



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIDAD UN NEURORRADIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

**“DETERMINACIÓN DE ALTERACIONES EN LA ANISOTROPÍA
FRACCIONAL EN PACIENTES CON NEURITIS ÓPTICA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGIA

PRESENTA

DR. DAVID BAÑUELOS GALLO

RESIDENTE DE NEURORRADIOLOGÍA,
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN, INNN “MVS”.

TUTOR:

M en C .ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ



MEXICO, D.F.

ENERO 2011



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.

Objetivo: Determinar la utilidad de la Fracción de Anisotropía en la identificación de daño incipiente de la sustancia blanca.

Metodología: Se estudiaron 6 pacientes neurológicos con Síndrome Clínico Aislado (SCA) por Neuritis Óptica (NO) evaluados en el servicio de Neurología y Neurorradiología. Previa evaluación mediante RM de la estructura cerebral, cerebelosa, ventricular y de tallo, se les analizó la integridad de la sustancia blanca mediante SPGR, T2WI, SPGR, fracción de Anisotropía y se utilizó el programa TBSS para análisis morfométrico voxel por voxel (intensidad del voxel). Dicho valor se comparó con una población control, de la cual se obtuvo un índice de voxel estándar.

Resultados: Se estudiaron 6 pacientes neurológicos con Síndrome Clínico Aislado por Neuritis Óptica y 9 controles. Del total de pacientes con SCA evaluados, 3 (50%) no presentaron hallazgos en el estudio FLAIR, ST2WI y ninguno en el Tensor de Difusión ni en el estudio de Fracción de Anisotropía. Al momento de realizar el análisis estadístico morfométrico voxel por voxel en el estudio por Fracción de Anisotropía (programa: TBSS), todos los pacientes presentaron hallazgos relacionados a alteración en la sustancia blanca (ver cuadro 1). Los principales sitios de afección fueron el giro frontal superior izquierdo (6 casos, 100%), esplenio del cuerpo caloso y giro frontal superior derecho (5 casos cada uno, 83.33%) y fornix y rodilla del cuerpo caloso (4 casos cada uno, 66.66%).

Conclusiones: Las lesiones incipientes en la sustancia blanca en pacientes con SCA por NO no son detectables en las técnicas convencionales de imagen. La fracción de anisotropía global es de utilidad en la detección de lesiones incipientes de la sustancia blanca en los pacientes con neuritis óptica.

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- ANTECEDENTES	2
Síndrome Clínico Aislado	2
Neuritis Óptica	3
Diagnóstico del Síndrome Clínico Aislado	5
Hallazgos imagenológicos	6
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
IV.- HIPÓTESIS	9
V.- OBJETIVOS	9
VI.- JUSTIFICACIÓN	10
VII.- METODOLOGÍA	11
Tipo de Estudio	11
Universo	11
Criterios de Inclusión	11
Criterios de No Inclusión	12
Criterios de Exclusión	12
Técnica Imagenológica	12
Procesamiento de Imágenes	12
Análisis Estadístico	13
Aspectos éticos	13
VIII.- RESULTADOS	14
IX.- DISCUSIÓN	22
X.- CONCLUSIONES	24
XI.- PROYECCIONES	24
X.- REFERENCIAS	25



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No.: _____

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: NEURORRADIOLOGÍA

TITULO DEL PROTOCOLO:

Determinación de alteraciones en la anisotropía fraccional en pacientes con neuritis óptica

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO (extensión telefónica y correo electrónico)	FIRMA
DAVID BAÑUELOS GALLO_	NEURORRADIOLOGIA	imetafan@hotmail.com	_____

COAUTORES:

: Roger Carrillo	_____	_____	_____
: José de Jesús Flores	_____	_____	_____
: Joan Guardia Olmos	_____	_____	_____
: Rafael Favila	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

TUTOR:

M en C .Erick Humberto Pasaye Alcaraz

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

Dr. Ricardo Colín Piana.
Director de Enseñanza INNN “MVS”.

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal.
Profesor titular de la especialidad de Neurorradiología INNN “MVS”.

M en C. Erick Humberto Pasaye Alcaraz.
Fisico medico, departamento de Neuroimagen, INNN “MVS”
Tutor de Tesis.

Dr. David Bañuelos Gallo.
Autor

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

Título:

“Determinación de alteraciones en la anisotropía fraccional en
pacientes con neuritis óptica”

Autor:

Dr. David Bañuelos Gallo.

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

Tutor:

M en C. Erick Humberto Pasaye Alcaraz

Fisico medico, Departamento de Neuroimagen, INNN “MVS”.

Coautores:

Dr. José de Jesús Flores Rivera

Neurólogo, Clínica de Esclerosis Múltiple, INNN “MVS”

Dr. Roger Carrillo Mezo

Medico Neurorradiologo ,INNN”MVS”

Dr. Joan Guardia Olmos

Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento

Facultad de Psicología

Universidad de Barcelona

México, D.F. enero de 2011

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Clínico Aislado (SCA) es el primer episodio de síntomas neurológicos que dura al menos 24 horas y puede ser un indicador de lo que subsecuentemente pueda resultar en una Esclerosis Múltiple (EM). Está causado por inflamación o daño a la cubierta del nervio en uno o más sitios del Sistema Nervioso Central (SNC). El daño puede ocurrir en sólo un sitio (monofocal) provocando sólo un síntoma (por ejemplo, neuritis óptica, NO) o en más de un sitio (multifocal), cuando múltiples síntomas pueden presentarse (por ejemplo, incoordinación y problemas vesicales). No todas las personas que experimentan un SCA desarrollarán EM y en algunos casos no habrá más síntomas. Sin embargo, si los hallazgos por Resonancia Magnética (RM) muestran lesiones cerebrales que son indicadoras de EM, entonces la probabilidad de tener posteriores recaídas son altas (Frohman et al, 2006).

Los criterios diagnósticos para EM de Poser utilizados por mucho tiempo antecedieron al uso de la RM y no incluían este estudio de imagen de manera específica. Las lesiones clínicamente silentes en la RM sugestivas de desmielinización se encuentran en más del 95% de los pacientes con EM clínicamente definida (EMCD) y en un 50%-70% de los pacientes que presentan un SCA. Los criterios diagnósticos para EM de McDonald, et al, del 2001 incluyen guías específicas para el uso de la RM para que provea evidencias para lesiones diseminadas en espacio (LDE) y tiempo (LDT). De forma importante, estas guías permitieron un diagnóstico de EM basado en pacientes con SCA (Montalban X, et al, 2010).

Los estudios de RM por tensor de difusión (RMTD) proveen imágenes basadas en la difusión de agua en un vector especial, preferentemente uno en una sola dirección (anisotrópico), lo que lo hace ideal para el estudio de tractos mielinizados. El enfoque de este estudio fue el de aplicar la RMTD en el estudio de pacientes con neuritis óptica y buscar su eficacia en la localización de lesiones en la sustancia blanca en esta población, cuantificando el factor de anisotropía global que nos permita establecer un punto de corte para este valor en sujetos sanos y poder así compararlo con pacientes con NO.

ANTECEDENTES

Síndrome Clínico Aislado

La mayoría de los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) tiene cursos de remisión y exacerbación y su primer ataque generalmente se presenta como neuritis óptica unilateral, algún síndrome de tallo cerebral o mielitis parcial. Estas presentaciones se conocen como Síndromes Clínicos Aislados (SCA) y pueden definirse como la manifestación sello de la EM (Montalbán X, 2010).

