



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA**

Manuel Velasco Suarez

**PRESENCIA DEL SIGNO DEL BORDE
PARAMAGNÉTICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
NEURORRADIOLOGIA**

PRESENTA:

Dra. Rebeca de Jesús Ramos Sánchez

TUTOR

Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo



Ciudad Universitaria, CD. MX. Julio 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO

TUTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEURORRADIOLOGÍA

Ciudad de México, a 21 de Julio 2023.

ASUNTO: Carta de Autenticidad

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis PRESENCIA DEL SIGNO DEL BORDE PARAMAGNÉTICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso NO EXCLUSIVA que se otorga al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE

TUTOR DE TESIS


Dra. Rebeca de Jesús Ramos Sánchez


Dr. Roger Antonio Garrillo Mezo

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXOS.....	26
ANEXO 1	26
ANEXO 2	30

RESUMEN

Introducción:

Las lesiones de borde paramagnético son biomarcadores radiológicos emergentes en EM, las lesiones crónicas se han asociado a un curso severo, generando mayor grado de discapacidad en los pacientes, independientemente de la actividad clínica de la enfermedad. La presencia de las lesiones con borde paramagnético podría tener valor pronóstico en el seguimiento de los pacientes y servir como apoyo para evaluar la respuesta al tratamiento.

Objetivo:

Nuestro objetivo fue encontrar si existe asociación entre las LBP por resonancia magnética con la severidad clínica en pacientes con esclerosis múltiple, así como la concordancia interobservador en la evaluación de éste signo.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional, de cohorte transversal, retrospectivo y analítico de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en seguimiento en la clínica de enfermedades desmielinizantes que requirieron de evaluación radiológica con estudios de resonancia magnética entre enero y julio del 2023.

Resultados:

Nuestros resultados mostraron pobre correlación entre el puntaje de severidad por EDSS y el volumen de LBP ($p=0.20$). La severidad con el puntaje de EDSS no se correlacionó con el número de LBP ($p=0.51$). Encontramos asociación débil entre el número de brotes ($R=0.128$), la tasa anualizada de recaídas y el número de LBP o con volumen de LBP. Hubo una buena concordancia interobservador para la detección de las LBP (Kappa 0.71)

MARCO TEÓRICO

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa, autoinmune crónica del sistema nervioso central en la que se produce inflamación, desmielinización y pérdida axonal¹, generalmente se presenta en adultos jóvenes con una edad media de inicio entre 20-30 años, las mujeres se ven afectadas con una frecuencia dos o tres veces mayor que los hombres. La prevalencia de la EM en todo el mundo varía de 5 a 300 por cada 100 000 personas y aumenta en latitudes más altas,¹⁻² se han descrito muchos factores que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad, entre los factores ambientales se encuentra la exposición a la luz ultravioleta, infección por virus de Epstein-Barr, obesidad y tabaquismo, así como múltiples factores genéticos y epigenéticos.³⁻⁴

En cuanto a la patología de la EM, desde las descripciones originales de Charcot sobre la patología asociada a la esclerosis en placas, describía 'placas esclerosadas' que afectaban el área periventricular, la protuberancia y la médula espinal⁶.

Las características distintivas de EM son la pérdida axonal o neuronal, la desmielinización y la gliosis astrocítica³, típicamente manifestado como lesiones inflamatorias perivenulares, que conducen a placas desmielinizantes⁴, las lesiones de la materia gris y corticales también son comunes en el tejido patológico². Esta pérdida neuronal y axonal cobra especial relevancia por ser el principal mecanismo subyacente de la incapacidad clínica permanente. La pérdida axonal ocurre de forma aguda en las lesiones inflamatorias nuevas, pero también más lentamente en las lesiones con desmielinización crónica³.

Después de la fase aguda de desmielinización inflamatoria inicial, las lesiones crónicas pueden mostrar diferentes resultados patológicos y de reparación, a saber,

“crónica activa/de expansión lenta/latente”, “crónica inactiva” y, cuando la reparación es exitosa, “remielinizada”.

