



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**ESTIMACIÓN DE LA CARGA LESIONAL MEDIANTE RESONANCIA
MAGNÉTICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU
CORRELACIÓN CLÍNICA CON EL TRATAMIENTO MÉDICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA

MARIO ADOLFO HERNÁNDEZ ALDAMA

TUTOR DE TESIS

DR. OSCAR RENÉ MARRUFO MELENDEZ

DRA. VERÓNICA RIVAS

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 NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Índice.....	1
Resumen.....	2
Marco Teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Hipótesis.....	5
Objetivos.....	5
Justificación.....	6
Metodología.....	6
Consideraciones éticas y financieras	9
Cronograma de actividades realizadas	10
Resultados.....	10
Discusión.....	14
Conclusiones.....	16
Trabajo futuro	17
Referencias bibliográficas.....	18
Apéndices.....	19

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central, caracterizada por la presencia de múltiples lesiones que progresan en el tiempo, generando en la mayoría de los pacientes discapacidad en las primeras décadas de la vida¹.

El cambio en las intensidades de las lesiones con el tiempo, medidas por medio de resonancia magnética (RM) cerebral, es importante para los estudios de historia natural y seguimiento; así como para pronóstico con los diferentes tratamientos médicos².

Basándonos en el registro de la carga lesional en secuencias de T2 FLAIR se evaluará en una cohorte retro y prospectiva de 15 pacientes con EM remitente recurrente teniendo un estudio basal y el segundo a un año de iniciado el tratamiento médico en los diferentes planes terapéuticos. El objetivo de este trabajo de investigación es hacer la medición de la carga lesional, que se traduce en lesiones hiperintensas en secuencia de T2 FLAIR en cada punto de corte mediante el programa LST: A Lesión Segmentation Tool For SPM. Estos resultados se correlacionaran con el tratamiento médico recibido y evolución clínica durante el periodo de cohorte.

Con lo anterior se pretende medir de una manera más objetiva la carga lesional que se produce en pacientes con esclerosis múltiple, en un curso clínico de 2 años, mediante un programa automatizado y analizar su correlación clínica, por lo que incluye la respuesta a tratamiento como parámetro en el seguimiento lesional de estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica autoinmune inflamatoria que se caracteriza por desmielinización y daño axonal. Las primeras imágenes de RM de EM se produjeron en los 80's, cuando la RM se introdujo en el ámbito médico. Los cambios en las intensidades de señal anormales de las lesiones de EM vistas en la RM proporciona la mejor vista hasta ahora de lesión directa por imagen, la actividad de la lesión, y la acumulación de la enfermedad en comparación con todas las otras modalidades de imagen, incluyendo Tomografía Computacional (TC). Por tal, la RM se ha convertido en el examen paraclínico de rutina en la EM y se utiliza para ayudar al diagnóstico y seguimiento del curso natural de la enfermedad. Con el advenimiento de nuevas técnicas de RM, como volumetría, transferencia de magnetización (MTI), tensor de difusión (DTI) y espectroscopía, por lo cual la resonancia magnética, es la técnica más sensible para la detección de lesiones de la esclerosis múltiple (EM) y ha demostrado ser una herramienta importante para el diagnóstico y seguimiento de la EM³.

En la resonancia convencional, tenemos que en las imágenes ponderadas en T1 (T1WI), las lesiones agudas de EM son a menudo isointensas a la materia blanca normal, pero pueden ser hipointensa si se produce lesión tisular crónica o edema inflamatorio severo. La acumulación de lesiones hipointensas (los llamados agujeros negros) se puede correlacionar con la progresión de la enfermedad y discapacidad a lo largo del seguimiento.⁴

Las lesiones desmielinizantes, se representan mejor en imágenes de T2 recuperación de inversión de fluido atenuada (FLAIR), sin embargo a pesar de que la EM es una enfermedad que afecta predominantemente a la sustancia blanca, las lesiones pueden ocurrir en la materia gris y están mejor detectadas en las imágenes FLAIR. En la sustancia gris, las lesiones de EM son por lo general de pequeño tamaño con una intensidad intermedia de señal alta y un grado menos grave al de la inflamación, que puede provocar la aparición oscura de lesiones de la materia gris en la RM comparado con el de lesiones de sustancia blanca.³

En cuanto a la carga lesional, la cuantificación del volumen total de la lesión y / o número mediante secuencias de T2 en la RM, se ha realizado mediante técnicas asistidas por ordenador para medir la carga lesional de manera rápida, objetiva, y medios cuantitativos precisos para determinar el grado de la enfermedad. La precisión y la reproducibilidad de estas técnicas dependen de la secuencia de imágenes, el espesor de corte, el grado de automatismo, y la técnica en sí. Como resultado tenemos que se han dado cribados, cuyo objetivo es el de

nuevas terapias, por lo que así se ha logrado determinar si la droga modifica favorablemente la evolución patológica total.³