La presentación clínica de los síntomas iniciales es altamente variable. Sin embargo, la gente con SCA son típicamente adultos jóvenes caucásicos (edad promedio al inicio del cuadro clínico: 30 años). En el 46% de los casos, la lesión se encuentra en la médula espinal, presentándose con mayor frecuencia con signos sensoriales por encima de los motores. El nervio óptico es el segundo sitio más frecuente, con un 21% de los casos con SCA presentando una neuritis óptica aguda. Los síntomas multifocales se encuentran en el 23% de los casos. Algunos otros tendrán una lesión en el tallo cerebral o en los hemisferios cerebrales. Después de varias semanas, estos síntomas remiten parcial o completamente.

La historia natural a largo plazo de la gente con SCA actualmente se conoce un poco más, gracias a la observación de grupos con SCA seguidos por periodos de hasta 20 años. Algunas variables demográficas o clínicamente tempranas son fuertes predictores del perfil de riesgo de un individuo. El sexo femenino, la temprana edad al inicio de los síntomas, exclusivamente síntomas sensoriales y una recuperación completa generalmente son indicadores de un buen pronóstico. La neuritis óptica está asociada en general con un riesgo del 50% de desarrollar EM 15 años después del inicio del cuadro clínico. Por otra parte, los síntomas cerebelosos o multifocales y una pobre recuperación están generalmente asociados a un mal pronóstico.

Neuritis óptica

En la mayor parte del mundo, la neuritis óptica (NO) desmielinizante es la causa más común de pérdida visual unilateral dolorosa en un adulto joven. En las regiones donde la EM es común, la mayoría de las causas de NO está relacionada a ese trastorno, aunque el diagnóstico no se realiza hasta que aparece un segundo episodio sintomático (recaída), que es cuando el trastorno puede ser referido como una NO asociada a EM (NOAEM, o MSAON, por sus siglas en inglés). Los casos típicos pueden ser referidos como NO desmielinizante hasta que se hace el diagnóstico de EM. Ya que la NO puede caracterizar una enfermedad desmielinizante más difusa, debe haber cuidado en realizar un diagnóstico más preciso, así como cuidadosas consideraciones al momento de brindar opciones terapéuticas, particularmente debido a que otras causas de NO no relacionadas con EM requieren un manejo distinto. El diagnóstico de la NO generalmente se realiza de manera clínica, aunque la imagenología de los nervios ópticos, preferentemente por RM, es obligatoria para los casos atípicos. La RM también puede brindar información pronóstica en términos del futuro riesgo de un segundo episodio, definitivo para EM (Beck R, Trobe J, & Moke P, 2003).

El curso clínico de la NO involucra inicialmente un episodio de desmielinización, seguido, en la mayoría de los casos, por una recuperación casi total. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes tendrán una pobre evolución visual después de un primer ataque y en la EM se ve pérdida visual progresiva. Se cree que la patogénesis de la NO involucra un proceso inflamatorio que conduce a la activación de los linfocitos T periféricos que cruzan la barrera hematoencefálica y causan una reacción de hipersensibilidad retardada que culmina en pérdida axonal. La recuperación clínica refleja los efectos combinados de la desmielinización con bloqueo de la conducción y daño axonal, por una parte, y remielinización con reclutamiento neural compensatorio, por la otra. Sin embargo, el daño axonal irreversible ocurre en las etapas iniciales de la enfermedad. Un estudio utilizando la técnica de coherencia ocular topográfica (TOC) demostró que el daño axonal es común en la NO y observó adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en el 74% de las personas en los primeros 3 meses de una NO aguda. Este y otros estudios han correlacionado el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina con un deterioro en la función visual (Trip S, Schlottmann P, Jones S, 2005).

Típicamente, los pacientes con la primera presentación de una NO desmielinizante son los adultos jóvenes sanos. Puede existir una historia de enfermedades virales. Hay una predominancia femenina de aproximadamente 3:1 con la mayoría de los pacientes presentándose entre los 20 y 45 años de edad. La NO desmielinizante es rara en los niños y es por lo tanto generalmente relacionada con una desmielinización post o parainfecciosa. A diferencia de los adultos, la NO desmielinizante en los niños se presenta con afección bilateral en el 60-70% de los casos y es más común la pérdida visual profunda al momento de la presentación.

La triada clásica de la NO inflamatoria consiste de pérdida de la vista, dolor periocular y discromatopsia, y es unilateral en el 70% de los adultos. La típica evolución clínica es de dolor retroocular generalmente exacerbado por el movimiento ocular y pérdida de la visión central. La pérdida visual varía desde una reducción leve a ausencia total de percepción de la luz y progresa por un lapso de 7-10 días antes de alcanzar su nadir. El dolor periocular ocurre en más del 90% de los casos, puede preceder o coincidir con los síntomas visuales y generalmente se resuelve después de varios días. Todos los pacientes muestran una reducción a la sensibilidad al contraste y discromatopsia, la cual está generalmente fuera de proporción con la deficiencia de la agudeza visual. La mayoría de las personas muestra defectos mixtos de la percepción de los colores: rojo-verde y azul-amarillo, predominando un tipo o el otro. La amplitud del reflejo pupilar está disminuida en el ojo afectado, la cual es detectada clínicamente como un defecto pupilar relativamente aferente (RAPD), lo que es un signo objetivo, pero no específico, de neuropatía óptica. Los adicionales hallazgos clínicos asociados incluyen una reducción de la vista ante la luz brillante, el fenómeno de Uhthoff, la exacerbación de los síntomas visuales inducidos por el ejercicio o las altas temperaturas (descrito en el 50% de los pacientes con una NO aislada) y el fenómeno de Pulfrich, en el cual ocurre una percepción anómala de la dirección del movimiento de un objeto debido a la asimetría de la velocidad de conducción en los nervios ópticos (Balcer L, 2006).

El riesgo de desarrollar EM después de un episodio aislado de NO es de 38% a los 10 años y de 50% a los 15 años. Hasta el 75% de los pacientes femeninos y 35% de los masculinos con una presentación inicial de NO desarrollarán EM. La contribución más significativa de la imagenología en el curso de la NO desmielinizante está en la

visualización del cerebro. Esto es debido al hecho de que el predictor más valioso para el desarrollo de EM es la presencia de las anomalías de la sustancia blanca. En un paciente con NO desmielinizante, la presencia de al menos una lesión única, de 3mm de diámetro, en señal T2 incrementa la probabilidad de que se desarrollarán las suficientes manifestaciones clínicas adicionales para el diagnóstico de EM (Shams P & Glant G, 2009).

Diagnóstico del SCA

Ya que el SCA es un posible antecesor de la EM, es de gran importancia descartar otras condiciones. Esto se logra mediante la historia clínica, la exploración física y los estudios de laboratorio (para excluir procesos sistémicos y autoinmunes). Las dos principales pruebas son el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la RM de SNC.

El estudio del LCR es estudiado comúnmente para apoyar una EM clínicamente definida, principalmente a partir de la detección de bandas oligoclonales (BO). Estas bandas no son específicas para EM, pero ocurren en más del 95% de las personas con EM. Se encuentran en dos terceras partes de las personas con SCA y cerca del 70% de la gente con SCA con más de dos BO evolucionarán a una EM, independientemente de la presencia de las lesiones encontradas en la RM.

