria, 2015).

Anteriormente se describió la forma en que se alinean los protones, con un movimiento sobre su propio eje, al someter al organismo a la presencia de un campo magnético

externo. Este proceso de alineación se acompaña de un movimiento similar al de una peonza, es decir, no gira, en posición vertical exacta. A este fenómeno se le conoce como movimiento de precesión, que es producido por la interacción del campo magnético externo y el campo magnético nuclear. (Ver Figura 1.)

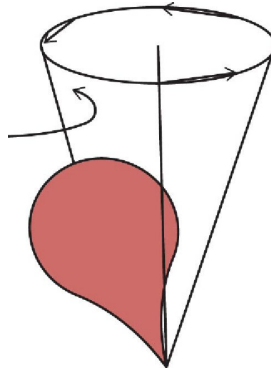


Figura 1. Movimiento de precesión.

Fuente: Costa y Soria, 2015

Como se ha mencionado anteriormente, al colocar a un paciente en un campo magnético externo, los protones se alinean con dicho campo en un movimiento de precesión y a una determinada velocidad angular, llamada: Frecuencia de Larmor. Para poder perturbar estos protones, el pulso de RF que se envíe debe ser de la misma frecuencia que la frecuencia de precesión que tienen, y para ello se utiliza la Ecuación de Larmor. (Universidad de Chile, Facultad de Medicina, 2013)

$$\omega = B_0 \cdot \gamma$$

Donde ω corresponde a la frecuencia de precesión (en Hz o MHz).

B_0 corresponde a la intensidad del campo magnético externo que se mide en Tesla (T).

γ corresponde a la constante giromagnética. (Schering, RM Hecha fácil, 1992).

La ecuación establece que la frecuencia de precesión es directamente proporcional a la intensidad del campo magnético. La relación exacta está determinada por la constante giromagnética.

Esta constante giromagnética, será diferente para cada elemento, para el protón de H, es de 42,5 MHz/T. (Schering, RM Hecha fácil, 1992).

En RM, se trabaja con el momento magnético total, que resulta de la suma de todos los momentos magnéticos individuales de cada núcleo. En ausencia de campo magnético, los protones se distribuyen de manera uniforme, lo que supone la anulación de sus fuerzas. El exceso de protones en paralelo, origina un vector de magnetización, o momento magnético (M), cuya magnitud es directamente proporcional a la intensidad del campo

magnético externo y tiene su misma dirección. Este vector se conoce como Magnetización Longitudinal, y procesiona sobre el eje del campo magnético externo a la frecuencia de Larmor. (Ver Figura.2)

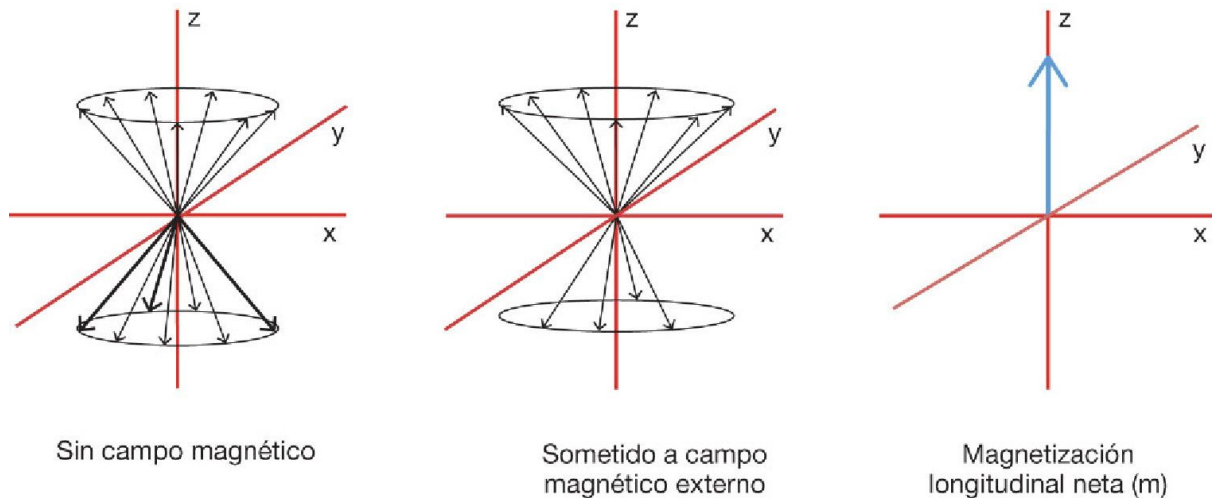


Figura 2. Vector de magnetización longitudinal en diferentes direcciones.

Fuente: Costa y Soria, 2015

El Valor de este vector va a depender de la densidad de protones, de manera que cuantos mas protones haya en el tejido estudiado, mayor será su valor.

Cuando los protones se encuentran en estado de equilibrio, alineados con el campo magnético y formando el vector de magnetización longitudinal, se puede utilizar este vector para obtener la señal de RM, pero no se podrá cuantificar, porque se encuentra de forma paralela a las líneas del campo magnético. Para lograr esto, se envía un pulso de RF.

Existen dos tipos de pulsos de RF:

1. Pulso de 90° , que hace que el vector de magnetización longitudinal gire en transversal hacia el eje XY (Figura 3).
2. Pulso de 180° que hace que la magnetización gire hacia el eje Z, pero en sentido contrario a la dirección del campo magnético principal (Figura 4).

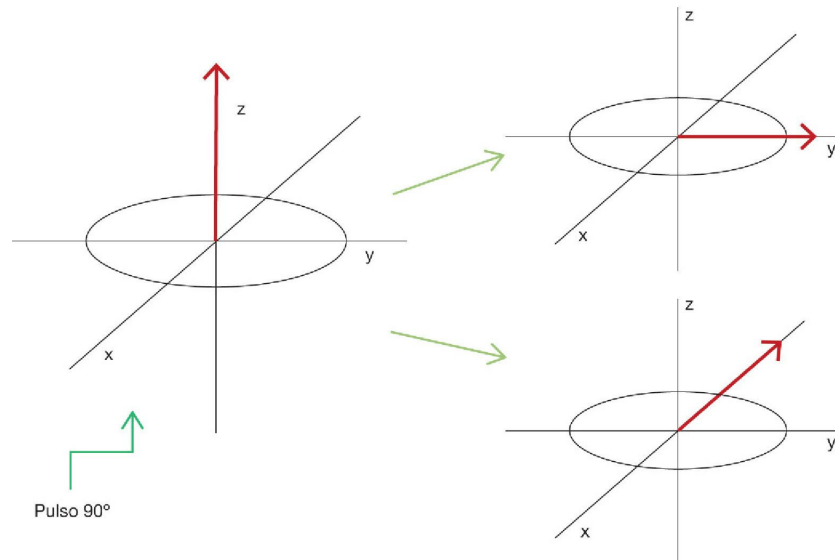


Figura 3. Pulso de 90° vuelve el vector de magnetización longitudinal hacia el eje XY
Fuente: Costa y Soria, 2015

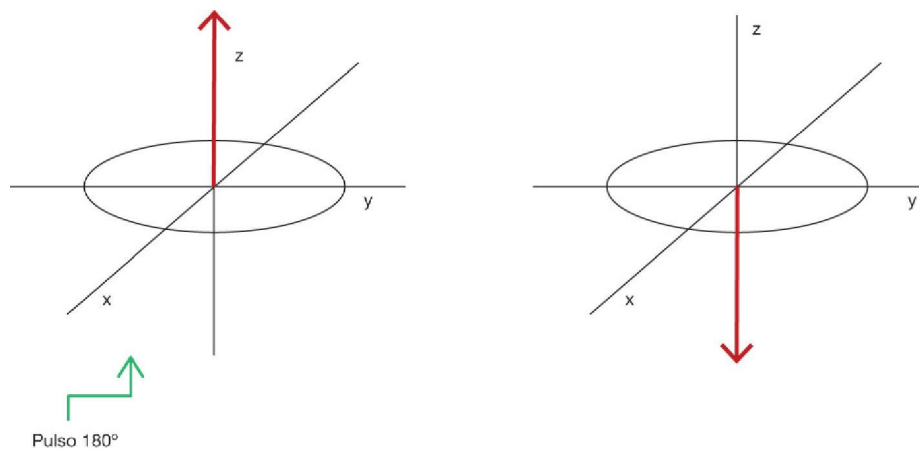


Figura 4. Pulso 180° gira la magnetización al sentido contrario del campo magnético principal
Fuente: Costa y Soria, 2015

Pero no todos los pulsos logran perturbar a los protones, el pulso de RF, debe tener la misma frecuencia de precesión que los protones. En este caso los protones son capaces de captar energía y pasar de estar en paralelo con respecto al campo magnético a estar en anti paralelo, que es un estado que requiere mayor energía. Cuanto más fuerte y más prolongado sea el pulso de RF, más protones girarán. (Costa y Soria, 2015)

Cuando los protones pasan de un estado de baja energía, a uno de alta energía, lo hacen por un doble movimiento de precesión, denominado: Movimiento de Nutación; al desplazarse describen un ángulo de rotación y se dice que los protones están en fase.

La RM será detectable solo si se crea magnetización transversal, (perpendicular a la longitudinal), que es capaz de inducir una tensión a una bobina receptora. (Schering, 1992).

Un pulso de RF en la frecuencia de Larmor, orientará la magnetización longitudinal hacia el plano transversal, que es la magnetización posible de detectar.

Cuando cesa el pulso de RF, los protones que han captado energía comienzan a ceder la energía excedente para volver al estado de equilibrio que se conoce como Relajación. La relajación no es un proceso espontáneo, sino que necesita que las estructuras del entorno sean capaces de absorber la energía, es decir, se produce un traspaso de energía entre los protones y el entorno. Se denomina Relajación Longitudinal al fenómeno de alineamiento en paralelo con el eje Z. El fenómeno de pérdida de energía en el plano XY, se denomina Relajación Transversal y está relacionada con la pérdida de fase de los protones. (Schering, 1992).

Contraste tisular

El contraste es un elemento importante en la imagen, ya que permite diferenciar estructuras anatómicas adyacentes o vecinas, y puede variar tanto por componentes intrínsecos propios del tejido, como por factores técnicos durante la aplicación.

En la resonancia magnética el contraste depende de la relación señal/ruido, sin embargo también se relaciona con tener mayor capacidad de utilizar múltiples variables propias del tejido.

El contraste dependerá de factores intrínsecos; aquellos que no es posible controlarlos porque son propios de cada tejido; y factores extrínsecos aquellos que pueden ser manipulados por el operador. (Costa y Soria, 2015).

Factores intrínsecos

Al aplicar un pulso de radiofrecuencia, los protones de distintos tejidos entran en fase. Una vez finalizado el pulso comienza la relajación de los protones. La relajación es definida como un proceso de liberación de energía, el cual es leído en forma de señal eléctrica. La relajación de cada tejido o entorno bioquímico tiene características intrínsecas que harán que la liberación de energía o desfase de los protones sea más lento o rápido, condicionando el contraste obtenido en la imagen (Universidad de Chile, Facultad de Medicina, 2013). De esta forma cada tejido tendrá un tiempo de relajación diferente acompañado de una señal diferente, como también un tejido patológico tendrá un contraste diferente a cuando se encuentra sano (Costa y Soria, 2015).

Relajación T1 / Contraste T1

El tiempo de relajación T1 es el tiempo que necesitan los protones para volver a su estado inicial una vez finalizado el pulso de excitación, además el spin interactúa con el entorno que le rodea, haciendo que cada tejido tenga un tiempo T1 diferente.

Cuando el tiempo T1 es corto, la señal es mayor y el contraste será más brillante, mientras que los tiempos T1 largos, habrá menor señal y por tanto el contraste negro. En esta situación, habrá tejidos que liberan su energía de manera más fácil, mientras que para otros tejido será más difícil. No obstante, el contraste será mejor en el momento que haya mayor diferencia de señal o magnetización longitudinal (Costa y Soria, 2015).

La curva longitudinal se representa como una exponencial creciente regulada por una constante de tiempo llamada T1 en milisegundos. T1 es el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperar el 63% de su valor inicial (Gálvez et al., 2005).

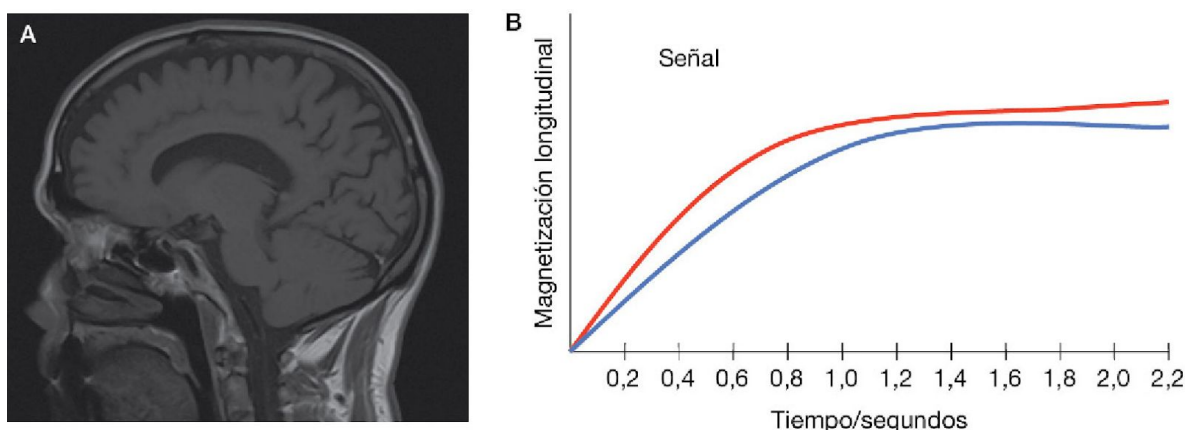


Figura 5. Contraste en T1. A) Corte sagital en resonancia magnética de cerebro. Se muestra el contraste resultante de T1. B) La curva azul representa al líquido en los ventrículos, su T1 es largo por lo tanto entrega una señal más débil en comparación a la curva roja la cual tiene un T1 más corto que corresponde a la grasa.

Fuente: (Costa y Soria, 2015)

Relajación T2 / Contraste T2

La relajación T2, también llamada tiempo de relajación spin-spin o tiempo de relajación transversal, la cual está relacionado con la pérdida de precesión o desfase de los protones. El tiempo que existe entre que inicia el desfase y empieza a decrecer la señal se denomina tiempo T2. En el tiempo T2 cada tejido tendrá una pérdida de precesión distinta.

Cuando el tiempo T2 es largo, la señal es mayor y contraste será más brillante, mientras que aquellos con tiempos T2 corto, habrá menor señal y por tanto el contraste negro. El contraste será mejor en el momento que haya mayor diferencia de señal o magnetización transversal (Costa y Soria, 2015).

La curva transversal se representa como una exponencial decreciente, en la que T2 es el tiempo que debe transcurrir para que la magnetización transversal haya perdido un 63% de su valor inicial (Gálvez et al., 2005).

