



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO ISSSTEP

**CORRELACIÓN CLÍNICA DE LOS HALLAZGOS DE IMAGEN POR TENSOR DE
DIFUSIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL
SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL ISSSTEP.**

FECHA 13 DE NOVIEMBRE DEL 2019

“TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE: ESPECIALIDAD EN
RADIOLOGIA E IMAGEN”

PRESENTA

DR. DAVID MARTÍNEZ JUÁREZ

ASESOR EXPERTO

DR. JUAN DE DIOS MEZA GARCÍA

ASESOR METODOLÓGICO

DR. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ ROMERO

Índice

- Introducción
- Marco Teórico.
 - Antecedentes
 - Generales
 - Específicos
 - Justificación
 - Planteamiento del problema
 - Hipótesis
 - Objetivo general
 - Objetivos específicos
- Material y métodos
 - Diseño
 - Objetivos y tipo de investigación
 - Delimitación de tiempo y espacio
 - Definición del universo
 - Definición de las unidades de observación
 - Definición del grupo control
 - Criterios de inclusión
 - Criterios de exclusión
 - Criterios de eliminación
 - Tamaño de muestra
 - Método de recolección y selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información
 - Análisis de datos
 - Definición de las variables y unidades de medida y operacionalización
 - Recursos
- Cronograma de actividades
- Bioética
- Resultados
- Discusión
- Conclusión
- Bibliografía.
- Anexos

- **INTRODUCCIÓN**

Desde que hace más de 100 años Carswell, Cruveilhier y especialmente Charcot que en 1868 ofrece la primera descripción detallada de lo que él llamó "esclerosis en placas", hasta la actualidad, la esclerosis múltiple (la enfermedad desmielinizante más frecuente) sigue siendo un desafío para los investigadores y médicos que se dedican a tratarla. Sin embargo, la aparición de nuevos medios diagnósticos, como la imagen por resonancia magnética (IRM), y de nuevos tratamientos como el interferón beta, han supuesto un importante cambio para el manejo temprano de la enfermedad, el pronóstico, tratamiento y calidad de vida del paciente.

Así pues, dentro de los estudios paraclínicos, la imagen por resonancia magnética ha venido a ser el método más sensible para el estudio y diagnóstico de estos pacientes, además de que el uso de la IRM ha aumentado significativamente el conocimiento de los procesos patofisiológicos que subyacen en la esclerosis múltiple (EM), ya que el poder distinguir mediante un método no invasivo entre los probables diagnósticos puede ser de gran utilidad para el abordaje de estos pacientes.

Dentro de las secuencias por resonancia magnética y resonancia magnética funcional, las técnicas dependientes en el tensor de la difusión (DTI) se basan en la difusión libre de las moléculas del agua mediante el movimiento browniano, un fenómeno descrito en el siglo XIX según el cual las moléculas de cualquier compuesto en estado líquido o gaseoso tienden a moverse de manera aleatoria y probabilística en cualquier dirección del espacio. La difusión por tensor de difusión (DTI) aprovecha esta cualidad de las moléculas de agua, que en el SNC, ven limitado su libre movimiento, esto es, ven restringida su difusión, ya que tienden a moverse a lo largo de los axones neuronales, por lo que su movimiento deja de ser aleatorio para verse condicionado por la pared axonal mielínica grasa, que impide su paso libre al espacio extracelular.

La adquisición del DTI se realiza mediante múltiples vectores direccionales del b , que nos permiten delimitar para cada vóxel incluido en el estudio la tendencia (es un cálculo probabilístico) de las moléculas de agua en el contenidas para moverse en una u otra dirección (anisotropía). De este modo, cuanto mayores sean nuestros valores de b en la adquisición, y mayor el número de direcciones que adquiramos, de más información dispondremos para la reconstrucción. Así, para cada vóxel de sustancia blanca obtendremos un valor de anisotropía fraccional (FA) (grado de anisotropía) y la cuantificación de la difusibilidad de las moléculas de agua (coeficiente aparente de difusión) (ADC). Sin embargo, este fenómeno también se puede usar para la determinación de la integridad funcional de las fibras nerviosas, tanto intra como extra cranealmente: para una localización anatómica determinada, en base a los atlas de normalidad y en otros casos a la comparación contralateral, sabemos que las fibras presentan un valor de fraccionanisotropica (FA) determinado y esperable. Así, determinadas patologías van a condicionar una pérdida de estructura del axón (enfermedades desmielinizantes tipo esclerosis múltiple), esclerosis lateral amioatrofica (ELA), neuritis óptica (NO), incluso enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer o Esquizofrenia, que se van a traducir en que el axón pierda su capacidad para determinar la dirección de las moléculas de agua, que recuperan parte de su “libre difusión”, con lo que los valores de FA aumentan de manera significativa. Por lo tanto, en este caso las técnicas basadas en DTI nos van a permitir evaluar la integridad de la sustancia blanca antes aún de que existan anomalías estructurales obteniendo gran relevancia en el diagnóstico y/o seguimiento a largo plazo de la patología.

- **MARCO TEÓRICO.**

- **Antecedentes generales**

Las enfermedades de la materia blanca incluyen un amplio espectro de trastornos que tienen en común un deterioro de la mielinización normal, ya sea por destrucción secundaria de estructuras previamente mielinizadas (procesos desmielinizantes) o por anomalías primarias de la formación de mielina (procesos de dismielinización). La patogenia de muchas enfermedades de la sustancia blanca sigue siendo poco conocida. Los trastornos desmielinizantes se dividen en procesos autoinmunes, infecciosos, vasculares y tóxicos-metabólicos. Los procesos autoinmunes incluyen esclerosis múltiple y enfermedades relacionadas: lesiones desmielinizantes tumefactivas, esclerosis concéntrica de Balo, variantes de Marburg y Schilder, neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), encefalomiелitis aguda diseminada y leucoencefalopatía hemorrágica aguda (enfermedad de Hurst). Los procesos infecciosos incluyen la enfermedad de Lyme (neuroborreliosis), leucoencefalopatía multifocal progresiva y encefalopatía por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los procesos vasculares incluyen diferentes tipos de enfermedad de los vasos pequeños: arteriosclerosis, angiopatía amiloide cerebral, arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), angiitis primaria del sistema nervioso central, síndrome de Susac y neurolupus. Los procesos metabólicos tóxicos incluyen la mielinólisis osmótica, la leucoencefalopatía por metotrexato y el síndrome de encefalopatía reversible posterior. La patología autoinmune, y concretamente la esclerosis múltiple, representan el subgrupo más numeroso. Estas enfermedades se caracterizan por un infiltrado linfocitario que produce destrucción neuronal.

La EM es una enfermedad desmielinizante primaria de etiología desconocida (categoría autoinmune), caracterizada por inflamación / desmielinización perivenular con

preservación relativa del axón, que se manifiesta como lesiones de la médula espinal periventricular, yuxtacortical, infratentorial.

- **Epidemiología**

La EM es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Tanto los factores genéticos como los ambientales parecen estar involucrados en la etiología. La prevalencia de la EM varía ampliamente en diferentes regiones del mundo, de 15 a 250 por 100 000. La variabilidad geográfica muestra la EM siendo más común en regiones más alejadas del ecuador, como el norte de Europa. Las mujeres son más afectadas que los hombres (2: 1). El inicio clínico suele ser entre las edades de 20 a 40 años, con un pico a los 30 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, se superponen con las de otras entidades inflamatorias y no inflamatorias, y consisten en disfunción motora, sensorial y autonómica. Más de la mitad de los pacientes ya no son ambulatorios completos después de 20 años de enfermedad, y la esperanza de vida en general se reduce de 7 a 14 años.

- **Fisiopatología**

Se desconoce la secuencia de acontecimientos que provocan el daño de la sustancia blanca, aunque se especula que son varios los factores que la provocan. En las primeras fases se produce una disminución de la densidad y apertura de los canales de Na⁺ internodales, lo que conduce a que en la inflamación provocada por el edema resultante se liberen productos inmunes de la célula -citoquinas y productos de adhesión- y otros productos como el óxido nítrico (NO) enlentezcan la conducción del impulso nervioso a través de los axones, lo que da lugar a la desmielinización y los síntomas propios de la enfermedad 5,6. La recuperación de las funciones cerebrales se hace al principio por la resolución del edema, los cambios del pH y la disminución de la inflamación, mientras que a largo plazo por la recuperación de los canales de Na⁺. De cualquier forma, las nuevas placas de mielina que se producen no son iguales a las

originales en cuanto a su estructura, con internodos más cortos y mielina más fina, lo que origina las secuelas de la enfermedad

- **Patogenia**

La hipótesis más aceptada actualmente postula que la EM es el resultado de una determinada predisposición genética y de un factor ambiental no conocido que provocarían células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia -10 a 20 años según algunos autores- serían activadas por un factor sistémico o local. Esto originaría una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización. No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas enfermedades virales y autoinmunes, que serían las que inducirían la formación de placas⁵⁻⁷.

Al parecer los CD4+ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran hacia el SNC atravesando la barrera hemato-encefálica. Esto se continúa con una amplificación de la respuesta inmune tras el reconocimiento de antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos que se acompaña de otros factores como autoanticuerpos o citoquinas. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y oligodendrocitos pueden causar la desmielinización directamente por inmunidad celular, bien por la activación del complemento que induciría una citólisis, encontrándose fragmentos de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina en los pacientes afectados de EM o bien indirectamente por inmunidad humoral induciendo la activación de macrófagos y células de la microglía que por medio del complejo trimolecular -formado por receptores de la célula T, antígenos y receptores de la molécula HLA clase II - producirían citoquinas, como el factor α de necrosis tumoral y el interferón γ que generarían

reacciones de nitro oxigenación produciendo aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticos y lipolíticos^{8,9}. Otros factores también implicados en la toxicidad de los oligodendrocitos serían productos solubles de las células T, como la perforina, la interacción del antígeno Fas con su ligando, la interacción de CD8+ con el complejo mayor de histocompatibilidad I, la infección viral persistente, siendo de éstas la más frecuente la producida por el herpes virus tipo 6, que incluso en sujetos normales puede dar una clínica que remeda la EM^{10, 11}.

Este modelo basado en la inmunidad celular es el que se acepta actualmente, aunque se cree que pueden existir otros mecanismos patogénicos, lo que daría lugar a otros patrones de la enfermedad; así el patrón I-la condicionaría una desmielinización mediada por anticuerpos; el patrón II o dying-back, es decir, la apoptosis o muerte de los oligodendrocitos; el patrón III es la pérdida progresiva de oligodendrocitos unida a desmielinización; el patrón IV con destrucción de los precursores de los oligodendrocitos; y por último el patrón V, destrucción de la mielina con preservación de los oligodendrocitos

- **Clínica**

No existe un patrón clínico de presentación. La característica clínica que mejor la define es la variabilidad, al depender de la localización de las lesiones desmielinizantes. Así, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopia, alteraciones de la visión, nistagmos, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo, estableciéndose cuadros sindrómicos más o menos larvados, que deben alertar.

En cuanto a la edad de comienzo, es más frecuente entre los 25-35 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Existe un predominio por el sexo femenino, un 60% de mujeres frente al 40% de hombres.

- **Síntomas y signos de comienzo en la enfermedad**

El síntoma de comienzo más frecuente es la alteración de la sensibilidad, hasta un 40-45% de los pacientes presentan esta forma. Consiste en parestesias o acorchamiento de 1 o más miembros debidos a la alteración del haz espinotalámico. En la exploración existen diversas combinaciones, como la hipoestesia táctil, térmica o dolorosa o disminución de la sensibilidad profunda, como la aparición de Romberg +.

Hasta en un 40% aparece una alteración motora, caracterizada por la pérdida de fuerza en 1 o más miembros, especialmente los inferiores, produciendo una marcha en la que apenas se elevan las piernas, como de arrastre. Además pueden aparecer paresias o parálisis francas, hiperreflexias osteotendinosas, Babinsky bilateral.