La RM mostrará lesiones inflamatorias con hallazgos compatibles con desmielinización en hasta un 90% de los casos de SCA. Estas lesiones validan la sospecha clínica de EM y tienen un alto impacto en el riesgo de conversión a EM. Alrededor de un 80% de las personas con SCA con una RM anormal y un 20% con una RM normal desarrollarán una EM clínicamente confirmada después de un promedio de 20 años. A mayor número de lesiones, mayor riesgo de convertir a una EM y a una subsecuente progresión en etapas más tempranas (Duquette P & Proulx-Therrien J, 2010).

Hallazgos imagenológicos

Los cambios en la sustancia blanca, denominados leucoaraiosis (LA), aparecen como áreas hipoatenuadas en la Tomografía Axial Computada (TAC) y como áreas hiperintensas en las imágenes de T2 en la RM. La LA es un hallazgo no específico porque está asociado al proceso de envejecimiento y a cambios histopatológicos, tales como desmielinización, pérdida o aumento de las células gliales, vacuolización (espongiosis), apoptosis de los oligodendrocitos y degeneración walleriana.

Las técnicas de imagen por difusión (DWI) y tensor de difusión (DTI) son técnicas de RM sensibles a los cambios en las propiedades de difusión de los protones del agua en términos de un coeficiente de difusión aparente (CDA), difusividad media (DM) o anisotropía fraccionada (FA) (Della Nave R, Foresti S, Pratesi A, et al. 2007).

Las evaluaciones de RM por transferencia de magnetización y por difusión han aumentado la sensibilidad en la detección del daño al tejido cerebral que ocurre en niveles más allá de la capacidad de resolución de las modalidades convencionales de imagenología. La razón de transferencia de magnetización (RTM), un índice de imagen por RM, refleja la eficiencia del intercambio de magnetización entre los protones de agua (relativamente libres) dentro de los tejidos y los protones unidos a las macromoléculas, los que disminuyen cuando disminuye la desorganización del tejido cerebral debido a desmielinización o pérdida axonal.

La DWI permite medidas cuantitativas de otros aspectos de la microarquitectura del tejido cerebral, las cuales se obtienen explotando las propiedades de la difusión del agua. Las moléculas de agua son sujetas a un movimiento Browniano aleatorio que puede ser influido por las características del medio que lo rodea debido a la presencia de barreras parcialmente permeables y estructuras alineadas. Estas características son reflejadas por la magnitud y la direccionalidad de la difusión.

Debido a que la difusión en los tejidos sólidos es un proceso inherentemente tridimensional y anisotrópico (con diferentes características en diferentes direcciones), la RMTD ha sido desarrollada para caracterizar completamente los diversos aspectos de la difusión. A partir del tensor es posible calcular tanto la magnitud de difusión (utilizando el

CDA) y el grado de anisotropía, el cual es la medida de organización tisular que puede expresarse por varios índices, incluyendo la FA, la cual no tiene dimensión. La CDA es igual a una tercera parte del trazo del TD (el promedio de los tres elementos diagonales), la cual representa la difusión isotrópica promediada a través de las tres direcciones ortogonales. La disrupción tisular, mediante la remoción de las barreras estructurales al movimiento molecular del agua, típicamente origina valores aumentados de CDA y disminuidos de FA (Rovaris M, Iannucci G, Cercignani M, 2003).

Algunos estudios utilizando medidas de regiones de interés han demostrado que la DM y FA están alteradas en pacientes con LA en las áreas exhibiendo cambios no sólo en la intensidad de la señal en imágenes en T2, pero también en la sustancia blanca de apariencia normal (Della Nave R, Foresti S, Pratesi A, et al. 2007).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SCA puede ser un indicador de una EM correspondiente a una lesión uni o multifocal en la sustancia blanca del SNC. La evaluación por RM muestra lesiones en un 50%-70% de las personas con SCA. Los estudios de RMTD proveen imágenes basadas en la difusión de agua en un vector espacial, preferentemente uno en una sola dirección (anisotrópico), lo que lo hace ideal para el estudio de tractos mielinizados. El estudio de las personas con SCA mediante la RMTD puede permitir un mejor análisis de dichos tractos, brindando una mejor correlación del cuadro clínico con el grado de la lesión. El grado de anisotropía, el cual es la medida de organización tisular que puede expresarse por varios índices (incluyendo la FA) permite ubicar un daño en general de la sustancia blanca tanto en personas con neuritis óptica como en aquellas con daño ya establecido pero de poca manifestación clínica, permitiendo identificar la progresión de la lesión. En base a lo anterior, nos preguntamos:

¿Existe un significativo cambio morfológico detectable por Fracción de Anisotropía/Morfometría voxel por voxel en la sustancia blanca de los sujetos con neuritis óptica?

HIPÓTESIS

La fracción de anisotropía global es de utilidad en la detección de lesiones ocultas de la sustancia blanca en los pacientes con neuritis óptica uni o bilateral.

OBJETIVOS

General

Determinar la utilidad de la Fracción de Anisotropía en la identificación de lesiones ocultas de la sustancia blanca.

Específicos

Obtener el factor de anisotropía global en una población control.

Obtener el factor de anisotropía global en una población con Neuritis Óptica.

Registrar la intensidad del voxel por TBSS en una población control.

Registrar la intensidad del voxel por TBSS en las personas con SCA por NO.

JUSTIFICACIÓN

La EM es una enfermedad desmielinizante predominantemente orientada a la población adulta joven, con una prevalencia de 1 por 100 mil habitantes en nuestro país. Está caracterizada por episodios de trastornos focales del sistema nervioso con periodos de remitencia y recurrencia. El diagnóstico puede ser impreciso en el inicio y en los primeros años de la enfermedad, periodo en el cual sólo puede manifestarse como una lesión focal aislada, en ocasiones de un poco más de 24 horas. Tal presentación, conocida como Síndrome Clínico Aislado (SCA), es un episodio de utilidad en el abordaje inicial de la EM, principalmente por el variado y en ocasiones prolongado periodo de latencia de la EM, de aproximadamente 1 a 10 años.

El creciente empleo de algunos procedimientos diagnósticos, como el de la RM, ha aumentado la capacidad de identificar lesiones de poca evidencia clínica en la EM. La Anisotropía Fraccional con análisis de morfometría voxel por voxel ha permitido un adecuado y certero estudio de tractos mielinizados en el sistema nervioso y puede proveer un medio diagnóstico de utilidad en las personas con lesiones desmielinizantes incipientes, que generalmente cursan con el SCA.

La Anisotropía Fraccional con análisis de morfometría voxel por voxel es una técnica radiológica de rutina en todo gabinete de radiología y su uso es de moderada complejidad por el personal, lo que brinda una alta posibilidad de ser ampliamente utilizado en la población con SCA para la detección de lesiones incipientes de la sustancia blanca, permitiendo un mejor seguimiento de esta población. De tal forma, el estudio temprano podría eventualmente predecir el inicio de alguna enfermedad desmielinizante, principalmente EM, ampliando las posibilidades de tratamiento y mejorando así la calidad de vida de esta población.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Transversal comparativo.

Universo de estudio

Nuestra población de estudio fueron todos los pacientes derivados de la consulta de neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con Síndrome Clínico Aislado en el periodo de enero a octubre de 2010. A su vez, se estudió una muestra control, cuyos individuos fueron pareados por edad y sexo con los del grupo de estudio.