La carga lesional en secuencias de T1 simple y con medio de contraste muestra a las lesiones que realzan; donde además están presentes agujeros negros que se correlacionaron más estrechamente que con la carga lesional medida en T2.³

La evaluación de la lesión es esencial en el seguimiento de la progresión de la EM. Se mide generalmente mediante la segmentación automática, independientemente de los exámenes de imágenes de RM en serie. La segmentación se ha propuesto para mejorar la visualización y caracterización de la lesión; es una herramienta que proporciona un análisis detallado de alteraciones sutiles en tamaño de la lesión y la intensidad, puede proporcionar medidas para los ensayos clínicos, efectos de tratamiento y de nuevos medicamentos ya que puede proporcionar más información sobre patrones de progresión clínica y lesional. Está descrito que el cambio anual medio esperado en secuencia de T2 de la lesión hiperintensa aumenta del 5% al 10%; y por lo tanto la sensibilidad en el análisis cuantitativo de la carga lesional es de suma importancia.⁵

Existen métodos manuales de segmentación, sin embargo no hay experiencia reportada de forma exhaustiva y en cuanto a la segmentación automática, hay poca información reportada aún.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple condiciona una discapacidad significativa, afectando diferentes áreas cognitivas y de procesamiento de la enfermedad, estudios previos han demostrado que el avance en la enfermedad, está relacionado con un mayor número de lesiones inflamatorias en las secuencias convencionales T1 y T2³.

La carga lesional en secuencias de T1 simple son de iso a hipointensas, donde además están presentes agujeros negros que se correlacionaron más estrechamente con la carga lesional medida en T2.³ Aunado a ello, tenemos que se ha visto que en secuencias de T2, el volumen de la lesión aumenta aproximadamente 10% cada año a principios de recaída-remisión (EMRR) a pesar de las fluctuaciones de mes a mes, lo que indica que la mayoría de EMRR eventualmente desarrollarán en EM secundaria progresiva (SPMS).⁷

Por tal: ¿La segmentación automática de la carga lesional en la EM mediante la utilización de secuencias T2 FLAIR podría reducir el tiempo requerido para la cuantificación de las lesiones?. Los métodos de segmentación han demostrado ser sólidos por lo que ¿Se ofrece la posibilidad de la aplicación de la segmentación en un entorno clínico para control de la enfermedad?.

HIPÓTESIS

H1: La segmentación automática de las lesiones en EM mediante la utilización de las secuencias de T2 FLAIR en un entorno clínico ofrece de manera rápida y confiable la posibilidad de su aplicación para el control de la enfermedad.

H0: La segmentación automática de las lesiones en EM mediante la utilización de las secuencias de T2 FLAIR en un entorno clínico no ofrece de manera rápida y confiable la posibilidad de su aplicación para el control de la enfermedad.

HA: Establecer mediante la segmentación de la carga lesional, el seguimiento y evaluación en los pacientes con diagnóstico de EM.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Obtener la carga lesional mediante mediciones de las lesiones hiperintensas en cada punto de corte mediante el programa LST: A Lesión Segmentation Tool For SPM para lesiones en T2 FLAIR.

Objetivos específicos:

- Determinar de la utilidad clínica y el impacto de las lesiones medidas y su correlación con el tratamiento médico recibido y evolución clínica durante el periodo de cohorte.

- Determinar mediante este método de segmentación y volumetría automática con la utilización de secuencias T2 FLAIR si se podría reducir el tiempo requerido para el procesamiento de imágenes.

JUSTIFICACIÓN

La EM es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en el mundo, con una expresión clínica heterogénea, lo que complica la elección de la terapia modificadora de la enfermedad. La RM es la única herramienta de imagen para el diagnóstico y seguimiento de la EM, sin embargo las evaluaciones son mediciones cualitativas y por ende son poco correlacionadas con el resultado clínico. Así las mediciones volumétricas de RM tienen un valor cuantitativo objetivo. Es en esta situación donde las técnicas de segmentación automática de los tejidos cerebrales MR imágenes se han convertido en herramientas importantes en la evaluación clínica y la progresión de la EM ya que hacen posible la medición no solo los cambios en la atrofia cerebral sino de carga lesional.

METODOLOGÍA

a) Diseño

Se realizó un estudio de tipo cohorte retro y prospectivo

b) Población y muestra

Población de consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS; 15 pacientes con EM remitente recurrente y con estudio basal de RM y a los 2 años después del inicio del tratamiento médico en los diferentes planes terapéuticos.

c) Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con RM en su expediente que cuenten con secuencia T2 FLAIR en su archivo radiológico basal y al cabo de un año de tratamiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con deserción hospitalaria o muerte.