Otros síntomas menos frecuentes son los producidos como consecuencia de la disfunción del tronco cerebral, como la disartria, disfagia, parálisis facial nuclear o vértigo. Es bastante típica la aparición de un nistagmo horizontal, vertical o rotatorio que puede ser un signo casi patognomónico de EM en jóvenes. Las alteraciones visuales son por afectación del nervio o el quiasma; es frecuente la existencia de un escotoma central con una disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo puede ser normal (neuritis retrobulbar), o presentar edema de papila o el signo de Marcus-Gunn. Por último, menos frecuentemente, la EM puede debutar con disartria, incoordinación motora o inestabilidad de la marcha, temblor intencional, dismetría, disdiadococinesia o ataxia de los miembros, como la manifestada por la aparición de una maniobra de Romberg positiva, alteración de los esfínteres o deterioro mental.

Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

Las alteraciones motoras son en un 90-95% las más frecuentes, seguidas de las alteraciones sensitivas en un 77% y de las cerebelosas en un 75%. Se siguen de alteraciones en el tronco cerebral, del control de esfínteres, mentales y visuales. Existen diversas alteraciones clínicas que se presentan en la EM; la fatiga exacerbada por el aumento de temperatura; la atrofia muscular, como manifestación secundaria a la

afectación de motoneuronas en la EM; el dolor, que se solapa de diversas maneras, como una neuralgia del trigémino, convulsiones, disestesias que pueden remedar sensaciones "eléctricas", como el signo de L'hermitte, que los pacientes describen como una sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello y que es bastante característico de la enfermedad, sobre todo en jóvenes; trastornos cognitivos, presentes en un 40-70% de los pacientes, con mayor afectación de la memoria reciente, de la función verbal, el razonamiento conceptual, con alteraciones del lenguaje y alteraciones de la percepción visual. Puede confundirse en algunas ocasiones con una demencia; trastornos afectivos, como la depresión; cualquier tipo de epilepsia; cuadros pseudotumorales; síntomas paroxísticos (p.ej. la neuralgia del trigémino); narcolepsia; movimientos anormales coreo-atetósicos o balismo; el fondo de ojo puede ser normal (neuritis retrobulbar), o presentar edema de papila o el signo de Marcus-Gunn; el fenómeno de Unthoff, consistente en la aparición de síntomas clínicos, hasta entonces inaparentes, al introducirse en una bañera de agua caliente, lo que sugiere una enfermedad desmielinizante inflamatoria; las alteraciones de los esfínteres, con pérdida de pequeños volúmenes de orina hasta en un 70%, y alteraciones de la esfera sexual en un 50%; alteraciones del SNP que pueden preceder a otras manifestaciones 24,25.

El espectro de MS incluye el síndrome radiológicamente aislado, el síndrome clínicamente aislado y la EM clínicamente definida. La EM clínicamente definida puede tener un curso de recaída-remisión (el más frecuente); otros fenotipos clínicos incluyen progresiva secundaria, progresiva primaria o recaídas progresivas (menos común)

1. Forma recaída remisión (RR): es la más frecuente, apareciendo en un 83-90% de los casos. Se trata de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles que se repiten a lo largo del tiempo y van dejando secuelas más o menos reversibles.

2. Forma secundaria progresiva (PS): algunos autores piensan que aproximadamente el 50% de las formas RR tras un periodo de 10 años, empiezan a tener mayor número de brotes y secuelas.

3. Forma primaria progresiva (PP): sólo un 10% de los pacientes presentan esta forma que se inicia con brotes invalidantes, sin que responda al tratamiento.

4. Forma recaídas progresivas (RP): exacerbaciones o agravamientos ocasionales tras un curso progresivo.

Escala para valoración de la severidad de la EM

ESCALA EDSS

La EDSS basa la cuantificación en la afectación de ocho Sistemas Funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación, que a su vez condiciona también las puntuaciones.

Escala EDSS

| | |
|-----|--|
| 0 0 | Examen neurológico normal |
| 1.0 | Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional |

| | |
|------------|---|
| 1,5 | Sin discapacidad, signos mínimos en más de un sistema funcional. |
| 2,0 | Discapacidad mínima en un sistema funcional. |
| 2.5 | Discapacidad mínima en dos sistemas funcionales. |
| 3.0 | Discapacidad moderada en un sistema funcional, o discapacidad leve en tres o cuatro sistemas funcionales aunque totalmente ambulatoria |
| 3.5 | Totalmente ambulatorio pero con discapacidad moderada en tres o cuatro sistemas funcionales. |
| 4.0 4.0 | Totalmente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, despierto y unas 12 horas al día a pesar de una discapacidad relativamente grave. Capaz de caminar sin ayuda o descansar unos 500 metros |
| 4.5 4.5 | Totalmente ambulatorio sin ayuda, durante casi todo el día, capaz de trabajar un día completo, de lo contrario puede tener alguna limitación de la actividad completa o requerir asistencia mínima, caracterizada por una discapacidad relativamente grave. Capaz de caminar sin ayuda o descansar unos 300 metros. |
| 5.0 | Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 200 metros; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir actividades diarias completas (por ejemplo, trabajar todo el día sin disposiciones especiales) |
| 5.5 | Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 100 metros; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir actividades diarias completas |
| 6.0 | Se requiere asistencia constante intermitente o unilateral (bastón, muleta o abrazadera) para caminar unos 100 metros con o sin descanso |
| 6.5 | Se requiere asistencia bilateral constante (bastones, muletas o aparatos ortopédicos) para caminar unos 20 metros sin descansar |
| 7.0 | Incapaz de caminar más de unos 5 metros incluso con ayuda. Esencialmente restringido a una silla de ruedas. Ruedas auto en silla de ruedas estándar y traslados solo. Activo en silla de ruedas aproximadamente 12 horas al día |
| 7.5 | Incapaz de dar más de unos pocos pasos. Restringido a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para transferir. Rueda solo pero no puede |

| | |
|-----|--|
| | continuar en una silla de ruedas estándar durante todo un día. Puede requerir una silla de ruedas motorizada |
| 8.0 | Incapaz de caminar en absoluto, esencialmente restringido a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día. Conserva muchas funciones de autocuidado. Generalmente tiene un uso efectivo de los brazos |
| 8.5 | Esencialmente restringido a la cama gran parte del día. Tiene un uso efectivo de los brazos. Conserva algunas funciones de autocuidado |
| 9.0 | Cama indefensa paciente. Puede comunicarse y comer |
| 9.5 | Paciente en cama totalmente indefenso. Incapaz de comunicarse efectivamente o comer / tragar |
| 10 | Muerte por esclerosis múltiple |

FUENTE: Kurtzke JF. 1983. Valoración del deterioro neurológico en la esclerosis múltiple: una escala de estado de discapacidad expandida (EDSS). *Neurología.* ; 33: 1444-52.

- **Diagnostico**

El diagnóstico de EM es clínico primordialmente y depende de la demostración de signos y síntomas neurológicos posteriores a lesiones de la materia blanca.

Fra: X | ane X | RM X | Go: X | Wh: X | esc: X | Enf X | Mic X | Act X | (PD X | Mu X | Del X | Esc X

No es seguro | www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/444_GPC_Esclerosis_sistmica/GER_Esclerosis_sistmica.pdf

En adición a los criterios para esclerosis sistémica limitada, los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada se agrega induración de piel distal a los codos, rodillas y por arriba de clavículas. Con piel tirante en dedos, manos, antebrazos, piernas, pies, cuello y cara. En ausencia de tirantez en brazos, tórax, abdomen, espalda y muslos [esclerosis sistémica cutánea difusa].

Fuente: LeRoy EC, Medsger Jr TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28:1573-6.

CUADRO III. LISTA DE CRITERIOS FINALES DETERMINADOS Y RATIFICADOS POR LA ASAMBLEA DEL EUSTAR
(European League Against Rheumatism Scleroderma Trial and Research).

| | |
|--|--|
| | Criterios seleccionados por expertos. |
| Criterios considerados que tienen mayor relevancia clínica para el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio. | Fenómeno de Raynaud Dedos tumefactos que cambian a esclerodactilia Anormalidades en capilaroscopia de lecho ungueal con patrón de esclerodermia Anticuerpos anti-centrómero positivos Anticuerpos anti-Topoisomerasa-I positivos |
| Criterios considerados importantes para realizar una referencia temprana | Fenómeno de Raynaud Dedos tumefactos Anticuerpos Antinucleares positivos |

Fuente: Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011;70:478-81.

62

ES 02:37 p.m. 19/05/2019

Fuente: Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. Am Fam Physician. 2008; 78: 961-968

CUADRO V. FRECUENCIA Y MANIFESTACIONES ESÓFAGO GASTROINTESTINALES DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

| Esófago | | Anorrectal | |
|-----------------------------|----------|---|----------|
| Hipomotilidad esofágica | (> 90%) | Insuficiencia del esfínter anal interno | (50-70%) |
| Reflujo gastroesofágico | | Prolapso rectal | |
| Esófago de Barrett | | Intestino delgado | (40%) |
| Esofagitis | | Seudoobstrucción intestinal | |
| Hernia hiatal | | Sobrecrecimiento bacteriano (diarrea) | |
| Estenosis | | Telangiectasias | |
| Colon | | Neumatosis intestinal | |
| Constipación intestinal | (10-50%) | Absorción intestinal deficiente (diarrea) | (5-10%) |
| Disminución de la motilidad | | Hígado | |
| Telangiectasias | | Cirrosis biliar primaria | |
| Divertículos (boca ancha) | | Hepatitis autoinmunitaria | |
| Estómago | (40-70%) | Hepatitis por medicamentos | |
| Gastroparesia | | | |
| Telangiectasias | | | |
| Estómago en sandía | | | |
| Sangrado del tubo digestivo | | | |
| Gastritis aguda, crónica | | | |

Fuente: Vera Lastra O. Esclerosis sistémica y tracto gastrointestinal abordaje diagnóstico y terapéutico. Reumatol Clin 2006; 2 Supl 3: S24-30

63

Líquido cefalorraquídeo

Las anomalías encontradas en el LCR resultan la evidencia de un compromiso inmune e inflamatorio en el SNC. Las mismas consisten en el hallazgo de bandas oligoclonales (BOC) de IgG, las cuales deberán ser evaluadas preferentemente utilizando la técnica de enfoque isoelectrico, y deberán hallarse sólo en LCR y no en suero. En la EM clínicamente definida (EMCD) se demostró que en más del 90% de los pacientes es posible identificar BOC cuando se utiliza enfoque isoelectrico. De manera adicional una elevación en el índice de IgG resulta un dato con similar significación. Asimismo, puede existir pleocitosis linfocitaria, que no debería exceder de los 50 elementos por milímetro cúbico. La presencia de un LCR anormal, con las características descritas, puede resultar de utilidad para alcanzar un diagnóstico de EM como complemento de la IRM para la evidencia de diseminación en el espacio en el caso de un síndrome clínicamente aislado (SCA), y eventualmente en apoyo del

diagnóstico de EMPP. De igual modo, un estudio de LCR puede ser necesario ante la presencia de imágenes que se prestan a dudas o pierden especificidad (individuos mayores de 50 años) o en caso de cuadros neurológicos atípicos.

Potenciales evocados

La utilización de los PE en el diagnóstico de la EM tiene como objetivo básico evidenciar manifestaciones subclínicas de la enfermedad. Los criterios de McDonald sólo consideran como elemento diagnóstico neurofisiológico a los PE visuales (PEV). El hallazgo de una onda prolongada con buena conformación se considera una información suplementaria a la clínica para proveer de evidencia objetiva de una segunda lesión

Imagen por resonancia magnética

Para distinguir la EM de otras afecciones con manifestaciones neurológicas similares, se han propuesto varios criterios, incluidos los criterios de McDonald. Estos criterios dependen de la demostración de lesiones diseminadas en tiempo y espacio para excluir diagnósticos alternativos. El requisito para dicha diseminación de las lesiones se logra con pruebas de laboratorio adyuvantes e imágenes de resonancia magnética (IRM) del encéfalo y la médula espinal, análisis del líquido cefalorraquídeo y ensayos funcionales del sistema nervioso. Los criterios de McDonald, que combinan estas evaluaciones paraclínicas con el examen clínico, son el enfoque diagnóstico más comúnmente utilizado.

