



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROGÍA**

MANUEL VELASCO SUAREZ

**ANÁLISIS VOLUMÉTRICO CEREBRAL, MEDIANTE IMAGEN
POR RESONANCIA MAGNÉTICA, EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU
CORRELACION CON LA DISCAPACIDAD**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEURORRADIOLOGÍA**

PRESENTA

NADIA DEL ROSARIO ORGANISTA MONDRAGON

TUTOR DE TESIS

**Dr. OSCAR RENE MARRUFO MELENDEZ
Dra. VERONICA RIVAS**

COAUTOR: DR. CAMILO RÍOS CASTAÑEDA



Ciudad de México Julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ
TUTOR DE TESIS

RESUMEN

Introducción:

La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, es una enfermedad inflamatoria crónica neurodegenerativa producida por mecanismos autoinmunes. En México entre 11-20 de cada 100,000 habitantes padecen Esclerosis Múltiple; 80-85% de los pacientes cursan con el tipo remitente recurrente.

La pérdida de volumen cerebral esta incrementada en pacientes con EM comparada con la de la población general, ocurre tempranamente y a través del curso de la misma, actualmente se esta convirtiendo en un marcador importante de progresión de la discapacidad a largo plazo. Se ha observado una disminución en el volumen de Sustancia Gris profunda en pacientes con EMRR. En general, una mayor atrofia se asocia con mayores niveles de discapacidad física, aunque abundan los resultados negativos.

Métodos:

Se realizara un estudio de cohorte longitudinal en dos años a pacientes con EM-RR bajo tratamiento modulador de la enfermedad, tomando en cuenta un estudio basal y un segundo estudio a los dos años de Resonancia Magnética, a los que se les realizara volumetría cerebral de 29 estructuras con el uso del software Freesurfer, además se obtendrán mediciones porcentuales de atrofia cerebral mediante el programa SIENA, a lo largo de esos dos años.

Justificación.

Con este estudio se pretende demostrar de una manera más objetiva la atrofia cerebral que se produce en los pacientes con EM-RR, en un curso clínico de dos años, y analizar su correlación con el grado de discapacidad física y cognitiva, ver la respuesta a tratamiento para que estos datos sirvan como predictores de severidad de la enfermedad y como parámetro en el seguimiento de estos pacientes.

ÍNDICE

PÁGINA

1. ANTECEDENTES.....	4
1.2 Etiología.....	4
1.3 Patofisiología.....	5
1.4 Manifestaciones clínicas.....	6
1.5 Escalas de Discapacidad.....	6
1.6 Criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple por imagen.....	7
1.7 IRM en Esclerosis Múltiple.....	7
1.8 Atrofia en Esclerosis Múltiple.....	8
1.9 Medición de la atrofia por imagen.....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. HIPOTESIS ALTERNA.....	12
4. OBJETIVO GENERAL.....	13
5. JUSTIFICACIÓN.....	13
6. METODOLOGÍA.....	14
7. RESULTADOS.....	19

8. DISCUSIÓN.....	34
9. CONCLUSIÓN.....	36
10. REFERENCIAS.....	37

1. ANTECEDENTES

Las primeras descripciones de la Esclerosis Múltiple (EM) fueron realizadas por Jean-Martin Charcot en el año 1868, dichas descripciones fueron enfocadas principalmente hacia la sustancia blanca, subestimando la participación de los cuerpos neuronales en este trastorno.¹

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central.² Se considera la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes en el mundo occidental.

La prevalencia es aproximadamente de 1:1000 habitantes, encontrándose aproximadamente 400,000 casos nuevos cada año en Estados Unidos y dos millones a nivel mundial. Inicia típicamente entre los 20-40 años de edad, siendo las mujeres más afectadas que los hombres en una proporción de 2.5:1.³ Es bien sabido que la incidencia y prevalencia de la EM es mayor en latitudes más alejadas del ecuador, con una prevalencia que va desde 80 a 300 casos por 100,000 habitantes. Un estudio en el norte de México (25° latitud norte) reportó una prevalencia de 13 casos por 100,000 habitantes.⁴

1.2 Etiología

Se han identificado varios factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la EM, como los de tipo genéticos, de origen étnico (la enfermedad es más frecuente en población caucásica), tabaquismo, exposición a ciertos agentes infecciosos (virus de Epstein Barr), deficiencia de vitamina D entre otros. La afección se asocia al alelo HLA-DR2. El riesgo de adquirir la enfermedad es 20-40 veces mayor en los familiares de un enfermo, con respecto a la población general. Estudios en gemelos revelan que se presenta en el 31 % entre gemelos monocigóticos y solo en el 5 % entre gemelos dicigóticos. Entre otros factores que se han descrito incluyen procesos no infecciosos como los hábitos de vida, consumo excesivo de sal y el sobrepeso durante la infancia/adolescencia.⁵

1.3 Patofisiología

La EM es una enfermedad autoinmune, cuyos antígenos están en la mielina del sistema nervioso central (SNC) en donde se observa un paso de linfocitos T y anticuerpos al mismo por daño en la barrera hematoencefálica. Existe una activación de microglías y macrófagos, estos últimos fagocitan la mielina, promueven la desmielinización activa por secreción de citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucina 6 y 1, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas) y actúan como células presentadoras de antígenos a los linfocitos T.

A la par de la desmielinización tiene lugar la remielinización, relacionada directamente con la preservación de los oligodendrocitos, la cual es mayor en las placas agudas y menor en las placas crónicas por la destrucción de estos.⁶ El daño axonal es producido por la desmielinización y proliferación anormal de los canales de sodio (Na) en la membrana celular que condicionan el intercambio de este ion al interior de la célula por salida de calcio, produciendo degeneración neural. El daño axonal acumulativo se correlaciona con la incapacidad irreversible.⁷

A la EM se le consideraba como una enfermedad de la sustancia blanca cerebral, siendo el hallazgo principal la presencia de desmielinización focal, con posterior formación de una cicatriz glial reactiva, y con escasa afectación de la sustancia gris. Este concepto ha cambiado en los últimos años, al demostrarse la presencia de daño axonal no solo en las lesiones de EM, sino también en la sustancia blanca aparentemente normal.⁸

La patología de la EM se caracteriza por lesiones multifocales en el SNC, tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris, con infiltrados celulares inflamatorios perivenulares, desmielinización, transección axonal, degeneración neuronal y gliosis.⁹

1.4 Manifestaciones clínicas

Hay un amplio rango de síntomas y signos en la EM incluyendo compromiso de la vía visual aferente, del cerebro, el cerebelo y la médula espinal. La severidad de las manifestaciones en un paciente refleja la extensión de las lesiones, su localización y la severidad del tejido dañado; que se puede correlacionar con la IRM (imagen por resonancia magnética), sin embargo por la reparación neuronal, se puede compensar el daño y la función residual y no correlacionar con los cambios en la imagen. La combinación de las características clínicas y la progresión del déficit neurológico difieren entre los pacientes, por lo cual la enfermedad se ha clasificado en cuatro subgrupos según su evolución.¹⁰

a. Remitente-Recurrente (RR): cerca del 85% debutan con esta forma caracterizada por un ataque agudo claramente definido seguida por una recuperación parcial o total y falta de progresión de la enfermedad entre los ataques.

b. Primaria-Progresiva (PP): solo 15% de los pacientes, se caracteriza por progresión de la enfermedad desde un inicio sin remisión por síntomas mielopáticos por lo general.

c. Secundariamente-Progresiva (SP): la cual ocurre después de una fase de RR y se caracteriza por una progresión de la enfermedad.

d. Progresiva-Recurrente (PR): es un subtipo de la PP puntualizando claramente las exacerbaciones agudas que son seguidas de recuperación parcial o total a nivel preexistente de discapacidad.