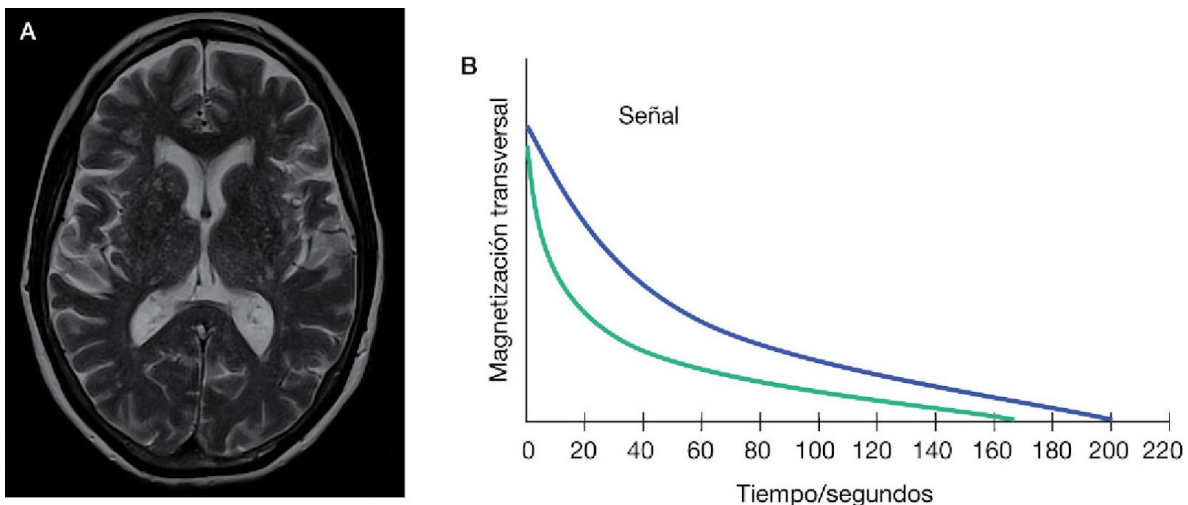


Figura 6. Contraste en T2. A) B) La curva azul corresponde a líquido cefalorraquídeo, la cual el T2 es más lento generando un contraste más brillante por generar mayor señal, mientras que la curva verde representa sustancia blanca, en la cual el T2 es más corto, generando un contraste más oscuro debido a menor señal. Fuente: (Costa y Soria, 2015).

Densidad protónica

La Densidad protónica está relacionada con el número de protones por volumen en cada tejido, por lo tanto a mayor número de protones habrá mayor señal.

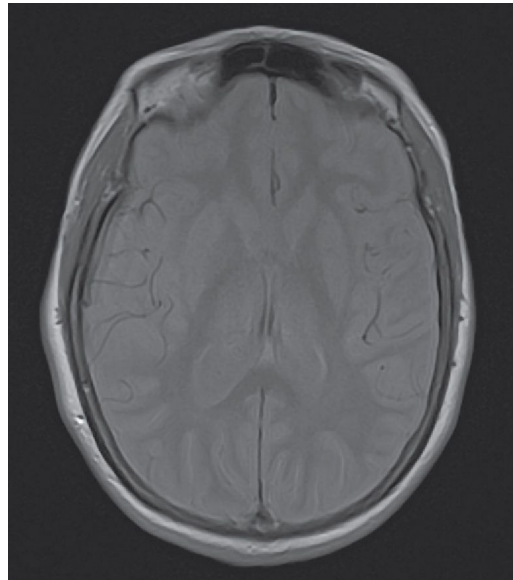


Figura 7. Imagen densidad protónica (DP) axial de cráneo. La diferencia de contraste depende la cantidad de protones por unidad de volumen.

Fuente: (Costa y Soria, 2015).

Factores extrínsecos

Los parámetros más básicos en resonancia magnética son el tiempo de repetición (TR), el tiempo de eco (TE), ángulo de inclinación (flip angle), y el tiempo de inversión. El TR es el tiempo que transcurre entre un pulso de radiofrecuencia y otro, mientras que el TE es el tiempo que transcurre entre un pulso de radiofrecuencia y la recogida del eco. Ambos se miden en milisegundos y su duración influye en la potenciación que se desea obtener. El ángulo de inclinación indica el vector de magnetización longitudinal, y el tiempo de inversión, es el tiempo que separa el pulso inicial de 180° del pulso de 90° (Costa y Soria, 2015).

Potenciaciones

Potenciación T1

No existen imágenes únicamente T1 o T2, ya que la relajación transversal es un proceso que ocurre paralelo a la recuperación de la magnetización longitudinal, por lo tanto todas las imágenes llevarán de manera inherente un componente T1 y T2. Dependerá de los parámetros seleccionados que una imagen tenga un predominio T1 o T2 (Oleaga y Lafuente, 2006).

La potenciación T1 tiene estrecha relación con el TR. Cuando un TR es corto aumenta la diferencia de los tejidos, ya que tejidos con T1 lento no alcanzan a dar señal. El TE también debe ser corto evitando que ocurra el desfase o pérdida de precesión durante la relajación (Costa y Soria, 2015).

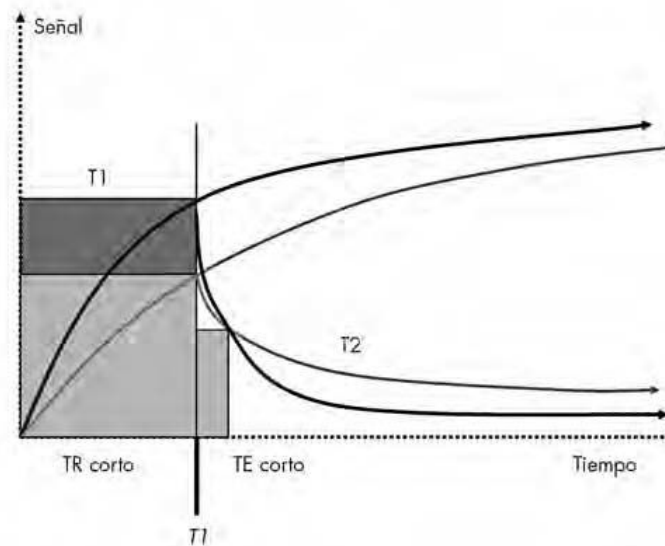


Figura 8. Representación gráfica de la potenciación en T1 en función de los tiempos de repetición y de eco. (gráfica señal/tiempo). Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. *Fuente:* (Oleaga y Lafuente, 2006).

Potenciación T2

Se utiliza un TR corto para que el pulso de radiofrecuencia se encuentre en el momento que los protones pierden su energía restante, y al contrario de la potenciación T1, el TE debe ser largo para que pierdan la fase.

Cuando el T2 depende del factor spin-spin y heterogeneidades del campo magnético principal, este se denominara como T2 * (Costa y Soria, 2015).

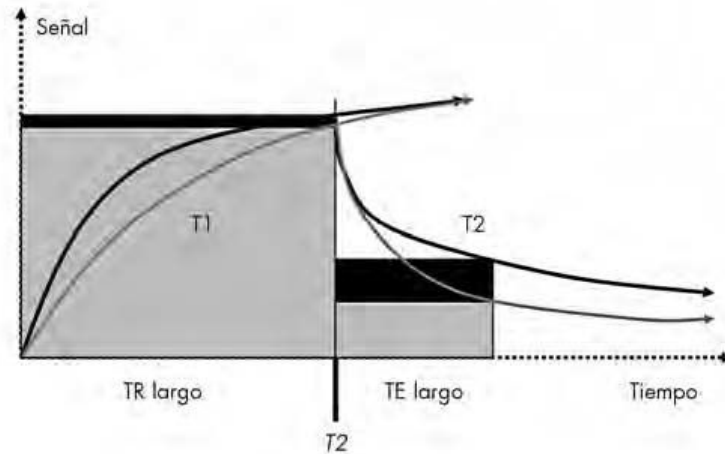


Figura 9. Representación gráfica de la potenciación en T2. Diferencias de señal en función de los tiempos de repetición y eco.

Fuente: (Oleaga y Lafuente, 2006).

Potenciación DP

Los TR largos aumentan la densidad protónica, mientras que el TE deberá ser corto, ya que no se busca que estén en desfase. Al haber un TE corto, la imagen resultante dependerá sólo de la cantidad o densidad de protones.

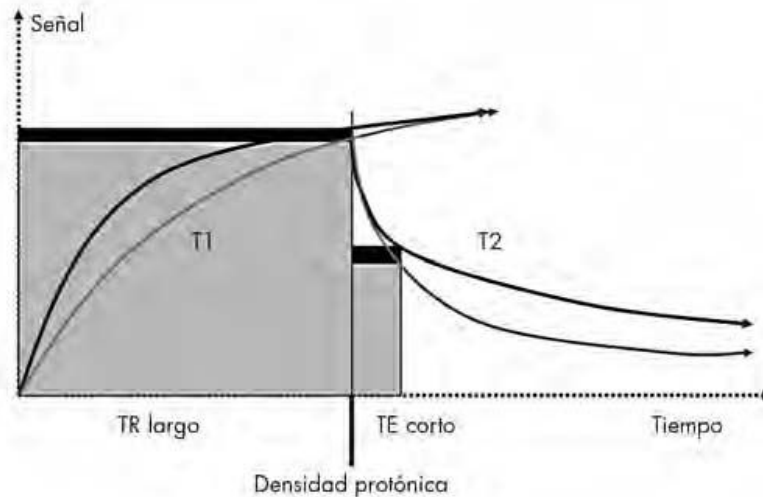


Figura 9. Representación gráfica de la potenciación en densidad protónica. (gráfica señal/tiempo).

Fuente: (Oleaga y Lafuente, 2006).

Potenciaciones	TR	TE
T1	Corto	Corto
T2	Largo	Largo
DP	Largo	Corto

Tabla 1. Se muestra las principales características de las potenciaciones en función del TR y el TE.

Fuente: Elaboración propia.

Parámetros Técnicos

La RM requiere de la integración de sofisticados equipos con diferentes componentes que interactúan con los ordenadores. Es por esto, que funcionalmente es considerado como un sistema que consta de dos equipamientos, uno especializado, formado por el imán principal, los gradientes con la formación de la señal, y el otro, la sala de control que gestiona las órdenes de trabajo y la señal, transformándola en imagen.

El espacio físico de la RM debe constar de un diseño cuidadoso, con suficiente espacio para todo el equipamiento, además de una sala de espera para los pacientes, con medidas de seguridad en relación a la contaminación acústica del equipo y también a las fuerzas que genera el campo magnético. (Universidad de Chile, Facultad de Medicina, 2013)

El equipo principal está compuesto por el imán, elemento que resulta esencial para crear el magnetismo en los tejidos del paciente, la RF, que perturba el campo magnético estático y genera la señal de los tejidos para obtener la imagen, y los gradientes, el tercer elemento importante en este conjunto tecnológico, que participa en la selección del corte y localización de señal.

Las características principales que diferencian las categorías de los equipos de RM, corresponden a la intensidad del campo magnético y la homogeneidad de este.

La intensidad del campo magnético es el principal determinante del contraste en la imagen de RM, ya que interviene en el cambio de energía entre los protones y su entorno. Los tiempos de relajación longitudinal de los tejidos se modifican con respecto a la fuerza del campo magnético.

La homogeneidad del campo magnético en el centro del imán no suele ser completa.

La inhomogeneidad se mide en partes por millón (ppm). Una inhomogeneidad de 1 ppm en un imán de 1 T produce un rango de intensidad de 10.000 G y 10.001 G, y como consecuencia se producen variaciones en la frecuencia de resonancia de los protones, que crean artefactos.

El *Shimming* es la homogeneización o ajuste de las inhomogeneidades del campo magnético, éste se consigue de dos maneras:

1. A causa de la compensación activa, que se realiza mediante pequeñas bobinas (electromagnetos) que se ubican dentro del campo magnético principal y que producen campos correctores que compensarán la falta de homogeneización. Estos se activan al realizar determinados estudios o secuencias.
2. Por compensación pasiva mediante pequeñas cuñas ferromagnéticas colocadas en los polos del imán, que crean unos campos magnéticos que se suman al principal. (Costa y Soria, 2015).

Las bobinas o antenas corresponden a unos dispositivos que, junto con las antenas, están ubicados al lado del imán, de forma concéntrica a éste.

Su función principal consiste en localizar la señal de resonancia de los tejidos en las tres direcciones espaciales, éstas se activan y cambian la intensidad del campo de manera local, de forma lineal o a lo largo del imán.

Los parámetros que definen un gradiente son la amplitud, el tiempo de subida (tiempo que tarda en alcanzar la fuerza máxima) y la velocidad de subida.

La amplitud corresponde a la intensidad que se produce localmente dentro del imán principal a una distancia determinada.

El tiempo de subida es el tiempo que tarda el gradiente en alcanzar su fuerza máxima.

La velocidad de subida, es la rapidez con la que se consigue alcanzar la amplitud o fuerza máxima.

Cada una de las características nombradas anteriormente, determinará la potencia de un equipo de RM, de esta forma a mayor amplitud, velocidad y tiempo de subida de las antenas de gradientes, más eficaz será el equipo y permitirá realizar estudios más sofisticados. Dichos parámetros son muy importantes para la formación y la calidad de la imagen en RM. (Costa y Soria, 2015)

Cuando se activa la antena o la bobina de gradiente, una corriente eléctrica comienza a circular por un conjunto de espiras. Cada bobina de gradiente, está situada de forma estratégica a cada lado del isocentro del imán y en cada una, la corriente circula en sentido diferente: una va en el sentido de la fuerza del campo magnético, aumentando su fuerza, mientras que en el otro extremo, en la otra bobina, la corriente va opuesta a la dirección de la fuerza del campo magnético y por ello en esa zona disminuye su fuerza. De este modo se logra un gradiente lineal sobre la fuerza del campo magnético en una dirección selectiva, según la activación de la bobina de gradiente en ese eje. Así se consiguen pequeñas perturbaciones del campo en los tres ejes del espacio que permiten localizar la señal de RM. En resumen la bobina de gradiente es como si sumara o restara

espiras a la bobina del imán principal y por ello aumenta o disminuye la fuerza del campo magnético en cada extremo.

La función principal de los gradientes, es la codificación espacial constituida por tres pasos:

- La selección de corte (z)
- La codificación de frecuencia (y)
- La codificación de fase (x)

La selección de corte determina el grosor de corte que debe excitarse con la RF. Se integran en este funcionamiento el ancho de banda, la RF y el gradiente de selección de corte. A gradientes más potentes, se pueden realizar cortes más finos.

La codificación de frecuencia (y), se aplica de forma perpendicular a la de corte, antes y durante la formación del eco. Se realiza la lectura o codificación de la frecuencia o espectro de frecuencias de resonancia de los protones en el eje X.

La señal de RM es adquirida siempre durante el gradiente de lectura.

El gradiente de codificación de fase (x), se aplica sobre el tercer eje perpendicular, después de la selección de corte y antes de la lectura de la frecuencia. Induce una variación lineal de la fase en los protones a lo largo del imán, y se activa después de la fase de excitación. Este proceso resulta más largo que los anteriores, y es donde se produce la mayor cantidad de artefactos.

La información obtenida por los gradientes rellena los vóxeles, permitiendo la formación de la imagen.

A los gradientes de fase y frecuencia también se les llama, gradientes de campo y su función consiste en localizar una parte de la anatomía del paciente y situar dicha parte espacialmente en una imagen bidimensional. (Costa y Soria, 2015)

La energía de RF es fundamental para producir la señal de RM, la RF transfiere energía a los protones tisulares, produciendo así, una excitación sobre los spines en el campo magnético, cuando alcanza una frecuencia del espectro electromagnético. Para producir una imagen, la RF transmitida debe ser igual a la frecuencia de precesión del Hidrógeno para conseguir el efecto de la resonancia.

LA RF se transmite en un corto periodo de tiempo que se conoce como pulso de RF y que colabora de manera importante en producir el contraste de la imagen de la RM.

Las antenas de RF pueden ser transmisores de RF, receptores de la señal de RM o mixtas si éstas realizan ambas funciones.