Actualmente, el diagnóstico de la EM depende en gran medida de los resultados del examen de IRM. Al usar gadolinio como agente de contraste para resaltar las placas activas, la resonancia magnética permite detectar las placas que están en proceso de destrucción, y también aquellas que no están asociadas con síntomas neurológicos en el momento de la evaluación. Por lo tanto, la EM recaída – remision (RR) se puede diagnosticar más pronto después de una sola recaída con una resonancia magnética que muestra las lesiones que realzan al gadolinio y que no se realzan en el espacio.

- **Criterios de McDonald**

Los criterios llevan el nombre de Ian McDonald (1933-2006), un neurólogo de Nueva Zelanda, quien ideó los criterios originales con sus colegas internacionales en 2001.

Los criterios de diagnóstico de McDonald para la esclerosis múltiple son los criterios clínicos, radiográficos y de laboratorio utilizados en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. Fueron introducidos originalmente en 2001 y revisados en el año del 2005 año 2010 y más recientemente en 2017.

A continuación se muestran los resúmenes de la versión anterior, que pueden ser útiles si se lee literatura anterior.

Criterios Año 2001

Difundido en el espacio: 3 de los 4 siguientes:

- 1 lesión con realce al gadolinio o 9 lesiones cerebrales y / o del medula hiperintensas en T2
- 1 o más lesiones infratentoriales
- 1 o más lesiones yuxtacorticales
- 3 o más lesiones periventriculares

Difundido en el tiempo

- 1 o más lesiones nuevas que realzan con gadolinio en una exploración realizada al menos 3 meses después del inicio de los síntomas iniciales y en un sitio nuevo.
- Ó 1 o más lesiones T2 hiperintensas nuevas en comparación con una exploración realizada al menos 30 días después del inicio de los síntomas.

Estos criterios de imagen se combinan con:

- signos y síntomas clínicos
- Bandas oligoclonales de LCR

- potenciales evocados visuales positivos

Criterios revisión año 2005

En 2005 se propusieron varias revisiones. Las lesiones vertebrales múltiples pueden ser un sustituto de los criterios de lesión cerebral e infratentorial, siempre que tengan un tamaño superior a 3 mm, la longitud sea inferior a la altura de 2 cuerpos vertebrales y la lesión ocupe solo una parte de la sección transversal del cordón.

Una lesión en la médula espinal puede ser sustituida por una lesión encefálica para diseminación en el tiempo, un nuevo intervalo de descubrimiento de la lesión T2 puede reducirse de 3 meses a 1 mes.

Criterios revisión año 2010

Difusión en el espacio.

La diseminación en el espacio requiere lesiones T2 brillantes en dos o más de los siguientes lugares:

- Periventricular (≥ 3 lesiones)
- Cortical o yuxtacortical (≥ 1 lesión)
- Nervio óptico (≥ 1 lesión)
- Infratentorial (≥ 1 lesión)
- Médula espinal (lesión ≥ 1)

Difusión en el tiempo.

La difusión en el tiempo se puede establecer de dos maneras:

- Una nueva lesión en comparación con una exploración previa (independientemente de la sincronización) lesión brillante T2 y / o realce con gadolinio
- Presencia de una lesión con realce asintomática y una lesión brillante T2 que no realza en cualquier exploración

Esclerosis múltiple primaria progresiva.

Además de los criterios anteriores, el diagnóstico de esclerosis múltiple progresiva primaria también se ha revisado. El diagnóstico ahora requiere:

- ≥ 1 año de progresión de la enfermedad (esto puede determinarse prospectivamente o retrospectivamente)
- Cumplir los criterios generales de difusión en el espacio

Criterios revisión año 2017

Al igual que en las iteraciones anteriores de estos criterios, el diagnóstico de esclerosis múltiple requiere evidencia clínica y radiográfica. Los dos cambios principales en la revisión de 2017 son:

- El diagnóstico precoz de la esclerosis múltiple se puede realizar en pacientes con síndrome clínico aislado, la demostración de diseminación del espacio en la IRM y la presencia de bandas oligoclonales específicas del LCR, sin la necesidad de demostrar la diseminación del tiempo en la IRM.
- Las lesiones por IRM sintomáticas y / o asintomáticas, excepto las del nervio óptico, pueden considerarse en la determinación de la diseminación en el espacio o el tiempo.

Actualización de los Criterios de McDonald año 2017

El diagnóstico de esclerosis múltiple se puede hacer si se cumple alguna de estas cinco categorías de criterios, dependiendo de cuántos ataques clínicos hayan ocurrido:

≥ 2 ataques clínicos

Y ≥ 2 lesiones con evidencia clínica objetiva.

Sin datos adicionales necesarios

≥ 2 ataques clínicos

Y 1 lesión con evidencia clínica objetiva y una historia clínica que sugiere una lesión previa

Sin datos adicionales necesarios.

≥ 2 ataques clínicos

Y 1 lesión con evidencia clínica objetiva y sin historia clínica que sugiera una lesión previa

Con diseminación en el espacio evidente en RMN.

1 ataque clínico (es decir, síndrome clínicamente aislado)

Y ≥ 2 lesiones con evidencia clínica objetiva.

Con difusión en el tiempo evidente en la IRM o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR.

1 ataque clínico (es decir, síndrome clínicamente aislado)

Y 1 lesión con evidencia clínica objetiva

Con diseminación en el espacio evidente en IRM.

Con difusión en el tiempo evidente en la RMN o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR

Difusión en el espacio.

La diseminación en el espacio requiere ≥ 1 lesiones T2-hiperintensas (≥ 3 mm en el eje largo), sintomáticas y / o asintomáticas, que son características de la esclerosis múltiple en dos o más de los cuatro lugares siguientes:

- Periventricular (≥ 1 lesión, a menos que el paciente sea mayor de 50 años, en cuyo caso se recomienda buscar un mayor número de lesiones)
- Cortical o yuxtacortical (≥ 1 lesión)

- Infratentorial (≥ 1 lesión)
- Médula espinal (lesión ≥ 1)

En particular, las lesiones T2-hiperintensas del nervio óptico, como las de un paciente con neuritis óptica, no se pueden usar para cumplir con los criterios de McDonald revisados en el 2017.

Difusión en el tiempo.

La difusión en el tiempo se puede establecer de una de las dos maneras siguientes:

- Una nueva lesión hiperintensa en T2 o realce con gadolinio en comparación con una exploración de IRM inicial previa (independientemente del momento)
- Presencia simultánea de una lesión con realce al gadolinio y una lesión hiperintensa en T2.

Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP)

Además de los criterios anteriores, los criterios de McDonald también definen el diagnóstico de esclerosis múltiple progresiva primaria. El diagnóstico ahora requiere:

- ≥ 1 año de progresión de la discapacidad, que puede determinarse prospectiva o retrospectivamente.

Y dos de los siguientes:

- ≥ 1 lesiones T2-hiperintensas características de la esclerosis múltiple en una o más de las siguientes regiones: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial
- ≥ 2 lesiones T2-hiperintensas en la médula espinal
- Presencia de bandas oligoclonales específicas de LCR

- **Tratamiento**

Para evitar el sobre tratamiento, es importante comenzar en pacientes con tratamiento modificadora de la enfermedad que tenga la mayor probabilidad de respuesta óptima a la terapia, tomando decisiones basadas en múltiples factores, incluyendo evidencia de eficacia y perfil de seguridad de medicamentos, curso y actividad de la enfermedad, adherencia esperada y preferencias del caso individual. Sin embargo, hay poco o ningún beneficio significativo de temprano vs retraso en el tratamiento y del empeoramiento de la discapacidad neurológica en la fase de extensión abierta de estos ensayos hasta 10 años después del inicio del estudio.

Al tomar la decisión de tratar a un paciente con EM por primera vez, los médicos eligen un enfoque de escalamiento o de inducción. El primero consiste en comenzar con un medicamento de primera línea, destinado a ser un medicamento de alta seguridad de eficacia moderada, y cambiar a un tratamiento de segunda línea (más efectivo pero también con más riesgos de seguridad) en caso de respuesta insatisfactoria a la primera línea: esto es razonable en la mayoría de los pacientes atendidos en la práctica clínica que presentan una enfermedad leve o moderadamente activa. El enfoque de inducción es el uso inicial de un tratamiento de segunda línea altamente efectivo para obtener la remisión rápida de una enfermedad muy activa, lo que justifica el riesgo de eventos adversos graves. Esta estrategia está destinada a casos de EM con frecuencia (*es decir*. dos o más por año) y recaídas severas que tienen un mayor riesgo de acumulación rápida de discapacidad.

Los IFNB, teriflunomida y dimetil fumarato se consideran terapias de primera línea, mientras que natalizumab, alemtuzumab, son mitoxantrona, son medicamentos de segunda o tercera línea. Fingolimod está aprobado como tratamiento de segunda línea en la Unión Europea y como primera línea en los Estados Unidos, Canadá y otros países. Los médicos utilizan azatioprina y ciclofosfamida, que no están registradas para el tratamiento de la EM, como medicamentos de primera y segunda línea, respectivamente. Entre los medicamentos de primera línea, existen diferencias en términos de eficacia y tolerabilidad, aunque los datos de comparación directa son limitados. La evidencia existente indica que la dosis alta de IFNB (particularmente IFNB 1A 44 mcg por vía subcutánea tres veces a la semana) es más efectiva que la dosis

baja de IFNB, es *decir*, IFNB 1A 30 mcg intramuscular una vez por semana. Sin embargo, las dosis altas de IFNB tienen una eficacia similar en los parámetros clínicos, mientras que difieren ligeramente en términos de impacto en las medidas de resonancia magnética, que es mayor para IFNB que GA, y el perfil de tolerabilidad. Hay menos experiencia en todo el mundo con dimetilfumarato dada su reciente introducción en el mercado. La teriflunomida ha demostrado una eficacia similar a las dosis altas de IFNB y, como dimetilfumarato, tiene la ventaja de ser un medicamento oral. Recientemente, un estudio comparativo independiente ha demostrado que la azatioprina no es inferior a los IFNB en la EM recurrente-remitente en términos de tasa de recaída y reducción de la progresión de la discapacidad, confirmando la utilidad de un medicamento antiguo y seguro como una opción de tratamiento de bajo costo y administración oral para este condición.

Natalizumab, fingolimod y mitoxantrona son DMT de segunda línea consolidada, que pueden usarse como tratamiento inicial en pacientes con EM agresiva que requieren un enfoque de inducción. Además, la FDA aprobó recientemente alemtuzumab con la indicación de EM "activa". En pacientes no tratados previamente con otros medicamentos, todos los medicamentos mencionados reducen en gran medida la frecuencia de los ataques en comparación con la terapia de primera línea estándar (alrededor de un 50% de disminución de la tasa de recaída *frente a* IFNB) y tienen un profundo efecto en las medidas de actividad de IRM. Sin embargo, el beneficio en la progresión de la discapacidad parece menos robusto y consistente en todos los estudios.

No hay tratamiento modificador de la enfermedad (DMT) aprobados para la forma PP de EM, que tiene el peor pronóstico. Por esta razón, algunos pacientes, particularmente en presencia de un rápido empeoramiento neurológico, recaídas superpuestas y evidencia de actividad inflamatoria en la resonancia magnética del cerebro / columna vertebral, se tratan fuera de etiqueta con inmunosupresores como ciclofosfamida o mitoxantrona, según la posible eficacia en la progresión de la discapacidad sugerida por algunos ensayos aleatorios.