1.5 Escalas de discapacidad

El deterioro y la discapacidad varían en los diferentes pacientes a lo largo del tiempo. La escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) de Kurtzke es la más utilizada en la evaluación del deterioro y discapacidad en la EM. Descrita inicialmente en 1983 a partir de su primera Escala de Discapacidad (DSS, Disability Status Scale) de 1955;¹¹ mide las deficiencias de varios sistemas neurológicos (motriz, cerebelo, tronco cerebral, sensitivo, esfinteriano, visual y mental). Empleando la valoración de la

capacidad de marcha y la escala ampliada del estado de la discapacidad de Kurtzke obtenemos un índice de discapacidad de 0 (examen neurológico normal) a 10 (muerte debido a una complicación de EM), con incrementos de 0,5 (ver anexo 1)

1.6 Criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple por imagen.

McDonald en el 2001 propuso a la IRM como una herramienta para establecer criterios diagnósticos de diseminación en el tiempo (DIS) y espacio (DIT); criterios que fueron revisados en el 2005 por Polman y colaboradores.¹² En términos formales, el diagnóstico puede hacerse solamente con la presentación clínica, pero la IRM debe realizarse para apoyar el diagnóstico clínico y descartar otros trastornos. En el 2010 se realizó la última actualización de los criterios de McDonald; esta versión aumentó la sensibilidad de los criterios y simplificó las características tanto de DIS como de DIT, manteniendo al mismo tiempo la especificidad; incluyeron el enfoque en la localización de la lesión en lugar del recuento de lesiones, la eliminación de un intervalo obligatorio entre el ataque clínico y el estudio basal facilitando así el tratamiento de los pacientes. Siendo ≥ 1 lesión en ≥ 2 localizaciones típicas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal) para DIS y presencia simultánea de lesiones en distinto estadio evolutivo que refuercen o no tras la administración de gadolinio en cualquier control de IRM; así como aparición de ≥ 1 lesión en T2 en comparación con un estudio basal o al presentarse un ataque clínico nuevo.¹³

El consenso del panel del grupo denominado MAGNIMS (acrónimo que significa magnetic resonance imaging in multiple sclerosis), publicó en el 2016 nuevas recomendaciones, con el objetivo de mejorar la última actualización de los criterios de McDonald del 2010. Se plantean como criterios para DIS al menos la afección de 2 a 5 de las siguientes áreas del SNC caracterizadas por: 3 lesiones o más periventriculares, una o más infratentorial, una o más en médula espinal, una o más en el nervio óptico y una o más cortical o yuxtacortical.¹⁴

1.7 IRM en esclerosis múltiple

La IRM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la

EM, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, tanto en relación con la frecuencia y la gravedad de futuras recurrencias clínicas como con el grado de discapacidad futura.

En las imágenes potenciadas en T2 y FLAIR, las placas de EM se muestran hiperintensas, de localización más frecuente en la sustancia blanca periventricular; siendo altamente sugestivas las que se encuentran en ángulo recto con respecto a la orientación de los ventrículos laterales. Estas reflejan áreas de inflamación perivenular generando lesiones características que han sido denominadas dedos de Dawson. Otras localizaciones son la interfaz callososeptal, subcortical, en nervios ópticos y en la fosa posterior.

Las lesiones que se observan hipointensas en T1 se les denominan agujeros negros y corresponden a áreas de edema e inflamación; aproximadamente el 60 % de ellas desaparece con el tiempo y el resto presenta persistencia en la disminución de intensidad de señal, correspondiendo a áreas de importante desmielinización y pérdida axonal.¹⁵

El realce de las lesiones posterior a la administración del medio de contraste ocurre debido a ruptura de la barrera hematoencefálica con extravasación del medio a las zonas de inflamación; este realce puede ser nodular, en forma de arco y menos comúnmente en forma de anillo. El reforzamiento persiste en 97% de las lesiones por al menos dos meses.¹⁶

1.8 Atrofia en EM

La atrofia refleja el resultado de la destrucción y proceso patológico irreversible la cual es secundaria a la pérdida axonal, desmielinización y la gliosis. Los axones contribuyen al volumen cerebral en mayor cantidad hasta en un 46%; la mielina en un 24% y la glía en un 17%. La atrofia cerebral refleja la pérdida tisular, que incluye el daño neuroaxonal en el tejido cerebral aparentemente normal.

Investigaciones recientes han demostrado que este fenómeno ocurre también en pacientes con síndrome clínico aislado; es decir, en etapa preclínica, en mayor proporción que lo observado en sujetos sanos.¹⁷ Progresa con una tasa

aproximada de 1% por año¹⁸, considerablemente mayor que la pérdida anual de 0,18 – 0,3% de los controles sanos¹⁹ a diferencia de lo que ocurre en pacientes con EM, que es entre 0.5% a 1.3% por año.²⁰

El volumen cerebral es relativamente fácil de medir mediante IRM convencionales mediante el desarrollado de métodos de cálculo suficientemente sensibles y reproducibles. Debemos considerar que los cambios en el volumen cerebral no siempre significan pérdida o atrofia, sino que en algunos casos pueden ser secundarios a la resolución del proceso inflamatorio focal característico de la enfermedad. Este proceso recibe el nombre de pseudo-atrofia y no debe ser confundido con el fenómeno de atrofia cerebral.

1.9 Medición de la atrofia por imagen.

Se realizan valoraciones cualitativas del grado de atrofia por el radiólogo de manera apreciativa o de manera semiautomática mediante múltiples mediciones en cortes axiales que incluían el tamaño el diámetro ventricular y la distancia entre unas estructuras y otras. El cálculo del volumen se obtiene a partir de una área seleccionada de forma manual en un determinado número de cortes de la imagen cerebral. Sin embargo existe una gran variabilidad interobservador.

Actualmente en resonancia magnética se pueden obtener imágenes volumétricas isotrópicas ponderadas en T1. Lo que nos permite ver detalles, cada vez más pequeños ya que la información es continua y simétrica en el espacio. Debido a esto es posible modelar tridimensionalmente la superficie y las estructuras internas del cerebro. Existen 4 aplicaciones principales en las cuales estamos utilizando el post-proceso obtenido con software Freesurfer (FreeSurfer v 11.4.2).

Los métodos automatizados tienen las ventajas de ser completamente reproducibles, apenas precisan de la asistencia de un operador y, por lo tanto, son menos costosos.