Criterios de Inclusión

Casos

- a) Sujetos de 20 a 40 años de edad, sin datos relevantes en la exploración neurológica, que hayan sido remitidos por neuritis óptica de 2 años de evolución.
- b) Personas que hayan aceptado ingresar al estudio firmando una carta de consentimiento informado.

Controles

a) Personas de 20 a 40 años de edad, pareados por edad y sexo con los casos, sin alteración neurológica ni ninguna enfermedad crónico-degenerativa.

b) Personas que hayan aceptado ingresar al estudio firmando una carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

Casos

a) Pacientes con enfermedad neurológica concomitante (cerebrovascular, neoplasia, epilepsia, migraña) o enfermedad sistémica (coagulopatías, enfermedades de la colágena), enfermedad metabólica, hipertensión e ingesta crónica de alcohol o toxicomanías.

Controles

a) Personas con alguna enfermedad neurológica o crónico-degenerativa.

Criterios de exclusión

Casos y controles

a) Personas que hayan decidido abandonar el estudio.

b) Personas en quienes no haya podido realizarse el estudio de imagen.

Técnica imagenológica

Las imágenes se obtuvieron mediante un resonador de 3T (GE HDX), obteniendo imágenes en técnica SPGR, T2 FLAIR CUBE, T2 y DTI. Utilizando antena de 8 canales, se realizaron 40 cortes axiales, con 5 mm de espesor de la convexidad a la base del cráneo, con una matriz de 128 x 128, TR 10000 ms, TE 90 ms, 25 direcciones, valor B 1000 seg/mm², FOV 24 cm, 2 excitaciones, con adquisición de imagen paralela ASSET.

Procesamiento de Imágenes

El análisis estadístico por morfometría voxel por voxel de los datos de la FA se llevó a cabo utilizando el programa TBSS (Estadística Espacial Tracto-Base [Smith 2006], parte del FSL [Smith 2004]). En primer lugar, las imágenes FA fueron creadas para ajustar un modelo tensor de difusión a los datos en bruto con FDT (la barra de herramientas de difusividad); a continuación, el cerebro de cada sujeto se extrajo y adaptó a una máscara prediseñada mediante BET (otra herramienta de FSL) (Smith, 2002). Los datos se ajustaron, luego en un espacio común, siguiendo la herramienta de registro no lineal FNIRT (Andersson, 2007a y 2007b), que utiliza un b-spline que representa la deformación del campo (Rueckert 1999). Posteriormente, la imagen FA fue construida para obtener un esqueleto de FA que representa a los centros de todos los tractos comunes del grupo. Cada sujeto y sus datos alineados de FA se proyectaron en este esqueleto de FA y los datos resultantes se introdujeron en un análisis estadístico cruzado de morfometría voxel por voxel, que mostró un valor de intensidad estándar para la población control y se comparó con el valor de la intensidad del voxel para la población con SCA por NO.

Análisis estadístico

Se presentan los datos mediante porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión (mediana, media y DE). Se comparó la intensidad del voxel de ambos grupos mediante la prueba estadística de t de Student, teniendo un valor alfa nominal de 0.05 (obtenidos por el equipo de cómputo, no reportados).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes participaron de manera voluntaria en el proyecto dando su consentimiento informado por escrito. El proyecto se considera sin riesgo agregado ya que el paciente no se sometió a ningún procedimiento adicional al de la obtención de las imágenes por resonador. Dichas imágenes fueron obtenidas por personal entrenado del servicio de radiología. Las dudas derivadas del proyecto fueron resueltas a la persona a través de los médicos neurólogos/imagenólogos colaboradores del proyecto en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

El proyecto fue sometido a aprobación por el Comité de Enseñanza, Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

RESULTADOS

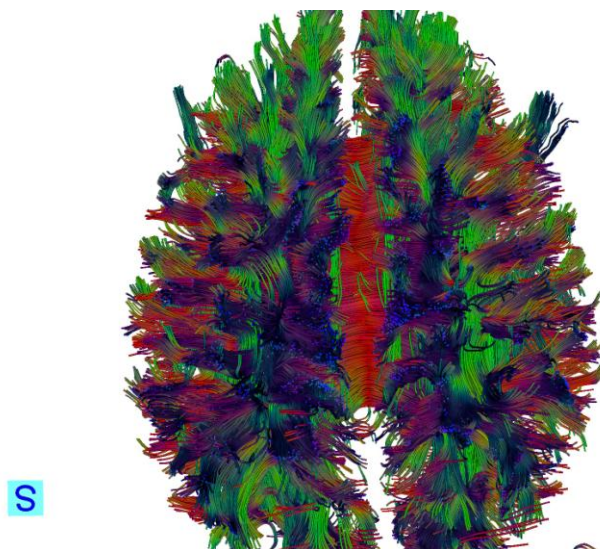
Se evaluaron a 9 pacientes que acudieron a la consulta del INNN con diagnóstico de Síndrome Clínico Aislado que cursan con Neuritis Óptica. De estos pacientes, en 3 de ellos no pudo procesarse el estudio del tensor (por movimiento de los sujetos). Ninguno de los casos presentaba datos cerebelosos ni multifocales ni tenían antecedentes de enfermedades virales recurrentes. Se observaron bandas oligoclonales en el estudio de líquido cefalorraquídeo en 4 (66.6%) pacientes. De los 6 pacientes analizados, 5 (83.33%) fueron de sexo femenino y 1 (16.66%) de sexo masculino, el promedio de edad es de 27.16 ± 1.94 años, con una mediana de 27. De los 11 sujetos del grupo control, 8 (72.72%) fueron mujeres y 3 (27.27%) hombres, con un promedio de edad de 26.9 ± 1.7 , con una mediana de 27 (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Características de los grupos de estudio sometidos a morfometría voxel por voxel

	Edad	Sexo	EV	BO	ST2WI	RM/TBSS
Controles	26.9±1.7*	8:3**	-	-	-	-
Casos	27.16±1.94*	5:1**	-	4/6	3	6
1	24	F	-	-	+	+
2	27	F	-	+	-	+
3	28	M	-	+	+	+
4	30	F	-	-	+	+
5	27	F	-	+	-	+
6	27	F	-	+	-	+

EV: Enfermedades Virales, BO: Bandas oligoclonales, ST2WI: Hallazgos en T2, RM/TBSS: Hallazgos en Resonancia Magnética analizados con técnica Voxelwise. * Datos: Media y Desviación Estándar; ** Femenino : Masculino. Fuente: Directa.

Del total de pacientes con SCA evaluados, 3 (50%) no presentaron hallazgos en el estudio FLAIR, ST2WI y ninguno en el Tensor de Difusión (Figuras 1 y 2).