Un aspecto clave en la RM es conseguir la mejor relación señal-ruido en la imagen, siendo responsable de éste aspecto la antena de RF.

El modelo de antena múltiple o en serie, comprende varias antenas integradas con un amplificador, cuantos más canales tenga, más información recoge. Es a la vez tanto transmisor como receptor, y se pueden activar un número de canales en función de las necesidades. (Costa y Soria, 2015).

En las antenas es necesario reducir el ruido asociado con el cableado para mejorar la relación señal-ruido.

La antena de cuerpo, es transmisora y receptora, y está integrada al equipo.

Las antenas de volumen, con formas diferentes, normalmente reciben y transmiten. Por su tamaño se alejan del objeto, disminuyendo la relación señal ruido.

En cambio las antenas de superficie, funcionan de un modo muy diferente, pues se acercan más al objeto y así la relación señal-ruido es alta. Éstas son muy útiles en el estudio de extremidades, ya que es posible adaptarlas morfológicamente a la región a estudiar.

La mesa del equipo debe ser lo más confortable posible para el paciente, y tiene movimientos de arriba, abajo, adentro y afuera del imán. Aquí es donde se conectan las antenas.

Desde la consola de mandos, se seleccionan los parámetros y la secuencia apropiada, y también se aplican los gradientes en el tiempo oportuno. Tanto el orden como el tiempo de los pulsos de RF, determinan el contraste. (Costa y Soria, 2015).

La instalación de un equipo de RM requiere una planificación cuidadosa en el diseño del área para optimizar la eficiencia de la imagen, y a la vez eliminar artefactos, sin descuidar en ningún momento la seguridad del paciente. Además es importante tomar en cuenta las salas que se encuentran por encima y por debajo del equipo, ya que en algunos casos, puede ser necesario un blindaje especial si existe maquinaria que sea sensible a los campos magnéticos o de RF, vibración entre otros.

La estructura de la sala debe tener un blindaje especial en las seis paredes, con unos paneles que pueden ser de acero o de cobre, ya que estos son conductores eléctricos. Este blindaje pasivo, supone un importante costo en la instalación ya que suele pesar varias toneladas, y la infraestructura del edificio debe sostener dicho peso. El blindaje pasivo, evita la entrada de ondas electromagnéticas externas que pueden ser captadas por las antenas de RF de la sala y producir artefactos en la imagen. El blindaje acústico es otro tema a tener presente, ya que el funcionamiento de la RM origina mucho ruido ambiental.

En la puerta de acceso se debe señalizar la prohibición de la entrada expresa de pacientes que cuenten con marcapasos, implantes cocleares, balas, perdigones, o prótesis que no sean compatibles con RM, ya que estaría en peligro la integridad del paciente, ya que al existir un imán muy potente, estos elementos pueden actuar como proyectiles. (J. Gili y J. Alonso, 2000).

Difusión

La difusión es la propiedad física que describe el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en un tejido, como respuesta a una energía térmica. El cuerpo humano está compuesto en un 75% por agua, que se localiza en tres compartimentos, el intravascular, el intracelular y el extracelular. La secuencia de difusión es sensible a la detección de movimiento de las moléculas de agua en estos compartimentos a un nivel microscópico. Las secuencias de difusión que son utilizadas, son secuencias potenciadas en T2 modificadas, a las que se les aplica un gradiente bipolar de difusión. En las RM-DWI los tejidos que restringen la difusión aparecen con una señal aumentada o hiperintensos y aquellos donde la difusión se encuentra facilitada, se observan con una señal más baja o hipointensos. Es decir, el grado de movilidad de las moléculas de agua, es proporcional al grado de atenuación de la señal. Por lo tanto, con la secuencia de la difusión se va a conseguir una información única sobre la celularidad de un tejido y la integridad de las membranas celulares. (Koh DM, Collins DJ. 2007)

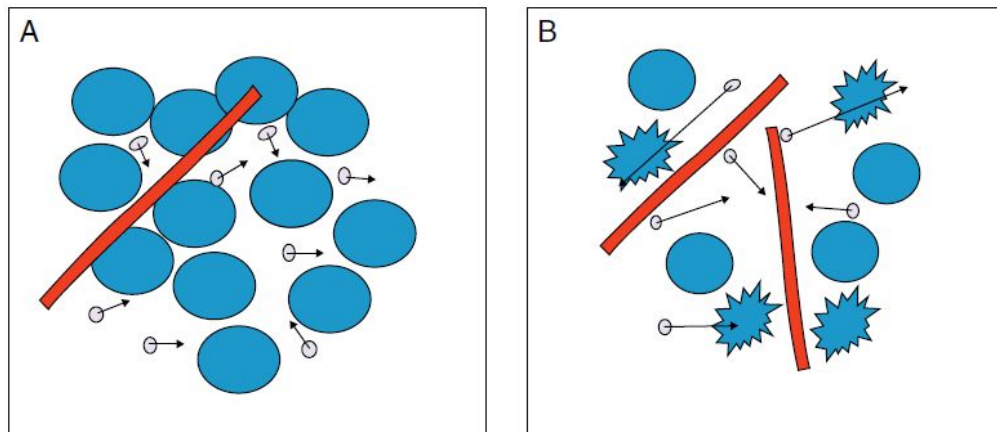


Figura 10. Difusión de las moléculas de agua. A) Difusión restringida B) Difusión Libre
Fuente: Difusión en Resonancia Magnética, Fuente: Vallejo P. et al. 2011

Pero la intensidad de la señal obtenida de los diferentes tejidos no solo dependerá del movimiento de las moléculas de agua, sino también esta señal varía al modificar la amplitud, duración o intervalo del gradiente aplicado (Bammer R. 2003).

Cuando la difusión es cuantificada en un sistema estructurado como el cerebro, el desplazamiento de las moléculas queda limitado por barreras físicas que provocan que su difusión sea dependiente de la dirección, que introduce la anisotropía. En un sistema sin barreras una partícula experimenta un movimiento browniano moviéndose libremente en cualquier dirección con una difusión isotrópica. Si existen barreras físicas, como una red trabecular o fibras axonales, la partícula pierde libertad de movimiento, restringiendo la difusión, que pasa a ser anisotrópica.

El conjunto de imágenes permite identificar la presencia de una dirección predominante de difusión.

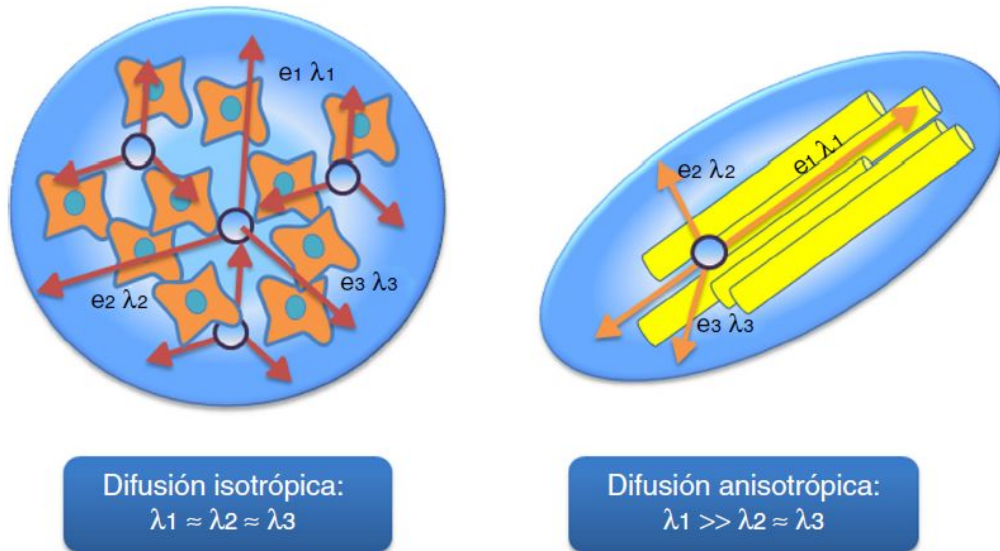


Figura 11. Se considerará difusión isotrópica cuando no exista una dirección dominante del movimiento del agua en el espacio extracelular. Consideraremos difusión anisotrópica cuando exista una dirección dominante del movimiento del agua en los tejidos, en el caso del agua, una dirección dominante axial del movimiento.

Fuente: Noguerol y Martínez (2017).

Para potenciar una secuencia en difusión, son aplicados dos gradientes en ambos extremos de un pulso de RF de 180°. La fuerza, la duración y el intervalo de los gradientes aplicados como factor B. (Costa y Soria, 2015).

El parámetro conocido como valor B es proporcional a esos tres factores, especialmente al cuadrado de la amplitud del gradiente, por lo que al modificar el parámetro B, la sensibilidad de la difusión también varía y la señal por lo tanto se modifica.

El valor B se mide en seg/mm^2 , a medida que aumenta este valor, la intensidad de la señal de las lesiones disminuye. Esta pérdida de señal será mayor en aquellas lesiones que restringen la difusión facilitada; sin embargo, las lesiones que restringen la difusión perderán menos señal.

Se conoce como mapa de Coeficiente de atenuación aparente (ADC), a una herramienta de posprocesado en la que obtiene una imagen invertida a la de las secuencias potenciadas en difusión. Las zonas con verdadera restricción aparecen hipointensas en un mapa ADC. Aquellas regiones que aparecen hiperintensas en una secuencia potenciada en difusión por su efecto T2 mantienen elevada la señal en un mapa ADC. (Costa y Soria, 2015).

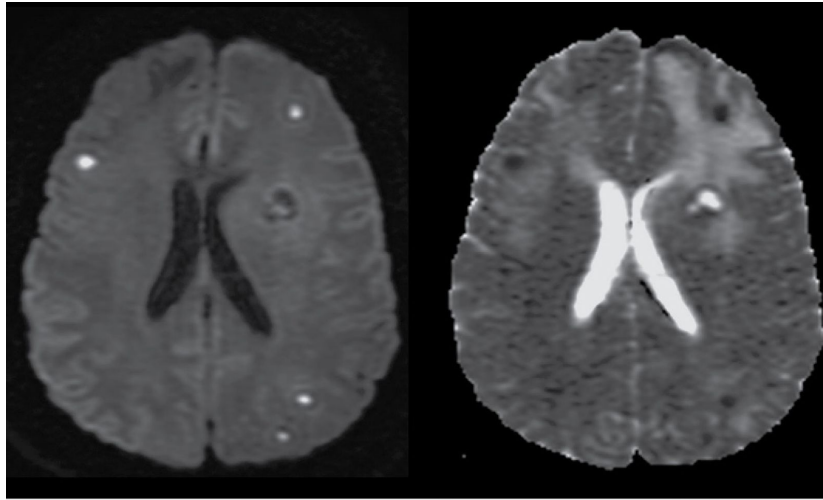


Figura 12. Izquierda, secuencia potenciada en difusión con factor B 1000, Derecha mapa ADC. es posible observar cuatro nódulos hiperintensos en la secuencia potenciada con factor B 1000 que también aparecen hipointensos en el mapa ADC. Por lo tanto, queda demostrado que existe restricción de la difusión. *Fuente:* Costa y Soria, Imagen cedida por General Electric.

El ADC proporciona una medida cuantitativa, independiente del campo magnético y mide el desplazamiento microscópico de las moléculas de agua, reflejando la capacidad de difusión específica de un tejido. Tejidos muy celulares, con difusión restringida, muestran valores ADC bajos, porque pierden poca señal al aumentar el valor B, mientras que zonas con menor densidad celular, que pierden más señal al aumentar el valor B, presentan valores de ADC más altos.

El ADC puede ser calculado para cada pixel de la imagen, obteniendo un mapa paramétrico (mapa de ADC), en blanco y negro o mapa de colores, las áreas que restringen la difusión aparecen hipointensas o en tonos azules (respectivamente), mientras que las que tienen difusión libre, se presentan hiperintensos o en tonos rojos (respectivamente).

Es posible determinar el valor de ADC de una región de interés (ROI).

Por lo tanto, con la RM-DWI, se obtienen dos tipos de información, una de carácter cualitativo y otra de carácter cuantitativo.

Información cualitativa.

Las imágenes con valores individuales de B proporcionan información cualitativa de la lesión, basada en la intensidad de la señal; por ejemplo, en tumores sólidos hiper celulares, donde la difusión está restringida, la imagen aparece hiperintensa y por el contrario, en lesiones donde la difusión es libre, la imagen aparece hipointensa.

Uno de los problemas del análisis cualitativo es que la señal observada depende no solo de la difusión de agua, sino también del tiempo de relajación T2. Cuando los valores de B

son bajos, la imagen tiene una mayor potenciación en T2 y cuando se usan valores B altos, la secuencia está más potenciada en difusión. Sin embargo las lesiones con un alto componente líquido como los quistes, que tienen un tiempo de relajación muy largo en T2, pueden aparecer hiperintensas en las imágenes de difusión, incluso en secuencias con B muy alto, simulando así, una difusión restringida. Este es lo que se conoce como “efecto T2”. Este efecto paradójico, es fácilmente reconocible al realizar un mapa de ADC; la señal es hiperintensa lo que indica que la difusión no se encuentra restringida. Además al medir el ADC el valor será alto. Por esta razón las DWI deben ser interpretadas de manera conjunta con el mapa ADC.

Información cuantitativa

Se adquieren imágenes utilizando dos o más valores B, uno siempre corresponde a 0 y el otro menor de 1000 seg/mm², para valorar la pérdida de señal que está relacionada con la capacidad de difusión de áreas concretas de un tejido. Si la difusión se encuentra restringida, el valor de ADC es bajo, y si la difusión se encuentra facilitada el valor de ADC es alto. (Vallejo P. et al. 2011).

El ADC de un tejido se expresa en unidades mm³/s. No existe unanimidad en lo que respecta a los límites del rango de la difusión normal, pero en los adultos los valores de ADC inferiores a 1,0-1,1 x 10⁻³ mm/s generalmente indican restricción.

Los valores del ADC varían con la edad del ACV, factor que puede influir en el análisis de casos clínicos. En las primeras horas siguientes al inicio de la isquemia, los valores del ADC disminuyen con rapidez, a menudo un 30% o más por debajo de lo normal. En la isquemia suelen observarse valores de ADC inferiores a 60 x 10⁻⁴mm²/s aunque a menudo se observan valores por debajo de 50 x 10⁻⁴mm²/s. Más o menos a las 24 horas, estos valores comienzan a aumentar de nuevo aproximándose a los normales a los 5 - 7 días.

Pese a los cambios en los valores del ADC que se producen después de un ACV, el infarto cerebral suele seguir siendo hiperintenso en las DWI durante casi todo el tiempo de evolución del mismo, relacionado posiblemente con el efecto T2. El hecho de que la región de infarto sea brillante en las imágenes potenciadas en T2 influye en el aspecto del ACV en las DWI (que presentan de manera típica una potenciación T2 significativa. (Costa y Soria, 2015)

Los mapas ADC se calculan mediante dos imágenes isotrópicas con dos valores de B. Una de las desventajas de estas imágenes calculadas es el postprocesado, aunque la ventaja es que no son enmascaradas ni por el T1, ni por el T2, ni por la dirección.