Los primeros fenotipos de EM fueron propuestos en 1996 por la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de EE. UU. (NMSS) la cual e convirtió rápidamente en una parte inherente de la práctica clínica y de investigación, se definieron los fenotipos EM remitente recurrente (EMRR), EM primaria progresiva (EMPP), EM progresiva secundaria (EMSP); en 2012 el Comité volvió a examinar los fenotipos clínicos originales con el objetivo de proporcionar una terminología mejorada e incorporar imágenes, biomarcadores y otros ensayos, además informaron sobre dos nuevos cursos de enfermedades: el síndrome radiológicamente aislado (RIS) y el síndrome clínicamente aislado (CIS).⁵

Neuroimagen en la esclerosis múltiple

La resonancia magnética es la herramienta más poderosa para diferenciar la esclerosis múltiple de sus diversos imitadores y para monitorear la actividad de la enfermedad⁷ y su implementación se ha especificado en varios documentos de consenso y directrices que varían ligeramente entre América del Norte, Europa y Oriente Medio⁸.

Imágenes por resonancia magnética en la esclerosis múltiple (MAGNIMS) de 2015 Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC) de 2016 son las guías de consenso sobre el uso de la RM en pacientes para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple guiando a los neurorradiólogos y neurólogos a estandarizar sus protocolos de adquisición de imágenes y las indicaciones de cuándo y cómo usar la RM⁸⁻⁹.

Debido a que la resonancia magnética es altamente sensible para detectar anomalías de la sustancia blanca, la determinación de las características y patrones de imagen que constituyen lesiones de esclerosis múltiple típicas y atípicas es crucial.¹⁰

Los hallazgos en resonancia magnética de EM se caracteriza por áreas con desmielinización difusa en el cerebro y la médula espinal que en correlación con las características histopatológicas, la distribución tiene un patrón perivascular¹¹, estas lesiones se definen como áreas de aumento de la señal en secuencias T2 y T2-FLAIR las cuales son de morfología ovalada con un patrón que afecta regiones específicas como la sustancia blanca periventricular, las cuales distribuyen típicamente a lo largo de las venas medulares profundas por lo que su eje principal es perpendicular a los ventrículos laterales (dedos de Dawson)¹¹; sustancia blanca yuxtacortical, cuerpo calloso y áreas infratentoriales siendo el puente y hemisferios cerebelosos los más afectados, también la médula espinal se encuentra involucrada principalmente el segmento cervical las lesiones descritas típicamente son ovaladas o en forma de cuña con distribución dorsal y lateral.

Las lesiones agudas a menudo muestran realce anular incompleto, además, por la respuesta inflamatoria con infiltración celular se observan cambios en secuencia DWI y disminución de los valores en ADC¹¹.

Borde paramagnético en RM y Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple se caracteriza frecuentemente por episodios recurrentes de desmielinización del SNC, es por esto que las placas de desmielinización pueden presentarse simultáneamente en diferentes etapas patológicas, teniendo como consecuencia un proceso de neurodegeneración manifestado como una pérdida acelerada de tejido cerebral y de la médula espinal en comparación con población sana de la misma edad. El mecanismo es multifactorial y existe relación con la inflamación crónica¹².

Como ya se ha descrito, en la evaluación de las lesiones agudas (activas) el realce posterior a la administración de gadolinio es un marcador confiable, sin embargo, la detección por imagen de lesiones latentes sigue siendo un desafío.

Posterior a la fase aguda de desmielinización, las lesiones crónicas pueden presentar diferentes desenlaces patológicos y de reparación encontrándose lesiones crónicas activas (cuando la reparación falla y persiste inflamación residual

en el margen de la lesión), crónicas inactivas y remielinizadas (cuando la reparación es exitosa)^{13,14}.