Criterios de eliminación

- Pacientes con diagnóstico de EMRR tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que durante la revisión de expedientes no terminaron con diagnóstico de EMRR.
- Pacientes que decidan por medio del consentimiento informado no participar en este estudio.
Pacientes que tengan alguna contraindicación para la realización

d) Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Naturaleza	Dimensión o medida	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido de una persona desde su nacimiento	Independiente	Cuantitativa continua	Años	Nominal
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Independiente	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer	Nominal
Numero de lesiones	Conjunto de aumento de intensidades en secuencias de T2 que definen lesión.	Independiente	Cuantitativa discreta		Nominal
Carga lesional (ml)	Conjunto de lesiones que traducen en ml el volumen de la lesional.	Dependiente	Cuantitativa continua	ml	continua

e) Análisis Estadístico

Se realizaron pruebas de mediciones lineales de medidas repetidas para buscar la diferencia entre el número de lesiones, la medición volumétrica (mililitros) del estudio control comparado con el estudio de seguimiento a dos años. Además se clasificó de acuerdo a la escala clínica con respecto al seguimiento en pacientes que se mantuvieron igual o mejoraron con respecto a los que empeoraron, con esta división se utilizó una prueba T-Student para buscar diferencias entre las medidas antes mencionadas pre y post seguimiento. Se realizaron además correlaciones Spearman entre número de lesiones y el volumen lesional.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un trabajo ético ya que no interfiere en el diagnóstico y manejo del paciente, se mantendrá la confidencialidad de los datos de los pacientes y de los hallazgos encontrados de los mismos, no hay modificación de las secuencias de imagen que normalmente solicitan los médicos tratantes ya que por el tipo de estudio realizado en los que se realiza revisión sobre los estudios de Resonancia Magnética y de los expedientes de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión; aunado previo consentimiento informado.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero: N/A, ya que son estudios de rutina para el paciente, ordenados por su médico tratante.

- b) Recursos con los que se cuenta: Se cuenta con el equipo de Resonancia Magnética y una computadora personal para el análisis de las imágenes.
Humanos: Investigador y pacientes
Físico: área y equipos:
 - Equipo de Resonancia magnética 1,5 Tesla, General Electric, modelo Signa excite HDXT 1,5T

 - Equipo de Resonancia magnética 3 Tesla, Siemens, modelo Magnetom Skyra.

- c) Recursos a solicitar. N/A.

- d) Análisis del costo por paciente este es relativo ya que se fija a través de trabajo social y es parte de la atención normal de paciente y control.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES REALIZADAS

ACTIVIDADES	Sept- Oct 2016	Nov 2016	Feb- Mar 2017	Abr 2017	Jun 2017
Conceptualización del tema	x				
Revisión bibliográfica	x				
Confección de Protocolo		x			
Presentación de Protocolo para aprobación				x	
Recolección de muestra		X	X	x	
Análisis de la información				X	
Revisión ortográfica y estadística				X	
Presentación de informe final					X

RESULTADOS

Un total de 15 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio se realizó un estudio basal y de seguimiento, 7 fueron del género masculino y 8 del género

femenino. El rango de edad osciló entre los 16 y 52 años con una media de 27.8 años. El tiempo medido entre la resonancia magnética inicial y de control fue a los 2 años.

Mediante mediciones de las lesiones hiperintensas en T2 FLAIR en cada punto de corte mediante el programa A Lesión Segmentation Tool For SPM, en ambos estudios se obtuvieron número de lesiones y volumen de lesiones medidos en mililitros. Por lo tanto de los 30 estudios, en 4 de ellos se mantuvieron sin cambios en el número de lesiones, en 5 hubo aumento en el número de lesiones, en 7 aumento el volumen de la carga lesional, en 6 hubo disminución en el número de lesiones y en 8 hubo aumento en el volumen lesional. (Figura. 1).