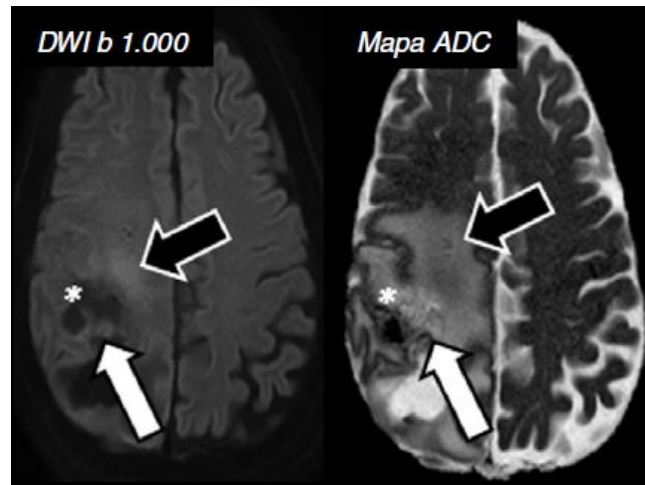


Figura 13. Mapa ADC. Las zonas con difusión restringida y por tanto con ADC bajo aparecen hipointensas. En los mapas ADC no existe contaminación T2.

Fuente: Noguera y Martínez, 2017.

El cálculo de los valores ADC requiere de al menos dos valores de B. La dependencia de los valores elegidos implica variaciones en el cálculo de ADC del voxel. Equivale por tanto a adquirir muestreos en un dominio B potenciadas en difusión.

Una primera aproximación a los mapas ADC, la obtendremos tomando únicamente una imagen isotrópica y como valor inicial la imagen T2 (B=0).

En el parénquima cerebral los valores de ADC varían entre $(0,3 - 1,5) \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. La magnitud del movimiento detectable es extraordinariamente pequeño. Mediante el seguimiento de los valores de ADC y la imagen potenciada en T2 podemos seguir la evolución de un ataque vascular desde la isquemia aguda del infarto crónico del tejido cerebral. (Melhem, et al. 2000).

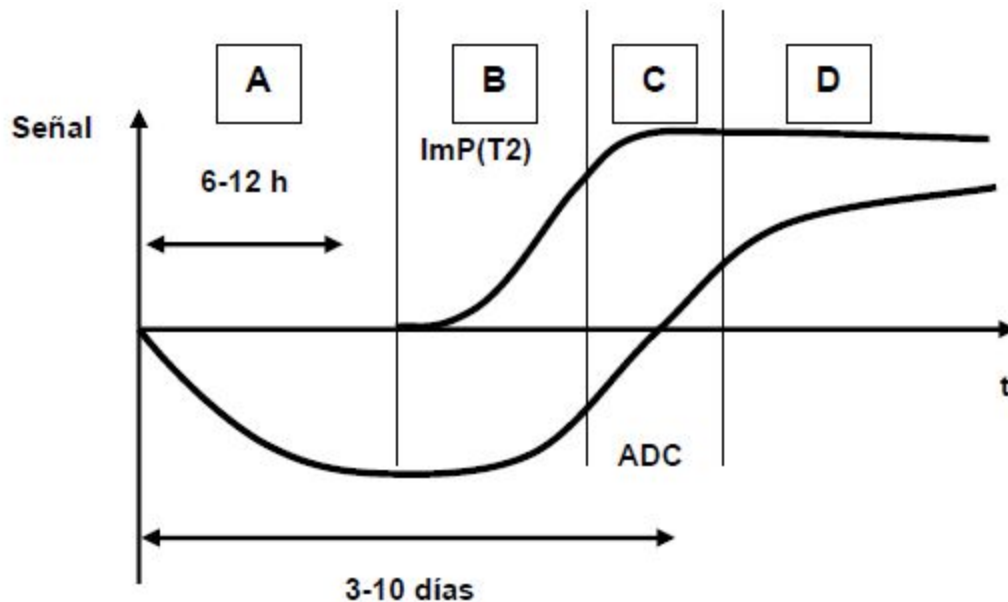


Figura 14. Representación esquemática de la evolución con el tiempo después de un ACV de los valores de ADC y de la señal en imágenes potenciadas en T2. La reducción inicial de los valores de ADC se asocia a la restricción de difusión que impone el edema citotóxico sin que se aprecien cambios de señal en T2. Posteriormente, el edema vasogénico aumenta y el aumento de señal en T2 se hace evidente.

Fuente: N. Beauchamp et.al., 1998.

De la gráfica anterior, podemos diferenciar las siguientes fases.

a.- Fase Aguda o de Edema Citotóxico.

Corresponde a la zona proximal A. En los minutos posteriores al ACV se detecta una caída de los valores de la difusión del agua. Esta fase cuya intensidad se valora por la disminución de los valores del ADC es variable en el tiempo, pero es caracterizada por.

- Las imágenes potenciadas en T2 son prácticamente normales, ya que, no se desestructura el tejido, la compactación implica una interacción spin-spin elevada y un mantenimiento de la incoherencia en la relajación.
- Las imágenes DWI presentan un aumento de señal debido a la restricción de la difusión.
- Los mapas ADC muestran una disminución del valor que hay que compararlo con el valor contralateral.

b.- Fase Subaguda.

La ruptura de la membrana celular implica un aumento de la difusión por una menor compartimentalización del agua libre. La presente fase se caracteriza por:

- En Potenciación T2 existe un aumento de la señal debido a la desestructuración con mayor movilidad para el agua libre y menor influencia spin-spin y por tanto mayor coherencia en la relajación.

- En DWI hay una baja en la señal, como consecuencia del aumento de la difusión, a causa de la mayor movilidad del agua libre, debido a la menor compartimentalización del agua, aunque, hay que tener en cuenta el efecto de brillo residual en T2.
- En el mapa ADC, muestra una recuperación hacia los valores normales que cruzan la línea de normalidad.

Diferenciamos de esta fase dos zonas una intermedia (B) con un ADC bajo y T2 que aumenta a medida que la necrosis lo hace. y (C) que corresponde a una zona de pseudo normalización con ADC normales y T2 elevados. Se denomina de esa forma porque no significa una vuelta a la normalidad del tejido, sino, una progresión hacia el infarto.

c.- Fase Crónica

Corresponde a la zona distal y presenta las siguientes características:

- En potenciación T2, hay un aumento de señal, debido a la necrosis con mayor espacio acelular y mayor movilidad del agua libre.
- En DWI se muestra una zona hipointensa por la mayor difusión del agua libre, aunque debe tenerse en cuenta la contaminación T2.
- En el mapa ADC se obtienen valores más elevados debido a la mayor difusión.

La importancia de estas aproximaciones está en poder facilitar el diagnóstico después de un ACV y en consecuencia probar nuevas alternativas terapéuticas. (N. Beauchamp et.al., 1998).

Se deben obtener imágenes de difusión y mapas hemodinámicos de perfusión cerebral para comprobar la existencia o no de discrepancia entre tejido infartado que no es recuperable y el tejido que se encuentra en penumbra y por tanto en riesgo. La figura 13 indica la importancia de las secuencias de difusión y T2 en el diagnóstico de sospecha de ACV. (Costa y Soria, 2015)

Es conocido que en un ACV agudo, al producirse edema citotóxico, la difusión de las moléculas de agua disminuye. (Moseley M, 1990). Se postula que esto es debido a una disminución en la actividad de la Na⁺K⁺ATPasa en la membrana de las células gliales y una consecuente disminución en el transporte de las moléculas de agua. (Warach S, Gaa J, Siewert B, et al.1995).

El agua queda atrapada dentro de las células gliales donde hay una restricción relativa del movimiento de sus moléculas comparado con el del espacio extracelular. Esta disminución en la difusión puede ser detectable como un área de hiperintensidad en DWI a partir de las 2,5 a 3 horas, muy pocos pacientes llegan al hospital en un estadio temprano.

La difusión continúa disminuyendo llegando a su mínimo valor entre las 24 horas y los cuatro días después del evento. La difusión se normaliza a los cinco o diez días. Esto refleja la persistencia del edema citotóxico asociado con disminución de la difusión y

posterior desarrollo del edema vasogénico y disrupción de la membrana celular con el consecuente incremento del agua extracelular asociado al aumento en la difusión. Por lo tanto, la difusión aumenta debido al continuo incremento del agua extracelular o a gliosis neuronal. (Gonzales R, Shaefer P, Buonnano F, et. al,1993.)

Las imágenes de RM convencionales no son capaces de detectar un ACV agudo, que se caracteriza por presentar hiperintensidad en T2, por aproximadamente ocho horas en el mejor de los casos. Por lo tanto, en las primeras ocho horas después de la aparición de un déficit neurológico agudo, las imágenes por difusión son muy útiles para determinar si el paciente tuvo o no un infarto.

Durante los últimos años se ha demostrado claramente la utilidad de desarrollar protocolos estandarizados definidos para los estudios con RM en la neuroimagen, en pos de optimizar la eficacia y eficiencia en la práctica diaria.

Un protocolo de RM se puede definir como un conjunto de secuencias de pulso con los parámetros ajustados, según las preferencias establecidas por grupos de expertos o referencias bibliográficas, para el estudio de una zona anatómica determinada o una situación clínica concreta. Cada uno de ellos debe orientarse a obtener la información necesaria que permita una exploración completa del área de interés, la sospecha clínica específica y los hallazgos demostrados en estudios previos.

Los ACV tienen una alta prevalencia en los países industrializados y provocan graves secuelas en forma de déficits neurológicos permanentes en un alto porcentaje de la población; todo esto genera un grave impacto socioeconómico.

Su causa principal es la oclusión aguda de una arteria intracraneal, aunque también puede deberse a émbolos originados en vasos extracraneales o en el corazón. Con mucha menor frecuencia son secundarios a obstrucción de arterias extracraneales, a una caída grave de la presión arterial o a una oclusión de los senos venosos de la duramadre o las venas corticales intracraneales.

Ante un ACV tanto la actitud como el manejo han cambiado de manera drástica durante los últimos años debido al desarrollo progresivo de terapias eficaces de recanalización vascular que limitan el daño cerebral. A estos pacientes se les realiza una RM con cuatro objetivos.

1. Identificar la isquemia cerebral como causa de los signos y síntomas del paciente y excluir otras patologías que pueden simularla.
2. Definir con exactitud el área de tejido cerebral dañado de manera irreversible.
3. Decidir si existe tejido con hipoperfusión pero no infartado que podría ser recuperado gracias a la penumbra isquémica.
4. Localizar, si es posible, el vaso ocluido responsable del ACV y estudiar los vasos intracraneales y extracraneales principales. (Costa y Soria, 2015)

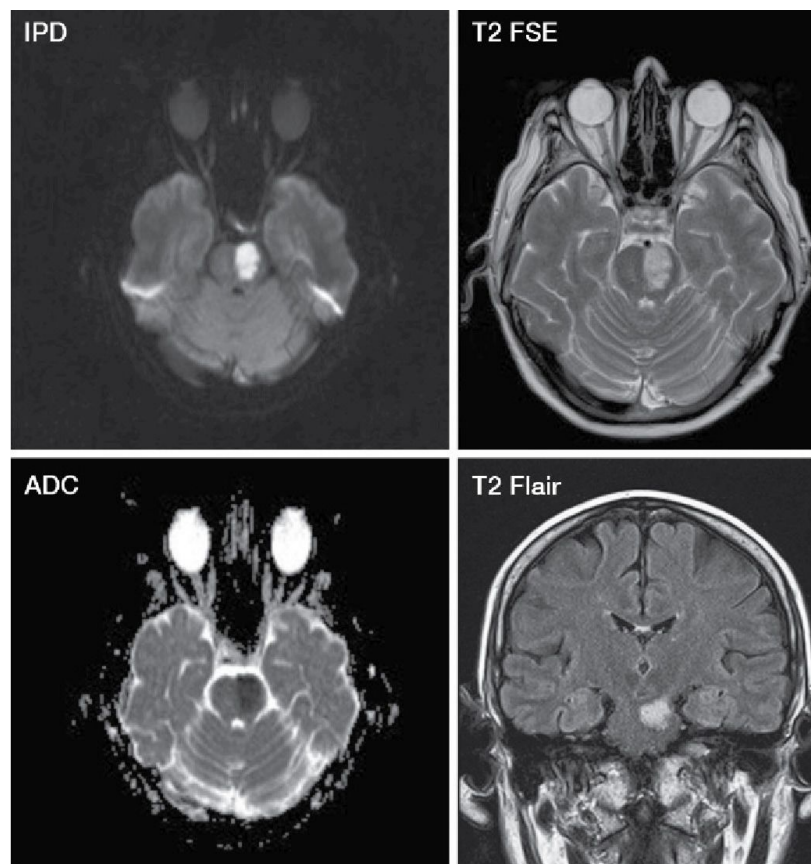


Figura 15. RM en caso de ACV, infarto agudo en la protuberancia. Se vuelve imprescindible realizar secuencias de difusión, ya que son capaces de identificar la presencia de un infarto de forma más precoz que cualquier otra técnica de imagen.

Fuente: Costa y Soria, 2015.

Accidente Cerebrovascular

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define en 1970 al ACV como el “desarrollo rápido de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas de duración igual o mayor a 24 horas o que desencadena la muerte, sin otra causa aparente adicional a la de origen vascular. (OMS, MONICA Project, 1988).

Los ACV tienen una alta prevalencia tanto en países industrializados como en vías de desarrollo, datos de la OMS señalan que 15 millones de personas sufren un ACV, de las cuales 5 millones fallecen, 5 millones quedan con algún grado de discapacidad de manera permanente, mientras que los 5 millones restantes quedan sin secuelas post ACV.

Existen dos tipos de ACV, el ACV Hemorrágico que es menos frecuente pero más letal que se produce cuando se rompe un vaso sanguíneo en el cerebro originando un derrame. Mientras que el ACV Isquémico es el más frecuente y que es producido por un bloqueo de flujo normal de sangre hacia el cerebro.

Una vez que existe una oclusión de un vaso cerebral con la consecuente obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, se desencadena una cascada de eventos bioquímicos que inicia con la pérdida de energía y que termina en muerte neuronal. Después de la oclusión, el núcleo central se rodea por un área de disfunción causada por alteraciones metabólicas e iónicas, con integridad estructural conservada a lo que se denomina “penumbra isquémica”. Farmacológicamente esta cascada isquémica puede ser modificada y disminuir sus efectos deletéreos. (Y. Wang, ZH Qin, 2010). Si la interrupción del flujo sanguíneo es sostenida o sobrepasa un umbral crítico, comienzan a producirse los mecanismos de excitotoxicidad. (J.Marx, R. Hockberger, R. Walls, M. Biros, 2014).

La excitotoxicidad es un evento inherente al encéfalo como factor desencadenante de muerte celular. El principal neurotransmisor excitatorio cerebral corresponde al glutamato. La despolarización neuronal sostenida es la génesis de la muerte en la excitotoxicidad y se origina a través de dos procesos: la liberación de glutamato con el reclutamiento de neuronas adyacentes y la incapacidad de repolarización desencadena el edema citotóxico (Y. Wang, ZH Qin, 2010). La hipoxia causada por el ACV isquémico, provoca la despolarización mantenida de algunas neuronas y la constante liberación del glutamato en la unión sináptica, induciendo la despolarización de las neuronas post-sinápticas. La incapacidad de repolarizarse conduce al edema citotóxico y en algunos casos a la muerte neuronal.(TW Lai, S. Zhang, YT Wang, 2014).

Uno de los principales eventos relacionados con el edema cerebral en el ACV, es la alteración en la barrera hematoencefálica (BHE). Dicha barrera se compone de un conjunto celular dinámico que interactúa con la matriz extracelular a la cual se encuentra anclado y se representa por:

- Endotelio vascular especializado, caracterizado por contar con uniones estrechas y uniones adherentes que favorecen una significativa disminución en el tránsito iónico y molecular paracelular, tiene la función de secretar proteínas de matriz. (KM. Baeten, K. Akassoglou, 2011).
- Los astrocitos que forman una barrera mecánica a través de extensiones terminales llamadas podocitos y se encuentran comunicados unos con otros a través de uniones GAP. Estas uniones corresponden a canales intercelulares que permiten el flujo directo de iones y moléculas de bajo peso molecular en ambos sentidos y están formados por el contacto estrecho de dos conexones, cada uno compuesto por seis conexinas, que son proteínas integrales de membrana. (MS. Nielsen, LN. Axelsen, PL Sorgen, 2012).
- Los pericitos, que corresponden a células musculares lisas modificadas que cubren de forma irregular el endotelio junto con los astrocitos que realizan modulación sinérgica de la formación, el mantenimiento y la remodelación de la matriz extracelular. (A. Elali, P. Thériault, S. Rivest, 2014).

