



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "DR. MANUEL
VELASCO SUAREZ"

DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN.

**Fracción de anisotropía del cuerpo caloso en Esclerosis
Múltiple y Síndrome Antifosfolípidos.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. DULCE MARÍA BONIFACIO DELGADILLO.

TUTOR. DR. ROGER CARILLO MEZO.

México D.F.

JULIO 2009



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
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

Dr. Ricardo Colín Piana.
Director de enseñanza INNN "MVS"

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal.
Profesor Titular de la Subespecialidad de Neurorradiología. INNN "MVS"

Dr. Roger Carrillo Mezo.
Tutor de Tesis. Neurorradiologo INNN "MVS"

Dra. Dulce María Bonifacio Delgadillo.
Autora.

Tesis de Neurorradiología

“Fracción de anisotropía del cuerpo calloso en esclerosis múltiple y síndrome antifosfolípidos”

AUTOR:

Dra. Dulce María Bonifacio Delgadillo.

INSTITUCIÓN:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” (INNN “MVS”)

TUTOR:

Dr. Roger Carrillo Mezo.

Neurorradiólogo, Departamento de Neuroimagen, INNN “MVS”.

COAUTORES:

Dr. José de Jesús Flores Rivera.

Neurólogo, clínica de esclerosis múltiple, INNN “MVS”.

Dra. Aurora Pérez Ruiz

Reumatóloga, INNN “MVS”.

Dr. Arturo García Marquez.

Residente de Neurorradiología Departamento de Neuroimagen, INNN “MVS”.

ABREVIATURAS.

EM: Esclerosis múltiple.

SAF: Síndrome antifosfolípidos.

FA: Fracción de anisotropía.

EMRR Esclerosis múltiple remitente-recurrente.

EMSP: Esclerosis múltiple secundariamente progresiva.

EMPP Esclerosis múltiple primariamente progresiva.

EMPR: progresiva recurrente.

DIS: diseminación en el espacio.

DIT: diseminación en el tiempo.

EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida.

MTI: Imagen por transferencia de magnetización.

DTI: Imagen por tensor de difusión.

ERM: Espectroscopia por resonancia magnética.

DM: Difusividad Media.

ADC: Coeficiente de difusión aparente.

SBAN: Sustancia blanca de apariencia normal.

CD: constante de difusión.

NMOR: neuromielitis óptica recurrente.

DE: Desviación estándar.

(

Resumen.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central que afecta a 3.6 por cada 100,000 personas por año. El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y por lo menos una manifestación clínica. Ambas enfermedades tienen hallazgos por imagen de resonancia magnética similares y en ocasiones no es posible obtener un hallazgo apropiado para diferenciarlas. Se han demostrado diferencias en la fracción de anisotropía de las lesiones y tejido perilesional en los pacientes con esclerosis múltiple y los pacientes con síndrome antifosfolípidos. En EM el cuerpo calloso es una estructura que invariablemente se ve afectada, a diferencia del SAF en el cual aparentemente no existe afectación del cuerpo calloso, por lo que esperábamos encontrar diferencia en la fracción de anisotropía (FA) medida en el cuerpo calloso de pacientes con estas dos entidades lo que aportaría una herramienta más para ayudar en el diagnóstico diferencial.

En nuestro estudio observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa de la FA del cuerpo calloso de los pacientes con EM (FA media: 0.65122; DE: 0.07588; $p=0.006$) y SAF (FA media: 0.66777; DE: 0.05715; $p=0.024$). respecto al grupo control (FA media: 0.73222, DE: 0.03671).

Sin embargo no se encontró diferencia entre el grupo de pacientes con EM y el grupo de pacientes con SAF ($p=0.334$).

Antecedentes.

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central. El marcador histopatológico es la presencia de placas focales de desmielinización con reparación glial reactiva en la sustancia blanca del cerebro y médula espinal [1].

Una revisión de artículos sobre la incidencia mundial de EM reveló que el promedio mundial de presentación fue de 3.6 casos por 100,000 personas por año. La altitud más alta se asoció con una incidencia más elevada de la enfermedad [2].

En cuanto a su epidemiología se acepta que es más frecuente en mujeres con un índice de dos a uno respecto a los hombres. La proporción más elevada encontrada para mujeres ha sido de 71% y la más baja de 51%. Existe consenso en que el pico de aparición es alrededor de los 30 años. En las series más representativas, la distribución de pacientes por edad en la aparición de la enfermedad tiene una distribución Gausiana, con aparición antes de los 20 años en aproximadamente el 10% y 70% para edades de entre 20 y 40 y después de los 40 años de edad solo el 20% de los casos [3].

Las lesiones desmielinizantes se desarrollan alrededor de pequeñas venas y vénulas y ocurren secundariamente a una reacción inflamatoria, principalmente compuesta por linfocitos y macrófagos.

La desmielinización primaria se define como una destrucción selectiva de la mielina con preservación de los axones, el proceso de desmielinización se acompaña de la formación de una cicatriz astrocítica reactiva. Sin embargo la preservación de los axones no es absoluta ya que se observa lesión axonal en todas las lesiones de EM que se acompañan de reparación y remielinización.

Los signos de remielinización se definen por la aparición de nuevas vainas de mielina delgadas con nodos de Ranvier amplios. Lo cual se observa frecuentemente en lesiones de nueva aparición.

El consenso internacional de EM ha descrito cuatro clases de acuerdo a su desarrollo clínico:

1. EM remitente-recurrente (EMRR): remisiones definidas claramente con recuperación completa o con secuelas y déficit residual en la recuperación; los periodos entre las recaídas se caracterizan por ausencia de progresión de la enfermedad.
2. EM secundariamente progresiva (EMSP): Enfermedad inicialmente de tipo brote-remisión, seguida por progresión con o sin remisión ocasional, o mesetas.
3. EM primariamente progresiva (EMPP): progresión de la enfermedad desde su aparición con mesetas ocasionales y mejoría menor temporal documentada.
4. EM progresiva recurrente (EMPR): Enfermedad progresiva desde su inicio, con recaídas claras, con o sin recuperaciones completas. Los periodos entre las recaídas caracterizadas por progresión continua.

Recientes estudios han demostrado que en los pacientes con EM no solo está afectada la sustancia blanca correspondiente a la placa si no que también existen afectación global en la materia gris y en la sustancia blanca de apariencia normal [1].