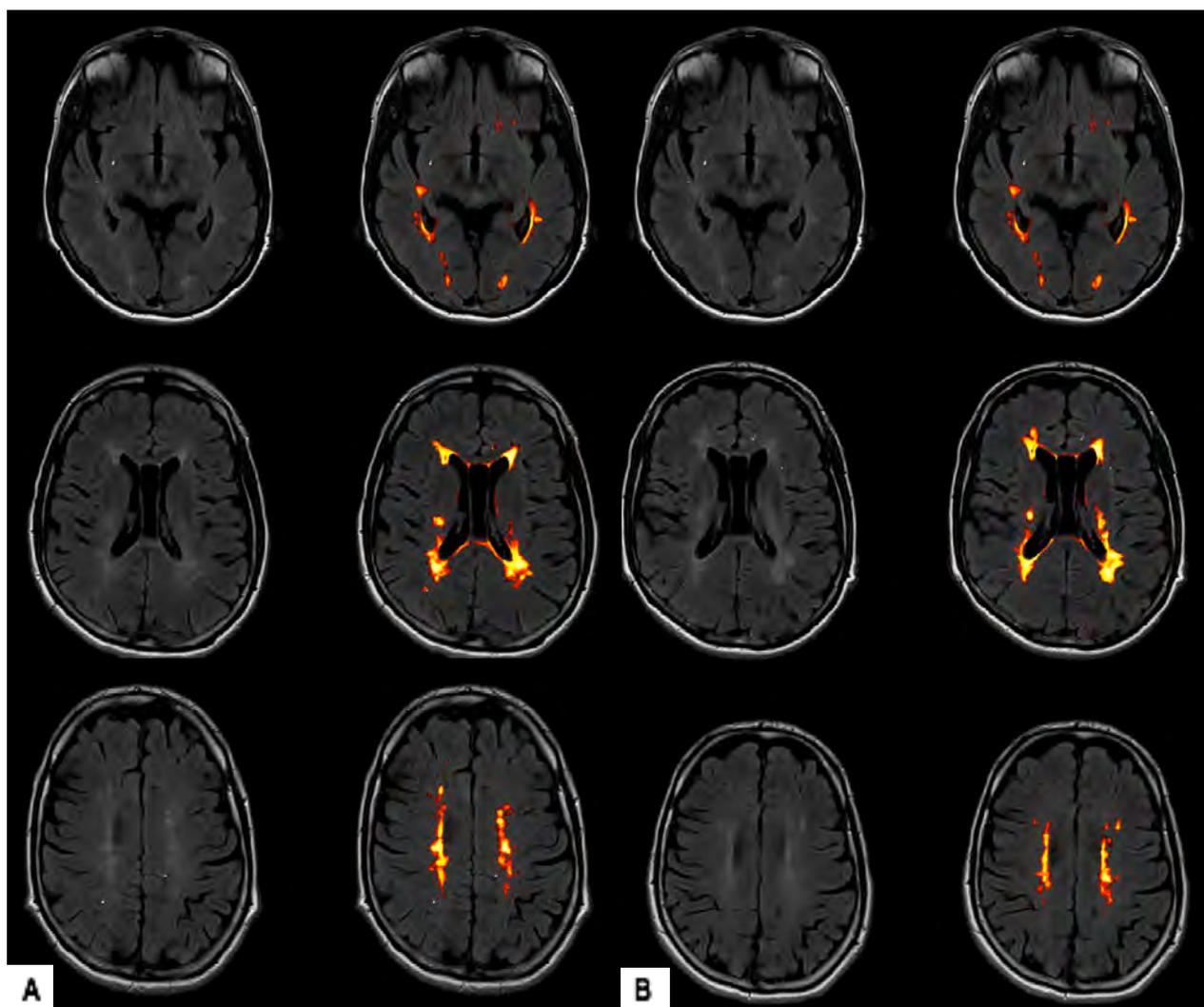


Figura 1. Ejemplo de los diferentes planos de resonancia magnética antes y después de la segmentación. En la columna A se identifica estudio basal y en la columna B estudio control.

Se realizaron pruebas de mediciones lineales de medidas repetidas utilizando el software SPSS versión 23.0.0.2 de la IBM para buscar la diferencia entre el número de lesiones, la medición volumétrica (mililitros) del estudio

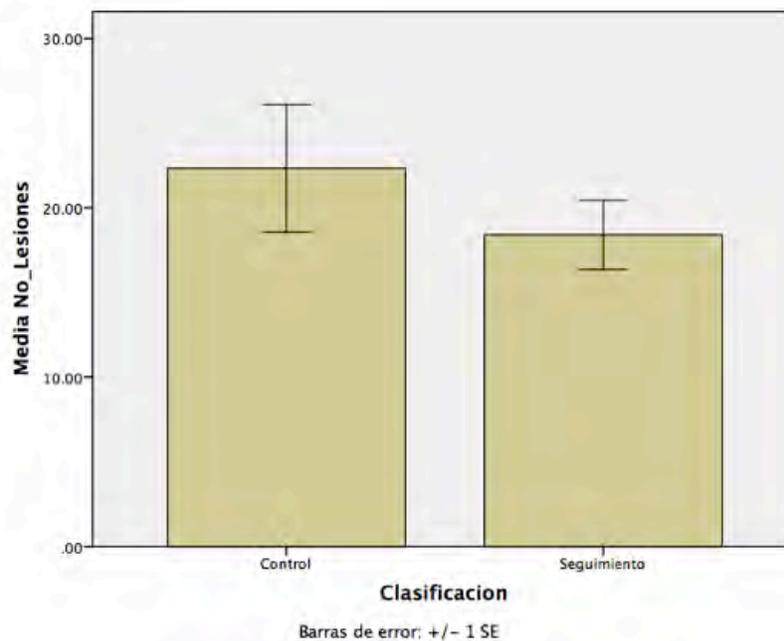
control comparado con el estudio de seguimiento a dos años. Además se clasifico de acuerdo a la escala clínica con respecto al seguimiento en pacientes que se mantuvieron igual o mejoraron con respecto a los que empeoraron, con esta división se utilizó una prueba T-Student para buscar diferencias entre las medidas antes mencionadas pre y post seguimiento. Se realizaron además correlaciones Spearman entre número de lesiones y el volumen lesional. Solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prueba de medición lineal de medidas repetidas agrupadas por edad en el número de lesiones pre y postseguimiento ($p < 0.038$) (Cuadro 1). No se encontraron otras relaciones significativas.