Según estadísticas realizadas durante el año 2011, por el Departamento de estadísticas e información de salud (DEIS), dependiente del MINSAL, los ACV fueron la primera causa aislada de mortalidad tanto en hombres como mujeres.

En Chile es la principal causa de muerte con 9004 fallecidos el año 2013, lo que corresponde a una persona por hora. Cálculos del MINSAL, indican que anualmente hay alrededor de 25 mil casos nuevos. por lo que en Chile ocurren 70 casos al día. Además es la segunda causa de mortalidad prematura en el país, con 2310 defunciones en el 2013 en personas entre 30 y 69 años, y la primera causa específica de años de vida saludables perdidos por discapacidad y muerte prematura en mayores de 74 años.

La edad aparece como el factor de riesgo (FR) independiente más importante para sufrir un ACV, pero por razones obvias, es un factor no modificable. También se evidencia que se trata de los mismos FR asociados a enfermedades cardiovasculares, considerando como factores modificables el tabaquismo, alcohol, obesidad, sedentarismo, dislipidemia, diabetes mellitus). En los pacientes destaca con particularidad la alta asociación con la hipertensión arterial y la fibrilación auricular. (MINSAL, 2013).

Anatómicamente, la sangre llega al cerebro a través de dos sistemas arteriales:

- El sistema anterior, que proviene de la arteria carótida interna y sus dos ramas principales son la arteria cerebral anterior y media, a través de las cuales se irriga el 80% del territorio encefálico que incluye a la retina, nervio óptico y lóbulos frontal y los dos tercios anteriores del parietal, la región anterior del temporal y los núcleos de la base (putamen, brazo anterior de la cápsula interna, lenticular y cápsula externa).
- El sistema posterior, proveniente de las arterias vertebrales, que dan origen a las arterias cerebrales posteriores. La circulación posterior irriga el 20% del

parénquima, dentro de lo cual se incluye el tronco encefálico (de suma importancia por su función crítica para lograr la vigilia y otras funciones vitales como el centro respiratorio y la regulación del ritmo cardíaco), cerebelo, tálamo, núcleos auditivos y vestibulares, lóbulo temporal y occipital.

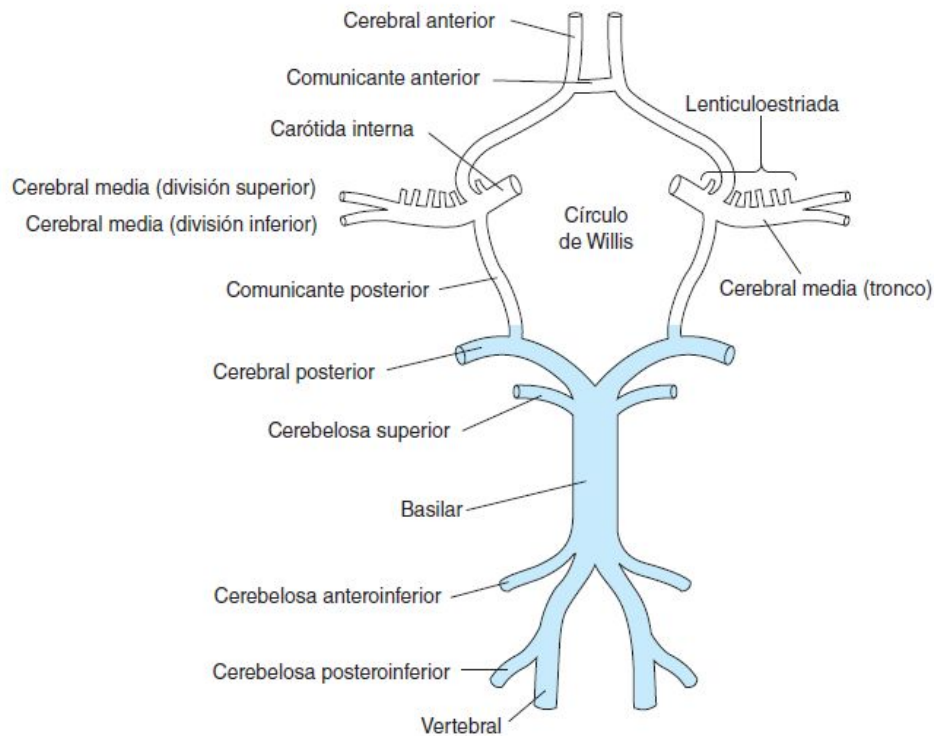


Figura 16. Esquema de las arterias de la circulación anterior (blanco), y posterior (color), en relación al polígono de Willis. *Fuente:* R. Simon, M. Aminoff, D. Greenberg, 2008.

Cada arteria cerebral presenta un territorio específico de irrigación de manera que el déficit de flujo sanguíneo a través de alguna, generará un cuadro clínico específico y concordante con el territorio de la arteria o rama que irriga. (T. Molina R. Calvo, J. Ochoa, L. Castilla, S. Montero, F. Cañadillas, 2015).

La magnitud del daño causado por el ACV depende no solo de la arteria afectada, sino también de la presencia de colaterales. Se debe recordar que existen conexiones entre la circulación anterior y posterior y a su vez entre la circulación del hemisferio derecho e izquierdo a través del polígono de Willis, lo que permite muchas veces mantener un flujo sanguíneo mínimo a través de la red de colaterales pese a tener una obstrucción de una arteria de mayor calibre.

Dentro de los ACV de origen isquémico, las principales etiologías son aterotrombótico, lacunar, cardioembólico, entre otros.

Un tercio de los ACV isquémicos, corresponde a etiología aterotrombótica, en donde el vaso sanguíneo es obstruido por una trombosis local, generada por un accidente de placa

aterosclerótica. Por la presencia de flujo turbulento, las áreas más propensas a sufrir accidentes de placa son las bifurcaciones de las ramas principales de la arteria cerebral media y polígono de Willis. Como los vasos sanguíneos comprometidos son de mayor calibre, en general los ACV de etiología aterotrombótica presentan una clínica florida, con déficit focales tanto motores como sensitivos y en algunos casos incluso puede presentar compromiso de conciencia o síntomas más difusos.

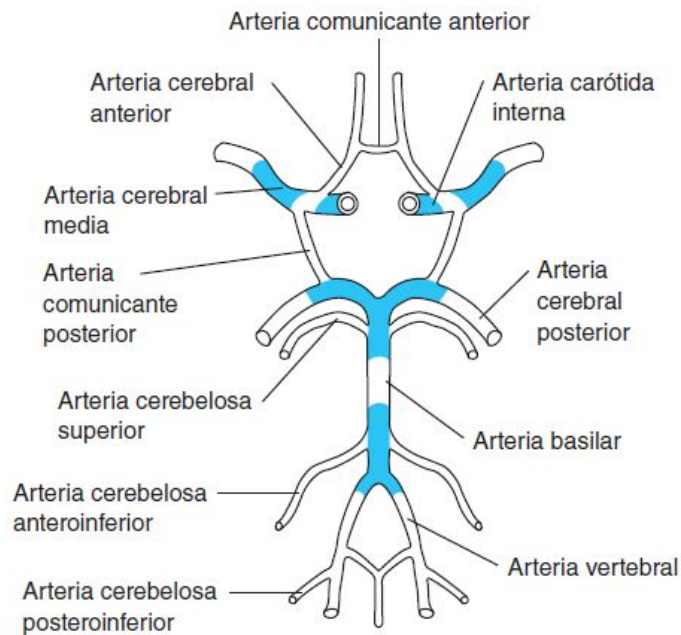


Figura 17. Sitios predilectos (áreas en color) para aterotrombosis en la circulación arterial intracraneal. *Fuente:* R. Simon, M. Aminoff, D. Greenberg, 2008.

Los ACV de etiología lacunar corresponde a la obstrucción de arterias perforantes de pequeño calibre, y se presentan principalmente en las regiones subcorticales (ganglios de la base, tálamo y cápsula interna) y de tronco encefálico. La obstrucción de éstos vasos se debe principalmente a émbolos pequeños o a la lipohialinosis, que corresponde al daño vascular generado por la hipertensión crónica que genera un aumento en el grosor de la pared del vaso y así la obstrucción de su lumen. Por su origen en vasos de menor calibre, el tamaño de los ACV lacunares, comprometen desde pocos milímetros hasta 2 cm, y por lo mismo presentan una clínica de tipo focal.

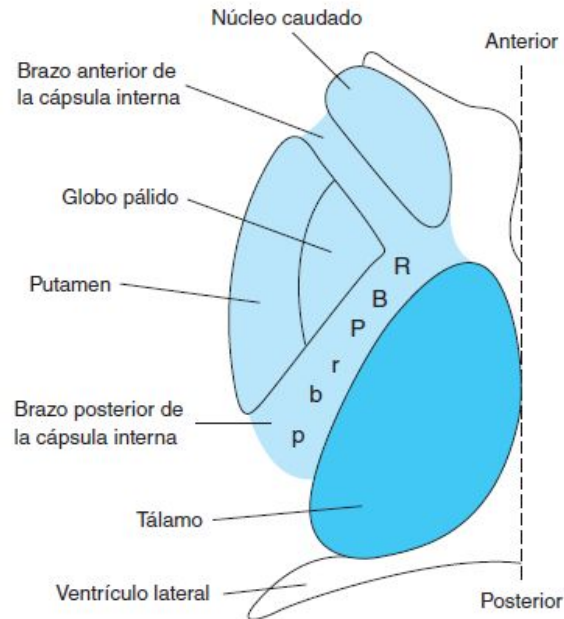


Figura 18. Estructuras cerebrales profundas implicadas con frecuencia en infartos lacunares, con su respectiva irrigación arterial. *Fuente:* R. Simon, M. Aminoff, D. Greenberg, 2008.

Los ACV de origen cardioembólico corresponden a un cuarto de los ACV isquémico. Estos se generan por el desprendimiento de un trombo originado en un territorio distal que va a obstruir un vaso sanguíneo encefálico. Las principales fuentes de estos émbolos son los trombos intramurales de arterias extracraneanas, principalmente la arteria carótida común, que genera una embolia arterioarterial.

Dentro de las otras etiologías de ACV se encuentran: Disección de arteria carótida o vertebral, vasoconstricción intensa causada por drogas (cocaína, anfetaminas), vasculitis del sistema nervioso central, estados protrombóticos (uso de anticonceptivos orales, déficit de proteína C, S, policitemia. (Molina, et al. 2015)

El manejo específico del ACV isquémico considera todas las terapias dirigidas a desobstruir el vaso sanguíneo comprometido para de esa manera, restablecer el flujo sanguíneo, para recuperar la función de la zona de penumbra. Por esto es un manejo de tiempo dependiente, ya que mientras más precoz sea el tratamiento, mayor será el territorio recuperado.

El periodo de ventana terapéutica o penumbra isquémica es el tiempo en el cual el paciente es candidato a recibir trombolisis ya que la zona de penumbra es aún recuperable. Posterior a este periodo, aunque se administren trombolíticos, la función neurológica ya no es recuperable y además conlleva un mayor riesgo de sangrado, por lo que está contraindicada la trombolisis. La ventana terapéutica se considera hasta 4.5

horas desde el inicio de los síntomas o la última vez que el paciente fue visto asintomático.

Hay que recordar que la trombolisis no se encuentra exenta de complicaciones, siendo la principal la hemorragia intracraneana. Por ellos es contraindicación de recibir trombolíticos todas las condiciones que signifiquen un mayor riesgo de sangrado. (J. Olivera, S. Kasner, 2016).

La trombolisis intraarterial es una alternativa a la trombolisis sistémica que consiste en avanzar una guía hasta la arteria culpable y de forma mecánica o mediante fármacos, destruir el trombo que está causando la obstrucción. Este método permite ampliar la ventana terapéutica hasta las 6 horas y tiene una menor tasa de complicaciones asociadas, sin embargo, requiere de un centro especializado con radiología intervencional, lo cual no se encuentra ampliamente disponible en el medio local. Además los pacientes deben recibir antiagregación plaquetaria con aspirina, que debe iniciarse en las primeras 24 horas de iniciado el ACV en los pacientes que no recibirán trombolisis. En los pacientes sometidos a trombolisis, la aspirina se debe suspender en las primeras 24 horas y está contraindicada en caso de hemorragia intracerebral. (O. Berkhemer, P. Fransen & cols, 2015)

Todo paciente en sospecha de ACV isquémico debe ser hospitalizado de manera inmediata. En el caso que el servicio donde consultó no cuente con la posibilidad de acceder a un neurólogo, imágenes o unidad monitorizada, el paciente deberá ser trasladado al servicio de salud más cercano que cumpla con dichos requerimientos. La hospitalización debe ser en una unidad especializada o en una unidad de intermedio, si la anterior no se encuentra disponible. En el caso de presentar inestabilidad hemodinámica, el paciente debe acceder a una unidad de cuidados intensivos.

El manejo de HTA en el ACV debe realizarse con precaución ya que presiones arteriales muy elevadas, pueden aumentar el riesgo de sangrado y especialmente en la zona de penumbra. Par el manejo de la presión arterial, se recomiendan fármacos endovenosos.

Se debe evitar también la sobrehidratación de los pacientes para evitar el edema cerebral, por esto se debe hidratar de manera intravenosa a los pacientes solo en caso de deshidratación y se debe evitar infusiones de mantención en las primeras horas. Además se debe tener precaución en caso de que el paciente presente agitación psicomotora. Se prefiere evitar la sedación profunda y mantenida. En el caso que sea absolutamente necesario se deben utilizar benzodiacepinas de vida media corta para poder hacer el seguimiento clínico de los síntomas del paciente. (J. Olivera, K. Scott, 2015).

Algoritmos

Para poder llevar la resolución de un problema a la computadora, como por ejemplo resolver una ecuación matemática, desarrollar una calculadora, realizar un informe técnico, esto implica realizar una serie de pasos. A partir de un problema, se debe analizar y determinar el objetivo, analizando datos para establecer los resultados que se desean. Una vez conociendo el problema, se puede realizar un modelo del problema para intentar resolver los aspectos principales, es decir los datos que se van a procesar. Finalmente a partir de esto se puede proceder a escribir una serie de acciones que paso a paso resolverán el problema planteado. Esta serie de pasos formarán lo que se conoce como algoritmo.

Podríamos definir que un algoritmo explica paso a paso cómo se debe proceder para llegar a una respuesta, la cual será la solución de un problema, sin embargo esta respuesta se encontrará limitada a los datos disponibles, en un tiempo finito. (Al-Juarismi citado en Gagliano et al. 2014).

Los algoritmos pueden ser distintos, con un diseño diferente, elaborados por distintas personas para lograr resolver un mismo problema, sin embargo un algoritmo debe ser preciso, es decir sin ambigüedad en cada uno de sus pasos; exacto, es decir que al aplicar un mismo grupo de datos varias veces, el resultado deberá ser el mismo en todas; de tiempo finito, es decir que su ejecución debe concluir en algún momento.