En promedio la RM es aproximadamente 5 a 10 veces más sensible para seguimiento de desmielinización que valoraciones clínicas [4].

Sin embargo aun existen grandes retos a vencer ya que la RM convencional no ha logrado demostrar la totalidad de lesiones en sustancia blanca y tiene baja sensibilidad en la detección de lesiones corticales puras [5]. TABLA 1

TABLA 1: Sensibilidad T2 y FLAIR en estudio postmortem	T2	FLAIR
Lesiones mixtas de sustancia gris (SG)- sustancia blanca (SB)	22%	41%
Lesiones corticales puras	15%	18%
Sustancia blanca	63%	71%
Sustancia gris profunda	13%	38%

Se han propuesto diversos criterios radiológicos para el diagnóstico de EM, actualmente se acepta que los pacientes se evalúen en base a dos tipos de criterios:

Criterios para evaluar la diseminación en el espacio (DIS): Se basan en el numero y la localización de las lesiones desmielinizantes para predecir la presentación de Esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD). Criterios para evaluar la diseminación en el tiempo (DIT): Evalúan el comportamiento de las lesiones en estudios de seguimiento, sirven para realizar el diagnóstico de EM en pacientes con síndromes clínicos aislados. Tabla 2 y 3.

Tabla 2: Criterios de Mc Donald modificados en el 2005:	
Criterios para diseminación en el espacio	Criterios para diseminación en tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • 9 lesiones hiperintensas en T2 • 1 lesiones con realce postgadolinio • ≥ 3 lesiones periventriculares • ≥ 1 lesión yuxtacortical • ≥ 1 lesión en fosa posterior o en medula espinal. • Cualquier número de lesiones en medula espinal puede ser incluida en el conteo total de lesiones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una lesión que realce con gadolinio ≥ 3 meses después de síndrome clínico aislado. • Una nueva lesión en T2 en base al estudio obtenido ≥ 30 días después de un síndrome clínico aislado

Tabla 3: Criterios propuestos por Swanton para síndrome clínico aislado:	
Criterios para diseminación en el espacio	Criterios para diseminación en tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesión en cualquiera de 2 localizaciones características: periventricular, yuxtacortical, fosa posterior o medula espinal • Todas las lesiones en regiones sintomáticas excluyendo el tallo cerebral y síndromes medulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una nueva lesión en estudio de seguimiento independientemente del tiempo que haya transcurrido respecto al estudio base

Los criterios de Mc Donald modificados en el 2005 mostraron una sensibilidad, especificidad, precisión y valor predictivo positivo fueron de 60.0%, 87.8%, 76.4% y 77.3% respectivamente.

Los criterios de Swanton mostraron una sensibilidad, especificidad, precisión y valor predictivo positivo fueron de 71.8%, 87.0%, 80.8% y 79.2% respectivamente [6].

El advenimiento de nuevas técnicas cuantitativas de RM incluyendo la volumetría, imagen por transferencia de magnetización (MTI), Imagen por tensor de difusión (DTI) y Espectroscopia (ERM) incrementó la capacidad para detectar y caracterizar la enfermedad incluyendo cambios no visibles con técnicas convencionales de RM

Las lesiones de EM son patológicamente heterogéneas por lo que muestran elevada variabilidad de los índices de difusión. En general las lesiones de EM muestran incremento de la Difusividad Media (DM) o Coeficiente de difusión aparente (ADC) y disminución de la Fracción de anisotropía (FA) respecto a la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN), lo cual indica que la disrupción de mielina y estructuras axonales ocasiona desorganización e incremento del espacio extracelular.

Las lesiones hipointensas presentan valores de difusión más elevados respecto a las lesiones que realzan y a las lesiones isointensas, lo cual es reflejo de la cronicidad de las lesiones hipointensas.

Los hallazgos en ADC de las lesiones que realzan respecto a las que no realzan son inconsistentes sin embargo las lesiones que realzan con gadolinio siempre presentan una FA más baja que las lesiones que no realzan [7].

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociado a por lo menos una manifestación clínica, las más comunes son la trombosis venosa o arterial y la pérdida fetal recurrente. El síndrome puede ocurrir aislado (Síndrome antifosfolípido primario) o en asociación con enfermedades del tejido conectivo (Síndrome antifosfolípido secundario) particularmente lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípido son heterogéneos y pueden ser detectados por ELISA. Aunque esta prueba detecta un grupo heterogéneo de anticuerpos, estos adquieren importancia cuando se asocian a manifestaciones clínicas.

Los mecanismos in vivo responsables de la trombosis y pérdida fetal en pacientes con síndrome antifosfolípido siguen siendo desconocidos, aunque han sido identificados varios mecanismos patológicos probables.

En primer lugar, los anticuerpos antifosfolípido pueden interferir con la función de la cascada de coagulación llevando a un estado procoagulante. Ejemplos incluyen las vías de inhibición de la proteína C activada y la antitrombina III, la inhibición de la fibrinólisis y sobre regulación del factor activador tisular. Existe evidencia que indica que los péptidos virales y bacterianos pueden inducir la producción de anticuerpos antifosfolípido en animales y promover la trombosis y pérdida fetal. Trabajos recientes han sugerido una función directa de los mecanismos inmunidad celular en el síndrome antifosfolípido.

La proliferación de células mono nucleares de sangre en respuesta a la β 2-glicoproteína I humana nativa, y sobrenadantes de cultivo celular a partir de células mononucleares de sangre periférica estimuladas con β 2-glicoproteína I mostró un predominio de producción de interferón el cual tiene potencial de activar directamente las células endoteliales. Es probable que intervengan otros factores en la presentación de manifestaciones clínicas de síndrome antifosfolípidos. Por ejemplo, puede ser necesario un "segundo golpe" para que se produzca trombosis y pérdida fetal. Esto puede incluir a la lesión traumática del lecho vascular, procoagulante no inmunológico o la presencia de infección que conduce a la producción de citoquinas y activación de células endoteliales [8].

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población normal es de 1- 2% pero de 40% en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico [9].