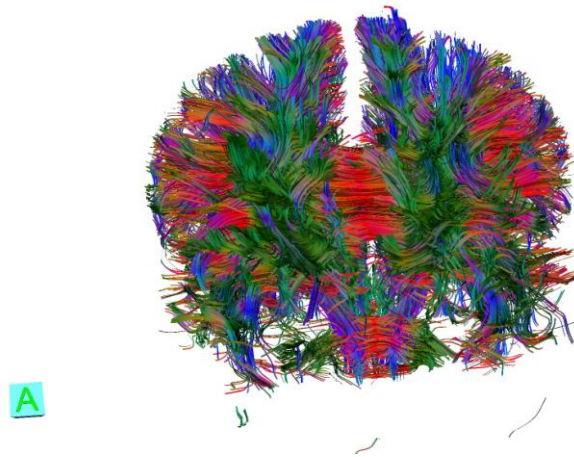


Figura 1. Imagen por Tensor de Difusión donde se observan los tractos cerebrales de la corona radiada y la sustancia blanca del giro frontal superior izquierdo de un sujeto control (arriba) y un sujeto con SCA (abajo). Los sitios de lesiones no son apreciables con esta técnica. Fuente: Directa.

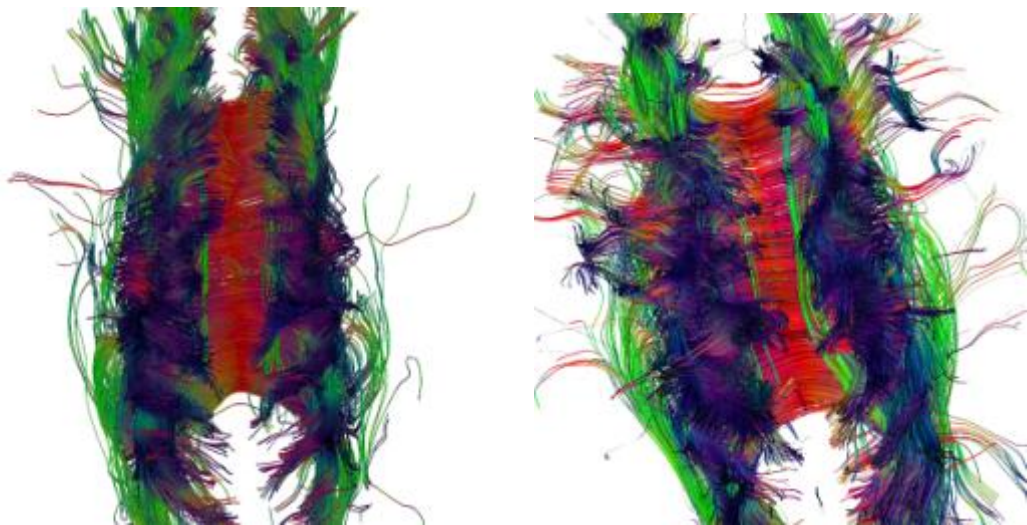


Figura 2. Imagen por Tensor de Difusión donde se observan los tractos cerebrales del cuerpo calloso (vista superior) de un sujeto control (arriba) y un sujeto con SCA (abajo). Los sitios de lesiones no son apreciables con esta técnica. Fuente: Directa.

De la misma forma, el estudio por Fracción de Anisotropía no permitió identificar cambios en ninguno de los sujetos estudiados (ver Figuras 3 a 5).

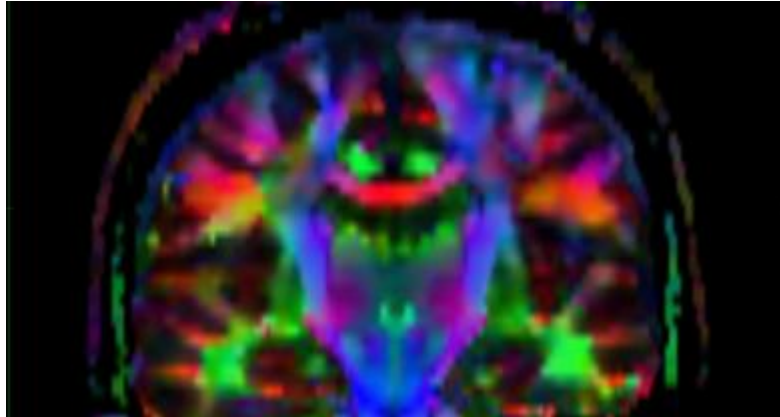


Figura 3. Imagen coronal, mapa de color de Factor de Anisotropía donde se observan los tractos cerebrales de la sustancia blanca de ambos giros frontales superiores de un sujeto afectado. Los sitios de lesiones no son apreciables con esta técnica. En azul, tractos de proyección (ascendentes y descendentes); en verde, tractos de asociación; en rojo, tractos comisurales. Fuente: Directa.

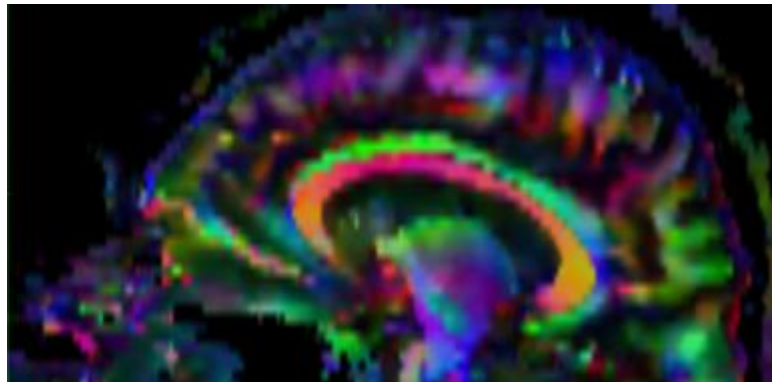


Figura 4. Imagen sagital, mapa de color por Factor de Anisotropía donde se observan los tractos cerebrales de la sustancia blanca de ambos giros frontales superiores de un sujeto afectado. Los sitios de lesiones no son apreciables con esta técnica. En azul, tractos de proyección (ascendentes y descendentes); en verde, tractos de asociación; en rojo, tractos comisurales. Fuente: Directa.

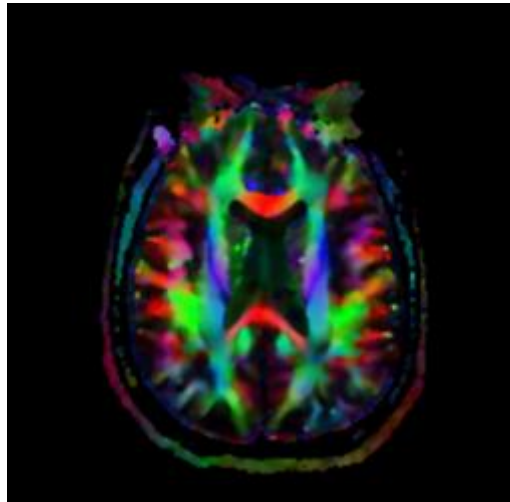


Figura 5. Imagen axial, mapa de color por Factor de Anisotropía donde se observan los tractos cerebrales de la sustancia blanca de ambos giros frontales superiores de un sujeto afectado. Los sitios de lesiones no son apreciables con esta técnica. En azul, tractos de proyección (ascendentes y descendentes); en verde, tractos de asociación; en rojo, tractos comisurales. Fuente: Directa.

Al momento de realizar el análisis estadístico morfometría voxel por voxel en el estudio por Fracción de Anisotropía (programa: TBSS), todos los pacientes presentaron hallazgos relacionados a alteración en la sustancia blanca (ver cuadro 1). Los principales sitios de afección fueron el giro frontal superior izquierdo (6 casos, 100%), esplenio del cuerpo calloso y giro frontal superior derecho (5 casos cada uno, 83.33%) y fornix y rodilla del cuerpo calloso (4 casos cada uno, 66.66%). Los hallazgos se muestran como una diferencia del patrón normal en la morfometría voxel por voxel (diferencia en la intensidad del voxel), que en los controles fue de -0.3 a -2.8. Todos los hallazgos anormales en los puntos mencionados en los casos presentaron una diferencia con respecto al valor previo, en un rango de -3 a -4.47, lo que se mostraba en las imágenes como un punto rojo en el sitio de la diferencia (ver Figuras 6 a 10).