Las técnicas basadas en la segmentación permiten realizar mediciones de

volumen total del cerebro, de la sustancia gris o sustancia blanca, en forma global o regional en un determinado momento. Las técnicas basadas en el registro permiten realizar mediciones longitudinales para poder determinar aumento o estabilidad en la atrofia. Estas técnicas expresan los resultados como porcentaje de cambio en el volumen cerebral.²¹

La segmentación es una técnica de procesamiento de imágenes que se define como la partición de una imagen en regiones que son homogéneas con respecto a alguna de referencia. Se le da un valor a cada vóxel en función de la probabilidad de que corresponda a sustancia gris, blanca o líquido cefalorraquídeo, según la intensidad de señal y la localización del vóxel; las dos técnicas de segmentación son el software Statistical Parametric Mapping (SPM) y la herramienta SIENA, dentro de FMRIB Software Library (FSL) creado por el grupo de análisis de resonancia magnética cerebral funcional de la Universidad de Oxford.^{22,23}

SIENA comienza extrayendo las imágenes del cerebro y cráneo de los dos estudios del paciente al mismo tiempo. Las dos imágenes cerebrales se alinean entre sí tomando las referencias del cráneo y se realiza la segmentación del tejido con el fin de encontrar puntos limítrofes en los bordes del cerebro/no cerebro, posteriormente se estima el desplazamiento de estos bordes para aportar una estimación global del cambio de porcentaje de volumen cerebral mediante la fórmula $(1 + PBVC)^{(1/\text{interval})} - 1$.²⁴ SIENA tiene una buena reproducibilidad con un error de 0,1 – 0,15% de adquisición – readquisición.

FreeSurfer es un software de imagen cerebral desarrollado por el Centro de Imagen Biomédica del Hospital General de Massachusetts para el análisis de IRM. Es una herramienta importante para el mapeo funcional cerebral y facilita la visualización de las regiones funcionales de la corteza cerebral altamente plegada. Contiene herramientas para realizar análisis basados en volumen y superficie, que principalmente utiliza la superficie de la sustancia blanca. El FS incluye herramientas para la reconstrucción topográfica y geométrica exacta de modelos de la superficie de sustancia gris/blanca con todo y sus surcos. Además proporciona datos cuantitativos de volumen para una gama de

estructuras cerebrales, analiza los ventrículos laterales y algunas estructuras subcorticales como el hipocampo, amígdala, putamen, globo pálido, caudado y tálamo. En todos los casos los resultados se dan por hemisferio derecho e izquierdo.

El programa organiza las imágenes de origen, en formatos fácilmente utilizables para el análisis estadístico morfométrico y funcional con el paquete de FreeSurfer Functional Analysis Stream (FS-FAST).²⁵

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EM es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria, que se considera la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Actualmente se reconoce como una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del SNC, debido a la degeneración axonal que causa progresión de la discapacidad.

La atrofia cerebral se ha observado recientemente en las presentaciones iniciales de la enfermedad y en mayor proporción a lo observado en personas sanas; una vez establecida, esta progresa. Se ha observado una correlación moderada en diferentes artículos con la escala EDSS, escala más conocida y utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de posibles tratamientos para la EM. Estas observaciones han provocado un interés en el desarrollo de técnicas por imagen que permitan medir la atrofia cerebral en pacientes con EM, para ser utilizadas en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación de nuevas terapias destinadas a reducir el daño axonal.

Por lo tanto la pregunta se planteó así:

¿ Se podrán establecer por volumetría cerebral el grado de atrofia cerebral como parámetro de seguimiento y su correlación con la escala EDSS en los paciente con diagnóstico de Esclerosis Múltiple R-R.?

3. HIPOTESIS ALTERNA:

La volumetría cerebral por IRM es útil para el seguimiento y evaluación de los pacientes con diagnostico de EMRR evaluados con la escala EDSS.

HIPOTESIS NULA:

La volumetría cerebral por IRM no es útil para el seguimiento y evaluación de los pacientes con diagnostico de EMRR evaluados con la escala EDSS.

4.- OBJETIVO GENERAL:

1. Obtener la volumetría cerebral en el seguimiento a dos años en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente para ver su progresión y su correlación con la escala de discapacidad extendida.

ESPECIFICOS:

1. Obtener la volumetría cerebral por resonancia magnética en un estudio base y otro a dos años en pacientes con EMRR.
2. Obtener el porcentaje de diferencia en las volumetrías realizadas.
3. Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas intrasujeto e intersujeto (sexo, edad).
4. Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre la volumetría cerebral y el tratamiento recibido.

5. JUSTIFICACION

Se ha observado que en la esclerosis múltiple se produce una pérdida significativa de tejido cerebral y que la atrofia cerebral no afecta sólo a la sustancia blanca sino también a la sustancia gris. Las numerosas evidencias disponibles actualmente señalan la importancia de la atrofia en la esclerosis múltiple, lo que implica que debe ser un parámetro a tener en cuenta como medida pronóstica de la enfermedad por su relación con la evolución clínica. Es por ello que la RM se vuelve una herramienta de medición del neurólogo; para la sumatoria del daño al tejido cerebral producido por la enfermedad in vivo. Esto se hace posible mediante programas informáticos específicos para la medición del volumen cerebral, y son aplicables incluso de forma retrospectiva. Su medición podría aportar una valiosa información sobre los patrones de la atrofia y ver la respuesta a tratamiento en el seguimiento de estos pacientes.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo de estudio y diseño general.

Estudio de cohorte longitudinal retrospectivo

6.2. Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de EM tratados en la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) del 2013-2016.

6.3. Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del INNN en el período 2013 al 2017.
2. Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del INNN con estudio de IRM que incluya secuencia SPGR volumétrica en su archivo radiológico en el lapso del 2013-2016.
3. Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del INNN que tengan valoración utilizando la escala EDSS.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del INNN que durante la revisión de expedientes no terminaron con diagnóstico de EMRR.
2. Pacientes en los que durante el análisis de sus datos del estudio mediante el software automatizado de cuantificación presentaron algún error, que imposibilitó la realización de la cuantificación volumétrica.

6.4. Variables a analizar

VARIABLES	CONTINUA VS DISCRETA	CUALITATIVA VS CUANTITATIVA	ESCALA DE MEDICION
DVPC (Diferencia de volumen cerebral total)	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DVSB (diferencia de volumen de sustancia blanca)	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DVSG (diferencia de volumen sustancia gris)	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DV_cerebelo der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
EDSS (escala de discapacidad expandida)	Discreta	Cuantitativa	Ordinal (1-10)
DV_talamo der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DV_caudado der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DV_putamen der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DV_globo palido der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escala (%)
DV_hipocampo der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escala (%)

DV_amigdala der/izq.	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
D_Tercer ventrículo	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
D_Cuarto ventrículo	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DVLI (diferencia ventrículo lateral izquierdo)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DVLI_inf (diferencia ventrículo lateral izquierdo inferior)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DVLD (diferencia ventrículo lateral derecho)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DVLD_inf (diferencia ventrículo lateral derecho inferior)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
D_Quiasma	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DCC_ post (diferencia cuerpo calloso posterior)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DCC_ media_post (diferencia cuerpo calloso media posterior)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)

DCC_ anterior (diferencia cuerpo calloso anterior)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DCC_ anterior_post (diferencia cuerpo calloso anterior posterior)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
DCC_ central (diferencia cuerpo calloso central)	Continua	Cuantitativa	Escalar (%)
Edad	Discreta	Cuantitativa	Años cumplidos
Genero	Nominal	Cualitativa	1: masculino 2: femenino
Grupo medicamento	Nominal	Cualitativa	0: interferón 1: no interferón
Grupos_escala clínica EDSS	Nominal	Cualitativa	0: estable 1: progresión

6.5 Metodología

Los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple procedentes de la clínica de enfermedades desmielinizantes del INNN, que consten con valoración por medio de la escala EDSS en su expediente y con estudio de IRM y que incluya secuencia 3D-T1 SPGR en el periodo del 2012-2016.