- **Antecedentes específicos**

La resonancia magnética es el método estándar de oro para el diagnóstico de la EM y la monitorización de la enfermedad. A pesar de su alta sensibilidad, la resonancia magnética convencional carece de la especificidad para caracterizar aún más los procesos fisiopatológicos subyacentes detrás de las lesiones individuales de EM.

Sin embargo, las imágenes T1w antes y después del contraste y T2w usadas en combinación pueden diferenciar entre las lesiones que ocurren como consecuencia de la inflamación aguda, y aquellas que son más representativas de daños permanentes. Las hiperintensidades en T2 que aparecen o se agrandan recientemente junto con el realce al medio de contraste en las imágenes T1w se asocian principalmente con lesiones de EM "activas". Sin embargo, la hiperintensidad de T2 es patológicamente inespecífica y, en teoría, puede ser causada por edema, desmielinización, remielinización, inflamación, gliosis o pérdida axonal. Esto se debe a que la intensidad de la señal en las imágenes T2w se ve alterada por cambios sutiles en el entorno macromolecular de los protones del agua.

Sin embargo, su fuerte asociación con el contenido de mielina que es superior a la imagen T1w y la relación de transferencia de magnetización (MTR) después de la fijación, fue demostrado en varios estudios postmortem cerebrales y espinales de pacientes con EM (Barkhof et al., 2003; Bot et al., 2004; Schmierer et al., 2008). La mejora del gadolinio (Gd) ocurre como resultado de una mayor permeabilidad de la Barrera hematoencefalica, que permite que el agente de contraste ingrese al SNC y resalte áreas con una infiltración aguda de células inflamatorias (por ejemplo, macrófagos y linfocitos). Las lesiones con realce son principalmente nodulares con realce homogéneo (68%), aunque un gran porcentaje puede ser similar a un anillo (23%). El 9% restante comprende una variedad de formas diferentes (Sahraian y Radue, 2008). Se demostró que la mejora con Gadolinio (Gd) no solo es selectiva para las lesiones "activas tempranas" sino también para aquellas que son "activas tardías", "desmielinizadas" y "remielinizantes" (Bruck et al., 1997). Si bien la mayoría de las nuevas lesiones individuales de EM mejoran durante 2 a 6 semanas, un pequeño número de lesiones demuestran mejoría durante hasta 2 a 3 meses (Cotton et al.,

2003; Guttmann et al., 1995; Harris et al., 1991; Miller et al., 1988; Sahraian y Radue, 2008b; Silver et al., 1999) y, en casos raros, por más de 6 meses (He et al., 2001). Recientemente, se demostró que los agentes de contraste de MRI compuestos de partículas de hierro conocidas como óxidos de hierro superparamagnéticos ultrapequeños (USPIO), que son absorbidos por células del linaje de monocitos y macrófagos, proporcionan ventajas significativas en comparación con los agentes de contraste convencionales basados en Gd, ya que tienen un tiempo de circulación sanguínea prolongado, representa diferentes aspectos del proceso inflamatorio de la EM (es decir, la infiltración celular asociada con la inflamación frente a anomalías de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB), y puede usarse de manera segura incluso para pacientes con enfermedad renal crónica. Los agujeros negros (BHs), las lesiones hipointensas T1w concordantes con las lesiones hiperintensas T2w (Sahraian y Radue, 2008b; Sahraian et al., 2010), se consideran agujeros negros agudos (ABHs) cuando coinciden con una lesión potenciadora de gadolinio (GEL) y ser crónico o persistente ("agujeros negros permanentes / persistentes", PBH) cuando no existe un GEL correspondiente (Sahraian y Radue, 2008b; Sahraian et al., 2010). Si bien la mayoría de los ABH se resuelven sin daño tisular "visible" y nuevamente se vuelven isointensos en las imágenes T1w ("agujeros negros transitorios", TBH), algunos de ellos progresan para convertirse en PBH después de 12 meses de seguimiento (Filippi y Rocca, 2011; Naismith et al., 2010; Sahraian y Radue, 2008b; Sahraian et al., 2010). Se demostró que la formación y la duración de los PBH se correlacionan con la duración de la mejora. Por lo tanto, los GEL que persisten durante más de un mes tienen una mayor probabilidad de tener un ABH asociado que evolucione a un PBH (Bagnato et al., 2003). Mientras que los ABH tienen un origen multifactorial, que se produce como resultado de la inflamación, la desmielinización activa, el edema, la infiltración celular, la remielinización temprana, la transección axonal, la activación glial y la astrogliosis, los PBH parecen reflejar un estado irreversible de destrucción del tejido, incluida la pérdida axonal y la desmielinización persistente (Figura 1E, Figura 2C, Tabla S2, Tabla 1) (Bitsch et al., 2001; Sahraian y Radue, 2008b; Sahraian et al., 2010; propios resultados no publicados). En estudios post mortem en pacientes con EM progresiva, el análisis

histopatológico y de imágenes del tejido cerebral no fijado reveló una asociación entre el nivel de hipointensidad T1 de las lesiones y la densidad axonal (tinción corporal); moderadamente para el grado de destrucción del tejido (tinción con hematoxilina y eosina (H & E)) e inversamente para el número de astrocitos reactivos en el tejido circundante (van Waesberghe y otros, 1999; van Walderveen y otros, 1998). La hipointensidad T1 no se correlacionó con el grado de desmielinización (tinción de Klüver-Barrera) o el número de astrocitos reactivos (inmunotinción de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) dentro de la placa. Mientras que en estos estudios se descubrió que la hipointensidad de T1 refleja principalmente el daño axonal y destrucción de tejidos, estudios posteriores encontraron vínculos entre la hipointensidad T1 y los niveles de mielinización. Un análisis de resonancia magnética longitudinal de la hipointensidad T1 realizada en lesiones desmielinizantes definidas por biopsia de pacientes con EM, demostró que la evolución futura de las lesiones de EM a PBH con el tiempo depende de la actividad desmielinizante inicial (tinción luxolfast blue (LFB), anti-MBP, anti-MOG, inmunotinción anti-PLP) y el grado de daño axonal agudo (proteína precursora anti amiloide (APP)) o pérdida axonal (impregnación de plata de Bielschowsky). Después de la desmielinización inicial de una lesión, parece que se decide rápidamente si la lesión debe someterse a remielinización (Bitsch et al., 2001). Otro estudio histopatológico y de imágenes post mortem que examinó la hipointensidad T1 en lesiones de pacientes con EM progresiva demostró que la hipointensidad T1 fuerte se asoció significativamente con lesiones desmielinizadas y parcialmente remielinizadas en comparación con las lesiones completamente remielinizadas (Barkhof et al., 2003). Esto sugirió que los BH presentan un estado irreversible de destrucción de tejido con desmielinización y pérdida axonal, Se demostró que las lesiones corticales (CL), que pueden detectarse en las primeras etapas clínicas de la EM, son predictores independientes de la evolución posterior de la enfermedad y la progresión de la discapacidad y se correlacionan más fuertemente con la discapacidad física y cognitiva que las WML (Calabrese et al., 2010 ; Harrison et al., 2015; Strijbis et al., 2017). En este contexto, la detección confiable in vivo de lesiones corticales es muy relevante en la práctica clínica diaria (Kilsdonk et al., 2015; Seewann et al., 2012). Sin embargo, la obtención de imágenes de las lesiones corticales es difícil, especialmente con las

secuencias convencionales de resonancia magnética (incluyendo T2w de eco dual y recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR), debido a su pequeño tamaño, contraste deficiente con el GM de apariencia normal circundante (NAGM). Se han desarrollado técnicas de resonancia magnética como la recuperación de inversión doble (DIR) y la recuperación de inversión sensible a la fase (PSIR), o la adquisición rápida preparada para magnetización con secuencias de eco de gradiente para mejorar la detección de CL (Filippi et al., 2019). Recientemente, se ha demostrado que la relación de las intensidades de imagen T1w a T2w es sensible a la desmielinización cortical en un estudio postmortem MRI e histopatología en seis pacientes con EM (Nakamura et al., 2017). Sin embargo, la especificidad de esta técnica para la desmielinización cortical necesita una validación adicional ya que otro estudio de imagen postmortem e histopatológico realizado en material de autopsia de 9 pacientes con EM progresiva reveló una fuerte correlación entre la disminución de la relación cortical T1 / T2 y la densidad de dendrita, pero no el contenido de mielina (Righart et al., 2017). El estudio de la patología GM cortical sigue siendo desafiante incluso cuando se utilizan técnicas de imagen más avanzadas o cuando se obtiene una imagen con intensidades de campo ultra altas, y una alta proporción de lesiones intracorticales aún no se detecta, como se demostró en los estudios postmortem MRI e histopatología (Geurts et al., 2008; Jonkman et al., 2016; Kilsdonk et al., 2015; Reynolds et al., 2011; Seewann et al., 2012). Sobre la base de su localización topográfica, los CL identificados mediante inmunohistoquímica pueden clasificarse como leucocorticales (tipo I), intracortical (tipo II) o subpial (tipo III) (Peterson et al., 2001). El tipo CL más común se propaga subpialmente, involucrando muchas circunvoluciones adyacentes (Bo et al., 2003). Varios estudios patológicos demostraron que las CLs generalmente carecen de las características patológicas clásicas observadas en WML, mostrando poca inflamación, solo infiltración periférica leve de células inmunes, sin interrupción BBB o activación del complemento, y un mayor número de células microgliales activadas (Peterson et al., 2001; Reynolds et al., 2011; Strijbis et al., 2017; Wegner et al., 2006; propios resultados no publicados). Esto último también se confirmó mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones in vivo con el radioligando 11C-PK11195 (Politis et al., 2012).

La atrofia cerebral es otra característica de la EM que se puede medir mediante resonancia magnética como pérdida adquirida en el volumen cerebral debido a la destrucción del tejido. Mediante el uso de una amplia variedad de técnicas de segmentación basadas en MR automatizadas y de libre acceso, el mapeo paramétrico estadístico (Ashburner y Friston, 2000), FreeSurfer (Fischl et al., 2002), FIRST (Patenaude et al., 2011), SIENA y SIENAX (Smith et al., 2002) como partes de FSL, global y se demostró que la atrofia cerebral regional (WM, GM cortical y SDGM) ocurre temprano en el curso de la enfermedad en todos los subtipos de MS. Ya está presente en pacientes con síndrome aislado radiológica y clínicamente (RIS y CIS) y RRMS temprano. La atrofia de Putamen comienza directamente después de la manifestación de los primeros síntomas, o incluso años antes en pacientes con EMRR, y progresa en un manera regresiva (Kramer et al., 2015). Recientemente, se demostró que la atrofia talámica temprana en pacientes con CIS y RRMS está causada principalmente por procesos destructivos microestructurales silenciosos (no lesionales).

Dentro del tálamo y no por degeneración neuroaxonal retrógrada o cambios transsinápticos anterógrados que ocurren como consecuencia de WML (degeneración walleriana) como se pensaba anteriormente (Deppe et al. 2016a). Además, la atrofia selectiva de WM en pacientes con CIS y RRMS temprano (duración de la enfermedad (DD) <24 meses) con una corteza cerebral casi intacta resultó en un aumento de la curvatura extrínseca cortical en comparación con los HC (Deppe et al., 2014). Se demostró que la atrofia GM es frecuente y generalizada no solo en áreas neocorticales (Kroth et al., 2017), sino también en el hipocampo, el cerebelo, y en estructuras SDGM, comenzando en SDGM y luego extendiéndose progresivamente hasta el GM cortical (Rocca et al., 2017). Los estudios post mortem de pacientes con EM progresiva revelaron que la atrofia cortical se explica predominantemente por la neurodegeneración y es al menos en gran medida independiente de la desmielinización (densidad de mielina u oligodendrocitos según lo evaluado por la tinción anti-PLP y anti-olig2) (Klaver et al., 2015; Popescu et al., 2015)

La degeneración walleriana es el proceso de degeneración anterógrada de los axones y las vainas de mielina que lo acompañan después de lesiones axonales o neuronales proximales. Puede resultar después de la pérdida neuronal debido a [infarto cerebral](#), [trauma](#), necrosis, [desmielinización](#) focal o [hemorragia](#).