Tabla 4. Criterios de Sapporo para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido definido :Se considera si se presenta al menos 1 de los criterios clínicos y se cumple al menos 1 de los criterios de laboratorio.	
Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
1. Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. †	1. Anticuerpos anticardiolipina o IgG y / o isotipo de IgM en sangre presente en título alto o medio, en 2 o más ocasiones con un lapso de tiempo entre ambas de por lo menos 6 semanas.
2. Morbilidad asociada a embarazo: a) Muerte inexplicada de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación* b) Nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal hasta antes de la 34^a semana de la gestación debido a preeclampsia grave o eclampsia o insuficiencia placentaria grave c) Tres o más abortos espontáneos inexplicables consecutivos antes de la 10^a semana de gestación, con exclusión de anomalías anatómica u hormonales maternas o anomalías cromosómicas paternas o maternas.	2. Anticoagulante lúpico presente en plasma, en 2 o más ocasiones con un lapso de tiempo entre ambas de por lo menos 6 semanas, detectado de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia con los siguientes pasos: a) Prolongación de la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado en una prueba de selección. b) Actividad inhibitoria en estudios mixtos. c) Evidencia de que la actividad inhibitoria es dependiente de fosfolípidos. d) Exclusión de otras coagulopatías.
† Trombosis debe ser confirmada por estudios de imagen o Doppler o histopatología, con la excepción de trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica debe presentarse trombosis sin importante inflamación en la pared del vaso.* La morfología fetal normal debe ser documentada por ecografía o por examen directo del feto [10]	

En 43% de los pacientes con SAF únicamente se reportaron anomalías intracraneales, 26% solo tenían anomalías extracraneales y 4% tenían tanto anomalías intra y extracraneales.

Los hallazgos radiológicos reportados en pacientes con SAF incluyen infartos por trombosis arterial y trombosis de senos dúrales sin evidencia de infartos asociados.

Los dos tipos mayores de anomalías observadas son oclusión de las arterias mayores o de sus ramas, los cuales son usualmente solitarios y sitios multifocales de estrechamiento y ensanchamiento sugestivos de vasculitis [11].

TABLA 5: HALLAZGOS EN IRM EN NEUROLUPUS, SAF Y EM.		
NEUROLUPUS.	SAF	EM
Lesiones hiperintensas subcorticales	Lesiones hiperintensas subcorticales.	Lesiones hiperintensas periventriculares, en cuerpo calloso y tallo cerebral.
Estatica (puede mejorar despues de la anticoagulación)	Estática.	Dinámica.

La esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolipidos son enfermedades crónicas, inmunomediadas, que afectan a adultos jóvenes, con predilección por el sexo femenino, cuyas manifestaciones neurológicas y por imagen de resonancia magnética pueden ser indistinguibles y no específicas [12].

DIFUSION E IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSION (DTI)

El término difusión molecular se refiere al concepto de 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 libremente 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 [13, 14].

La secuencia de difusión consiste en una secuencia T2 de eco espín a la que se le han agregado dos pulsos de gradiente de igual magnitud pero en dirección opuesta, por lo que permite medir el movimiento neto de agua en una sola dirección en un momento dado [15].

La intensidad de señal (S) obtenida mediante una secuencia sensibilizada a la difusión a partir de una imagen T2 no sensibilizada a la difusión (S₀) se deduce de la fórmula de Stejskal y Tanner:

$$S=S_0e^{-b(CDA)}$$

Puede considerarse que las imágenes de difusión se corresponden con imágenes T2 atenuadas por una ley exponencial tomando como variables el factor de potenciación de b y el ADC del tejido.

El factor de b se relaciona con la constante giromagnética del protón y la intensidad, duración e intervalo de los gradientes aplicados [14].

La constante de difusión (CD) es el desplazamiento promedio de una molécula de agua sobre un área durante el tiempo de observación, la cual típicamente se expresa en unidades de milímetros cuadrados por segundo. Valores elevados de esta constante indican más movimiento de las moléculas de agua.

En el contexto clínico no puede aplicarse el concepto de constante de difusión puesto que la difusión del agua está influenciada por otros factores como son el transporte activo, los gradientes de presión y cambios en la permeabilidad de membrana, por lo que nos referimos a esta como constante de difusión aparente (ADC). En general los mapas de ADC se derivan de un grupo de imágenes adquiridas con un valor de b elevado y un segundo grupo de imágenes adquiridas con un valor de b bajo, el cual puede ser 0 [16].

La intensidad de señal de una secuencia de difusión es determinada por la restricción que existe al movimiento de las moléculas de agua, sin embargo también tiene un componente derivado de la secuencia eco de spin convencional potenciada a T2. Por lo tanto un elevado contenido de agua libre o la restricción real de la difusión se manifestaran como una imagen hiperintensa. En los tractos de sustancia blanca la difusión es anisotrópica, mientras mas anisotrópico sea su valor se acerca más a 1 y mientras más isotrópico sea su valor se acerca más 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 el tensor de difusión, un modelo matemático tridimensional [17].

La difusión anisotrópica de las fibras axonales orientadas coherentemente puede explotarse para la caracterización cuantitativa y mapeo anatómico de los tractos de sustancia blanca. Si se adquieren por lo menos seis conjuntos de imágenes codificados en difusión en por lo menos seis direcciones no colineares y además por lo menos un conjunto de imágenes tiene un valor de $b=0$ s/mm² se podrá calcular un tensor de difusión [16].

El tensor puede ser usado para producir imágenes de difusividad media (DM) y fracción de anisotropía (FA), lo cual demuestra voxel por voxel diferencias en la magnitud y dirección de la difusión del agua respectivamente. Por lo tanto el DTI puede proveer información acerca de la micro estructura y arquitectura del tejido incluyendo tamaño, forma y organización por lo que constituye un efectivo y probado método cuantitativo para evaluar la integridad del tejido a un nivel molecular microscópico. Además la información que aporta la fracción de anisotropía sirven de base para la tractografía que es un método para determinar el trayecto y conectividad de la sustancia blanca [17].

Planteamiento del problema:

¿Existe disminución del valor de la Fracción de anisotropía en el cuerpo calloso de los pacientes con Esclerosis múltiple y conservación del valor de la fracción de anisotropía en los pacientes con síndrome antifosfolípidos?