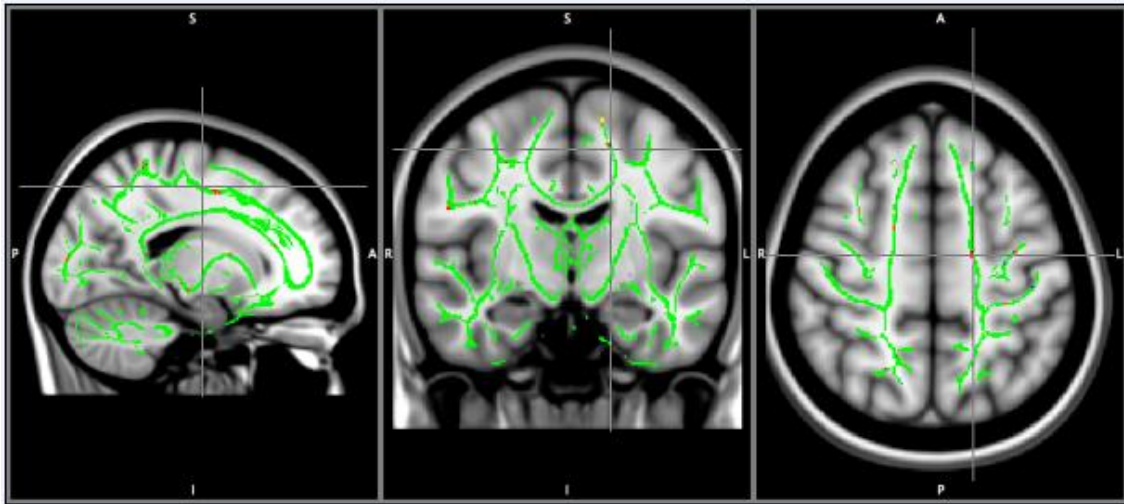


Figura 6. Cortes sagital, axial y coronal de cerebro por Resonancia Magnética. Mediante análisis por Fracción de Anisotropía/TBSS (esqueleto de sustancia blanca), se observan las regiones con disminución del valor (medidas como variación en la intensidad del voxel) en la sustancia blanca (puntos en rojo). El acercamiento muestra lesiones en el giro frontal superior izquierdo. Fuente: Directa.

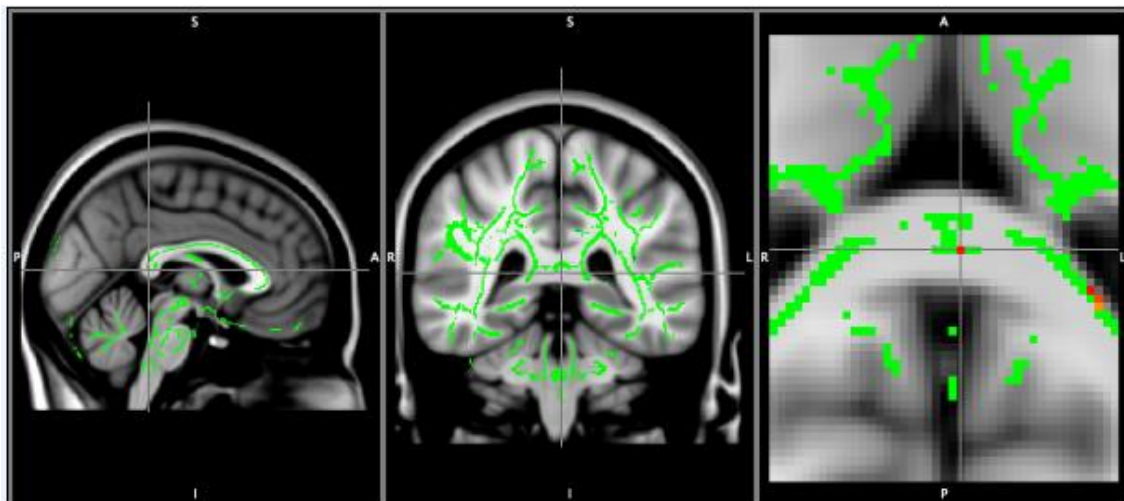


Figura 7. Cortes sagital y coronal de cerebro por Resonancia Magnética. Mediante análisis por Fracción de Anisotropía/TBSS (esqueleto de sustancia blanca), se observan las regiones con disminución del valor esperado en comparación con el grupo control (medidas como variación en la intensidad del voxel) en la sustancia blanca (puntos en rojo). El acercamiento muestra lesiones en el Esplenio del Cuerpo Calloso. Fuente: Directa.

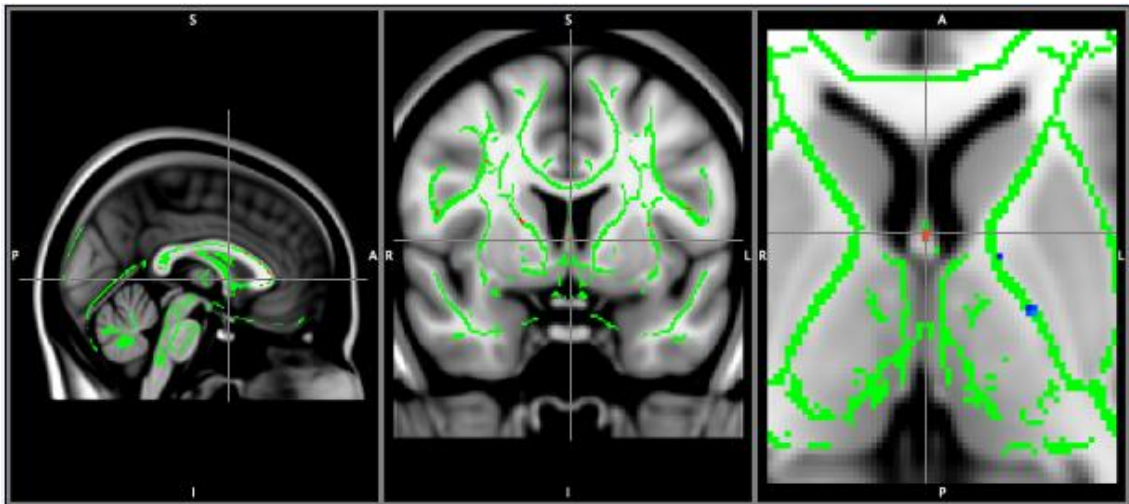


Figura 8. Cortes sagital y coronal de cerebro por Resonancia Magnética. Mediante análisis de Fracción de Anisotropía/TBSS (esqueleto de sustancia blanca), se observan las regiones con disminución del valor esperado con respecto al grupo control (medidas como variación en la intensidad del voxel) en la sustancia blanca (puntos en rojo). El acercamiento muestra lesiones en el Fornix. Fuente: Directa.