La actividad en lesiones crónicas se ha asociado a progresión clínica¹⁵, por tal motivo ha sido de interés la identificación de este tipo de lesiones mediante la resonancia magnética. Histopatológicamente se caracterizan por un centro hipocelular desmielinizado con un borde hiper celular compuesto de microglía y/o macrófagos activados (relacionados con la inflamación latente), alteración de la barrera hemato-encefálica, fracaso en la remielinización y pérdida axonal ^{13,14,15}.

Varios estudios ^{16,17,18}. Han informado que las lesiones crónicas activas que previamente solo se podrían detectar en la autopsia, pueden identificarse a través de RM de 7T y 3T con secuencias basadas en susceptibilidad magnética (SWI), esta es una secuencia de eco de gradiente 3D, de alta resolución que utiliza datos de magnitud y fase para mejorar la información sobre la susceptibilidad del tejido local¹⁹. En el contexto de la EM la microglía /macrófagos cargados de hierro provocan disminución de la señal en los bordes de la lesión¹⁷, signo descrito como de “borde paramagnético”.

Diversos estudios ^{12,13,16,17,18}, han caracterizado las lesiones del borde paramagnético en RM de 3T e incluso en 1.5T¹², informando que estas lesiones representan el 30% y la asociación clínica tanto de la presencia, número y volumen de las lesiones con una mayor discapacidad neurológica y volúmenes cerebrales disminuidos, por lo que la lesión de borde paramagnético puede ser un marcador de RM importante para la identificación de las lesiones crónicas activas y orientar el seguimiento clínico más adecuado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la EM varía ampliamente entre regiones geográficas y países. En la actualidad, 2,8 millones de personas viven con EM en todo el mundo, esto equivale a 1 de cada 3000 personas ²². Desafortunadamente, las características demográficas y clínicas de los pacientes con EM en México apenas se conocen²³. Según estimaciones de centros de referencia y estudios de población, se informó una prevalencia general de EM de 13 casos por cada 100 000 habitantes en el norte de México²².

La esclerosis múltiple continúa siendo una enfermedad desafiante e incapacitante, sin embargo, ahora existe mayor comprensión de los factores genéticos y ambientales.

Entre los diferentes tipos de lesiones patológicas, las lesiones crónicas activas son de especial interés clínico y biológico, existen estudios en los que se ha descrito que las lesiones crónicas activas representan aproximadamente el 30% de todas las lesiones evaluadas y prevalecieron en los pacientes con mayor discapacidad. Anteriormente este tipo de lesiones eran observadas únicamente en estudios histopatológicos como infiltrado por microglía y macrófagos cargados de hierro en el borde de la lesión, sin embargo, estas lesiones con borde paramagnético se han descrito ampliamente en la resonancia magnética 7-T y 3 T utilizando secuencias basadas en susceptibilidad magnética, siendo menos demostrado en equipos de 1.5 T¹¹

La detección de este borde paramagnético de las lesiones crónicas ha generado un interés significativo y hay estudios que han proporcionado evidencia de que las lesiones activas crónicas pueden ocurrir a lo largo del curso de la enfermedad, incluso en pacientes con enfermedad preclínica y pueden estar asociadas con discapacidad clínica y mal pronóstico.

Las lesiones de borde paramagnético son biomarcadores radiológicos emergentes en EM, las lesiones crónicas se han asociado a un curso severo, generando mayor grado de discapacidad en los pacientes, independientemente de la actividad clínica de la enfermedad. La presencia de las lesiones con borde paramagnético podría tener valor pronóstico en el seguimiento de los pacientes y servir como apoyo para evaluar la respuesta al tratamiento.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula.

El signo del borde paramagnético no se asocia con la severidad en la esclerosis múltiple.

Hipótesis alterna

El signo del borde paramagnético se asocia con la severidad en la esclerosis múltiple.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la asociación entre el borde paramagnético por resonancia magnética y la severidad clínica en pacientes con esclerosis múltiple.