Hipotesis:

- a. HIPÓTESIS DE TRABAJO: El valor de la fracción de anisotropía del cuerpo caloso en pacientes con esclerosis múltiple esta disminuido comparado con el valor encontrado en los pacientes con síndrome antifosfolípidos.
- b. HIPÓTESIS NULA: El valor de la fracción de anisotropía del cuerpo caloso en pacientes con esclerosis múltiple es igual al valor encontrado en los pacientes con síndrome antifosfolipidos.

Objetivos:

- a. **OBJETIVO GENERAL.** Determinar la diferencia que existe en el valor de la fracción de anisotropía del cuerpo caloso entre los pacientes con esclerosis múltiple y con síndrome antifosfolípidos.
- b. **OBJETIVOS ESPECIFICOS:** Determinar el valor de la fracción de anisotropía del cuerpo caloso en los pacientes con esclerosis múltiple. Determinar el valor de la fracción de anisotropía del cuerpo caloso en los pacientes con síndrome antifofolípidos.

Justificación:

La esclerosis múltiple y el síndrome antifosfolípidos son enfermedades crónicas, inmunomediadas, que afectan a adultos jóvenes, con predilección por el sexo femenino, cuyas manifestaciones neurológicas y por imagen de resonancia magnética pueden ser indistinguibles y no específicas.

El DTI ha sido utilizado para diferenciar la EMRR de la neuromielitis óptica recurrente (NMOR), el cuerpo caloso de los pacientes con EMRR mostró un valor más alto de MD y más bajo de FA respecto a los pacientes con NMOR y voluntarios sanos [18].

En el estudio de Bravo y Cols se compararon los valores de FA de las placas desmielinizantes, el tejido nervioso a su alrededor y el tejido contralateral aparentemente sano, en ambas enfermedades. Se logró identificar diferencias en estas enfermedades. Las medidas en la sustancia blanca fueron realizadas en diferentes posiciones de región interés. En el presente estudio se midió la FA en el cuerpo caloso para establecer un punto fijo de comparación en el que por fisiopatología existe diferencia.

Metodología:

DISEÑO:

Estudio observacional, transversal y comparativo.

POBLACIÓN Y MUESTRA:

Se recopilaron los estudios de resonancia magnética de todos los pacientes del INNN que acudieron a la clínica de enfermedades desmielinizantes y que reunieron los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple brote remisión y síndrome antifosfolípidos.

TIPO DE MUESTREO UTILIZADO:

No aleatorizado, consecutivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Ambos géneros.
- Edad: mayores de 16 años.
- Aceptación del consentimiento informado.
- Pacientes que reúnan los criterios para el síndrome antifosfolípidos (ver anexo 1).
- Pacientes que reúnan los criterios para esclerosis múltiple brote remisión con anticuerpos antifosfolípidos positivos (ver anexo 2).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con materiales ferromagnéticos incompatibles con equipos de resonancia magnética de 3 teslas

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes claustrofóbicos.
- Pacientes que se muevan durante el estudio.

PROCEDIMIENTO Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS:

Los pacientes fueron valorados en la consulta externa en la clínica de enfermedades desmielinizantes, donde se les realizó una historia clínica y se solicitaron estudios de laboratorio y de imagen, quienes de acuerdo a los criterios diagnósticos para ambas enfermedades cumplieron con los criterios de inclusión.

Se les solicitó resonancia magnética del encéfalo, la cual se programó y realizó con un resonador General Electric de 3 teslas, con bobina de cabeza de alta resolución, de 8 canales, gradientes de 33mT/con secuencias convencionales de T1 (Te16.1, TR 2300, TI 750), T2 propel (TE 128.6, TR 5000), T1 con contraste (gadolinio), T2 FLAIR (TE 120, TR 70 000), de todo el encéfalo en los tres planos ortogonales y se agregó una secuencia de imagen por tensor de difusión adquirida en sagital (TE 77.7, TR 10 000, FOV 24, con grosor de corte 3.0, espacio 0, matriz frecuencia 128 x fase 128) con el uso de gradientes de campos pulsado en 21 direcciones con imagen eco planar (single-shot echo planar), en un plano transversal.

El postprocesamiento de la secuencia de tensor de difusión se llevó a cabo con el software functool de advantage Workstation 4.3 de General Electric, para determinar los valores de la fracción de anisotropía del cuerpo calloso el cual fue delimitado desde la rodilla sin contar con el rostrum hasta el esplenio, la medida fue tomada en la línea media, en el extremo derecho y el extremo izquierdo, además se realizó la determinación por segmentos, uno que corresponda a la rodilla, otro al cuerpo y otro al esplenio del cuerpo calloso. Utilizando una línea perpendicular a la línea intercomisural y situado en la comisura anterior para definir la rodilla del cuerpo calloso. La segunda línea perpendicular se situó en el punto medio de la línea intercomisural para definir el esplenio. Dicho procedimiento fue realizado por médico residente de neurorradiología.

VARIABLES:

Variable dependiente:

1) Fracción de anisotropía. Escala de medición cuantitativa continúa.

Variable independiente: Grupo de estudio

- 1) Esclerosis múltiple brote-remisión..
- 2) Síndrome antifosfolípidos primario y secundario
- 3) Sujetos sanos.

Consideraciones éticas:

El método por imagen utilizado en el presente estudio se considera un estudio rutinario para el diagnóstico en pacientes con EM y pacientes con SAF, los pacientes firmaron carta de consentimiento informado (Anexo 4). Explicando que los estudios de resonancia magnética con técnica de tensores de la difusión no es nocivo y forma parte de los estudios de rutina para otras patologías como pacientes con tumores cerebrales. También se les pidió la autorización para que de ser positivos los resultados estos puedan ser publicados respetando la confidencialidad de su identidad.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio 9 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple brote remisión con un promedio de edad de 36.1 años con una edad mínima de 17 años y máxima de 62 (8 mujeres y un hombre); 9 pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos con un promedio de edad de 39.7 años con una edad mínima de 20 años y máxima de 60 (7 mujeres y 2 hombres) y 9 sujetos voluntarios sanos con un promedio de edad de 39.5 años con una edad mínima de 27 años y máxima de 53 (5 mujeres y 4 hombres).