El que ejecuta los algoritmos es un procesador, el cual puede ser un sujeto o una máquina que es capaz de entender el enunciado y ejecutarlo, por lo tanto la sintaxis y semántica para escribir el algoritmo depende del lenguaje que conoce el procesador. El algoritmo debe ser independiente del lenguaje y del ejecutor. En el caso de las computadoras, se utilizan lenguajes de programación, que consiste en conjunto de símbolos, caracteres y reglas que permiten comunicarse con la computadora. Además permite realizar operaciones de entrada y salida, manipulación de texto, cálculo, lógica, y almacenamiento (Gagliano et al., 2014).

Representación de los algoritmos

Existen dos tipos de representación, una gráfica y otra no gráfica. La representación gráfica se realiza por medio de dibujos, tales como el diagrama de flujo y diagrama estructurado, mientras que la no gráfica se realiza por medio de texto, esto puede ser pseudocódigo, lenguaje natural, fórmulas. (Oviedo, 2004).

Diagrama de flujo

Es la representación gráfica de un algoritmo, donde se representa de forma detallada los pasos a realizar para llegar a un resultado. Se construye por medio de símbolos que se relacionan entre sí por medio de líneas que indican el orden de ejecución. Los símbolos utilizados han sido normalizados por el instituto norteamericano de normalización (ANSI).

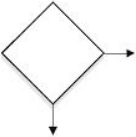
SÍMBOLO	DESCRIPCIÓN
	Indica el inicio y el final de nuestro diagrama de flujo.
	Indica la entrada y salida de datos.
	Símbolo de proceso y nos indica la asignación de un valor en la memoria y/o la ejecución de una operación aritmética.
	Símbolo de decisión indica la realización de una comparación de valores.
	Se utiliza para representar los subprogramas.
	Conector dentro de pagina. Representa la continuidad del diagrama dentro de la misma pagina.
	Conector fuera de pagina. Representa la continuidad del diagrama en otra pagina.
	Indica la salida de información por impresora.
	Indica la salida de información en la pantalla o monitor.
	Líneas de flujo o dirección. Indican la secuencia en que se realizan las operaciones.

Figura 19. Símbolos y descripción de los componentes para desarrollar diagrama de flujos. *Fuente:* Oviedo, 2004.

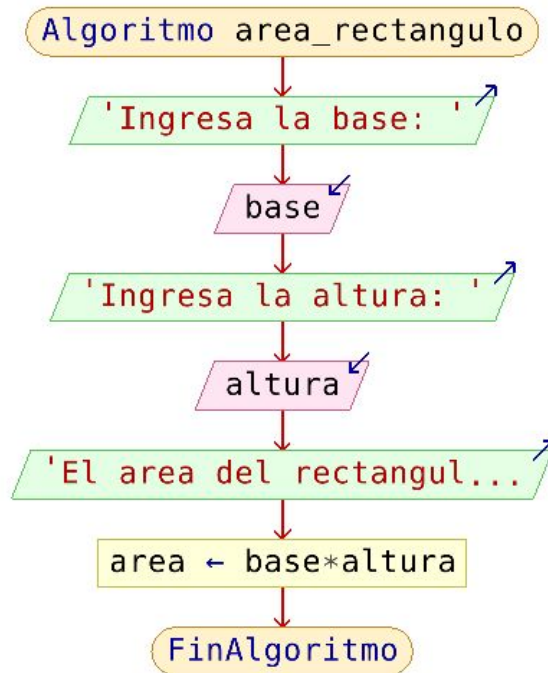


Figura 20. Ejemplo de algoritmo para calcular área de un rectángulo en forma de diagrama de flujo en PSeInt. Fuente: Elaboración propia.

Diagrama estructurado de Nassi-Schneidermann

También conocido como diagrama de Chapin, el cual es una representación gráfica de algoritmos por medio de cajas contiguas y sin flechas. Las distintas acciones van sucesivamente de una caja a otra (Oviedo, 2004).

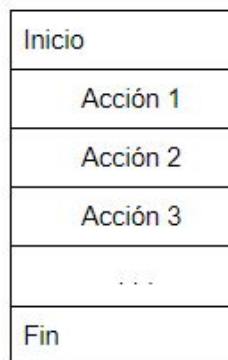


Figura 21. Diagrama estructurado, se muestra el inicio seguido de unas acciones. Las acciones pueden ser varias. Termina con la expresión Fin. Fuente: Oviedo, 2004.

Inicio
Leer (Base, Altura)
Calcular (Área)
$\text{Area} = \text{Base} * \text{Altura}$
Escribir (Área)
Fin

Figura 22. Algoritmo para calcular área de un rectángulo.

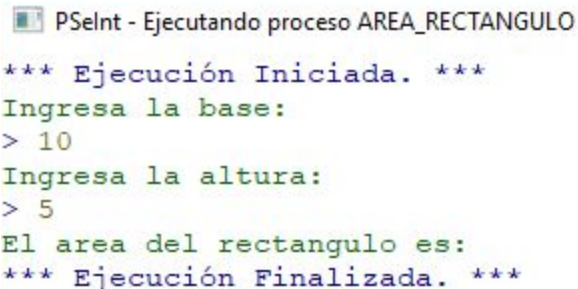
Fuente: Elaboración propia.

Pseudocódigo

El pseudocódigo es un lenguaje no establecido universalmente, el cual es una mezcla de programación y lenguaje en español, inglés o cualquier otro idioma, que se emplea en la programación estructurada.

Es lo más cercano a un lenguaje de programación, por lo tanto resulta fácil pasar un algoritmo desde pseudocódigo a un lenguaje de programación, además permite centrarse en la lógica de resolución más que en las reglas de un lenguaje de programación. Por otra parte, permite modificar el algoritmo fácilmente (Gagliano et al., 2014).

```
1  Algoritmo area_rectangulo
2      Escribir "Ingresa la base: ";
3      Leer base;
4      Escribir "Ingresa la altura: ";
5      Leer altura;
6      Escribir "El area del rectangulo es: ";
7      area<-base*altura;
8  FinAlgoritmo
9
```



```
*** Ejecución Iniciada. ***
Ingresa la base:
> 10
Ingresa la altura:
> 5
El area del rectangulo es:
*** Ejecución Finalizada. ***
```

Figura 23. Pseudocódigo escrito en PSeInt, además permite ejecutar el algoritmo.

Fuente: Elaboración propia.

Lenguaje de programación.

Todos estas representaciones de algoritmos pueden ser llevado a un lenguaje de programación. Los lenguajes de programación se pueden clasificar en lenguaje de máquina, lenguaje de bajo nivel, lenguaje de alto nivel. Los lenguajes de máquina son entendido por los procesadores, y están escrito en código binario de 0 y 1, como por ejemplo 0001 1100 0111 0011 1001 1011. La ventaja de estos es que son de ejecución rápida ya que va directo al hardware, sin embargo son lentos de elaborar y difíciles de aprender. También estarán limitados por el mismo hardware. Los lenguaje de bajo nivel, las instrucciones son mnemotécnicos, como por ejemplo ADD, DIV, STR, entre otros. La desventaja de estos lenguajes es que requieren mayor aprendizaje y formación por parte del programador. Finalmente el lenguaje de alto nivel, es más cercano al lenguaje natural, sus instrucciones serian tales como 10+5, "escribe tu nombre", resultado = numero a + numero b. Estos son los más populares y existen distintos tipos de lenguaje de alto nivel, tales como Java, Python, SQL, C, C++, entre otros. Su ventaja es que son independiente de la máquina, por lo tanto se pueden ejecutar en diferente computadoras. La desventaja es que se ejecutan más lento, ya que requieren ser traducidos y ocupan más memoria RAM (Gagliano et al., 2014).

Inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) es una de las ramas de la computación, la cual se le atribuye como origen al matemático inglés Alan Turing. Los filósofos tales como Sócrates, Platón, Aristóteles y Leibniz sentaron las bases para la inteligencia artificial, debido a que consideraban la mente como una máquina que funciona a partir de un conocimiento codificado, mientras que el pensamiento determina cual es la acción correcta para abordar una situación. En general la inteligencia artificial se ha visto contribuida por áreas de la filosofía, psicología, matemáticas, entre otras. (Ponce et al., 2014).

El test de turing o juego de turing se acerca a la definición de inteligencia artificial, ya que si en el juego, la máquina logra engañar al jugador una cantidad equivalente a lo que ocurriría si el mismo juego se diera entre humanos e inclusive si estos cometieron mayor errores debido al azar, entonces la máquina piensa y por lo tanto es inteligente (Barón, 2008).

Agentes

Un agente es cualquier cosa que tiene la capacidad de percibir su ambiente o contexto por medio de sensores y actuar por medio de actuadores. En el caso del humano, los sensores serian los ojos, oídos, y otros órganos, además sus manos, piernas, boca y otras partes que le permiten actuar en un medio.

El agente percibe, es decir puede recibir entradas en cualquier instante, y por lo tanto el agente tomará una decisión en un momento dado dependiendo de la secuencia completa de percepciones (Russell y Norvig, 2008).

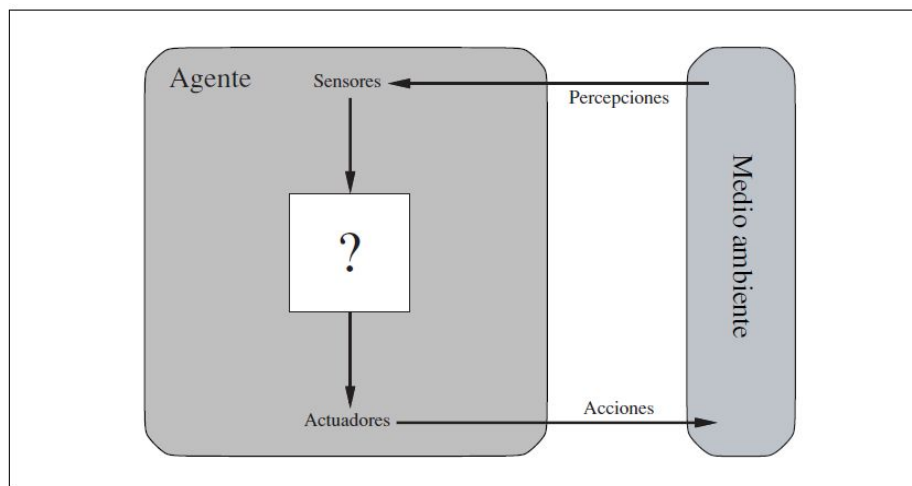


Figura 24. Esquema de un agente en la cual responde al medioambiente mediante sensores y efectores.

Aprendizaje de máquina o Machine learning

También llamado aprendizaje automático. Este modo de inteligencia artificial procesa una gran cantidad de datos en busca de optimizar parámetros de un modelo. Estos modelos pueden ser inductivos, es decir que permite hacer predicciones del futuro, o modelos predictivos cuando permite generar conocimiento a partir de los datos (Ponce, 2014).

El aprendizaje automático se clasifica en aprendizaje supervisado y no supervisado. El supervisado utiliza conjunto de datos otorgados por el humano para definir las respuestas deseadas o conocidas. Puede acelerar los procesos de clasificación o regresión con grandes conjuntos de datos y sería útil para predecir o discriminar los resultados clínicos. Sin embargo el proceso de ingresar datos puede ser engorroso y llevar mucho tiempo. Ejemplos como estos son la máquina de vectores de soporte, el árbol de decisiones, la regresión lineal, la regresión logística, los métodos ingenuos de Bayes y los bosques aleatorios. Por el contrario, el aprendizaje automático no supervisado no requiere de respuestas definidas por el hombre, sino que el sistema busca identificar patrones ocultos, de manera autónoma, en grandes conjuntos de datos, que generalmente son invisibles para los humanos. Por lo tanto éste puede ser útil en la búsqueda de nuevos mecanismos de enfermedades, genotipos y fenotipos. Ejemplos del no supervisado incluyen K-medias, cambio de media, propagación de afinidad, agrupación jerárquica, y modelado de mezcla gaussiana (Lee et al. 2017).

Redes neuronales artificiales

Las redes neuronales artificiales (ANN) son un ejemplo de aprendizaje y procesamiento automático que intenta imitar el funcionamiento del sistema nervioso central o el cerebro, y se presentan como un sistema que forma interconexiones de neuronas. Al igual que las neuronas, calculan una respuesta a partir de un conjunto de estímulos de entradas.

Sus ventajas son varias, ya que pueden extraer datos complicados o imprecisos que incluso un humano no podría lograr. Además están poseen un aprendizaje adaptativo, auto organización, operación en tiempo real, tolerancia a fallos.

Estructura

Una ANN está compuesta por una neurona que integra información proveniente desde múltiples entradas. Esta información es procesada por un sumador cuyo resultado actuará como entrada de una función de transferencia que calculara la respuesta de dicha neurona. La salida de la neurona se puede conectar a otras neuronas mediante conexiones ponderadas que representaran la eficacia de la sinapsis de las conexiones neuronales (Ortega, 2015).

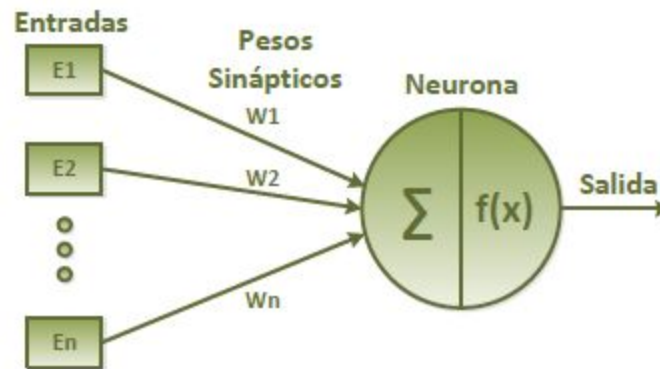


Figura 25. Estructura básica de una red neuronal con n entradas y sus pesos sinápticos w. La neurona presenta el sumador que recibe las entradas cuyo resultado será la entrada para la función, seguido de una salida.

Fuente: Ortega, 2015.

El perceptrón es la red neuronal más sencilla posible, que realiza la función de clasificación binaria. Un perceptrón es una red compuesta por una única neurona y su salida entregará un valor de 0 o 1 dando como resultado una clasificación binaria.

Por otra parte podemos tener un perceptrón multicapa, es un tipo red neuronal del tipo feedforward o conexión hacia adelante que contiene una o más capas de neuronas ocultas. En esta habrá una capa de entrada; una o varias capas ocultas; una capa de salida. Puede estar totalmente interconectado o conectado de manera parcial, sin embargo este último punto no es muy habitual. La capa de entrada su única función es leer los datos de entradas y enviarlos a la capa oculta, por lo tanto no posee pesos, umbrales o alguna operación matemática. La capa de salida representa las decisiones tomadas por la ANN (Mateo, 2012).

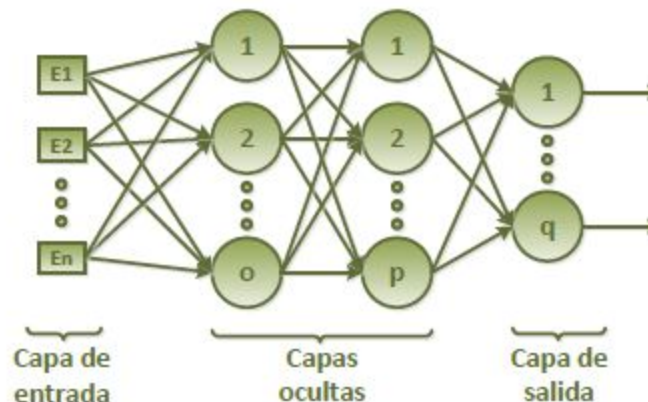


Figura 26. Representación gráfica de la estructura genérica de una arquitectura de red Feed-forward con n entradas 2 capas ocultas con o y p número de neuronas en cada capa y con q salidas. *Fuente:* Ortega, 2015.