Objetivos secundarios

- Determinar la presencia del signo del borde paramagnético en RM en pacientes con EM.
- Evaluar la severidad en presencia de lesiones con borde paramagnético en pacientes con esclerosis múltiple.
- Determinar el grado de concordancia interobservador para la detección de las lesiones con borde paramagnético en resonancia magnética.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se trata de un estudio observacional, de cohorte transversal, retrospectivo y analítico de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que tienen con seguimiento en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología que requirieron de evaluación radiológica con estudios de resonancia magnética y valoración neurológica por su médico tratante.

Se incluyeron pacientes con EM que contarán con estudio de resonancia magnética de encéfalo con las secuencias T2-FLAIR y SWI como parte de su evaluación radiológica de seguimiento por la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Se realizó una selección no probabilística por conveniencia de pacientes con evaluación clínica de enero a julio del 2023 en el servicio de enfermedades desmielinizantes.

Se obtuvo información de variables clínicas como el tiempo de evolución de la enfermedad, el número de recaídas desde el inicio de la enfermedad, la edad de diagnóstico, el puntaje de la escala de EDSS para la evaluación de la severidad 3 meses antes o posteriores del estudio de RM, tasa anualizada de recaídas

Para la evaluación de las variables radiológicas se consideraron: presencia del signo del borde paramagnético, número y localización de las lesiones, así como el volumen de la carga total de las lesiones con anillo paramagnético.

Análisis estadístico:

Para el análisis descriptivo se consideraron las características clínicas basales de los pacientes al momento de la evaluación radiológica, la presencia de las lesiones con anillo paramagnético como variable dicotómica, y número total de las lesiones con borde paramagnético como variable cuantitativa continua.

Para las variables cuantitativas se consideraron los valores de la media o mediana y desviación estándar o rango intercuartílico, de acuerdo a la distribución de los datos. Para comparación de medias entre los grupos con y sin presencia del anillo paramagnético, evaluando con la prueba T o U de Mann-Whitney dependiendo de la normalidad de los datos.

Las variables cualitativas dicotómicas se reportaron como porcentajes y fueron comparadas con prueba de Chi Cuadrada o exacta de Fisher dependiendo de su distribución.

Para el análisis multivariado: Se realizó análisis de correlación para determinar la asociación entre las variables clínicas y radiológicas.

Se realizó un análisis de concordancia especificando la presencia, número, localización de las lesiones y volumen total de las lesiones con borde paramagnético al grupo de pacientes, realizado por dos médicos neurorradiólogos, para realizar una evaluación interobservador, considerando una concordancia fuerte cuando el índice Kappa era mayor a 0.61

Para el análisis estadístico se utilizó hoja de cálculo de Excel y programa SPSS v26.0.

Cada médico radiólogo de forma independiente evaluó las variables de imagen mediante la visualización de los estudios de resonancia magnética de la estación de trabajo con pantallas de grado médico en sistema PACS. Los estudios de RM contaban con secuencias T1 y FLAIR 3D y secuencia de susceptibilidad magnética (magnitud y fase) con al menos 60 imágenes, tanto en el equipo de 1.5 T o 3T.

Se exportaron las imágenes del sistema PACS con las secuencias especificadas, y se exportaron en formato DICOM para poderse procesar con un software de uso libre volBrain y lesionBrain (<https://volbrain.net/>) obteniendo un reporte en archivo PDF del cual se extrajeron los valores de volumetría cerebral y carga lesional.

Las variables cuantitativas y cualitativas se registraron en una hoja de cálculo de Excel y posteriormente en el programa SPSS v26.0.

Las variables clínicas fueron evaluadas durante la consulta externa de seguimiento por especialistas en enfermedades desmielinizantes y capturadas en una base de datos para la toma de las características relacionadas a la evolución de la enfermedad, número de recaídas, calculando la tasa ajustada anualizada de recaídas clínicas, evaluación de la severidad de la discapacidad mediante la escala de EDSS (Expanded Disability Scale).