El promedio de la FA en la línea media del cuerpo caloso de los pacientes con EMBR fue de 0.65122 con una desviación estándar (DE: 0.07588), en pacientes con SAAF fue de 0.66777 (DE: 0.05715) y en el grupo control fue de 0.73222 (DE: 0.03671) (TABLA 1 y 2).

	EM	SAF	CONTROL
Media	0.65122222	0.671625	0.73222222
Error típico	0.02529426	0.0211575	0.01223926
Mediana	0.67	0.6825	0.747
Desviación estándar	0.07588277	0.0598425	0.03671777
Varianza de la muestra	0.00575819	0.0035811	0.00134819
Curtosis	0.54991048	1.9944447	-1.84927679
Nivel de confianza(95.0%)	0.05832866	0.0500296	0.02822377

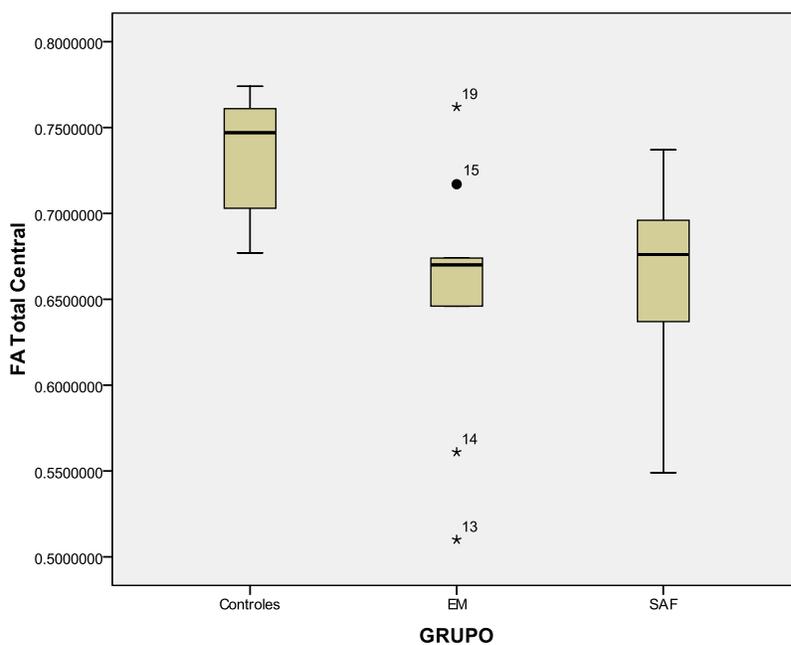
**TABLA 2: Prueba t para medias de dos muestras emparejadas
FA en la línea media del cuerpo caloso.**

	CONTROLES	SAF
Media	0.73222222	0.66777778
Varianza	0.00134819	0.00326669
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	2.31449343	
P(T<=t) una cola	0.02467088	

	CONTROLES	EM
Media	0.73222222	0.65122222
Varianza	0.00134819	0.00575819
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	3.16057871	
P(T<=t) una cola	0.00669164	

	SAF	EM
Media	0.66777778	0.65122222
Varianza	0.00326669	0.00575819
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	0.44376597	
P(T<=t) una cola	0.33448455	

En las mediciones realizadas hacia la línea media se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los controles y los otros dos grupos, el de EM ($p=0.006$) y de SAF ($p=0.024$). Entre los grupos de SAF y EM no hubo diferencia ($p=0.334$).



El promedio de la FA en el extremo derecho del cuerpo caloso de los pacientes con EMBR fue de 0.63711, en pacientes con SAAF fue de 0.70711 y en el grupo control fue de 0.72055 (TABLA 3).

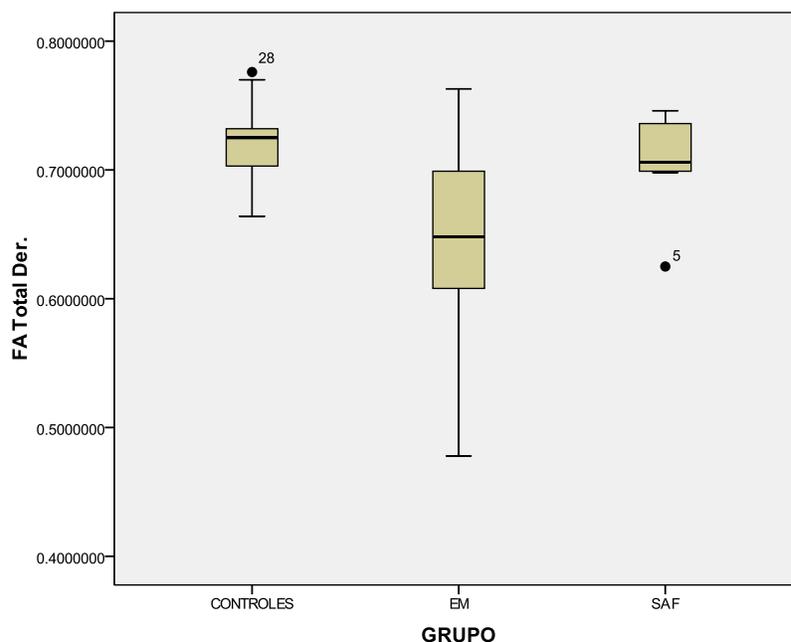
**TABLA 3: Prueba t para medias de dos muestras emparejadas
FA en el extremo derecho del cuerpo caloso.**

	<i>CONTROLES</i>	<i>SAF</i>
Media	0.72055556	0.70711111
Varianza	0.00142703	0.00130011
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	0.67107884	
P(T<=t) una cola	0.26053561	

	<i>CONTROLES</i>	<i>EM</i>
Media	0.72055556	0.63711111
Varianza	0.00142703	0.01038811
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	2.38051008	
P(T<=t) una cola	0.02225511	

	<i>SAF</i>	<i>EM</i>
Media	0.70711111	0.63711111
Varianza	0.00130011	0.01038811
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	1.78661947	
P(T<=t) una cola	0.05590758	

En el extremo derecho se encontró diferencias entre controles y EM ($p=0.022$), y entre SAF y EM ($p=0.055$) pero en no se encontró diferencias entre los controles y SAF ($p=0.260$).



El promedio de la FA en el extremo izquierdo del cuerpo caloso de los pacientes con EMBR fue de 0.63722, en pacientes con SAAF fue de 0.69888 y en el grupo control fue de 0.755 (TABLA 4).