Generalmente se clasifica en cuatro etapas:

- Degeneración de los axones y las vainas de mielina con cambios químicos leves (0-4 semanas)
- Destrucción rápida de fragmentos de proteína de mielina que ya estaban degenerados, los lípidos permanecen intactos (4-14 semanas)
- [L HYPERLINK "https://radiopaedia.org/articles/gliosis?lang=us"](https://radiopaedia.org/articles/gliosis?lang=us) [HYPERLINK "https://radiopaedia.org/articles/gliosis?lang=us"](https://radiopaedia.org/articles/gliosis?lang=us) [HYPERLINK "https://radiopaedia.org/articles/gliosis?lang=us"](https://radiopaedia.org/articles/gliosis?lang=us) a gliosis reemplaza los axones degenerados y las vainas de mielina, la descomposición de los lípidos de mielina (> 14 semanas)
- Atrofia de los tractos de sustancia blanca (meses a años)

- **Resonancia magnética funcional**

Las secuencias funcionales de resonancia magnética (imágenes en difusión -DWI- , tensor de difusión -DTI-, espectroscopía -SRM- y perfusión PRM) son herramientas útiles, las cuales al sumarse con la resonancia magnética convencional dan como resultado una mayor capacidad diagnóstica elevando sensibilidad y especificidad para cada entidad patológica. El conocimiento de los principios físicos para cada tipo de secuencia, así como los artefactos que alteran la calidad de imagen y su procesamiento, son elementos que debe conocer el radiólogo para realizar una adecuada interpretación para cada caso. Desde finales del siglo pasado, en el cual se iniciaron estas secuencias especiales, se han sumado cada día más y más conocimientos a la resonancia magnética; el presente trabajo es una revisión de la literatura, que trata sobre los principios físicos de estas secuencias, artefactos que las

afecta, así como explicar los cambios de intensidad de señal desde un punto de vista fisiopatológico y sus indicaciones.

- **Imágenes por tensor de difusión**

DTI ha demostrado ser un medio eficaz para cuantificar la desmielinización y la pérdida axonal (Sbardella et al., 2013). En DTI, se calcula un tensor de difusión que caracteriza el movimiento tridimensional del agua dentro de los tejidos para cada vóxel y proporciona datos in vivo sobre los procesos que influyen en la difusión como resultado del daño microestructural al cerebro. Las métricas de DTI incluyen difusividad media (MD), anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD) y difusividad radial (RD) (Sbardella et al., 2013). Utilizando una serie de estrategias diferentes, como el análisis de la región de interés (ROI) (Calabrese et al., 2011; Deppe et al., 2014, 2016a, b; Droby et al., 2015), análisis optimizado basado en voxel (Ceccarelli et al. al., 2009), estadísticas espaciales basadas en tractos (Raz et al., 2010; Rocca et al., 2016; Roosendaal et al., 2009), histogramas (Rovaris et al., 2002; Rovaris et al., 2008) y el análisis basado en atlas cerebral (Hasan et al., 2012), numerosos estudios de DTI, en su mayoría de corte transversal, podrían demostrar un daño generalizado en estructuras cerebrales globales (cerebro completo, WM y GM completas) y regionales (SDGM, GM cortical, específicas WM tractos y regiones, tracto corticoespinal) en pacientes con CIS y diferentes fenotipos de EM. El daño cerebral global y regional estuvo presente desde las primeras etapas de la EM.

Las Alteraciones de DTI en lesiones de WM en numerosos estudios que examinaron los cambios de DTI dentro de WML mostraron valores más altos de MD y valores más de FA en lesiones hiperintensasen T2 que en NAWM, con los valores más anormales observados en BH (Rovaris et al., 2005; Sbardella et al., 2013). Estas diferencias en los parámetros de difusión se describen in vivo.

Entre WML y NAWM se confirmaron adicionalmente en dos estudios combinados de imágenes y estudios histopatológicos cerebrales postmortem de pacientes con EM progresiva. MD, AD y RD fueron mayores y FA menor en WML que en NAWM, independientemente de si los datos se obtuvieron en tejido cerebral no fijado o después

de la fijación (Tabla S2). Además, FA, MD, RD, pero no AD, demostraron ser predictores independientes del contenido de mielina, con FA como el mejor predictor individual. Ninguno de los índices se asoció con recuento axonal o gliosis (Schmierer et al., 2007; Schmierer et al., 2008). Los cambios pronunciados de NAWM RD, FA y MD preceden a la formación de lesiones y se encontraron en los GEL (Filippi y Rocca, 2011; Rovaris et al., 2005; Sbardella et al., 2013).

- **Cuantificación de parámetros en DTI**

Dentro de los GEL de 22 pacientes con EM longitudinalmente durante 15 meses mostraron una alteración progresiva no significativa de RD, FA y MD dentro de la lesión futura uno o dos meses antes de la mejora, y un aumento significativo de RD y MD y FA disminuyen durante la mejora. Dos meses después de la mejora, estos tres parámetros comenzaron a normalizarse hacia los valores de referencia previos a la mejora, pero permanecieron significativamente alterados a los 12 meses en los PBH. Una elevación de RD del 40% dentro de un GEL individual se asoció con un riesgo 5 veces mayor de PBH a los 12 meses, lo que lleva a la especulación de que el RD elevado dentro de las lesiones activas de EM puede ser indicativo de una lesión tisular más grave (Naismith et al., 2010).

- **Alteraciones corticales por DTI**

Calabrese y col. Mostraron alteraciones investigadas longitudinalmente de los parámetros de difusión dentro de las lesiones corticales detectadas por DIR y NAGM cortical en pacientes con EM. Los resultados de DTI que examinaron NAGM cortical mostraron valores más altos de FA y MD sin cambios en pacientes con EMRR en comparación con HC. Después de 166 pacientes con EM longitudinalmente, revelaron valores de FA y MD de NAGM cortical significativamente aumentados tres años después de las mediciones basales, mientras que los valores de FA y MD de la lesión cortical no mostraron una diferencia significativa (Tabla S2) (Calabrese et al., 2011). Sin embargo, los resultados de imágenes de PSIR contrastantes de Yaldizli et al. Mostró valores más bajos de FA y MD en NAGM cortical del grupo de EM (RRMS y SPMS) en comparación con los HC; un hallazgo que fue consistente con otros estudios

(Tabla S2) (Yaldizli et al., 2016). Un estudio de histopatología y resonancia magnética post-mortem 7T de 14 pacientes con EM demostró que el aumento de FA en las lesiones corticales no se debe a diferencias de lesiones y no lesiones en la activación y / o proliferación de microglia. Más bien se debe al aumento de la densidad celular sin una diferencia notable en el tamaño celular, es decir, la compactación del tejido resultante de la neurodegeneración en curso (Tabla S2) (Jonkman et al., 2016). Los datos sobre las alteraciones de DTI en NAGM cortical y lesiones corticales deben interpretarse con precaución porque una alta proporción de lesiones intracorticales aún no se detectan, incluso cuando se utilizan técnicas avanzadas de MRI como DIR y PSIR.

- **Alteraciones espinales por DTI**

Se encontraron aumento de AD, MD y RD y disminución de FA en lesiones espinales NAWM y T2 en pacientes con EM (Tabla S2) (Freund et al., 2010; Klawiter et al., 2011; Sbardella et al., 2013). Freund y col. recientemente mostró valores más altos de RD y MD del tracto corticoespinal y valores más bajos de FA en pacientes con EMRR y EMEP en comparación con HC. Mientras que la RD y la FA se normalizaron en el tracto corticoespinal lateral izquierdo durante 6 meses después de la recaída del cordón cervical, permanecieron anormales en la parte anterior y posteriorcolumnas Se descubrió que la RD del tracto corticoespinal inferior al inicio era predictiva de la recuperación clínica después de una recaída de la médula espinal en la EM (Freund et al., 2010). Una resonancia magnética ex vivo de 4.7 T e histopatología.

El estudio mostró un aumento de AD, MD, RD y anisotropía relativa (RA) sin cambios en los tractos WM espinales cervicales que contienen lesiones crónicas, y en la NAWM de 9 pacientes con SPMS en comparación con 5 HC. La correlación entre imágenes histológicas y de resonancia magnética se realizó para mapear regiones de interés identificadas en secciones histológicas a áreas respectivas en el mapa DTI (Figura 5C). RD aumentó con un aumento en la desmielinización y fue el único parámetro que podía diferenciar entre los estados normales, leves y moderados / severos de desmielinización (Figura 5C). El aumento de AD y MD también se refleja

desmielinización, aunque no eran tan sensibles como RD. El aumento de RD, el aumento de MD y la disminución de RA indicaron pérdida axonal; Se demostró que la patología axonal y la mielina contribuyen independientemente a los cambios en RD, RA y MD. AD no se correlacionó con la densidad axonal. Debido a que el RD fue el único parámetro que predijo el nivel de desmielinización, incluso al controlar la pérdida axonal en el modelo estadístico, y también se alteró con la lesión del axón, el RD se consideró como un marcador de integridad tisular general dentro de las lesiones crónicas de EM (Tabla 1 Tabla S2) (Klawiter et al., 2011).

- **Alteraciones por DTI en NAWM y NAGM**

Estudios previos de DTI revelaron anomalías generalizadas de integridad microestructural. Esto se demostró la MD, RD, aumento de AD y disminución de FA en tramos NAWM completos y regionales y WM específicos, y aumento de MD y aumento / disminución de FA en GM y SDGM corticales en pacientes con CIS y todos los fenotipos de MS en comparación con HC (Ceccarelli et al., 2009; Ciccarelli et al., 2001; Deppe et al., 2014, 2016a, b; Harrison et al., 2011; Kolasa et al., 2015; Raz et al., 2010; Rovaris et al., 2005; Sbardella et al., 2013). Se demostró que tanto la FA disminuida como la MD aumentada fueron causadas principalmente por aumento de RD, lo que implica el papel predominante de RD en reflejar los cambios patológicos (Tabla S2) (Liu et al., 2012; Roosendaal et al., 2009). Utilizando un análisis basado en atlas cerebral y considerando la dependencia de la edad de las métricas DTI, MD, AD y RD aumentaron en GM subcortical y cortical de aspecto normal y WM lobar en pacientes con EMRR en comparación con HC. FA se redujo en la mayoría pero no en todos examinaron las regiones, lo que llevó a la conclusión de que FA es una medida menos sensible que MD, AD y RD (Tabla S2) (Hasan et al., 2012).

Los estudios longitudinales de DTI revelaron un empeoramiento del daño microestructural WM y GM con el tiempo en pacientes con diferentes tipos de EM, con un daño más pronunciado en pacientes con SPMS que en otros fenotipos de EM (Tabla S2) (Cappellani et al., 2014a; Filippi y Rocca, 2011; Harrison et al., 2011; Rovaris et al., 2002; Rovaris et al., 2005; Sbardella et al., 2013). Usando una nueva técnica de suavizado para

Imágenes ponderadas por difusión, la FA cerebelosa reducida puede demostrarse incluso en pacientes con EMRR leve y temprano sin lesiones cerebelosas (mediana EDSS 1.5, mediana DD 28 meses), y disminuyó aún más al aumentar la carga DD, EDSS y WML (Tabla S2) (Deppe et al., 2016b). Se encontró una FA talámica significativamente reducida en pacientes con CIS y RRMS, incluso en ausencia de WML talámicos y extensivos, y correlacionados con el volumen talámico relativo (Figura 5B) (Deppe et al., 2016a). Además, se encontró un aumento temporal unilateral de FA en el tálamo izquierdo de apariencia normal de un paciente con EMRR y podría explicar un episodio de dolor central y déficit sensoriales del lado contralateral del cuerpo (Figura 5B) (Deppe et al., 2013). Transversal (Cappellani et al., 2014a; Raz et al., 2010) y los estudios longitudinales de DTI durante 2 a 4 años (Kolasa et al., 2015; Rocca et al., 2016; Rovaris et al., 2008) demostraron daños generalizados y difusos de WM y GM en todo el cerebro en pacientes con CIS. El daño ya estaba presente a los 2-3 meses después del inicio de los síntomas y empeoró con el aumento de la DD. No se encontraron asociaciones significativas entre valores iniciales de DTI y conversión a EM, aunque las alteraciones de DTI en NAWM y NAGM tendieron a progresar más rápidamente en pacientes que se convirtieron a EM definitivo que en aquellos que permanecieron estables con CIS.