Cuadro 1. Pruebas de contrastes dentro de sujetos

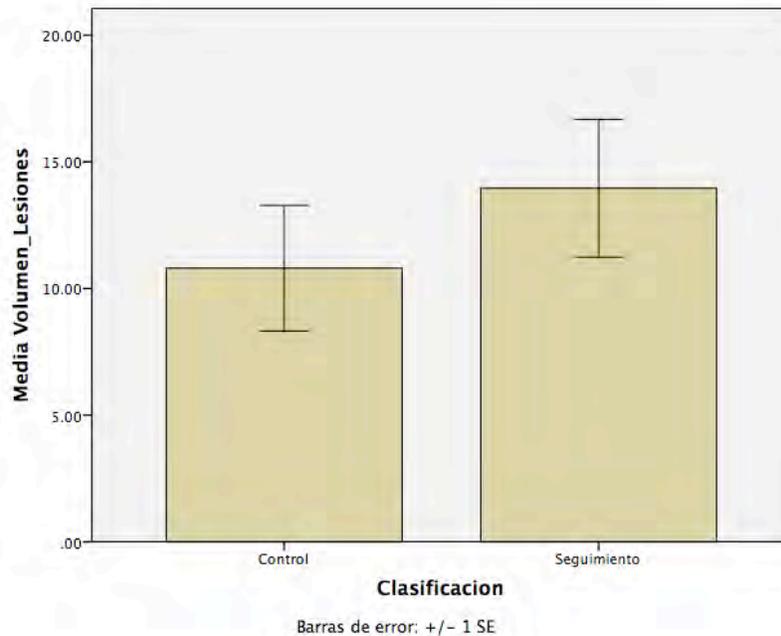
Origen	Tiempo	Tipo III de suma de cuadrados	gl.	Cuadrático promedio	F	Sig.
Tiempo	Lineal	157.440	1	157.440	12.680	.038
Tiempo * Edad	Lineal	1084.217	11	98.565	7.938	.057
Error(Tiempo)	Lineal	37.250	3	12.417		

Se graficó el cambio de número y volumen de lesiones basal y a los 2 años donde se observa disminución en el número de lesiones y aumento en el volumen lesional. (Gráfica 1 y 2).

Gráfica 1.
Diferencias entre número de lesiones en estudio basal y de seguimiento.

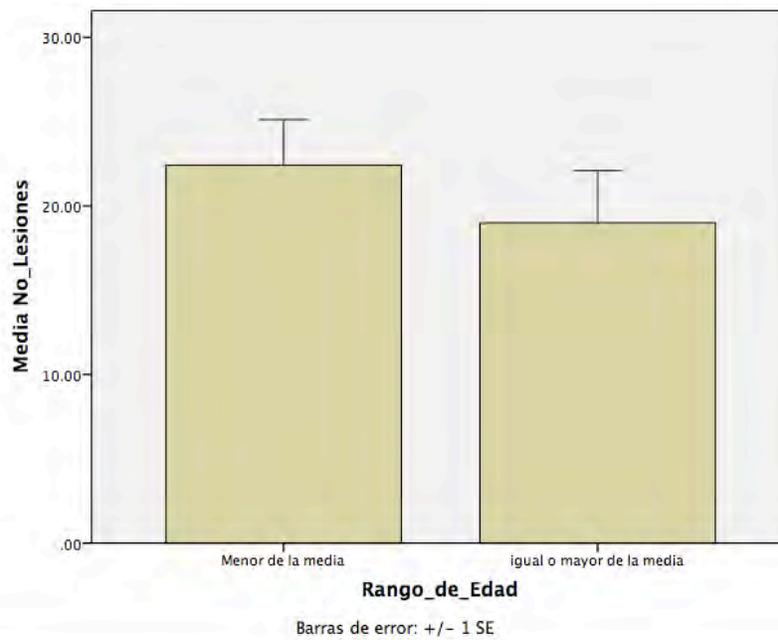


Gráfica 2.
Diferencias entre volumen lesional en estudio basal y de seguimiento.