Las imágenes fueron adquiridas en un equipo de resonancia General Electric (GE) de 1.5 Tesla, se tomaron las imágenes potenciadas en 3D-T1 SPGR en formato DICOM, posteriormente, a través del programa dcm2nii (Chris Rorden's: mayo 2016), y se transfirieron a formato NIfTI. Los datos se ingresaran y analizaran por medio del programa FreeSurfer para obtener la volumetría de las diferentes regiones cerebrales expresadas en milímetros cúbicos. Estas valoraciones se harán en un estudio basal del paciente y en otro a los dos años del inicial. Se calcularan los porcentajes de diferencia de cada una de las estructuras valoradas por el software y se colocaran en tablas del programa SPSS IBM Statistics versión 22.

Del expediente clínico se obtuvieron los datos como la edad, genero, medicamento recibido, y la puntuación de la escala EDSS recibida durante su consulta después de realizada la RM en un rango de 1 semana aproximadamente.

6.6 Análisis estadístico

El coeficiente de correlación de Spearman ρ por ser una muestra $n < 30$ entre la diferencia de porcentajes de las volumetrías de las estructuras cerebrales y el porcentaje de la diferencia de la escala de discapacidad (EDSS).

Se empleo un modelo lineal general de medidas repetidas para valorar las

diferencias intrasujeto de las diferencias de las volumetrías de las estructuras cerebrales e intersujeto con la edad y el género de los sujetos, así como por el tratamiento recibido. En el programa SPSS Statistics versión 22.

7. RESULTADOS

Tabla 1. Características de la muestra de estudio

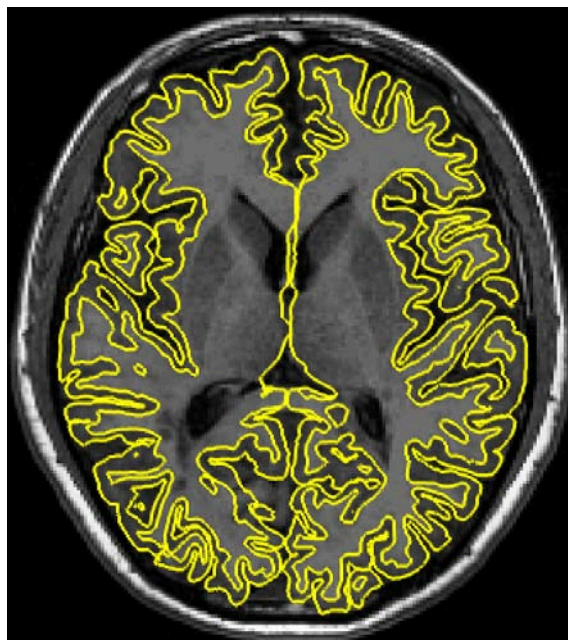
DEMOGRÁFICOS	(n:15)
Edad media	27.6 (20-42)
Sexo	Masculino: 9 (60%) Femenino: 6 (30%)
EDSS	Estables: 8 (53%) Progresaron: 7 (47%)

La tabla 1 muestra características demográficas de la muestra (n:15), con una edad promedio de 27.6 años, siendo la mayoría del sexo masculino en un 60%. Todos los pacientes están con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente- recurrente. Evaluados con la escala de discapacidad (EDSS) con una puntuación en el año en que se tomó la RM basal y a los dos años otra puntuación, misma que es realizada a la semana de haber revisado la RM de seguimiento en el consultorio de la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. El promedio de puntaje de la escala EDSS en el grupo completo fue de 3.4 Con una duración de la enfermedad de 4 años en el grupo de pacientes.

Se analizó cada resonancia magnética en programa Freesurfer, para la obtención de los valores volumétricos dos, por cada paciente. Se obtuvieron los valores globales de volumetría en mm^3 : Vol. cerebral, Vol. SG, Vol. SB, SG total y 10 estructuras izquierdas y derechas (SB. Cerebelo, SG cerebelo, tálamo, caudado, putamen, globo pálido, hipocampo, amígdala, ventrículo lateral, ventrículo lateral inferior), tercer ventrículo, cuarto ventrículo, tallo cerebral, quiasma óptico, el cuerpo calloso lo divide en 5 partes: cuerpo calloso posterior, medio posterior, media anterior, anterior y central.

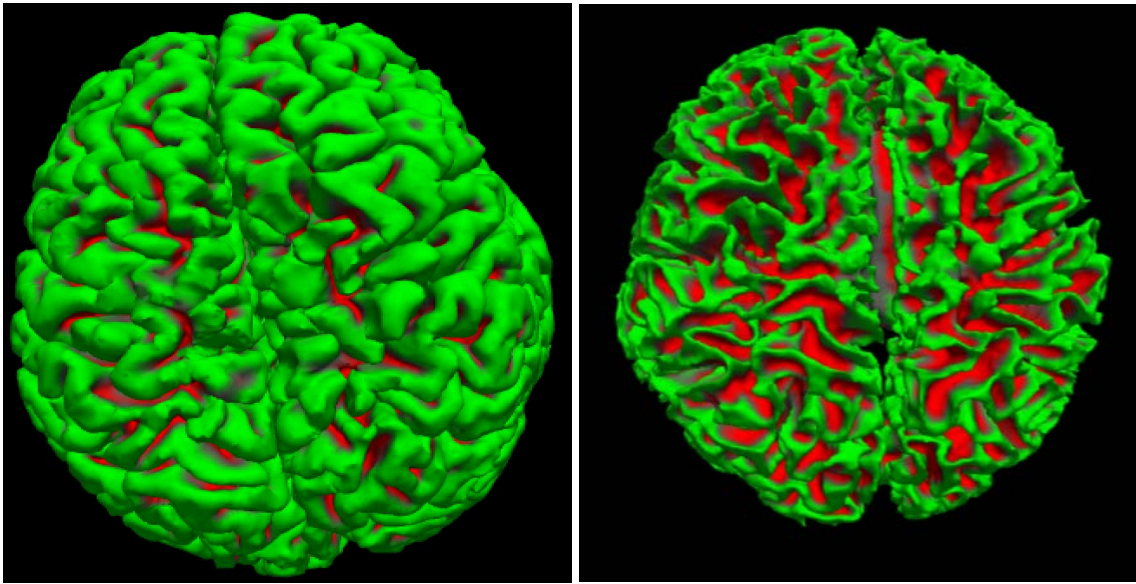
Se obtuvieron los porcentajes de diferencia entre la primera volumetría y la segunda, para cada estructura mencionada previamente.

Figura 1. Imagen de Segmentación cerebral



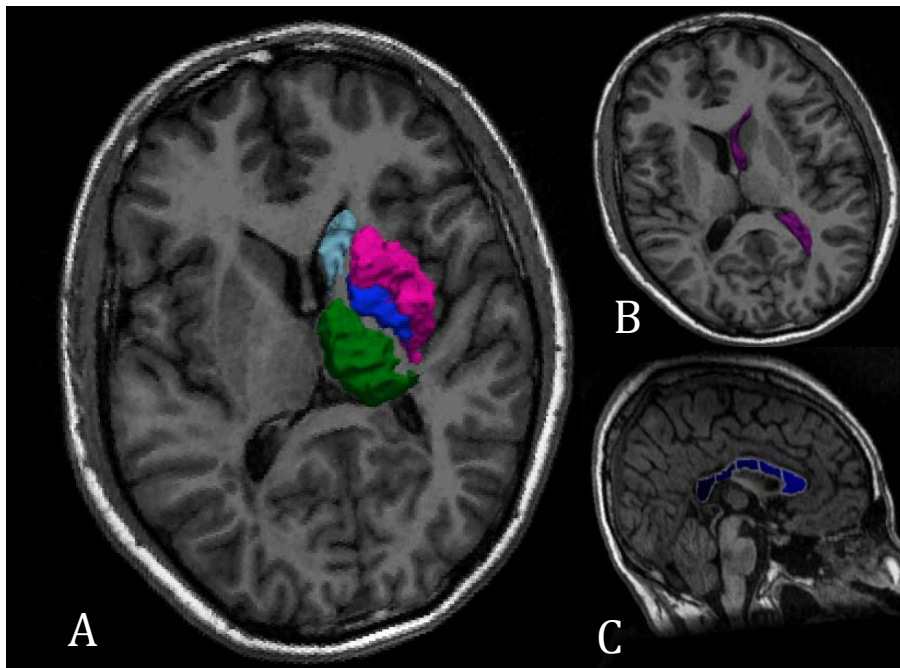
En la figura 1 se observa imagen de posprocesamiento en programa Freesurfer, donde se observa la segmentación sustancia blanca/gris.