- **Difusión**

La difusión es el desplazamiento aleatorio que realizan las moléculas de agua cuando las mismas son inducidas térmicamente. En un medio sin barreras, estas moléculas de agua experimentan cambios permanentes de velocidad (tanto en magnitud como en dirección) cada vez que colisionan entre ellas determinando un movimiento incoherente, aleatorio, denominado movimiento browniano o difusión libre. Imagen con tensor de difusión (DTI) es una técnica de IRM que utiliza difusión anisotrópica para estimar la organización axonal (sustancia blanca) del cerebro.

En 1827 el botánico británico Robert Brown observó con un microscopio las partículas de polen que había suspendido en agua, Brown se dio cuenta de que las partículas mostraban un movimiento constante, aleatorio, como si se las estuvieran empujando, el

fenómeno debe su nombre al descubridor, aunque Brown nunca explicará lo que causaba el movimiento, Einstein proporcionó una descripción matemática completa de este fenómeno molecular, que podía ser verificado experimentalmente. Si bien el camino que recorre una molécula de agua puede ser largo, el desplazamiento neto al cabo de un tiempo determinado es mucho menor, por ejemplo, un borracho que se mueve aleatoriamente y que haya dado 49 pasos de 1 metro de longitud cada uno, ha recorrido 7 metros desde su posición inicial, sobrio, es decir, caminando en línea recta, hubiera recorrido 49 metros.

- **ADC (coeficiente de difusión aparente)**

La imagen de RM ponderada por difusión es una secuencia relativamente nueva que refleja el movimiento molecular del agua dentro del tejido, por lo que proporciona datos sobre la integridad del tejido. En las imágenes de RM convencionales, la difusión de moléculas de agua en los tejidos tiene una contribución extremadamente pequeña a la señal de RM. En la resonancia magnética, se utilizan potentes gradientes magnéticos con secuencia de eco planar. Esto permite imágenes que dependen de la difusión del agua. Un coeficiente de difusión llamado aparente

Se puede calcular el valor de coeficiente de difusión (ADC) y se pueden generar mapas ADC. La resonancia magnética se ha utilizado principalmente para la detección de isquemia aguda (edema citotóxico), y para la distinción de edema citotóxico y vasogénico.

Entonces el mapa de coeficiente de difusión aparente es la cuantificación de la difusión (medida del desplazamiento neto). El exponencial es la diferencia entre la Difusión menos el efecto T2 que experimentan las lesiones.

- **FA (fracción anisotrópica)**

El término difusión molecular se refiere al concepto que cualquier molécula en un fluido se desplaza al azar impulsada por su energía térmica (movimiento browniano). En un sistema sin barreras una partícula se mueve libre en cualquier dirección por lo cual su difusión es isotrópica; sin embargo, el cerebro es complejo y lleno de estructuras y membranas globulares y fibrosas lo que ocasiona que las moléculas de agua tiendan a moverse con una dirección preferente, por lo cual su difusión es anisotrópica 11, 12. En los tractos de sustancia blanca la difusión es anisotrópica, mientras más anisotrópico su valor se acerca más a uno y mientras más isotrópico su valor se acerca a cero. Se ha demostrado que la dirección de la máxima difusividad coincide con la orientación de la fibra. Esta información puede ser obtenida mediante tensor de difusión, un modelo matemático tridimensional.

La difusión anisotrópica de las fibras axonales orientadas coherentemente puede explotarse para la caracterización cuantitativa y mapeo anatómico de tractos de sustancia blanca. Si se adquieren por lo menos seis conjuntos de imágenes codificados en difusión en por lo menos seis direcciones no colineales y además por lo menos un conjunto de imágenes tiene un valor de $b=0$ s/mm² se podrá calcular un tensor de difusión

- **FT (Tractografía de fibra)**

La tractografía de fibra (FT) es una técnica de reconstrucción en 3D para acceder a las vías neuronales utilizando datos recopilados por DTI

Dentro de la materia blanca cerebral, las moléculas de agua tienden a difundirse más libremente a lo largo de la dirección de los fascículos axonales que a través de ellos. Dicha dependencia direccional de la difusividad se denomina anisotropía.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La implementación de nuevas técnicas de diagnóstico utilizando los recursos ya presentes en la institución pueden ayudar a dar una óptima valoración y tratamiento,

ya que la imagen por tensor de difusión es un método de diagnóstico descrito recientemente y propuesto como un estudio complementario en enfermedades desmielinizantes y tumores del SNC. que pudiera considerarse para diagnóstico funcional de las vías cerebrales.

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación clínica de los hallazgos en imagen por tensor de difusión en pacientes con enfermedades desmielinizantes de la población del servicio de neurología del hospital ISSSTEP?

2.4 HIPÓTESIS

Nula

Los hallazgos clínicos no se correlacionan con los estudios de imagen por tensor de difusión en los pacientes con diagnóstico de enfermedades desmielinizantes del SNC.

Alternativa

Los hallazgos clínicos se correlacionan con la identificación por imagen por tensor de difusión en los pacientes con diagnóstico de enfermedades desmielinizantes del SNC.

2.5 OBJETIVOS GENERAL

Identificar y relacionar clínicamente los diferentes hallazgos encontrados al realizar imágenes por tensor de difusión en pacientes con diagnóstico de enfermedades desmielinizantes del SNC.

2.6 OBJETIVOS ESPECÍFICO

Identificar los hallazgos normales en imagen por tensor de difusión

Identificar las anomalías en las imágenes por tensor de difusión en los pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC.

Describir la relación clínica de los hallazgos en imagen por tensor de difusión en pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC.

Reconocer las ventajas de la realización de imágenes por tensor de difusión como complemento en el estudio de la integridad del SNC.

- **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio prospectivo se realizó a partir de marzo del 2018 a mayo del 2019. Estudiamos la imagen de RM cerebral de 24 pacientes (17 hombres y 7 mujeres, edad media 40 años) con diagnóstico clínico y de laboratorio de EM inactiva. 20 fueron tipo remitente recurrente y 4 tipo secundariamente progresiva. El grupo de control según la edad y el sexo incluyó 6 voluntarios (3 hombres y 3 mujeres, edad media 25 años), sin evidencia clínica de enfermedad neurológica y con imágenes cerebrales normales de RM. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y la Junta de Revisión Institucional de nuestra institución aprobó el estudio.

Los exámenes se realizaron en un escáner de 1,5 T (General Electric Signa hdxt), con cabezal de 8 canales. Todos los pacientes fueron sometidos al protocolo de imagen MR convencional, incluidas las secuencias en T2 (tiempo de repetición (TR) = 4410 ms, tiempo de eco (Te) = 98 ms, campo de visión (Fov) = 240 mm, matriz = 320X320 mm y espesor de sección de 3 mm. Secuencia FLAIR (TR = 9950 ms, Te = 100 ms, Fov = 220 mm, matriz = 256X256 mm y sección de 5 mm de espesor con 35% de intervalo) y secuencias ponderada en T1 con TR = 635 ms, Te = 9.4 ms, Fov = 240 mm, matriz = 256X256 mm y espesor de sección de 3 mm.

La secuencia DTI empleó un pulso de gradiente en seis direcciones diferentes, con un grosor de sección de 5 mm y un intervalo de 1.5 mm, Fov de 230 mm, matriz de 128X128 mm y seis excitaciones. Las imágenes fueron transferidas y procesadas posteriormente en la estación de trabajo. El mismo observador colocó regiones de interés (ROI) del mismo tamaño (5 píxeles) en la placa más grande observada en materia blanca asociada a la vía cortico espinal. Todas las placas fueron crónicas y se definieron como lesiones hiperintensas en imágenes ponderadas en T2 y FLAIR e iso-intensas o hipointensas en imágenes ponderadas en T1, sin realce al medio de

contraste. Los pacientes sin lesiones en topografía cortico espinal no se incluyeron en el estudio.

En el grupo de control, se colocaron cuatro ROI en la sustancia blanca peri ventricular en ambos hemisferios y se realizó un promedio de ADC y FA para la materia blanca.

Preparación de paciente.

Consentimiento informado firmado.

El paciente debe de retirarse objetos ferromagnéticos.

3.1 DISEÑO

Tipo de investigación: estudio observacional descriptivo transversal

Delimitación de tiempo y espacio: estudios realizados durante el periodo de marzo 2018 a mayo 2019

Definición del universo

Pacientes que cuenten con el diagnóstico clínico y de laboratorio de enfermedad desmielinizante del SNC. por el servicio de neurología con carta de consentimiento informado firmada.

Definición de las unidades de observación: paciente con diagnóstico de enfermedad desmielinizante del SNC.

Criterios de inclusión:

Pacientes masculinos y femeninos entre 18 y 80 años con diagnóstico establecido de enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple) por el servicio de neurología del hospital ISSSTEP.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.
- Pacientes menores de 18 años.
- Paciente con enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson).
- Pacientes que hayan sido sometidos a intervención neuroquirúrgica.
- Pacientes con incapacidad física para el estudio.
- Pacientes con peso mayor a 120 kg.
- Paciente femenino gestante.
- Pacientes con dispositivos ferromagnéticos intracraneales.
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia).

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cooperen.
- Pacientes que tengan incapacidad para permanecer inmóvil durante el estudio.
- Pacientes que decidan retirarse del estudio en cualquier momento por decisión propia.

Tipo de muestreo y tamaño de muestra

- El tipo de muestreo será No Probabilístico.
- El tamaño de muestra por Cuota.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1.- Se identificará los pacientes con diagnóstico de enfermedades desmielinizantes en los censos del servicio de neurología para realización de IRM.

- 2.-Se invitará a los pacientes a participar en el protocolo de investigación y se le explicaran las ventajas y desventajas del nuevo método de estudio. Indicando que protocolo no interferirá en absoluto con el manejo y la atención para su padecimiento.
- 3.-Ya firmado el consentimiento Informado se realizará las secuencias de resonancia magnética.
- 4.-Se revisará e Interpretara el estudio de IRM y se hará una correlación clínica de los Hallazgos.
- 5.-La información obtenida se vaciara en tablas diseñadas en Excel para su análisis y correlación.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Análisis de datos

La información recolectada se vaciara en una base de Excel y posteriormente se procesaran y se obtendrán medidas de tendencia central (Media), medidas de dispersión (Desviación Standard), percentiles y medidas de síntesis. La información será presentada en cuadros y gráficos. y se utilizara estadística descriptiva.

Este estudio contara con los permisos respectivos de los directivos del departamento de Imagenología del “Hospital 5 de mayo I.S.S.S.T.E.P” lo que garantiza el acceso a la base de datos de la misma que es elaborado por el personal a cargo de la resonancia magnética.