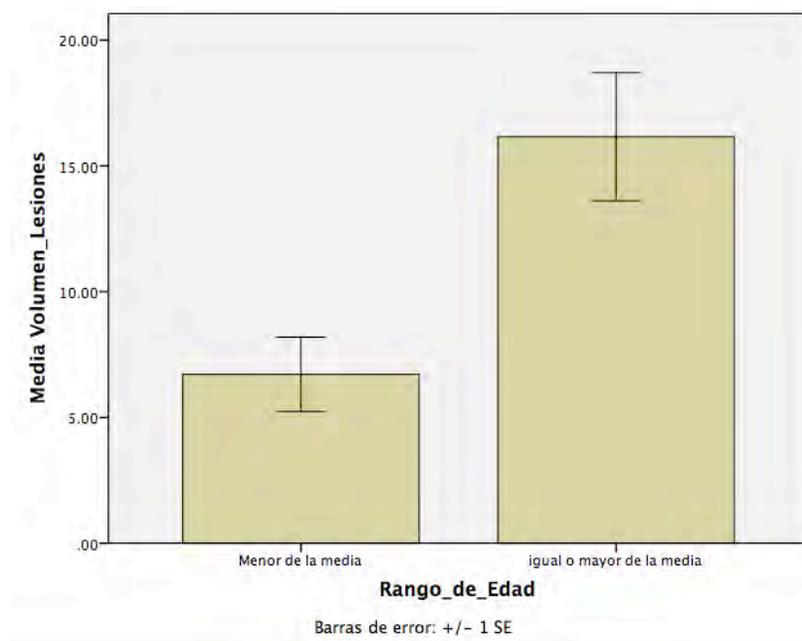


Se realizó además clasificación de pacientes en rango de edad por arriba y por debajo de la media de edad (27.8), para ver el comportamiento de la carga lesional (Gráfica 3 y 4), se encontró que hay un aumento en el número de lesiones en pacientes por debajo de la media; no así para el volumen lesional que sucedió lo contrario.

Gráfica 3.
Diferencias entre número de lesiones en estudio basal y de seguimiento en base al rango de edad.



Gráfica 3.
Diferencias entre volumen lesional en estudio basal y de seguimiento en base al rango de edad.



DISCUSIÓN

Las imágenes de RM se han usado para analizar el cambio de las lesiones de pacientes con EM, sin embargo el cambio de la carga lesional no se ha cuantificado directamente en las imágenes, ya que son típicamente analizadas por observación visual.⁶⁻⁷ Hay pocos estudios internacionales y casi nulos nacionales que reportan esta cuantificación de carga lesional.³

En base a lo anterior ésta técnica asistida por ordenador poco descrita, fue utilizada para medir la carga lesional en EM ya que proporcionan un medio cuantitativo rápido y objetivo, demostrado en este estudio, la reproducibilidad depende de la secuencia T2 FLAIR. Al aplicar las medidas de carga lesional en T2 FLAIR y la actividad de lesión mediante el estado clínico, se ha logrado un cribado objetivo, por lo que el conteo de la carga lesional en este trabajo da a conocer su buena reproducibilidad del método en la detección de lesiones de EM.

Los resultados demuestran que existe una mejor caracterización de las lesiones al distinguir entre nuevas, el agrandamiento y resolución de lesiones de una manera cuantitativa. Al evaluar sólo el cambio de volumen de la lesión puede dar una interpretación errónea. En los pacientes que tenían lesiones en resolución, al modificar el

tamaño o con una nueva lesión el nivel de nueva acumulación de lesión puede ser significativamente subestimado (Figura. 2).

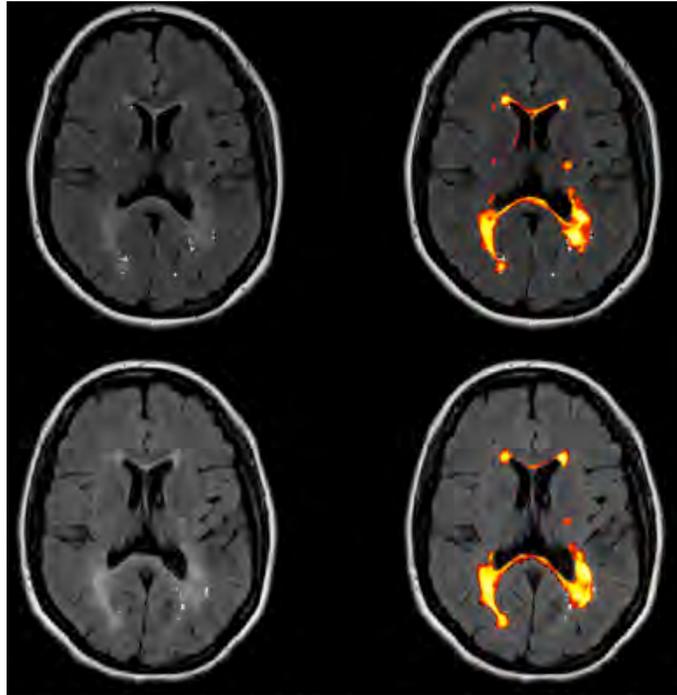


Figura 2. Se muestra la variabilidad de una misma lesión y su volumen, a nivel de los núcleos de la base derechos la cual no es suficiente grande para detectarlo pero sigue estando presente.