Aprende profundo o Deep Learning

El aprendizaje profundo es una forma avanzada del aprendizaje automático, el cual tiene como característica principal tener múltiples capas ocultas de redes neuronales artificiales. Uno de los tipos de red neuronal asociados al aprendizaje profundo es la recurrente, que está especializada en el procesamiento de datos temporales para el reconocimiento del lenguaje natural, la escritura y el habla. La red neuronal convolución contiene información geométrica, el cual es útil para el análisis de una imagen (Lee et al. 2017).

Objetivo general

Diseñar un algoritmo con variables claves para diagnosticar accidente cerebro vascular mediante análisis bibliográfico.

Objetivos específicos

- Seleccionar y analizar estudios que contengan los valores ADC para diseñar el algoritmo.
- A partir de los estudios determinar las diferencias entre ADC normal y ADC ACV, y un umbral de estos valores para mínimo y máximo.
- Diseñar el algoritmo en base a los principios del diagrama de flujo, para decidir la serie de pasos desde el inicio hasta el final.

Materiales y Métodos

La presente investigación, se clasifica como cuantitativa descriptiva debido a que los resultados obtenidos son presentados como datos numéricos y medidos para ser analizados posteriormente por métodos estadísticos. Se presenta una hipótesis descriptiva, que busca predecir un dato o valor suficiente para diseñar un algoritmo aplicable en IA que sea capaz de entregar un diagnóstico con alta probabilidad de ACV.

En cuanto a la clasificación temporal, donde es medido el inicio del estudio en relación a la cronología de los sucesos, es catalogado como de tipo retrospectivo, debido a que su diseño es posterior a los sucesos estudiados, y los datos se obtienen a partir de una cantidad determinada de exámenes de Difusión por Resonancia Magnética y sus respectivos informes radiológicos, realizados con anterioridad.

Hipótesis

De acuerdo a las características del estudio, no se ha empleado el uso de hipótesis.

Variables

Dependientes:

- Valores cuantificables del mapa ADC
- Etapas y acciones del diagrama de flujo

Independientes:

- ACV
- La sensibilidad del estudio que lograron los investigadores.

MATERIALES

Se realizó la búsqueda por medio de bases de datos multidisciplinaria de estudios de diagnóstico de accidente cerebrovascular por difusión en resonancia magnética con el fin de seleccionar aquellos que dentro de sus resultados tuvieran un promedio del coeficiente de difusión aparente para diagnosticar ACV. El análisis estadísticos se llevó a cabo por medio de Google Sheet con el complemento XLMiner Analysis ToolPak y SPSS Statistics.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión

Estudios con pacientes mayor a 18 años, que buscaran como resultado un promedio del ADC para ACV. También se consideraron aquellos que midieron en más de una ubicación del área infartada y que tuvieran otro dato asociado como el intervalo de confianza.

Criterios de exclusión

Estudios de pacientes pediátricos; difusión o ADC que no se relacionarán con el ACV; aquellos que no se buscaba directamente un rango o promedio del ADC. También se excluyeron estudios que su unidad de medida no fueran mm²/s.

Procedimiento

Se buscaron estudios en bases de datos, principalmente en EBSCO, Proquest, Pubmed, Scielo, Google Scholar, con las palabras claves *Apparent Diffusion Coefficient*, *Magnetic resonance imaging* y *stroke*. Posteriormente se realizó la selección de acuerdo a los criterios de inclusion y exclusion.

En un principio, fueron seleccionados 11 estudios diferentes que presentan información que corresponde al presente estudio, pero al momento del análisis y en base a los criterios de inclusión y exclusión señalados anteriormente se dejaron afuera 7 de estos estudios y se procedió a trabajar con 4, en los cuales se midió el valor de ADC tanto en cerebro normal como en cerebro con ACV. De cada estudio fue extraído el valor medio del ADC, además se consideraron otros valores, tales como el valor normal del ADC, valor relativo, y un rango mínimo y máximo, sin embargo, estos no fueron encontrados en todos los estudios. Se consideró representar todos los valores en porcentajes con dos decimales, y como unidad de base los mm²/s para el ADC.

Nombre Paper	Año	ADC NORMAL	ADC MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	DS	rADC
Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and classification of brain disorders based on ADC values.	2000	0.94	0.32	0.14	0.50	0.09	
Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups	2002	0.89		0.78*	1.09*		
The Value of Apparent Diffusion Coefficient Maps in Early Cerebral Ischemia	2001	0.94	0.64			0.11	
Comparisons of Apparent Diffusion Coefficient values	2015	0.85	0.53	0.50	0.56	0.11	
Better Diffusion segmentation in acute ischemic stroke through automatic tree learning anomaly segmentation	2018		0.28			0.11	

Change of Apparent Diffusion Coefficient Immediately after Recanalization through intra.arterial revascularization therapy in acute ischemic stroke.	2015		0.43				0.59
Prediction of infarct lesion volumes by processing magnetic resonance apparent diffusion coefficient maps in patients with acute ischemic stroke.	2016		0.50			0.05	0,74
Effect of intravenous Thrombolysis on the time course of the apparent diffusion coefficient in acute middle cerebral artery infarction	2014		0.69				0.69
Apparent Diffusion coefficient thresholds and diffusion lesion volume in acute stroke.	2012						
Studies on the same time course of apparent diffusion coefficient and signal intensities on T2 - and DWI MRI in acute cerebral oschemic stroke.	2008		0.63				0.06
Diffusion Weighted imaging, apparent diffusion coefficient maps and stroke etiology	2005						
Effect of baseline magnetic resonance imaging (MRI) apparent diffusion coefficient lesion volume on functional outcome in ischemic stroke.	2011						

Tabla 2. Tabla con los datos de las investigaciones seleccionadas, previo a la selección por criterios de inclusión y exclusión y por falta de datos. *Fuente:* Elaboración Propia.

* Maximo y minimo de este estudio solo fue evaluado para el ADC normal.

Los estudios seleccionado se insertan en una tabla con el nombre del estudio, valor ADC normal, valor ADC en ACV, con su respectivo autor.

El estudio realizado por Warach et al., el cual a partir de 36 pacientes obtuvo una media de 0,92 para el valor normal, mientras que el infarto un valor de 0,49.

La experiencia de los autores López y Roldan (2015) quienes buscaban valores de ADC de referencia utilizando un intervalo de confianza asociado, el cual fue medido por medio de un ROI en el centro del infarto, la región normal, y la penumbra. Obtuvieron una media de 0.847 con un desviación estándar de 0.103 para el cerebro normal, que fue significativamente diferente de las regiones de infarto con una media de 0.533, y desviación estándar de 0.157 y penumbra con una media de 0.764, y desviación estándar de 0.110 respectivamente.

En el estudio de Quian et al. del 2016, el total de 207 pacientes, se dividieron en 3 grupos de acuerdo al volumen del infarto cerebral(IC), un grupo con IC pequeño con un volumen menor a 5 cm³, compuesto por 49 personas; un grupo con IC medio con un volumen entre 5-15 cm³, compuesto por 76 personas; un grupo con un IC grande con un volumen mayor a 15 cm³ compuesto por 82 personas. El valor de ADC más bajo del grupo con un IC

pequeño fue de $(3.07 \pm .29) \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$, mientras que el valor de ADC promedio fue $(4.67 \pm .66) \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$; el valor de ADC más bajo del grupo con un IC medio fue $(3.60 \pm .47) \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$, y el valor de ADC promedio fue $(5.03 \pm .25) \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$; finalmente el valor de ADC más bajo del grupo con un IC grande fue $(4.22 \pm .54) \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$, y el valor de ADC promedio fue $(5.42 \pm .41) \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$ ($P < .05$). A partir de estos valores se realizó un promedio de las medias, dando un valor de 0,5. Para este estudio se realizó un promedio de las tres medias, el cual resultó en 0,5 mm^2/s .

Srivastava et al., a partir de 24 pacientes con isquemia cerebral confirmada entregó valores para el ADC en etapa aguda, subaguda y crónica, la cual fue medida en el centro del infarto, región contralateral más una medida relativa (rADC). Dentro de las primeras 12 horas, el valor promedio de ADC ($\pm$ SD) en el núcleo del infarto fue de $6.32 \pm 2.09 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 / \text{s}$.

Para Helenius et al., el estudio incluyó 80 voluntarios sanos que considero edades entre 22 y 85 años, este estudio incluyó distintos valores ADC para cada zona anatómica del cerebro, sin embargo también presentaron un ADC medio para todo el cerebro de 0.89.

Nombre paper	AÑO	ADC NORMAL	ADC ACV	Autor (et al.)	n de cada estudio
Acute Human Stroke Studied by Whole Brain Echo Planar Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging	1995	0,92	0,49	Warach	36
Comparisons of Apparent Diffusion Coefficient values	2015	0,85	0,53	López y Roldan	100
Prediction of infarct lesion volumes by processing magnetic resonance apparent diffusion coefficient maps in patients with acute ischemic stroke.	2016		0,5	Quian	207
Studies on the same time course of apparent diffusion coefficient and signal intensities on T2 - and DWI MRI in acute cerebral oschemic stroke.	2008	1,04	0,63	Srivastava	24
Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups	2002	0,89		Helenius	80

Tabla 3. Tabla con los estudios seleccionados debido a los criterios de inclusión y exclusión *Fuente:* Elaboración propia.

Finalmente los datos obtenidos a partir de los 5 estudios se ordenaron para construir una sola tabla con valores de ADC normal y ADC correspondiente al ACV.

ADC NORMAL	ADC ACV
0,92	0,49
0,85	0,53
1,04	0,54
0,89	0,63

Tabla 4. Tabla resumen con los datos *Fuente:* Elaboración propia

Con los cálculos obtenidos a partir del análisis estadístico, se diseñó un algoritmo, como flujo de procesos en el que éste va pidiendo la información del paciente tal como: región de estudio, edad, tipo de examen, tiempo de evolución, para ser comparado con la base de datos y poder definir mediante la información que se le entrega al algoritmo, si el paciente presenta ACV u otra patología.

El flujograma fue realizado en la aplicación Lucidchart Diagrams del navegador Google Chrome. Se insertaron distintos cuadros para representar el inicio, decision, datos, base de datos, entre otros, unidos entre sí por medio de flechas que representan el flujo y dirección de la información.

Resultados

Se realiza una prueba t para dos muestras con varianza diferente, con el fin de comparar la variable ADC en dos grupos, en el cual se obtiene un valor t de 7,479 y una significancia igual a 0,000 bilateral rechazando la hipótesis nula, en donde las medias del valor ADC normal y ADC en ACV son iguales.

Estadística de grupo

	Grupos	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Valor_ADC	1,00	4	,9250	,08185	,04093
	2,00	4	,5475	,05909	,02955

Grupo 1 representa el valor ADC normal, mientras que el grupo 2 representa el ADC con ACV. *Fuente:* Elaboración Propia.

Prueba t para igualdad de medias

t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
7,479	5,459	,000	,37750	,05048	,25096	,50404

Prueba t para muestras independientes o con varianza desconocida.
Fuente: Elaboración propia.

Los datos obtenidos se tabularon y se presentan sus características por medio de estadística descriptiva en la siguiente tabla.

ADC NORMAL		ADC ACV	
Media	0,93	Media	0,55
Error Estándar	0,04	Error Estándar	0,03
Mediana	0,91	Mediana	0,54
Moda	1,04	Moda	0,63
Desviación Estándar	0,08	Desviación Estándar	0,06
Varianza de la muestra	0,01	Varianza de la muestra	0,00
Mínimo	0,85	Mínimo	0,49
Máximo	1,04	Máximo	0,63
Sum	3,7	Sum	2,19
Cuenta	4	Cuenta	4
Nivel de confianza	0,13	Nivel de confianza	0,09

Tabla 5. Tabulación de los datos ADC Cerebro Normal vs ADC Cerebro con ACV.

Fuente: Elaboración propia.

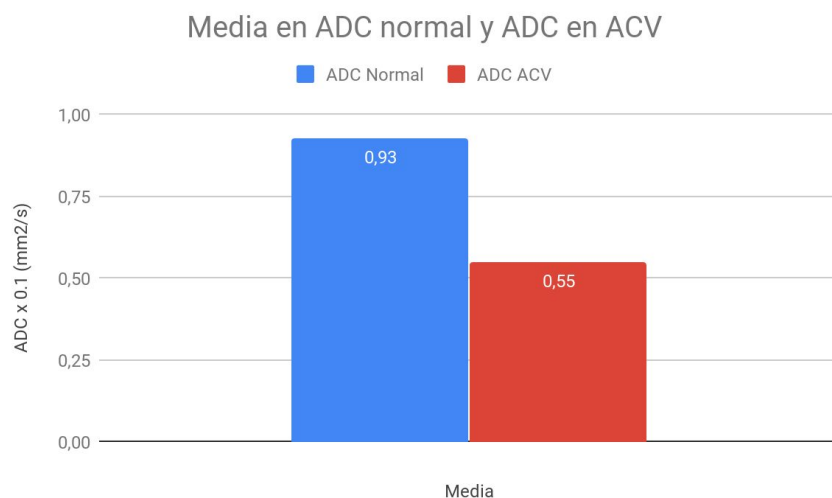


Gráfico 1. Muestra la ubicación de la media de valor ADC de un cerebro normal (azul), versus la media de valor ADC de un cerebro con ACV (rojo). *Fuente:* Elaboración propia

La media para el ADC normal fue de 0,93 mm²/s, mientras que para el ADC correspondiente al ACV fue de 0,54 mm²/s. Se puede observar que el mínimo fue de 0,85

en ADC normal, y su valor máximo de 1,04. Para el caso del ACV el mínimo fue de 0,5, y un máximo de 0,63.

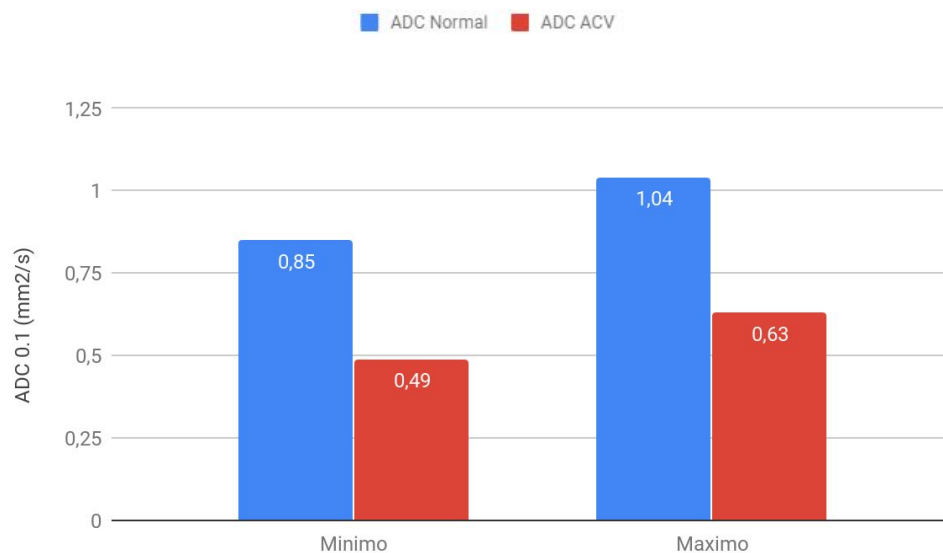


Gráfico 2. Comparación de medias mínimas y máximas tanto en ADC cerebro normal (azul) y ADC cerebro con ACV (rojo) *Fuente:* Elaboración propia.