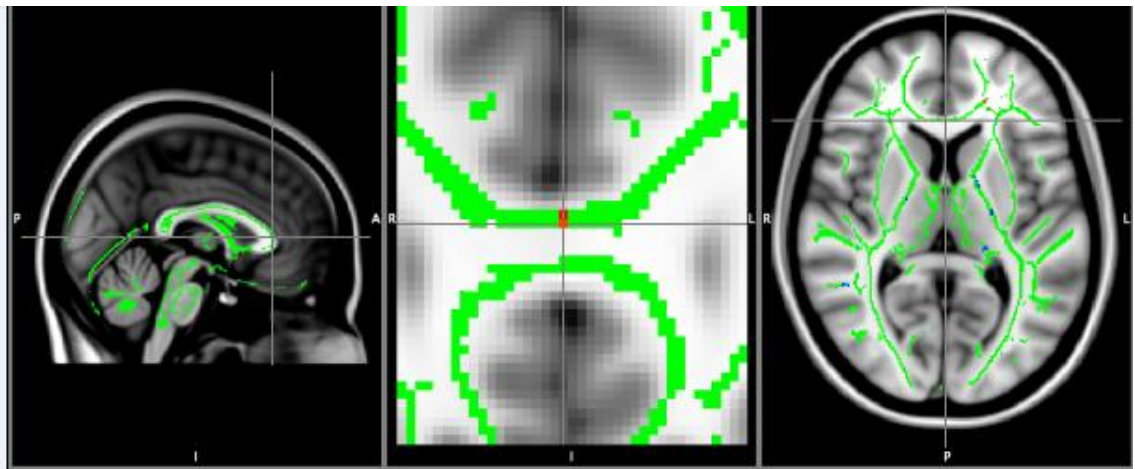


Figura 9. Cortes sagital, coronal y transversal de cerebro por Resonancia Magnética. Mediante análisis por Fracción de Anisotropía/TBSS (esqueleto de sustancia blanca), se observan las regiones con disminución del valor esperado con respecto al grupo control (medidas como variación en la intensidad del voxel) en la sustancia blanca (puntos en rojo). El acercamiento muestra lesiones en la rodilla del Cuerpo Calloso. Fuente: Directa.

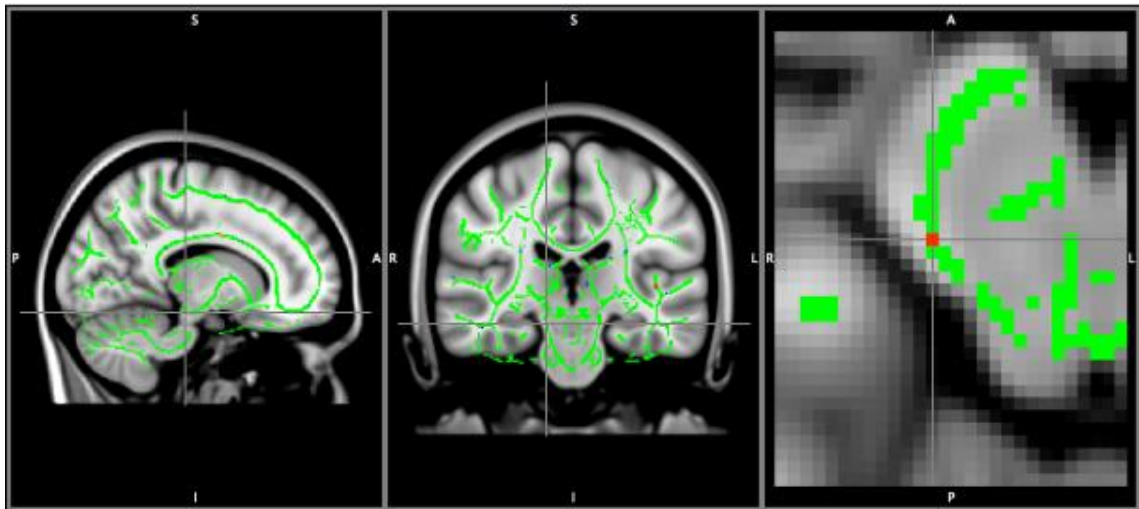


Figura 10. Cortes sagital, axial y coronal de cerebro por Resonancia Magnética. Mediante análisis por Fracción de Anisotropía/TBSS (esqueleto de sustancia blanca), se observan las regiones con aumento del valor esperado con respecto al grupo control (medidas como variación en la intensidad del voxel) en la sustancia blanca (puntos en rojo). El acercamiento muestra lesiones en el Pedúnculo Cerebral derecho. Fuente: Directa.

En las personas con SCA en las que se observaron hallazgos en T2WI, se encontró que presentaban un mayor promedio de regiones de la sustancia blanca con diferencias en la intensidad del voxel al ser analizadas por la FA con la técnica Voxelwise/TBSS, con 12 vs. 8 lesiones en las personas sin hallazgos en T2WI (ver Cuadro 2). Al analizar las diferencias en la intensidad del voxel en las regiones encontradas en ambos grupos (con hallazgos en T2WI y sin ellos), se encontró un valor de 3.45 ± 0.38 vs. 3.33 ± 0.29 (t de Student = 1.3472, $p = 0.1832$).

Cuadro 2. Regiones de sustancia blanca con variación en la intensidad del voxel en los sujetos sometidos a morfometría voxel por voxel

Pacientes	1*	2	3*	4*	5	6
Regiones						
Sb giro frontal izq	+	+	+	+	+	+
Rodilla del cuerpo caloso	+		+	+	+	
Cuerpo del cuerpo caloso	+		+			+
Esplenio del cuerpo caloso	+	+	+		+	+
Cápsula externa izq.		+				
Ce, Cb, Cp cortico peduncular izq.	+		+			+
FO inferior, fasc. long. Inf.	+					
Sb giro frontal derecho.	+		+	+	+	+
Cápsula interna post. der.	+		+			
Cápsula interna ant. der.	+					
Corona radiada posterior der.	+		+	+		
Corona radiada posterior izq.				+		
Fornix	+		+		+	+
Fasc. uncinado izq. FO inf.	+			+		
Fasc. uncinado der. FO inf.				+	+	+
Cápsula interna ant. izq.		+				
Cápsula interna post. izq.			+			
Sustancia nigra izq.		+				
Sustancia nigra der.				+		
Forceps mayor der.			+	+	+	
Forceps mayor izq.			+			
Pedúnculo cerebeloso medio der.			+		+	
Fasc. long. inf. der.			+		+	+
Fasc. long. inf. izq.					+	+

FO: Fronto-occipital, der.: derecho, izq.: izquierdo, Fasc.: Fascículo, Long.: Longitudinal, Inf.: Inferior. Ce: córtico espinal, Cp: córtico Pontigo, Cb: córtico bulbar. * Con hallazgos en T2WI. Fuente: Directa.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra resultados de 6 sujetos con Síndrome Clínico Aislado por Neuritis Óptica. Las características de los pacientes son las esperadas en una población con estas características: adultos jóvenes sanos, principalmente de sexo femenino (Balcer L, 2006). El hecho de que 4 pacientes hayan presentad Bandas Oligoclonales en el estudio de LCR incrementa el riesgo de que puedan padecer EM (Duquette P & Proulx-Therrien J, 2010). Ambos grupos de estudio fueron del mismo grupo de edad, con la misma mediana y con una similar proporción Femenino:Masculino de afectados, por lo que consideramos que las poblaciones son comparables. Si bien esto es así, entendemos que el tamaño de la muestra es aún pequeño para poder generalizar los hallazgos encontrados a la población de SCA por NO. De todas formas, se observa una clara tendencia en el hecho de que en ningún método convencional de estudio por imagen se encuentran cambios evidentes característicos de EM, ya sea en T1, mapas de FA y Tractografía. En 3 de estos casos, sin embargo, se encuentran lesiones menores en T2 que no eran sugestivas de EM.