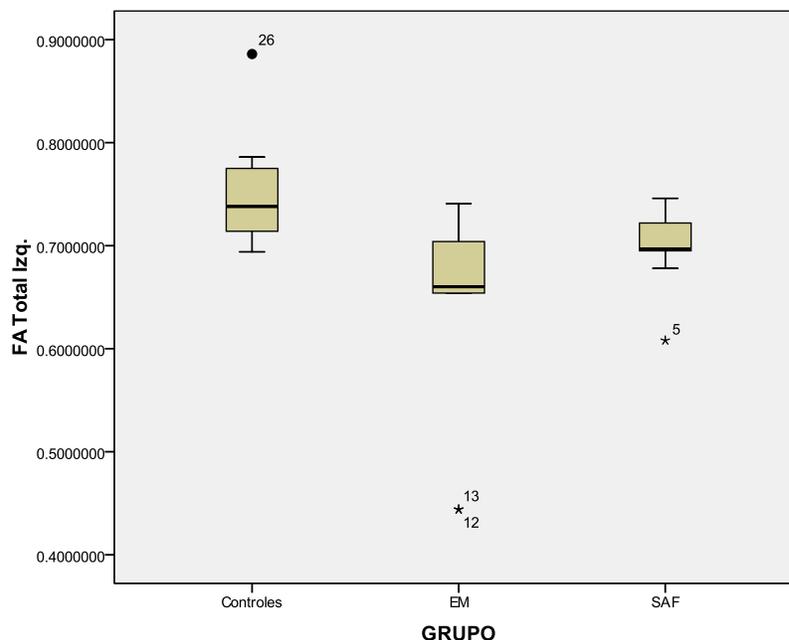
**TABLA 4: Prueba t para medias de dos muestras emparejadas
En el extremo izquierdo del cuerpo caloso.**

	<i>CONTROLES</i>	<i>SAF</i>
Media	0.755	0.69888889
Varianza	0.00338875	0.00166211
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	1.9763804	

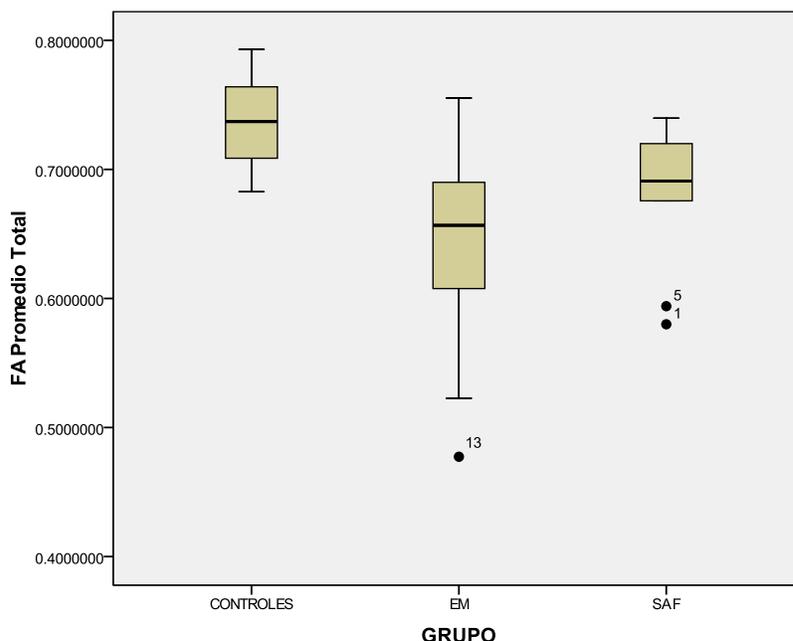
	<i>CONTROLES</i>	<i>EM</i>
Media	0.755	0.63722222
Varianza	0.00338875	0.01303369
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	3.129609	
P(T<=t) una cola	0.00701178	

	<i>SAF</i>	<i>EM</i>
Media	0.69888889	0.63722222
Varianza	0.00166211	0.01303369
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	1.43355945	
P(T<=t) una cola	0.09480059	

En el extremo izquierdo también se encontró diferencia estadísticamente significativa entre controles y EM ($p=0.007$), controles y SAF ($p=0.041$) pero entre SAF y EM no hubo diferencia ($p=0.94$).



En el extremo derecho no se encontró diferencia entre los sujetos control y los pacientes con SAF, sin embargo cuando se analizo el promedio de la medida realizada en la línea media y ambos extremos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre SAF y EM.



No existió diferencia significativa en las regiones de la rodilla ni del cuerpo del cuerpo calloso únicamente en el esplenio por lo que no se comentaron los resultados (TABLA 5)

**TABLA 5: Prueba t para medias de dos muestras emparejadas
En la rodilla del cuerpo calloso.**

	<i>SAF</i>	<i>EM</i>
Media	0.68222222	0.71244444
Varianza	0.00363944	0.00199428
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	-1.00843851	
P(T<=t) una cola	0.17138418	

**Prueba t para medias de dos muestras emparejadas
En el cuerpo del cuerpo calloso.**

	<i>SAF</i>	<i>EM</i>
Media	0.57722222	0.60133333
Varianza	0.01358044	0.006742
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	-0.49349162	
P(T<=t) una cola	0.31746325	

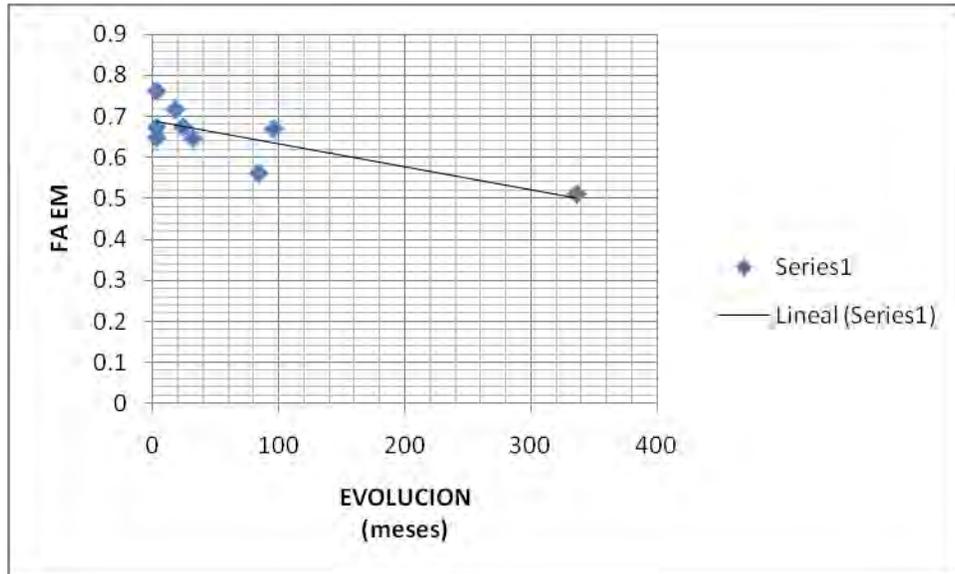
**Prueba t para medias de dos muestras emparejadas
En el esplenio del cuerpo calloso.**