Figura 2. Imagen de Segmentación cerebral



En la figura 2 se observan imágenes de posprocesamiento en programa Freesurfer donde se observa segmentación volumétrica de la sustancia gris (imagen de la derecha) y sustancia blanca (imagen de la izquierda).

Figura 3. Imagen de Volumen por estructura cerebral.



En la figura 3 se observan imágenes 3D de las volumetrías por estructura cerebral. En la A, se identifican los núcleos de la base izquierdos en azul cielo la cabeza del caudado, azul rey el globo pálido, rosa el putamen y verde el tálamo. En la B se observa en purpura el ventrículo lateral izquierdo y en una reconstrucción sagital en la imagen C, nos demuestra la división que realiza en el cuerpo calloso dividiéndolo en 5 segmentos.

Tabla 2. Valores estadísticos de la diferencia de porcentaje del volumen cerebral global.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		5.4253
Mediana		3.1294
Desviación estándar		11.44535
Rango		46.77
Mínimo		-2.63
Máximo		44.15

En la tabla 2 se observa que los 15 pacientes presentaron una diferencia de porcentaje cerebral global, en las dos volumetrías realizadas en seguimiento de dos años, encontrando una media de 5.4% con una rango máximo de 44.15% y mínimo de -2.63%.

Tabla 3. Valores estadísticos de la diferencia de porcentaje de valores de la escala EDSS.

N	Válido	15
	Perdidos	0
Media		-16.8651
Mediana		.0000
Desviación estándar		53.97227
Rango		216.67
Mínimo		-166.67
Máximo		50.00

En la tabla 3, se observa que los 15 pacientes presentaron una diferencia de porcentaje de las dos evaluaciones aplicando la escala EDSS, durante dos años, encontrando una media de -16.8 % con una rango máximo de 50% y mínimo de -166.67 %.

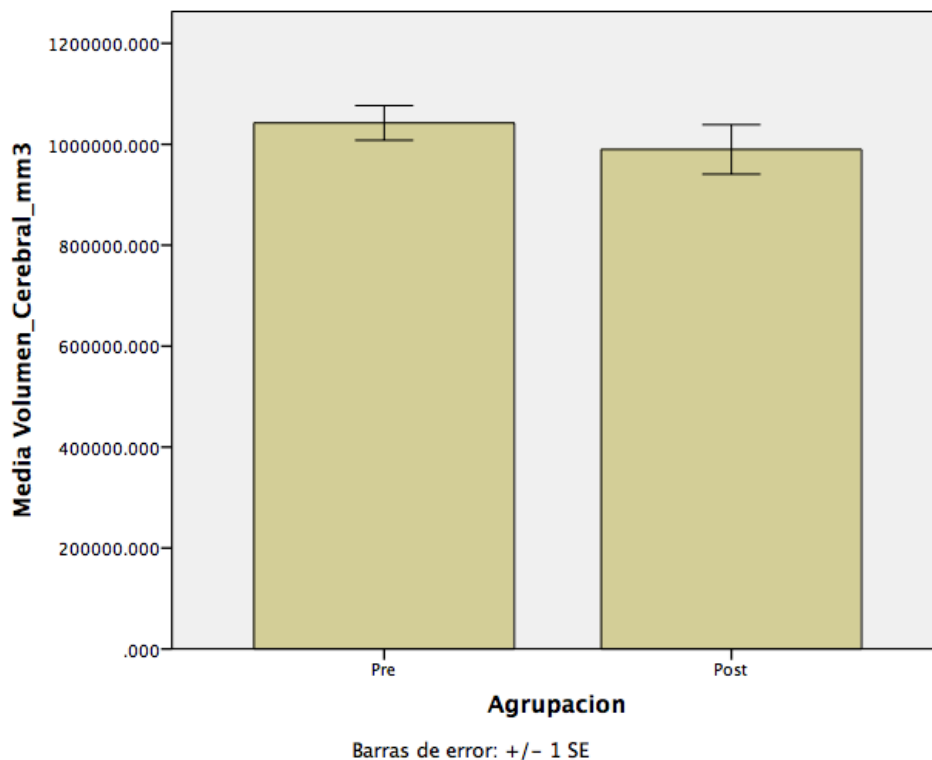
Tabla 4. Pruebas de contrastes dentro de sujetos en el tiempo con las volumetrías del volumen cerebral total.

Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Tiempo	Lineal	2,516E+10	1	2,516E+10	4.621	.051
Tiempo * Grupo_Medicamento	Lineal	7,914E+9	1	7,941E+10	1.458	.249
Error(Tiempo)	Lineal	7,078E+10	13	5,445E+9		

En la Tabla 4 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.051. Lo que significa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos en el tiempo en

la medición de la volumetría cerebral total.

Figura 4. Grafica de barras que compara la volumetría previa y posterior del volumen cerebral total.



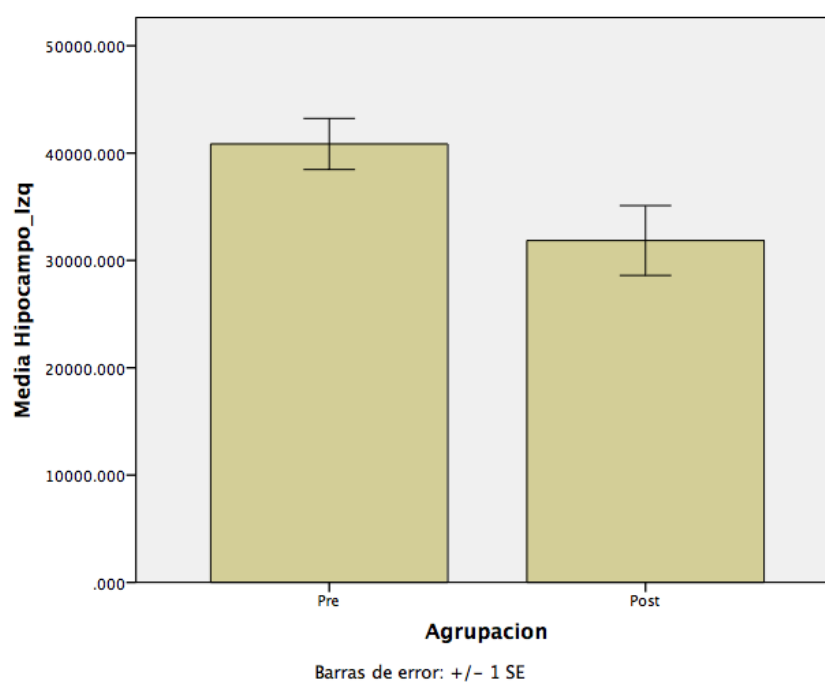
En la Figura 4 se observa la comparación de las medias de la volumetría cerebral total previa y posterior a los dos años. Se identifica una disminución del volumen cerebral total en la volumetría posterior. Las barras que representan los errores estándar: IC 95%; son cortas lo que significa que la concentración de valores es elevada y que por lo tanto el valor promedio se conoce con mayor seguridad.