Al momento de evaluar los casos mediante el análisis Voxelwise (morfometría voxel por voxel) y compararlos con el promedio obtenido en los controles, se encontraron cambios significativos que reflejaban sitios de mayor intensidad en el voxel en la sustancia blanca en todos los casos, en un rango que va de 5 hasta 14 zonas distintas en la sustancia blanca, tomando en cuenta el Atlas de Sustancia Blanca en Humanos para Resonancia Magnética, de Oishi K, et al (2010). En base a este mapa y a la comparación de los índices de voxels entre casos y controles, se pudo identificar las diferencias de intensidad en varias zonas, siendo la prevalente en todos ellos la del Giro Frontal Superior izquierdo. Este hallazgo, junto con el del Giro Frontal Superior derecho (encontrado en 5 de 6 casos) puede correlacionarse más con la transmisión de impulsos provenientes de regiones con una marcada actividad motora. Sin embargo, no se presentaban en estos casos hallazgos neurológicos relacionados a daño en las vías motoras.

La siguiente región más comúnmente afectada fue la del esplenio del cuerpo calloso, la cual es sitio de paso de fibras procedentes principalmente del lóbulo occipital, ampliamente conocido como encargado del procesamiento inicial de los estímulos

visuales. Ahora bien, se conoce que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina se encuentra en el 74% de las personas en los primeros 3 meses de una NO aguda (Trip S, Schlottmann P, Jones S, 2005), pero no hay evidencia hasta el momento de deterioro de los tractos del fórceps del cuerpo calloso en las personas con un SCA por NO aguda, que pudiera ser un hallazgo temprano de lesiones predictoras de EM. Aunque el tamaño de la muestra no es suficiente para tal aclaración, los hallazgos permiten marcar una línea de estudio en muestras mayores para corroborar tal supuesto.

Un hallazgo interesante es que, los casos que sí muestran lesiones en T2 son los que más regiones con diferencia de intensidad muestran al realizar el análisis de la morfometría voxel por voxel con promedio de 12 regiones vs. 8 entre los que muestran/no muestran hallazgos en T2, aunque sin diferencias significativas en la intensidad de la lesión (medida por la intensidad de los voxels). Esto podría indicar que el análisis de la morfometría voxel por voxel permite identificar lesiones de la sustancia blanca en etapas tempranas o leves de un trastorno desmielinizante, permitiendo así la oportunidad de atender oportunamente a las personas que están iniciando un proceso de degeneración axonal y aumentando las probabilidades de limitar el daño. Esto podría aumentar su calidad de vida y disminuir los costos de tratamiento en la población con procesos desmielinizantes. En suma, encontramos que la técnica de morfometría voxel por voxel es útil para la identificación de lesiones (interpretadas en las regiones con disparidad en la intensidad del voxel en comparación con la de un control establecido) ya sean leves o tempranas de desmielinización, las cuales generalmente permanecen ocultas ante cualquier otra técnica de imagen.

CONCLUSIONES

1. Las personas con SCA por NO muestran diferencias en la intensidad del voxel en múltiples regiones de la sustancia blanca cerebral, siendo la más común el Giro Frontal Superior (bilateral) y el Esplenio del Cuerpo Calloso.
2. Las regiones con potencial de desarrollo a lesiones visibles en la sustancia blanca en pacientes con SCA por NO no son detectables por las técnicas convencionales de imagen.
3. La fracción de anisotropía global uni o bilateral es de utilidad en la detección de regiones con probabilidad de desarrollar lesiones visibles de la sustancia blanca en los pacientes con neuritis óptica.
4. En suma, encontramos que la técnica de morfometría voxel por voxel es útil para la identificación de áreas de menor valor de FA que infieren la presencia de lesiones ya sea leves o tempranas de desmielinización, las cuales generalmente permanecen ocultas ante cualquier otra técnica de imagen.

PROPUESTAS

1. Ampliar la muestra del estudio con el fin de obtener valores confiables de sensibilidad-especificidad de la técnica de FA con análisis de morfometría voxel por voxel/TBSS.
2. Realizar el seguimiento de los sujetos con hallazgos en el análisis de la morfometría voxel por voxel para observar la ocurrencia de lesiones visibles en la sustancia blanca o de progresión a EM.

REFERENCIAS

1. Andersson J, Jenkinson M & Smith S (2007a). Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1, from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
2. Andersson J, Jenkinson M & Smith S (2007b). Non-linear registration, aka Spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
3. Balcer L (2006). Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*; 354: 1273–1280. 18.
4. Beck RW, Trobe JD, Moke PS *et al.* (2003) High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*; **121**: 944–949.
5. Della Nave R, Foresti S, Pratesi A, Ginestroni, Inzitari M, Salvadori E, Giannelli M, Diciotti S, Inzitari D, Mascalchi M (2007). Whole-Brain Histogram and Voxel-Based Analyses of Diffusion Tensor Imaging in Patients with Leukoaraiosis: Correlation with Motor and Cognitive Impairment. *Am J Neuroradiol* 28:1313–19.
6. Duquette P & Proulx-Therrien J (2010). Clinically isolated syndrome. En: Multiple Sclerosis International Federation. Revisado el 01/02/2010 en: http://www.msif.org/en/resources/msif_resources/msif_publications/ms_in_focus/issue_14_disease_courses_in_ms/clinically_isola.html.
7. Frohman EM, *et al* (2006). Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Archives of Neurology*; 63(4):614-619.
8. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, *et al* (2010). MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*; 74, (1): 1-8.
9. Oishi K, Faria A, van Zijl P & Mori S (2010) MRI Atlas of Human White Matter, Second Edition – Hardcover, Johns Hopkins University.
10. Rovaris M, Iannucci G, Cercignani M, Pia M, De Stefano N, Gerevini S, Comi G, Filippi M (2003). Age-related Changes in Conventional, Magnetization Transfer, and Diffusion-Tensor MR Imaging Findings: Study with Whole-Brain Tissue Histogram Analysis. *Radiology* 227:731–738.

11. Rueckert D, Sonoda L, Hayes C, Hill D, Leach M & Hawkes D (1999). Non-rigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(8):712-721.
12. Shams P & Glant G (2009). Optic Neuritis: a review. *The International MS Journal* 2009; 16: 82–89.
13. Smith S (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143-155.
14. Smith S, Jenkinson M, Woolrich M, Beckmann C, Behrens T, Johansen-Berg H, Bannister P, De Luca M, Drobnjak I, Flitney D, Niazy R, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady J & Matthews P (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1):208-219.
15. Smith S, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols T, Mackay E, Watkins K, Ciccarelli O, Cader M, Matthews P & Behrens T (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31:1487-1505.
16. Trip S, Schlottmann P, Jones S *et al* (2005). Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*; 58: 383–391.

DEDICATORIA

A mi esposa Elizabeth, a mis Padres Rubén y Laura,

A mis Maestros y compañeros.