El hecho anterior se demuestra en un ejemplo de la literatura encontrado (Y. Duan , et, al 2008), donde el cambio de volumen de la lesión de las lesiones en pacientes estudiados fue cercano a 0, lo que les traducía ausencia de de la enfermedad, mientras que en realidad fue relativamente insensible a lesiones sutiles (subcorticales). En este caso estas lesiones también han demostrado ser las más difíciles de detectar lo que solo se registró al momento de analizar las imágenes después de detectar el número de lesiones.⁵

Con el número de pacientes realizado en este estudio, no se encontró correlación significativa entre la carga lesional, con la escala clínica, probablemente debido al número de pacientes, el corto tiempo de seguimiento y al buen control médico de la enfermedad ya que en los resultados la mayoría de los pacientes en el estudio de control a 2 años se obtuvieron lesiones iguales o en menor número. Esto se ve reflejado en un estudio publicado desde 1998 (Filippi M y col.); donde describen que las lesiones de EM en T2 son espacialmente y patológicamente no específicas y que la carga de lesión en T2 no incluye la patología subyacente ya lesionada de la sustancia blanca de apariencia normal. Por lo tanto, aunque la carga lesional no parece tener en cuenta el

adecuado estado funcional del paciente, proporcionan información importante para controlar la historia natural y los efectos del tratamiento de la enfermedad.¹⁰⁻¹¹

Como limitación importante de esta técnica para evaluar la carga lesional fue la dificultad de la segmentación de las lesiones en la fosa posterior, tal vez sea debido a la poca diferencia entre la sustancia blanca/gris en esta región y por las características de la técnica ya que por sí misma no se utiliza de manera rutinaria para evaluar lesiones hiperintensas en fosa posterior ya que es difícil evaluar parénquima de las lesiones en la corteza.

Esta limitación no altera la comparación, ya que la omisión de lesiones en esta región se efectúa en las mediciones de los diferentes estudios del paciente y no condiciona una variación significativa de la carga lesional, lo cual si es determinado por las lesiones supratentoriales las que son de mayor volumen y número y que sí son bien definidas por esta técnica (Cordovez M, y col. 2013).¹¹

CONCLUSIONES

- La segmentación en el estudio de la EM, es determinar la cantidad y volumen de las lesiones hiperintensas en T2, lo que se cuantifica en milímetros cúbicos y número de lesiones.
- El registro automatizado de la carga lesional en pacientes con esclerosis múltiple permite hacer el seguimiento, comparando estudios de diferentes fechas con múltiples parámetros en forma reproducible y confiable.
- El registro de la carga lesional durante la enfermedad permiten mejor control médico durante la evolución de la enfermedad.
- No se encontró correlación significativa entre la carga lesional y la escala clínica, probablemente debido al número de pacientes, el corto tiempo de seguimiento y al buen control médico de la enfermedad.
- La limitación importante de esta técnica para evaluar la carga lesional es dificultad de la segmentación de las lesiones en la fosa posterior.

TRABAJO FUTURO

Algo de lo cual se podría hacer es ampliar el número de pacientes y ampliar el tiempo de seguimiento. Se puede también cuantificar el número de lesiones y carga lesional en volumen comparando o utilizando la secuencia de T1 volumétrica y T2 FLAIR; ya que en la primera se identifican "hoyos negros" y mejor las lesiones de fosa posterior. Todo ello para hacer más exacta la cuantificación de lesiones no visibles en T2 como fosa posterior. Otro modelo el cual se podría seguir es obtener un T2 FLAIR con medio de contraste para demostrar las lesiones activas.

Lo anterior se pudo visualizar en algunas pruebas que se realizaron antes de elegir la secuencia con la cual se trabajó, sin embargo no realizaron de manera rutinaria dentro del protocolo de resonancia en esclerosis múltiple.