Tabla. 5 Pruebas de contrastes dentro de sujetos en el tiempo con las volumetrías del hipocampo izquierdo.

Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Tiempo	Lineal	569073793	1	569073793	5.570	.035
Tiempo * Grupo_Medicamento	Lineal	1902211,20	1	1902211.200	.019	.894
Error(Tiempo)	Lineal	1,328E+9	13	102161647		

En la Tabla 5 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.035. Lo que significa que existe diferencia significativa entre los sujetos en el tiempo en la medición del hipocampo izquierdo.

Figura 5. Grafica de barras que compara la volumetría previa y posterior del hipocampo izquierdo.



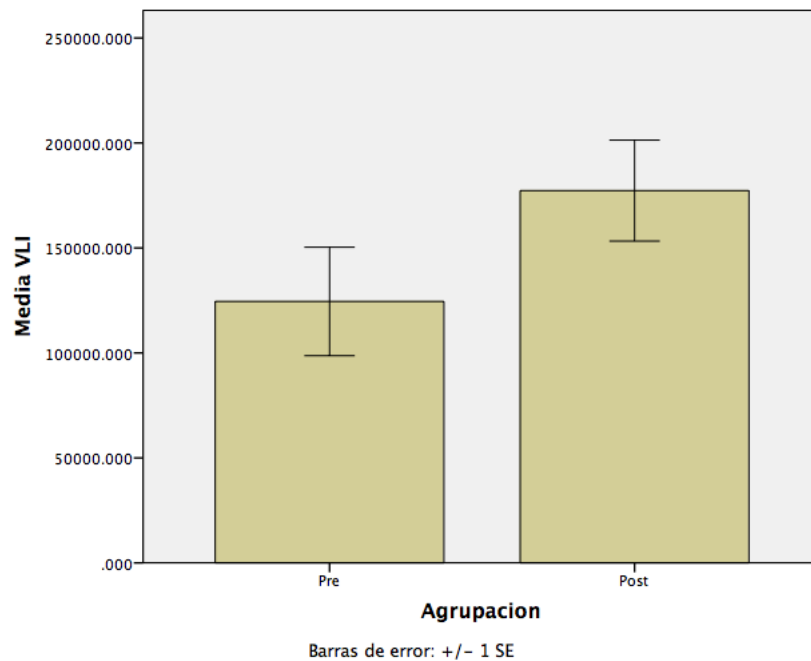
En la Figura 5 se observa la comparación de las medias de la volumetría del hipocampo izquierdo previa y posterior a los dos años. Se identifica una disminución del volumen del hipocampo izquierdo en la volumetría posterior. Las barras que representan los errores estándar: IC 95%; son cortas lo que significa que la concentración de valores es elevada y que por lo tanto el valor promedio se conoce con mayor seguridad.

Tabla. 6 Pruebas de contrastes dentro de sujetos en el tiempo con las volumetrías del Ventrículo lateral izquierdo.

Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Tiempo	Lineal	2,042E+10	1	2,042E+10	7.945	.015
Tiempo *	Lineal	38583642,0	1	38583642,0	.015	.904
Grupo_Medicamento						
Error(Tiempo)	Lineal	3,341E+10	13	2,570E+9		

En la Tabla 6 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.015. Lo que significa que existe diferencia significativa entre los sujetos en el tiempo en la medición del ventrículo lateral izquierdo.

Figura 6. Grafica de barras que compara la volumetría previa y posterior del Ventrículo lateral izquierdo.



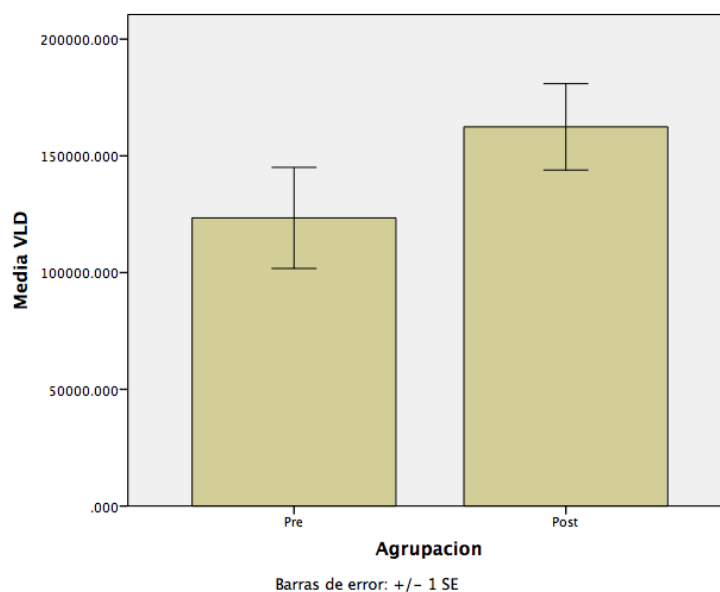
En la Figura 6 se observa la comparación de las medias de la volumetría del ventrículo lateral izquierdo previa y posterior a los dos años. Se identifica un aumento del volumen del ventrículo lateral izquierdo en la volumetría posterior. Las barras que representan los errores estándar: IC 95%; son cortas lo que significa que la concentración de valores es elevada y que por lo tanto el valor promedio se conoce con mayor seguridad.

Tabla 7. Pruebas de contrastes dentro de sujetos en el tiempo con las volumetrías del Ventrículo lateral derecho.

Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Tiempo	Lineal	8,859E+9	1	8,859E+9	5.721	.033
Tiempo * Grupo_Medicamento	Lineal	2,773E+9	1	2,773E+9	1.791	.204
Error(Tiempo)	Lineal	2,013E+10	13	1,549E+9		

En la Tabla 7 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.033. Lo que significa que existe diferencia significativa entre los sujetos en el tiempo en la medición del ventrículo lateral derecho.

Figura 7. Grafica de barras que compara la volumetría previa y posterior del Ventrículo lateral derecho.