Los valores obtenidos para un ADC normal fue un mínimo de 0,85 y un máximo de 1,04, mientras que para el ADC correspondiente al ACV fue un mínimo de 0,49, y máximo de 0,63.

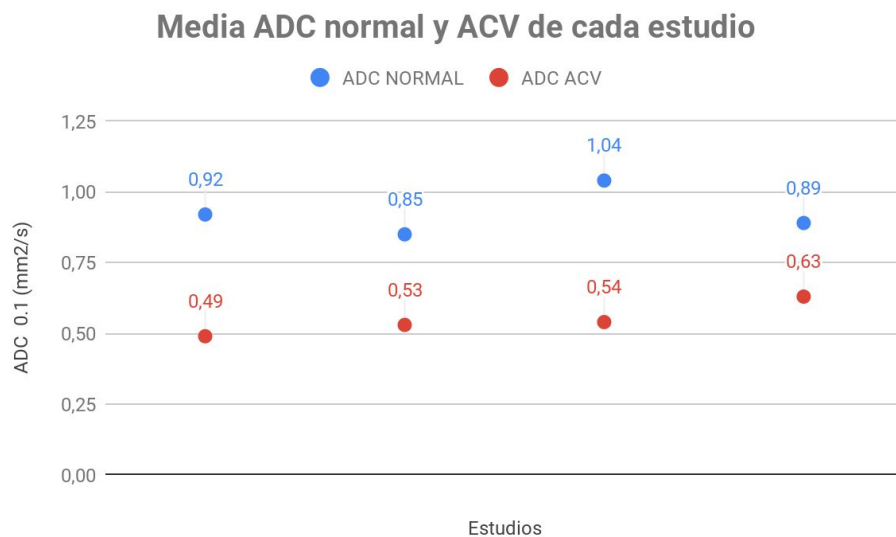
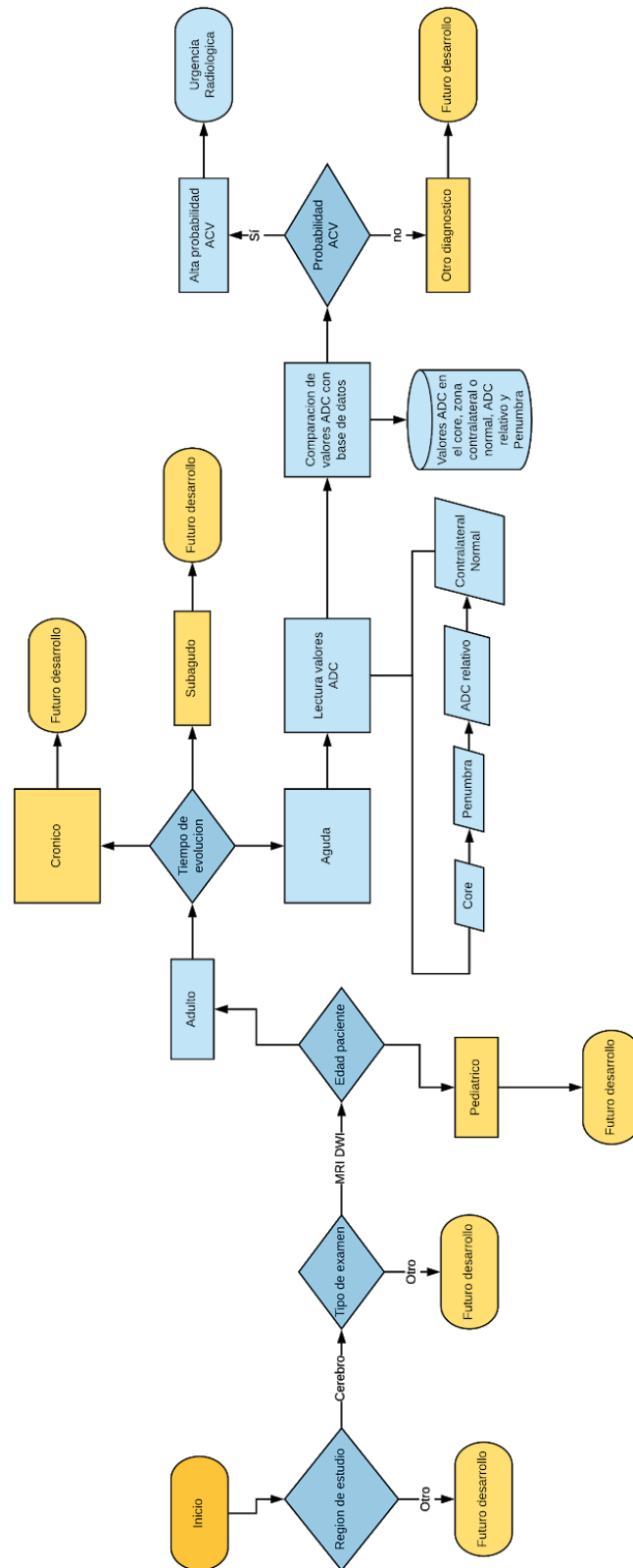


Gráfico 3. Indica la tendencia de las medias entre ADC de cerebro normal (azul) y ADC de cerebro con ACV. *Fuente:* Elaboración propia.

El comportamiento de las medias obtenidas de cada estudio tuvieron una tendencia similar entre cada media de ADC normal, y cada media de ADC correspondiente al ACV, sin una intersección o solapamiento de datos entre ellas.



Algoritmo ALDEA. Fuente: Elaboración propia.

Descripción Algoritmo

Se inicia reconociendo la zona anatómica a estudiar, que para este caso es cerebro, seguido del tipo examen dado Difusión por Resonancia magnética. Luego se decide la edad, si es pediátrico este finaliza el algoritmo ya que se considera como futuro desarrollo, el cual no fue tema en este estudio. Posteriormente a la opción adulto, se continúa con la etapa aguda, ya que solo se abordó el ADC en esta etapa siendo de gran importancia. Se leen los valores en el core, es decir en el centro del infarto, penumbra, ADC relativo, y el ADC en la zona contralateral. Estos valores serán comparados con los que se encuentran en la base de datos para entregar finalmente una probabilidad de diagnóstico ACV u otro diagnóstico. El algoritmo finaliza con la urgencia radiológica para el caso de tener una alta probabilidad de ACV, mientras que para otro diagnóstico se cierra con futuro desarrollo.

Discusión

El presente estudio demuestra que los valores ADC MEDIO NORMAL entre cada estudio, y valores de ADC MEDIO ACV entre cada uno de ellos. No presentan una variación que resulte significativa, mientras que el valor ADC Medio normal frente al valor ADC medio ACV demuestra tener una diferencia significativa. La media obtenida en ADC normal y ACV estuvo dentro del rango similar al de los estudios seleccionados, inclusive dentro de los estudios no seleccionados.

Por otra parte Sener et al. (2001) nos entrega información sobre el ADC de un cerebro normal, pero dicho estudio no diferencia a sus pacientes por edad teniendo en su muestra tanto pacientes pediátricos como pacientes adultos. El valor de ADC normal no varía de manera significativa con un valor medio de ADC NORMAL de $0,84 \pm 0,11$. y un valor medio de ADC ACV de $0,32 \pm 0,09$, el cual pudo haberse considerado ya que el valor se mantiene dentro de un rango aceptable en comparación a los otros estudios, sin embargo en base a los criterios de inclusión y exclusión, no fue utilizado para la presente investigación.

El valor mínimo que se observó en nuestra búsqueda fue de una media de $0,85 \text{ mm}^2/\text{s}$ para el ADC normal, mientras que el máximo fue de $1,04 \text{ mm}^2/\text{s}$. Para el ADC con ACV la media mínima fue de $0,49 \text{ mm}^2/\text{s}$ y la media máxima de $0,63 \text{ mm}^2/\text{s}$. Al comparar estos datos tanto con los estudios que establecieron rangos, como con el comportamiento de las medias, se puede estimar que un valor máximo de ADC con ACV puede oscilar entre los $0,5 - 0,6$ para marcar un umbral entre normal y ACV, sin embargo los datos no nos permiten establecer un umbral sin considerar la relación que existe entre el ADC normal en la región contralateral, con el ADC en el ACV.

Los valores obtenidos a partir de la prueba t, demuestran que existe una diferencia significativa entre las medias del ADC normal y ADC en el ACV que se seleccionaron en el presente estudio. Algunos estudios consideraron el ADC relativo (rADC), el cual no fue encontrado en todos los estudios y que estaría jugando un rol importante, ya que a partir

de aquello podemos establecer la relación que existe entre un valor obtenido en el ADC ACV y el ADC normal en la zona contralateral. Además se debe considerar como una de las limitantes para el estudio es la cantidad de medias que se utilizaron y las mezclas entre cada estudio, ya que no se correlaciona el valor medio ADC normal con su respectivo estudio, es decir que el ADC normal debe ser medido en el mismo paciente en la zona contralateral del ACV. Tampoco se pudo determinar si existe una diferencia constante entre estos.

No fue posible adquirir datos por cuenta propia, por lo tanto la información utilizada corresponde a análisis de diferentes publicaciones, por lo que no es posible, aterrizar el estudio al plano local.

Los datos utilizados en este estudio fueron adquiridos retrospectivamente y con criterios de inclusión y exclusión muy específicos, por ende, no cualquier estudio que contiene valores de ADC en cerebro, resulta de utilidad para la presente investigación.

Conclusión

En el desarrollo de este estudio, fue posible observar que efectivamente, los valores de ADC normal y los valores de ADC con ACV, son diferentes y, por lo tanto, si es posible generalizar los datos, debido a la utilización de diferentes estudios.

No es posible establecer un valor mínimo y un máximo y por lo tanto, tampoco se puede establecer un rango de acción con la escasa información con la que contamos al momento de la confección de este estudio.

No existe un único valor de ADC a considerar (zona de infarto), sino, que también el ADC contralateral, el ADC correspondiente a la penumbra y el ADC relativo.

La idea de este estudio es dar inicio a la generación de bases de datos, para, de esa forma, poder probar el algoritmo y su funcionamiento.

Esta investigación solo se centró en cerebro normal y cerebro con ACV, el desarrollo de la IA permite que a futuro se puedan trabajar otras variables que no fueron estimadas, para ser trabajadas en el futuro por diferentes investigadores que se interesen en el tema, tales como, edad, género, tiempo de evolución.

Bibliografía

Vallejo P, et al. (2011). Difusión en Resonancia Magnética en el estudio de lesiones hepáticas. Revista Cirugía Española. España: Elsevier. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.10.006

Universidad De Chile, Facultad de Medicina. (2013). Principios Físicos De Resonancia Magnética. Santiago.

Costa J., Soria J. A., (2015). Resonancia magnética dirigida a técnicos superiores en imagen para el diagnóstico (1ra ed.). España: Elsevier.

Oleaga Zufiría L., Lafuente Martínez J., (2006). Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética (1ra ed.). España: Panamericana.

Dr Hans H. IRM Hecha Fácil: Schering (1992). Berlin: Nationales Druckhaus.

Gálvez M., Farías M., Asahi T. & Bravo E., (2005). Cálculo de tiempos T1 y T2 in vitro. Revista chilena de radiología, 11(3), 109-115. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082005000300003>

Gagliano G., Alarcón C., Angelone L., Del Rosario Camposano E., Cardona P., Guspi F., Guzmán J., Luna Z., Augusto P., Muñoz J., (2014). Elementos esenciales para programación: Algoritmos y Estructuras de Datos (1ra ed.). Proyecto LATIn, Latinoamericana.

Koh DM. Collins D. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR. 2007;188:1622-35.

Bammer R. Basic principles of diffusion-weight imaging. Eur J Radiol. 2003;45:169-84.

Beauchamp N.J y col. MR Diffusion Imaging in Stroke: Review and Controversies Radiographics 18(5):1269-1283.Sep-Oct. 1998.

Melhem e.r. y col. Diffusion Tensor MR Imaging of the brain: Effect of diffusion Weighting on Trace and Anisotropy Measurements. AJNR 21:1813-1820.Nov-Dec.2000.

Moseley M. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison diffusion and T2 weighted MRI and spectroscopy. Magnet Reson in Med 1990; 14:330-346.

Siewert B. et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 1995;37:231-41.

Gonzales R, Shaefer P, Buonnano F, et al. Echo planar perfusion sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1993; 188:711-7.

Noguerol M. Martinez J P. (2017). RM- Difusión avanzada y biomarcadores en el sistema nervioso central. España: Elsevier. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2017.04.009>

Marx J. Hockberger R. Walls R. (2014). *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014:339-367.

Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*.2010;15(11):1382-402. <https://doi.org/b825kq>.

Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: indentifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;115:157-88. <https://doi.org/b4qs>.

Baeten KM, Akassoglou K. Extracellular matrix and matrix receptor in blood-brain barrier formation and stroke. *Dev Neurobiol*. 2011;71(11):1018-39. <https://doi.org/bpdbdd>.

Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL, Verma V, Delmar M, Holstein-Rathlou NH. Gap Junctions. *Compr Physiol*. 2012;2(3):1981-2035. <https://doi.org/b4qx>

Elali A, Thériault P, Rivest S. The role of pericytes in neurovascular unit remodeling in brain disorders. *Int. J Mol Sci*. 2014;16(4):6453-74. <https://doi.org/b4qz>

Aminoff, M., Simon, R. and Greenberg, D. (2008). *Clinical Neurology*. New York, USA: McGraw-Hill Professional Publishing.

Molina, T., Calvo, R., Ochoa, J., Jiménez, L., Castilla, S., Montero, F., & Cañadillas, F. (2015). Accidente Cerebrovascular. En F. Montero Pérez, & J. M. L, *Medicina de Urgencias y Emergencias* (5ta edición ed., págs. 387 - 396). Barcela, España: Elsevier España.

Oliveira Filho, J., & T, M. 2016. Antithrombotic treatment of acute ischemic stroke and transient ischemic attack. (S. Kasner, Ed.) Recuperado el 20 de Septiembre de 2018, de UpToDate: www.uptodate.com

Berkhemer, O., Fransen, P., & cols, D. B. 2015. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 372, 11-20.

J, O. 2015. Initial assessment and management of acute stroke. (K. Scott, Ed.) Recuperado el 20 de Septiembre de 2018, de UpToDate: www.uptodate.com

Oviedo Fadul A., (2004). *Diseño estructurado de algoritmos* (1ra ed.). Colombia: Imprenor.

Ponce J., Torres A., Quezada F., Silva A., Martínez E., Casali A., Scheihing E., Túpac Y., Torres M., Ornelas F., Hernandez J., Zavala C., Vakhnia N., Pedreño O., (2014). Inteligencia Artificial (1ra ed.). Proyecto LATIn, Latinoamericana.

Russell S., Norvig P., (2004). Inteligencia Artificial, Un Enfoque Moderno (2da ed.). Mexico: Pearson.

Lee E., Hwan Y., Namkug K., Wha D., (2017). Deep into the Brain: Artificial Intelligence in Stroke Imaging. Journal of Stroke 2017;19(3):277-285. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02054>

Ortega F., (2015). Algoritmos de aprendizaje neuro computacionales para su implementación hardware. Tesis Doctoral Universidad de Málaga.

Mateo F., (2012). Redes neuronales y preprocesado de variables para modelos y sensores en bioingeniería. Tesis Doctoral Universidad Politécnica de Valencia.

Meskó, B., Hetényi, G., & Györffy, Z. (2018). Will artificial intelligence solve the human resource crisis in healthcare?. BMC Health Services Research, 18(1), N.PAG. doi:10.1186/s12913-018-3359-4