REFERENCIAS

1. A. Compston, A. Coles. Multiple sclerosis. *Lancet*, 2002; 359: 1221-1231
2. J.H. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodríguez, B.G. Weinshenker. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000; 343: 938-95.
3. Y. Ge, Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *American Journal of Neuroradiología* 2006; 27 (6): 1165-1176.
4. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et, al. The accumulation of hypointense lesions ("black holes") in T1 MRI spin echo correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469 -76.
5. Y. Duan , PG Hildenbrand , MP Sampat , et, al. Segmentation of Subtraction Images for the Measurement of Lesion Change in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiología* february 2008; 29 (2): 340-346.
6. T. Granberg , M. Uppman , F. Hashim , et, al. Clinical Feasibility of Synthetic MRI in Multiple Sclerosis: A Diagnostic and Volumetric Validation Study. *American Journal of Neuroradiology* june 2016; 37 (6): 1023-1029.
7. McFarland HF, Stone LA, Calabresi PA, et al. MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies. *Scler mult* 1996 ; 2 : 198 -205.
8. Duan Y, Moscufo N, Pouwels PJ, et al. Synergies of high resolution multichannel lesion segmentation in multiple sclerosis: MPRAGE, 3D FLAIR, 3D T2WI and 3D DIR. In: ISMRM. May 2006, Seattle; ISMRM: 2006: 3116.
9. Tan IL, van RA Schijndel, Pouwels PJ, et al. Rapid three-dimensional isotropic image FLAIR: using registration and subtraction of images to reveal active lesions of multiple sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 777 – 782.
10. Filippi M, Horsfield MA, Hajnal JV, et al. Quantitative assessment of magnetic resonance imaging lesion load in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(suppl 1): 88–93.
11. J.I. Rojas, L. Patrucco, C. Besada, J. Funes, E. Cristiano. Diferencias en la tasa de atrofia global y regional y del volumen lesional entre género en esclerosis múltiple., *Neurología*. 2013;28(7):389-393.
12. Cordovez M, , et, al. Uso de volumetría y carga lesional en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple: Experiencia local y revisión de la literatura., *Revista chilena de radiología*.2013;19(4):156-164.

APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

FECHA:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimación de la carga lesional mediante Resonancia Magnética en pacientes con esclerosis múltiple y su correlación clínica con el tratamiento médico.

Protocolo de Investigación N°

¹ Departamento de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Investigadores responsables:

1. Dr. Mario Adolfo Hernández Aldama: Investigador.
2. Dr. Oscar Rene Marrufo Meléndez: Asesor

Se me ha invitado a participar en el proyecto de investigación de esta institución titulado "**Estimación de la carga lesional mediante Resonancia Magnética en pacientes con esclerosis múltiple y su correlación clínica con el tratamiento médico.**" que tiene como objetivo realizar mediciones de carga lesional.

Dentro de este protocolo de investigación se utilizara parte de mi estudio de Resonancia Magnética que solicita mi médico tratante, sobre este se realizaran mediciones de volumen de carga lesional, mi estudio clínico durará aproximadamente de 40-50 minutos. Sin embargo por razones de su seguridad, es necesario avisar al médico investigador si es que poseo una prótesis, dispositivo metálico o marcapasos en el cuerpo, pues estos no me permitirían ser candidato para el estudio.

La información registrada será completamente confidencial, de uso exclusivo por personal médico de la institución.

Mi participación será completamente voluntaria y entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración e información sobre esta investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma, así como el derecho de no aceptar participar sin que esto afecte mi atención médica en el futuro. En caso de dudas sobre sus derechos como paciente, usted puede comunicarse con el Dr. Mario Adolfo Hernández Aldama y/o Dr. Oscar René Marrufo Meléndez en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez" al Tel. 55 51013222 (personal) o directamente en Neuroimagen al Tel. 56-06- 38-22, ext 2026.

Habiendo leído y comprendido la información en su totalidad previamente descrita sobre el estudio y aclarando todas mis dudas con respecto a mi participación en el proyecto, autorizo a los investigadores por medio de mi firma en la presente forma incluirme en este proyecto de investigación a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional.

Firmas

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Investigador

TESTIGO

TESTIGO

APÉNDICE 2 ETAPAS EN QUE PROGRAMÓ SU INVESTIGACION (NUMERO DE ETAPAS QUE USTED CONSIDERÓ INTERVIENENIERON EN SU PROYECTO):

1a.	Búsqueda de pacientes con diagnóstico de EM tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del INNN	20%
2a.	Búsqueda en expediente radiológico, que cuenten con secuencia T2 FLAIR al menos uno para seguimiento a un año	20%
3a.	Revisión de expedientes para llenado de base de datos, tengan el diagnostico de EM	20 %
4a.	Obtención de las RM del sistema PACS	10%
5a.	Obtención del programa automatizado y obtención de las volumetrías de las resonancias de cada paciente.	20%
6a.	Análisis de los resultados	10%
		100 %

FECHA DE INICIO PROGRAMADA:	Septiembre MES	2016 AÑO
FECHA DE INICIO REAL:	Octubre MES	2016 AÑO
FECHA DE TERMINACIÓN PROGRAMADA:	Junio MES	2017 AÑO
FECHA DE TERMINACIÓN REAL:	Julio MES	2017 AÑO