En la Figura 7 se observa la comparación de las medias de la volumetría del

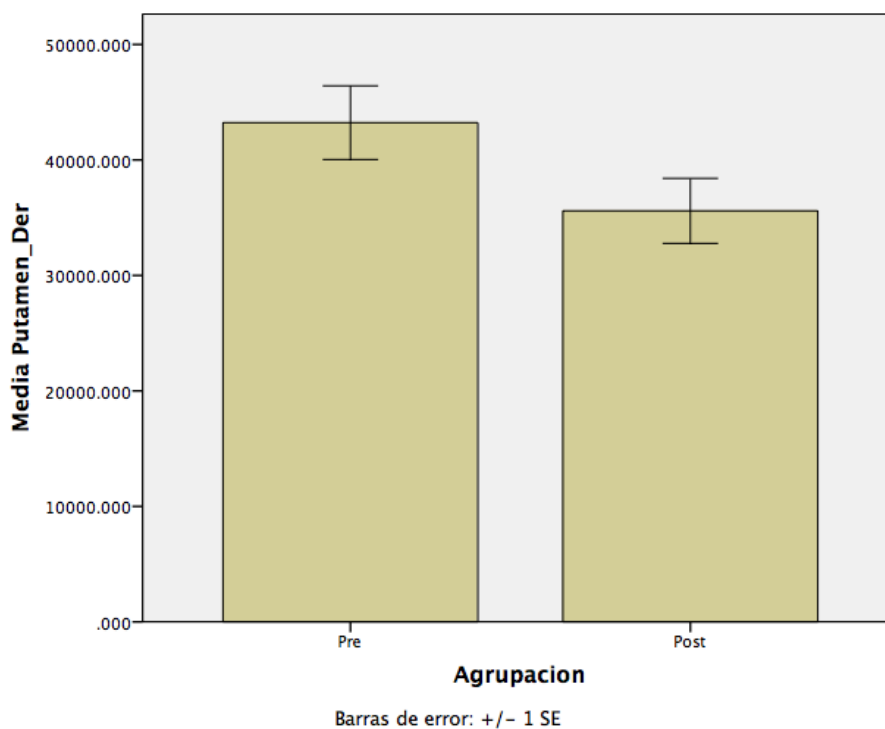
ventrículo lateral derecho previa y posterior a los dos años. Se identifica un aumento del volumen del ventrículo lateral derecho en la volumetría posterior. Las barras que representan los errores estándar: IC 95%; son cortas lo que significa que la concentración de valores es elevada y que por lo tanto el valor promedio se conoce con mayor seguridad.

Tabla 8. Pruebas de contrastes dentro de sujetos en el tiempo con las volumetrías del Putamen derecho.

Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Tiempo	Lineal	429500746	1	429500746	10.482	.006
Tiempo * Grupo_Medicamento	Lineal	1347670,14	1	1347670,14	.033	.859
Error(Tiempo)	Lineal	532663445	13	40974111,1		

En la Tabla 8 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.006. Lo que significa que existe diferencia muy significativa entre los sujetos en el tiempo en la medición del putamen derecho.

Figura 8. Grafica de barras que compara la volumetría previa y posterior del Putamen derecho.



En la Figura 8 se observa la comparación de las medias de la volumetría del putamen derecho previa y posterior a los dos años. Se identifica una disminución del volumen del putamen derecho en la volumetría posterior. Las barras que representan los errores estándar: IC 95%; son cortas lo que significa que la concentración de valores es elevada y que por lo tanto el valor promedio se conoce con mayor seguridad.

Tabla 9. Pruebas de efectos inter-sujetos con factor genero y las volumetrías de la corteza del cerebelo izquierdo.

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Interceptación	5,208E+12	1	5,208E+12	561.399	.000
Genero	8,462E+10	1	8,462E+10	9.122	.010
Error	1,206E+11	13	9,277E+9		

En la Tabla 9 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.010. Lo que significa que existe diferencia significativa con el factor genero en la volumetría de la corteza del cerebelo izquierdo.

Tabla 10. Pruebas de efectos inter-sujetos con factor genero y las volumetrías del Putamen izquierdo.

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
Interceptación	2,802E+10	1	2,802E+10	105.422	.000
Genero	3,097E+9	1	3,097E+9	11.656	.005
Error	3,455E+9	13	265740398		

En la Tabla 10 se observa un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas, observando una significancia de 0.005. Lo que significa que existe diferencia significativa con el factor genero en la volumetría del putamen izquierdo.

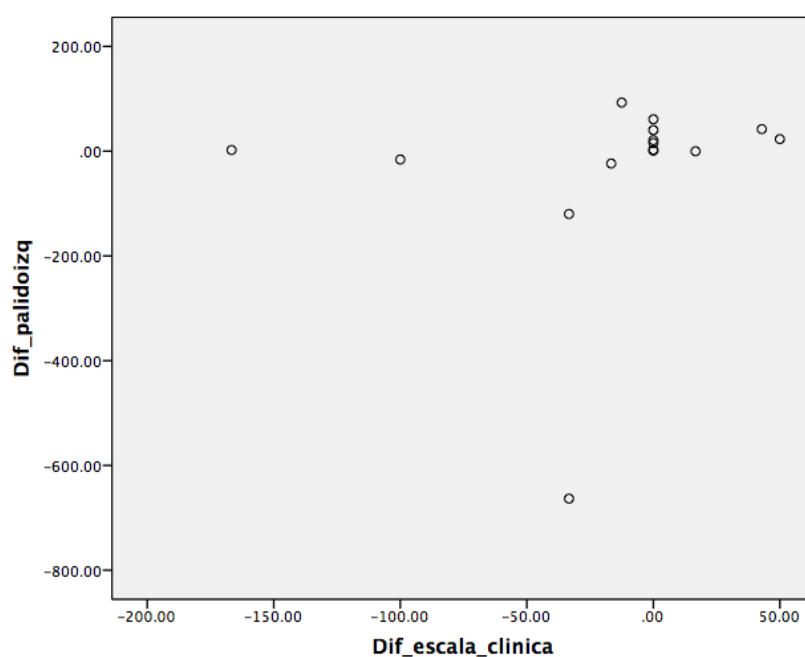
Tabla 11. Tabla de correlación no paramétrica Rho de Spearman

			Dif_escala_c linica	Dif_palidoiz q
Rho de Spearman	Dif_escala_clini ca	Coeficiente de correlación	1.000	.528*
		Sig. (bilateral)	.	.043
		N	15	15
	Dif_palidoizq	Coeficiente de correlación	.528*	1.000
		Sig. (bilateral)	.043	.
		N	15	15

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

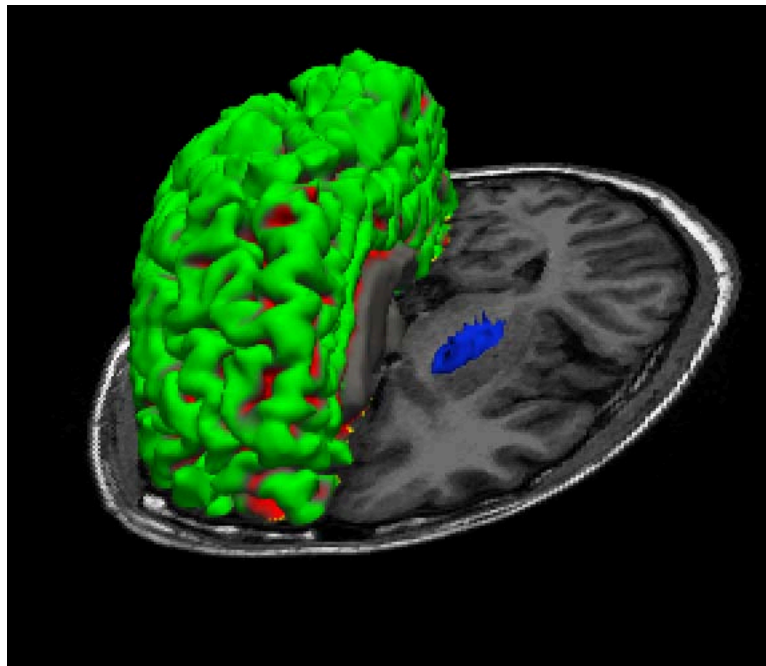
En la tabla 11 se observa que existe correlación con una significancia bilateral de 0.043 y un coeficiente de correlación de 0.528, que equivale a un valor de Rho de moderada correlación, entre el porcentaje de diferencia a dos años de las volumetrías del Globo pálido izquierdo y el porcentaje de la diferencia de la escala de discapacidad.