Definición de las variables y unidades de medida y operacionalización

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Clasificación | Escala | Indicador |
|-----------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------|------------------|
|-----------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------|------------------|

| | | | | | |
|-----------------------------|---|---|-----------------------|----------|---|
| Sexo | Conjunto de características físicas, biológicas y anatómicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer | Sexo al nacimiento de los pacientes con EM | Cualitativa nominal | Nominal | Masculino Femenino |
| Edad | Edad cumplida en años | Edad en los paciente con EM | Cuantitativa continua | De razón | 18-80 años |
| Síntomas | Síntoma es una manifestación patológica subjetiva que sufre un enfermo | Síntomas el cual puede ser asociado a una lesión de EM | Cualitativa nominal | Nominal | Cefalea, vértigo, parestesia, paresia, disestesia, diplopía, astenia, adinamia. |
| Tipo de alteración clínica | Manifestaciones según el sistema afectado | Diferenciación por sistema el cual involucra la placa de EM | Cualitativa nominal | Nominal | Alteraciones motoras Alteraciones sensitiva Alteraciones visuales Alteraciones cognitivas |
| Tipo de esclerosis múltiple | Clasificación | Clasificación por evolución de la enfermedad. | Cualitativa nominal | Nominal | Remitente Recurrente Primariamente Progresiva Secundariamente Progresiva Recaídas Progresivas |
| Fase de la esclerosis | fase clínica de la | Clasifica la actividad | Cualitativa nominal | Nominal | Activa Inactiva |

| | | | | | |
|---|--|--|-----------------------|---------|--|
| múltiple | enfermedad | aguda de la enfermedad. | | | |
| Escala extendida de estado de discapacidad (EDSS) | Clasificación | Clasifica el grado de discapacidad motora y autonomía del paciente | Cuantitativa continua | Nominal | 0 a 10 |
| ADC Coeficiente aparente de difusión | Medida cuantitativa de difusibilidad (de las moléculas de agua) dentro de un tejido. | Mide la celularidad de un tejido y la estabilidad de la membrana celular. | Cualitativa ordinal | ordinal | ADC normal en sustancia blanca 0.60 A 1.05 mm ² /seg. Más de 1.05 mm ² /seg. Anormal |
| FA Fracción de anisotropía | Direccionalidad predominante del desplazamiento | La traducción biológica es medir la integridad de la sustancia blanca (biomarcador de integridad axonal) | Cualitativa ordinal | ordinal | FA normal 0.509 mm ² /seg. +/- 0.096 en materia blanca Bajo menor a 0.509 mm ² /seg |
| Tractografía | Representación cualitativa de la anisotropía. | Traducción gráfica de los tractos corticoespinales | Cualitativa nominal | Nominal | Tracto igual a uno en paciente sano Tracto diferente a uno en paciente sano |

RECURSOS

Humanos

Técnico radiólogo especialista en resonancia magnética.

Médico Residente en radiología e imagen

Médico radiólogo

Médico neurólogo

Médico radiólogo especialista en resonancia magnética.

Materiales

- Resonador magnético General Electric signa hdxt de 1.5 teslas
- Antena para encéfalo de 16 canales
- Estación de trabajo

• CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividades | Mes y año | Mes y año | Mes y año | Mes y año | Mes y año |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Diseño de protocolo | Enero 2018 | | | | |
| Revisión de protocolo | | Enero 2019 | | | |
| Recolección de la información | | | Enero 2019 | | |
| Captura de | | | Mayo 2019 | | |

| | | | | | |
|----------------------------|--|--|--|-------------------|------------------------|
| datos | | | | | |
| Análisis de información | | | | Junio 2019 | |
| Presentación de resultados | | | | | Septiembre 2019 |

- **RESULTADOS**

Se obtuvo la cuantificación del ADC y FA del centro de la placa con ubicación anatómica más compatible a la clínica motora de cada paciente por medio de un ROI observando aumento significativo en comparación al ADC calculado de la materia blanca en una persona clínicamente sana. Se pudo observar así mismo disminución de la FA con respecto a la sustancia blanca en una persona clínicamente sana, estos hallazgos se asemejan además con estudios previamente publicados. Posteriormente se realizó la tractografía de la vía cortico espinal incluyendo la placa evaluada para la comparación con un tracto normal observando concordancia en 16 de 20 tractografías con la alteración y lateralidad de la afección motora.

TABLAS

DISTRIBUCION POR GENERO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

| DISTRIBUCION POR GENERO | |
|-------------------------|-----------|
| GENERO | PACIENTES |
| FEMENINO | 17 |
| MASCULINO | 7 |
| TOTAL | 24 |

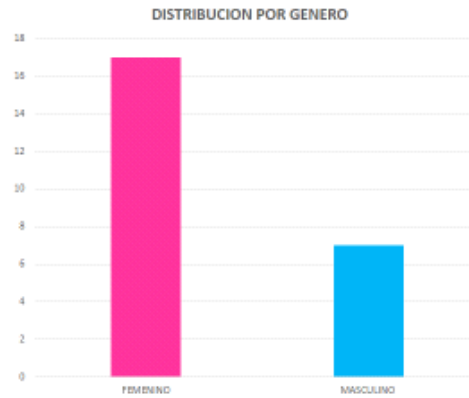


Tabla 1. Se encontró una población e predominio femenino.

DISTRIBUCION POR EDAD DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

| DISTRIBUCION POR EDAD | |
|-----------------------|---------------------|
| GRUPO DE EDAD | NUMERO DE PACIENTES |
| 21 A 25 AÑOS | 2 |
| 26 A 30 AÑOS | 1 |
| 31 A 35 AÑOS | 3 |
| 36 A 40 AÑOS | 6 |
| 41 A 45 AÑOS | 8 |
| 46 A 50 AÑOS | 1 |
| 51 A 55 AÑOS | 2 |
| 56 A 60 AÑOS | 1 |
| TOTAL | 24 |

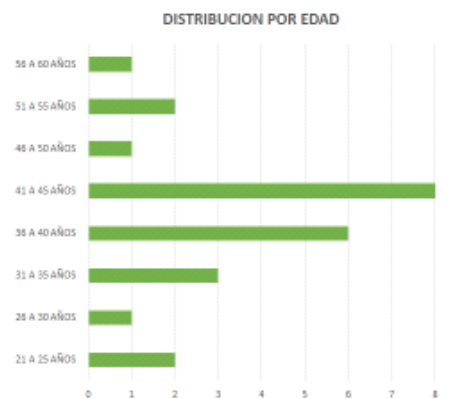


Tabla 1. El grupo etario de predominio fue de 41 á 45 años.

DISTRIBUCION POR TIPO DE ESCLEROSIS MULTIPLE

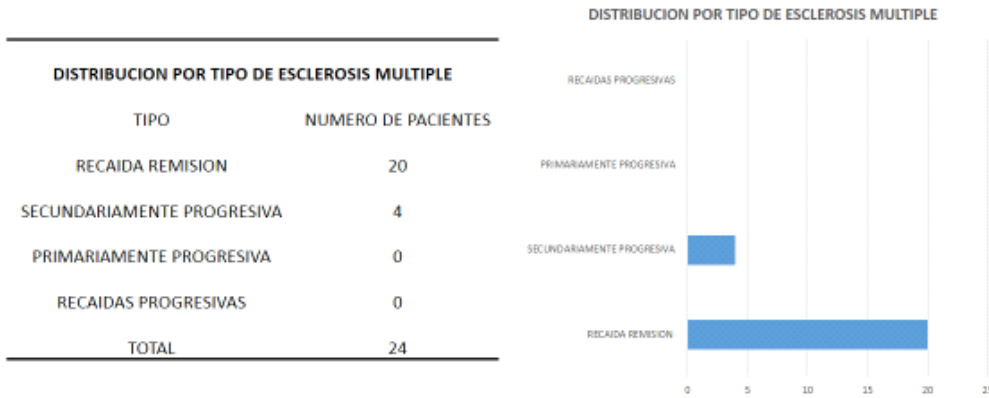


Tabla 1. El tipo de esclerosis predominante fue recaída remisión.

DISTRIBUCION POR FASE DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

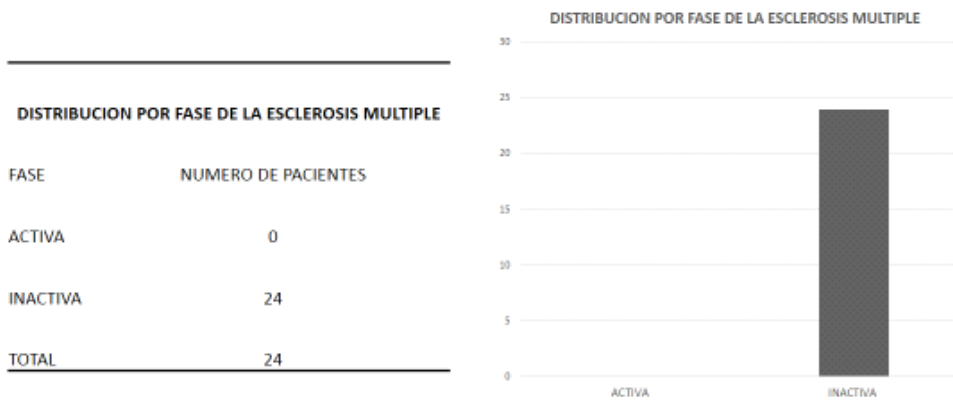


Tabla 1. Todos los pacientes estudiados se encontraron en fase inactiva.

DISTRIBUCION POR ESCALA EXTENDIDA DE ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)

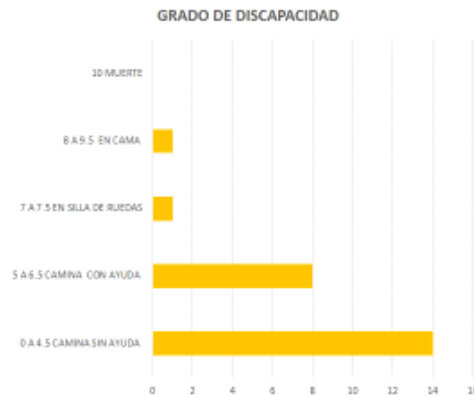
| DISTRIBUCION POR ESCALA EXTENDIDA DE ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS) | |
|--|---------------------|
| GRUPO | NUMERO DE PACIENTES |
| 0 | 1 |
| 1 A 1.5 | 3 |
| 2 A 2.5 | 4 |
| 3 A 3.5 | 3 |
| 4 A 4.5 | 3 |
| 5 A 5.5 | 4 |
| 6 A 6.5 | 4 |
| 7 A 7.5 | 1 |
| 8 A 8.5 | 0 |
| 9 A 9.5 | 1 |
| 10 | 0 |
| TOTAL | 24 |



Tabla 1. Se encontró una población e predominio femenino.

GRADO DE DISCAPACIDAD POR GRUPO

| GRADO DE DISCAPACIDAD | | |
|-----------------------|--------------------|----|
| 0 A 4.5 | CAMINA SIN AYUDA | 14 |
| 5 A 6.5 | CAMINA CON AYUDA | 8 |
| 7 A 7.5 | EN SILLA DE RUEDAS | 1 |
| 8 A 9.5 | EN CAMA | 1 |
| 10 | MUERTE | 24 |



Tabla

1. El grado de discapacidad predominante fue de 0 á 4.5 en la escala EDSS.

TRATAMIENTO

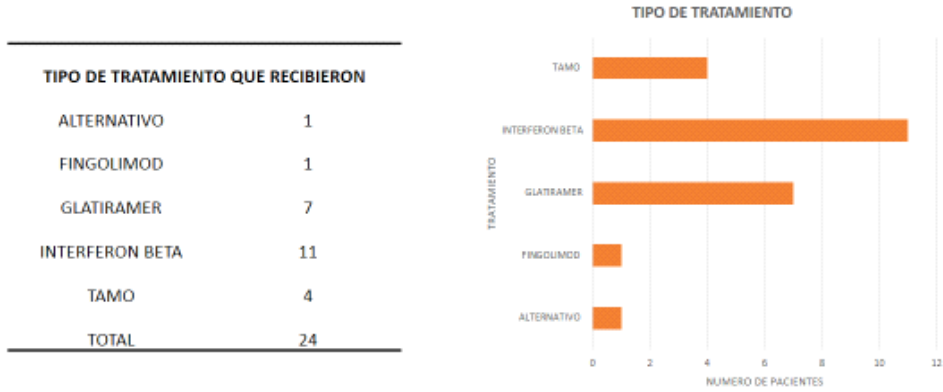


Tabla 1. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con interferón.