	<i>SAF</i>	<i>EM</i>
Media	0.75177778	0.712
Varianza	0.00156644	0.00341825
Observaciones	9	9
Grados de libertad	8	
Estadístico t	1.40012897	
P(T<=t) una cola	0.09952109	

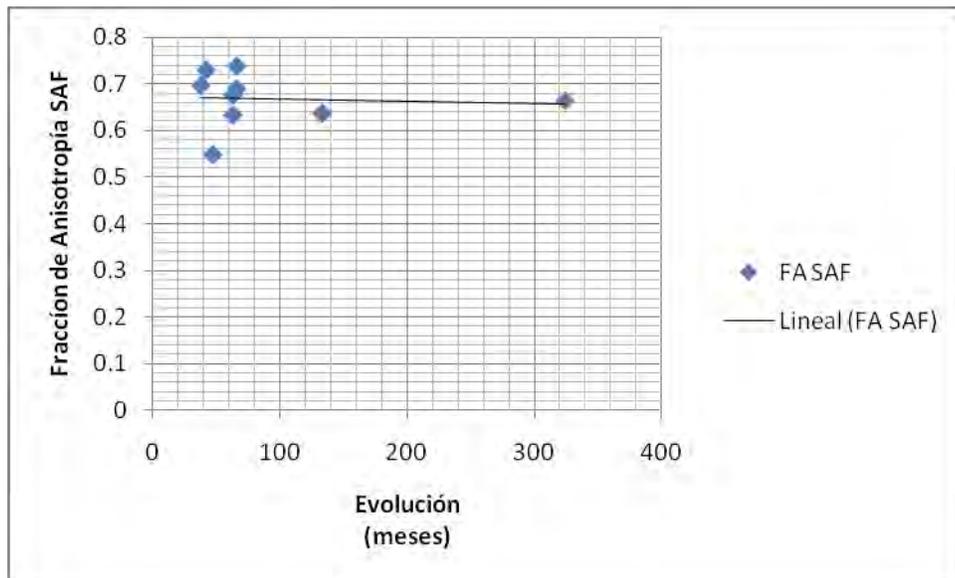
Se observó diferencia estadísticamente significativa de la fracción de anisotropía al menos en uno de los grupos como se puede apreciar por el valor del ANOVA en las mediciones realizadas en la línea media, y las mediciones realizadas en los extremos derecho e izquierdo del cuerpo calloso ($p=0.018$, 0.029 , 0.013 respectivamente). Se realizó el promedio de las tres mediciones en cada grupo en donde se encontró diferencia de 0.020 mediante ANOVA.

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FA Total Central	Between Groups	.033	2	.016	4.767	.018
	Within Groups	.083	24	.003		
	Total	.116	26			
FA Total Izq.	Between Groups	.062	2	.031	5.181	.013
	Within Groups	.145	24	.006		
	Total	.207	26			
FA Total Der.	Between Groups	.036	2	.018	4.132	.029
	Within Groups	.105	24	.004		
	Total	.141	26			
FA Rodilla.	Between Groups	.016	2	.008	1.965	.162
	Within Groups	.100	24	.004		
	Total	.117	26			
FA Cuerpo.	Between Groups	.035	2	.018	2.272	.125
	Within Groups	.187	24	.008		
	Total	.222	26			
FA Esplenio.	Between Groups	.021	2	.010	5.425	.011
	Within Groups	.046	24	.002		
	Total	.067	26			
FA Promedio Total	Between Groups	.040	2	.020	4.603	.020
	Within Groups	.105	24	.004		
	Total	.145	26			

La FA medida en la línea media en los pacientes de EM tuvo correlación negativa respecto al tiempo de evolución de la enfermedad con un valor de -0.790.



La FA medida en la línea media en los pacientes de SAF tuvo una correlación negativa mínima respecto al tiempo de evolución de la enfermedad con un valor de -0.071.



Discusión:

En nuestro estudio observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa de la FA medida en la línea media y en el extremo izquierdo del cuerpo calloso entre el grupo control y el grupo de pacientes con EM.

El artículo de revisión publicado por Rovaris menciona que múltiples estudios han demostrado reducción de la FA tanto en sustancia blanca aparentemente sana como en las placas desmielinizantes de EM. Nosotros medimos la FA en el cuerpo calloso de EM y SAF encontrando reducción de la FA en ambas entidades, esto quiere decir que en ambas enfermedades existen cambios microestructurales en la mielina de los tractos de sustancia blanca. En el estudio de Chun Shui reportaron diferencia estadísticamente significativa en la FA medida en el cuerpo calloso de pacientes con EMBR y Neuromielitis óptica remitente recurrente, nosotros esperábamos encontrar diferencia en la FA del cuerpo calloso de los sujetos con SAF y EM ya que no se ha demostrado que la sustancia blanca aparentemente sana se encuentre alterada en el SAF. A pesar de que J. Bravo y cols también encontraron disminuida la FA de los pacientes con SAF y EM respecto al grupo control, sus resultados difieren de los nuestros ya que al medir la FA en las lesiones y la sustancia blanca perilesional encontraron diferencia estadísticamente significativa entre ambas patologías.

Nuestros resultados van en contra de nuestra hipótesis en donde esperábamos que no hubiera diferencias entre los sujetos control y los sujetos con SAF, presumiendo que no debiera haber daño en la sustancia blanca aparentemente sana.