Figura 9. Gráfica de dispersión de puntos simples entre el porcentaje de diferencia del globo pálido izquierdo y la diferencia del porcentaje en la escala de discapacidad EDSS.



En la figura 9 se observa correlación lineal moderada imperfecta, los puntos están cerca entre si, a medida que el porcentaje de diferencia de la escala clínica aumenta, el porcentaje de diferencia de las volumetrías del globo pálido izquierdo aumenta ligeramente.

Figura 10. Imagen volumétrica del Globo Pálido izquierdo.



En la figura 10 se observa imagen de posprocesamiento en programa Freesurfer donde observamos en azul una imagen en 3D del globo pálido izquierdo.

8.DISCUSIÓN.

En nuestro estudio longitudinal para comparar las volumetrías cerebrales en un período de dos años, se encontraron diferencias intra-sujetos en el volumen cerebral total, observando una disminución en la segunda volumetría obtenida en los pacientes. Esto era esperado por lo descrito por Bitsch , describe que la patogenia de la EM es compleja e implica una serie de procesos de inflamación, desmielinización, gliosis y daño axonal, que en última instancia pueden llevar a un daño tisular irreversible y al desarrollo de atrofia cerebral con la subsiguiente pérdida de Volumen cerebral.⁹

Nosotros encontramos que en nuestra muestra el paciente que presento, una mayor disminución de volumen en el seguimiento de 2 años fue de 44.1 % y el que menor diferencia presento fue de -2.63%, es decir que aumento su volumen cerebral, esto puede ser explicado por las condiciones que influyen en el volumen cerebral ambientales, hidratación, genéticos, tratamiento, etc.

Respecto a la escala de discapacidad EDSS el paciente que presento mayor deterioro en el puntaje durante los dos años fue de -166.67% (inicialmente presento un puntaje de 1.5 y a los dos años 4.5) y el que presento mejoría del puntaje fue del 50% (inicialmente presento un puntaje de 1 y a los dos años de 2).

Coincidimos a lo descrito en la literatura respecto a la moderada correlación que encontramos con el globo pálido izquierdo (0.528) y la escala de discapacidad en el seguimiento a dos años; Onu reportó que el puntaje de la EDSS mostró correlación significativa con disminución de volúmenes de sustancia gris específicamente en putamen, caudado y globo pálido en el seguimiento de 6 meses.²⁶

Jacobsen, reportó que la pérdida de volumen cortical y del putamen, se correlacionó con la progresión de la discapacidad después de 5 años.

Zivadinov, encontró correlación entre la atrofia del tálamo y la discapacidad en pacientes con EMRR en un estudio longitudinal a 5 años.²⁸

Encontramos diferencias significativas en las volumetrías previas y posteriores de los pacientes en el volumen cerebral total, hipocampo izquierdo y putamen derecho, aunque no presentaron correlación el porcentaje de diferencia de éstas estructuras con la diferencia de porcentaje de discapacidad en el tiempo.

Encontramos mayores diferencias en las estructuras subcorticales de sustancia gris como lo describe la literatura. Además se encontraron diferencias en el género, femenino y masculino en las volumetrías de la corteza cerebelosa izquierda y putamen derecho en el seguimiento de dos años.

No se encontraron diferencias significativas entre las volumetrías previa y posterior con el medicamento utilizado, la mayoría de los pacientes fueron tratados con Interferón-B, otros con ciclofosfamida y dos con fingolimod.

9. CONCLUSIÓN

Nosotros encontramos que la disminución de la sustancia gris subcortical en la temporalidad de dos años, específicamente en el globo pálido podría ser un predictor de discapacidad, mayor que la atrofia de la sustancia blanca, volumen cerebral total y otras estructuras evaluadas.

Las estructuras que mayor disminución de volumen presentaron en dos años fueron el volumen cerebral, hipocampo izquierdo y putamen derecho, y aumentaron los volúmenes de los ventrículos laterales derecho e izquierdo respectivamente, por lo que los podríamos considerar marcadores sensibles de neurodegeneración en el proceso de EM.

Probablemente la correlación con la escala de discapacidad no fue significativa, por el tiempo de seguimiento que fue a muy corto plazo, por lo que se ha descrito recientemente en la literatura en relación a que la pérdida de volumen cerebral en un año son predictivos en la escala EDSS 10 años después.²⁹

10. REFERENCIAS.

1. Compston, A. and A. Coles, Multiple sclerosis. *Lancet*, 2002. 359(9313): p. 1221-31.
2. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004;70:1935–1944.
3. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 2004;3:709-718.
4. Alter M, Olivares O. Multiple sclerosis in México. *Arch Neurol* 1970: 23; 1-9.
5. Silva A, Sa MJ. Esclerosis múltiple de inicio juvenil. *Rev Neurol*. 1999,28(11):1036- 40.
6. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2003;23:4967-74.
7. Diestel A, Aktas O, Hackel D. Activation of microglial poly (ADP-ribose)-polymerase- 1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. *J Exp Med*. 2003;198:1729-40.
8. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, et al. (2000) Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47:391–395.
9. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation.

- Brain. 2000;123:1174-83.
10. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis
Neuroimaging clinics of North America. 2008;18(4):589-622, IX-X.
 11. J.F. Kurtzke; Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an
expanded disability status scale (EDSS), *Neurology*, 33 (1983), pp. 1444-
1452.
 12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al.
Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald
Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
 13. Polman CH¹, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple
sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011
Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
 14. Filippi , Rocca MA, Ciccarelli O. MRI criteria for the diagnosis of multiple
sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292–
303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
 15. Rovira A, Leñ n A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis:
an overview. *European journal of radiology*. 2008;67(3):409-14.
 16. Cotton, F., Weiner, H., Jolesz, F. and Guttmann, C. (2003) MRI contrast
uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals.
Neurology 60: 640–646.
 17. Okuda, D.T., et al., Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an
initial clinical event. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e90509.
 18. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, et al. (2002) Measurement of atrophy in
multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical
relevance. *Brain* 125:1676–1695.

19. Raz N, Rodrigue KM (2006) Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev* 30:730–748. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001.
20. Fotenos, A.F., et al., Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol*, 2008. 65(1): p. 113-20.
21. Bermel, R.A. and R. Bakshi, The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2006. 5(2): p. 158-70.
22. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
23. Smith S. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage*. 2002;17(1):479-89.
24. Takao, H, Hayashi, N., Ohtomo, K., A longitudinal study of brain volumetric changes in normal aging, *European Journal of Radiology* 8; 2012.
25. Dale, A. M., B. Fischl, et al. (1999). "Cortical surface-based analysis: Segmentation and surface reconstruction." *Neuroimage* 9(2): 179-94.
26. Onu M, Roceanu A, Ferastraoar, V, et al. Gray Matter Changes in Demyelinating Disease: Correlations with Clinical Scores. *A Journal of Clinical Medicine*, Volume 10, No.4, 2015.
27. Jacobse C, Hagemer J, Mhyr K, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10 year follow-up study. *Neurolog Neurosurg Pschyatri* 2014;0 1-7.
28. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, et al. Evolution of cortical and

thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1931–9.

29. Sastre-Garriaga; Pareto D; Rovira A. Brain atrophy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 27 (2017) 289-300.