TIPO DE AFECCION

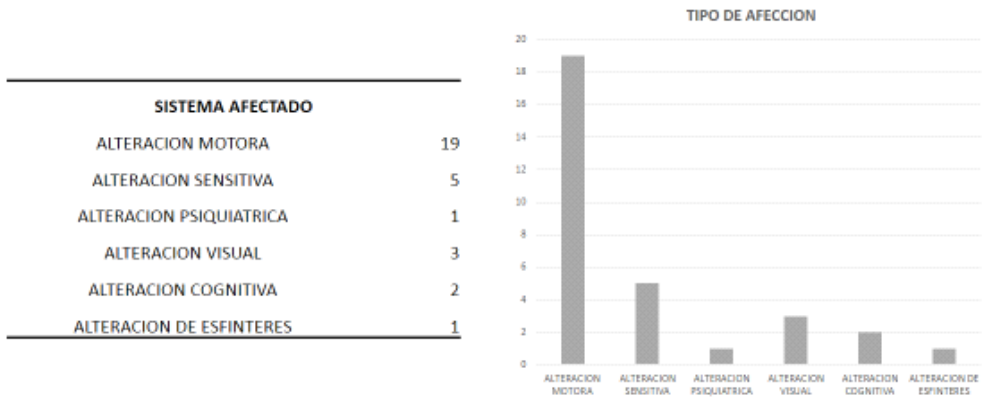


Tabla 1. La clínica de los pacientes fue muy variable siendo el déficit motor la presentación más común.

LATERALIDAD DE LA ALTERACION MOTORA

| LATERALIDAD DE LA ALTERACION MOTORA | |
|-------------------------------------|----|
| BILATERAL | 12 |
| DERECHA | 5 |
| IZQUIERDA | 3 |

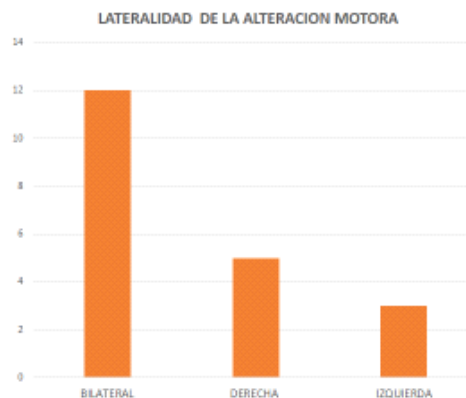
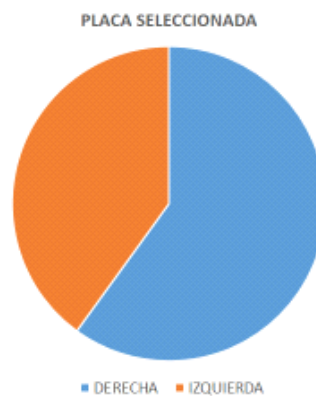


Tabla 1. El déficit motor fue de predominio bilateral en los pacientes.

SELECCIÓN DE LA PLACA

| LATERALIDAD DE LA LESION | |
|--------------------------|----|
| DERECHA | 12 |
| IZQUIERDA | 8 |
| TOTAL | 20 |



Tabla

1. La selección de la placa para medición de FA y ADC fue derecha.

GRAFICO DE CAJAS

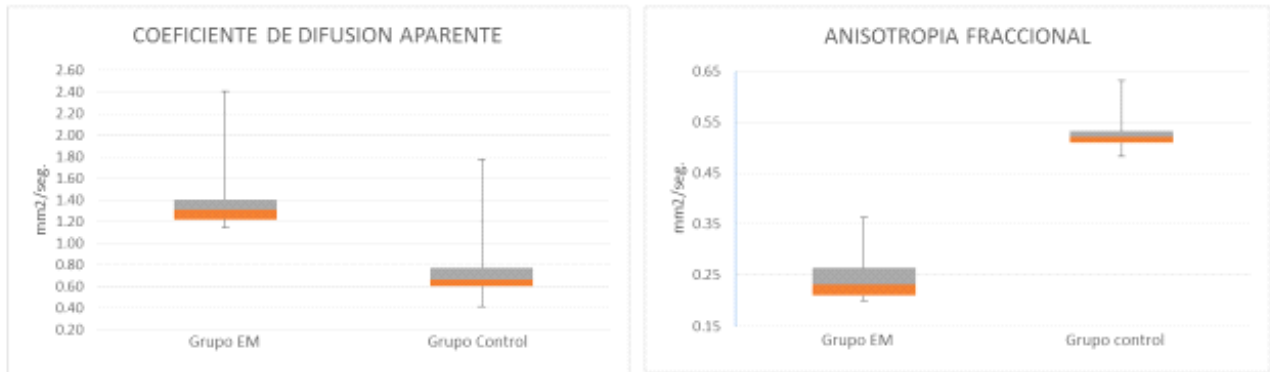


Tabla 1. El ADC mostro aumento significativo en los pacientes con EM en relación a los pacientes sanos, mientras que la FA mostro disminución significativa en los pacientes con EM respecto a los pacientes sanos.

MEDIDAS DE SINTESIS

ADC

| COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE | | |
|----------------------------------|----------|---------------|
| | GRUPO EM | GRUPO CONTROL |
| PROMEDIO | 1.406 | 0.852 |
| DE | 0.154 | 0.161 |
| MIN | 1.220 | 1.050 |
| Q1 | 1.295 | 0.600 |
| MEDIANA | 1.390 | 0.850 |
| Q3 | 1.483 | 0.785 |
| MAX | 1.870 | 0.960 |

FA

| FRACCION ANISOTROPICA | | |
|-----------------------|----------|---------------|
| | GRUPO EM | GRUPO CONTROL |
| PROMEDIO | 0.282 | 0.532 |
| DE | 0.038 | 0.018 |
| MIN | 0.350 | 0.558 |
| Q1 | 0.210 | 0.509 |
| MEDIANA | 0.280 | 0.531 |
| Q3 | 0.258 | 0.520 |
| MAX | 0.311 | 0.543 |

Tabla 1. Medidas de síntesis de la FA y ADC.

- **DISCUSIÓN**

EL ADC ha sido estudiado ya que aporta información como biomarcador se ha podido distinguir y asociar su disminución o elevación a varias patologías; conocido esto, el presente estudio asocia su alteración a la desmielinización secundaria que ocurre en las placas de la esclerosis múltiple, obteniendo su valor numérico, cabe mencionar que no esta libre de error ya que las secuencias de difusión son muy sensibles al movimiento voluntario e involuntario, motivo por lo cual se redujo el área de ROI al centro de la lesión. Obteniendo buena reproductibilidad de los hallazgos de estudios previos publicados.

La FA a su vez a sido asociado a la integridad axonal de la materia blanca por lo cual se calculó su valor numérico en la placa principal asociada a la clínica motora de cada paciente, encontrando disminución de la misma, cabe resaltar que tanto el ADC y la FA solo se midieron en una placa por paciente, misma que se seleccionó en base a la disfunción motora de cada paciente sin incluir las demás placas que se observaban en el tracto cortico espinal ipsilateral o contralateral. Al procesar la tractografía se optó por comparar contra una tractografía normal en vez del tracto contralateral del paciente ya que se ha reportado alteraciones aun cuando no hay cambios evidentes.

Las limitaciones en este estudio fue la evaluación de una sola placa en el trayecto cortico espinal limitando los hallazgos y asociaciones, además de no poder distinguir en gran medida la lateralidad ya que el 100% de los pacientes mostraban placas bilaterales dificultando la asociación; de igual modo se pudo observar estrecha relación de la clínica con el daño de las vías cerebelosas, siendo complejo diferenciar el grado de involucro de cada vía por separado.

- **CONCLUSIÓN**

Se pudo comprobar la disminución de la FA y elevación del ADC en las placas de la enfermedad de esclerosis múltiple, obteniendo similitud a los hallazgos reportados por otros autores, cobrando relevancia y fundamentando la premisa de que se pueden utilizar como biomarcadores.

Aunque hubo cierta concordancia entre los tractos afectados y la lateralidad de las alteraciones motoras, es difícil la asociación por separado de cada tracto y su clínica, ya que la vía piramidal esta compuesta por múltiples vías complejas lo que hace difícil la asignación de cada alteración al tracto afectado.

- **BIBLIOGRAFÍA.**

- Bonifacio-Delgadillo, D., Carrillo-Mezo, R., García-Márquez, A., Ruiz, A. P., & Rivera, J. D. J. F. (2010). Fracción de anisotropía del cuerpo caloso en esclerosis múltiple y síndrome antifosfolípidos. *Arch Neurocién (Mex)*, 15(3), 134-138.
- Collado, R., Lermenda, G., Schilling, A., Cespedes-González, E., Salinas, G., & Vielma, J. (2017). Utilidad del coeficiente de difusión aparente en resonancia magnética como método auxiliar para la diferenciación entre meduloblastomas y ependimomas de la fosa craneal posterior en niños y adultos tratados en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso: Una experiencia preliminar. *Revista chilena de radiología*, 23(3), 98-105.

- Lizardo, O. A. C. (2009). Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia). *Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia)*, 14(1), 58-68.
- Noguerol, T. M., & Barbero, J. M. (2017). RM-Difusión avanzada y biomarcadores en el sistema nervioso central: un nuevo enfoque. *Radiología*, 59(4), 273-285.
- Carretero Ares, J. L., Bowakim Dib, W., & Acebes Rey, J. M. (2001). Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*, 11(9), 30-43.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., ... & Bebo, B. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.
- Vargas, j. E. S. Características de las tractografías y relación clínica e histopatológica en pacientes con tumores intracraneales supratentoriales.
- Arbizu, J., Domínguez, P. D., Diez-Valle, R., Vigil, C., García-Eulate, R., Zubieta, J. L., & Richter, J. A. (2011). Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 30(1), 47-65.
- Kallenberg, K., Goldmann, T., Strik, H., Bock, H. C., Mohr, A., Buhk, J. H., ... & Knauth, M. (2014). Abnormalities in the normal appearing white matter of the cerebral hemisphere contralateral to a malignant brain tumor detected by diffusion tensor imaging. *Folia neuropathologica*, 52(3), 226-233.

- Hipólito, S. E. C. Resonancia magnética: bases físicas y aplicaciones clínicas del tensor de difusión y la tractografía.
- Benítez Sánchez del Campo, A. (2017). Intelligent Analysis of Cerebral Magnetic Resonance Images: Extracting Relevant Information from Small Datasets.
- del Campo, A. B. S., Isla, M. S. M., & Garcia-Esteller, S. C. (2017). *Intelligent Analysis of Cerebral Magnetic Resonance Images: Extracting Relevant Information from Small Datasets* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Madrid).
- Romero, C., Ghisi, J. P., Mazzucco, J., & Ternak, A. (2007). Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Revista argentina de neurocirugía*, 21(1), 0-0.
- Guo, A. C., MacFall, J. R., & Provenzale, J. M. (2002). Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology*, 222(3), 729-736.
- Ge, Y., Law, M., Johnson, G., Herbert, J., Babb, J. S., Mannon, L. J., & Grossman, R. I. (2004). Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance*

Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 20(1), 1-7.

- Wiest-Daesslé, N. (2009). *Imagerie du tenseur de diffusion pour l'étude de pathologies cérébrales* (Doctoral dissertation, Rennes 1).
- Hannoun, S., Bagory, M., Durand-Dubief, F., Ibarrola, D., Comte, J. C., Confavreux, C., ... & Sappey-Marinier, D. (2012). Correlation of diffusion and metabolic alterations in different clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One*, 7(3), e32525.
- Hannoun, S., Durand-Dubief, F., Confavreux, C., Ibarrola, D., Streichenberger, N., Cotton, F., ... & Sappey-Marinier, D. (2012). Diffusion tensor–MRI evidence for extra-axonal neuronal degeneration in caudate and thalamic nuclei of patients with multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 33(7), 1363-1368.
- Mukherjee, P., & McKinstry, R. C. (2001). Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*, 219(3), 756-765.
- López-Larrubia, P. (2013). Imagen de difusión y perfusión.