Además encontramos que existe una correlación negativa de los valores de la FA medida en la línea media del cuerpo calloso con respecto al tiempo de duración de la evolución en los pacientes de SAF y EM. En los pacientes de EM esta correlación fue marcada, esto puede estar dado por el daño acumulado en la sustancia blanca en los pacientes con EM como lo menciona Confavreux.

Conclusión:

Nosotros consideramos que la FA puede ser una herramienta de apoyo para la caracterización de la enfermedad desmielinizante sin embargo no fue posible diferenciar EM y SAF mediante la determinación de este valor en la sustancia blanca del cuerpo caloso.

El presente estudio contribuye al estudio de los pacientes con SAF ya que demostró que al igual que en la EM también existe alteración de la sustancia blanca de apariencia normal. Quizás se requiera de un número mayor de sujetos con SAF para demostrar diferencia entre este grupo de enfermedades.

Referencias:

1. Lassmann, H., The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2008. **18**(4): p. 563-76, ix.
2. Alonso, A. and M.A. Hernan, Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 2008. **71**(2): p. 129-35.
3. Confavreux, C. and S. Vukusic, The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2008. **18**(4): p. 589-622, ix-x.
4. Simon, J.H., et al., Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. **27**(2): p. 455-61.
5. Geurts, J.J., et al., Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. **26**(3): p. 572-7.
6. Swanton, J.K., et al., MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(8): p. 677-86.
7. Ge, Y., Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. **27**(6): p. 1165-76.
8. Hanly, J.G., Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*, 2003. **168**(13): p. 1675-82.
9. Provenzale, J.M. and T.L. Ortel, Anatomic distribution of venous thrombosis in patients with antiphospholipid antibody: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. **165**(2): p. 365-8.
10. Ortel, T.L., Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: p. 462-8.
11. Provenzale, J., et al., Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998. **19**(4): p. 611-616.
12. Ferreira, S., D.P. D'Cruz, and G.R.V. Hughes, Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology*, 2005. **44**(4): p. 434-442.
13. Hagmann, P., et al., Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*, 2006. **26 Suppl 1**: p. S205-23.
14. Oleaga, L. and J. Lafuente, Monografía SERAM. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. Primera ed. 2007, España: Médica Panamericana.
15. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*, 2000. **217**(2): p. 331-45.
16. Mukherjee, P., et al., Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(4): p. 632-41.
17. Jellison, B.J., et al., Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004. **25**(3): p. 356-69.
18. Yu, C.S., et al., Relapsing Neuromyelitis Optica and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Differentiation at Diffusion-Tensor MR Imaging of Corpus Callosum. *Radiology*, 2007. **244**(1): p. 249-256.

ANEXO 1:

Tabla 3: Criterios propuestos por Swanton para síndrome clínico aislado:	
Criterios para diseminación en el espacio	Criterios para diseminación en tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesión en cualquiera de 2 localizaciones características: periventricular, yuxtacortical, fosa posterior o medula espinal • Todas las lesiones en regiones sintomáticas excluyendo el tallo cerebral y síndromes medulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una nueva lesión en estudio de seguimiento independientemente del tiempo que haya transcurrido respecto al estudio base

Criterios por IRM de Mc Donald modificados en el 2005:	
Criterios para diseminación en el espacio	Criterios para diseminación en tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • 9 lesiones hiperintensas en T2 • 1 lesiones con realce postgadolinio • ≥ 3 lesiones periventriculares • ≥ 1 lesión yuxtacortical • ≥ 1 lesión en fosa posterior o en medula espinal. • Cualquier número de lesiones en medula espinal puede ser incluida en el conteo total de lesiones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una lesión que realce con gadolinio ≥ 3 meses después de síndrome clínico aislado. • Una nueva lesión en T2 en base al estudio obtenido ≥ 30 días después de un síndrome clínico aislado

Anexo 2.

Hoja de información.

Del trabajo de investigación para tesis titulado: “Fracción de anisotropía del cuerpo calloso en esclerosis múltiple y síndrome antifosfolípidos” de la especialidad de Neuroimagen de la Dra. Dulce María Bonifacio Delgadillo y/o Roger Carrillo Mezo.

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central, la forma de producirse y el daño que causa en el cerebro no es del todo conocido, por los estudios de resonancia magnética se pueden identificar algunos hallazgos que pueden apoyar su diagnóstico, sin embargo existen nuevos métodos que se están utilizando para entender mejor esta enfermedad.

El síndrome antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune y es la causa más frecuente de trombofilia adquirida, además causa alteraciones en el sistema nervioso central y su forma de producirse y el daño que causa en el cerebro no es del todo conocido, por los estudios de resonancia magnética se pueden identificar algunos hallazgos que pueden apoyar su diagnóstico, sin embargo existen nuevos métodos que se están utilizando para entender mejor esta enfermedad.

Su médico le pidió un estudio de imagen de Resonancia Magnética convencional para valorar las alteraciones que la enfermedad pudiera haber causado en su cerebro, a este estudio nosotros le queremos agregar una secuencia de imagen por tensor de difusión para identificar si existe algún tipo de alteración en la sustancia blanca que no pueda ser valorado mediante las técnicas convencionales. La imagen de tensor de difusión es una técnica que se realiza en forma similar al resto del estudio de resonancia magnética y no produce ningún daño, además es utilizada en forma rutinaria para diagnosticar otras enfermedades.

Los resultados de esta investigación serán publicados en revistas médicas y su identidad será resguardada de forma confidencial.

Si usted no quiere participar en este estudio de investigación no repercutirá en la atención médica que se le esté dando en este departamento ni en esta institución.

Si esta de acuerdo en participar le pido por favor firmar la hoja de autorización.

Carta de consentimiento informado.

Título del protocolo:

Fracción de anisotropía del cuerpo calloso en esclerosis múltiple y síndrome antifosfolípidos.

Yo

(Nombre y apellidos del paciente).

He leído la hoja de información que me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con la Dra. Dulce María Bonifacio Delgadillo y/o el Dr. Roger Carrillo Mezo.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que repercuta en mis cuidados médicos.

NO () SI () ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Firma del paciente

o su familiar responsable en caso de no estar legalmente habilitado para hacerlo.

ANEXO 3