RESULTADOS

Se evaluaron 93 estudios de resonancia magnética de los pacientes con seguimiento en la clínica de desmielinizantes que requirieron evaluación radiológica entre enero y julio del 2023, cumpliendo criterios de inclusión 76 de ellos. 44 (57.9%) fueron mujeres y 32(42.1%) hombres, con una mediana de edad de 29.5 años (edad mínima de 13 y máxima de 61) rango intercuartílico (IQR) de 48. En cuanto a los datos clínicos se consideró el fenotipo de EM encontrando 61 (80.3%) con curso remitente-recurrente (RR); 13(17.1%) secundaria-progresiva; y 2 (2.6%) con curso primario progresivo (PP). El puntaje de la escala de EDSS con una media de 4.5 (puntaje mínimo de 2, máximo de 5) DE \pm 2.39).

En la evaluación de los estudios radiológicos, se encontró la presencia de lesiones con borde paramagnético en 60 de los pacientes (78.9%) mediana de 6 lesiones (IQR 1-27 lesiones), mediana del volumen total de LBP fue 1.6 cm³ (IQR 0.1 - 9.40).

En la tabla 1 se describen las características de la población, clasificándolos en dos grupos dependiendo de la presencia o no de lesiones con borde paramagnético. Se consideraron los datos demográficos, curso clínico de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico, la tasa anualizada de recaídas (clínicas), así como severidad con la escala de EDSS.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

	Pacientes con EM (100%; n=76)	Pacientes con LBP (79%; n=60)	Pacientes sin LBP (21%; n=16)	Significancia (p valor)
Género <i>n</i> , <i>Mujer</i>	57.9% (44)	34 (56.7)	10 (62.5%)	0.675
Edad de diagnóstico, mediana, IQR	29.5 años, IQR:48 (13-61)	29 años, IQR: 48 (13-61)	32.5 años IQR: 24 (22-46)	0.343
Tiempo de evolución (años)	\bar{x} : 9.28 (1-36, ± 8.18 DE)	\bar{x} : 8.05 (1-36, ± 7.71 DE)	\bar{x} : 13.56 (1-36, ± 8.89 DE)	0.299
Tasa anualizada de recaídas	\bar{x} : 0.24 (0.01-1.36 / DE ± 0.26)	\bar{x} : 0.27 (0.03-1.37/ DE ± 0.27)	\bar{x} : 0.13 (0.02-0.82 /DE \pm)	0.03
Fenotipo de EM		60 (78.9%)	16 (21.1%)	0.697
<i>EMRR</i>	61 (82%)	50 (83.3%)	11 (18%)	
<i>EMSP</i>	13 (17.1%)	8 (13.3%)	5 (31.3%)	
<i>EMPP</i>	2 (2.6%)	2 (3.3%)	0	
Puntaje de EDSS severo				0.782
<i>No severo (≤ 5.5)</i>	41 (21.1%)	33 (55%)	8 (50%)	
<i>Severo (≥ 6)</i>	35 (46.1%)	27 (45%)	8 (50%)	

.Asociación entre las lesiones con borde paramagnético por resonancia magnética y severidad clínica en pacientes con esclerosis múltiple.

No se encontraron diferencias significativas entre la severidad de EDSS (severos y no severos), sin embargo, en relación a la media tasa anualizada de recaídas (TAR) ambos grupos si fueron diferentes ($p < 0.05$).

En los análisis de correlación, nuestros resultados mostraron pobre correlación entre el puntaje de severidad por EDSS y el volumen de LBP ($p = 0.20$). La severidad con el puntaje de EDSS no se correlacionó con el número de LBP ($p = 0.51$). Encontramos asociación débil entre el número de brotes ($R = 0.128$), la tasa anualizada de recaídas y el número de LBP o con volumen de LBP.

Presencia de lesiones con borde paramagnético en resonancia magnética en pacientes con esclerosis múltiple.

Para determinar la presencia de lesiones con borde paramagnético se utilizaron la secuencia SWI (imágenes de fase y magnitud) definiendo estas lesiones como imágenes hipointensas con morfología en “anillo” de circunferencia completa o casi completa visible en al menos 2 imágenes continuas. En la Figura 1 se muestra uno de los pacientes evaluados, se señala la lesión con borde paramagnético más significativa.

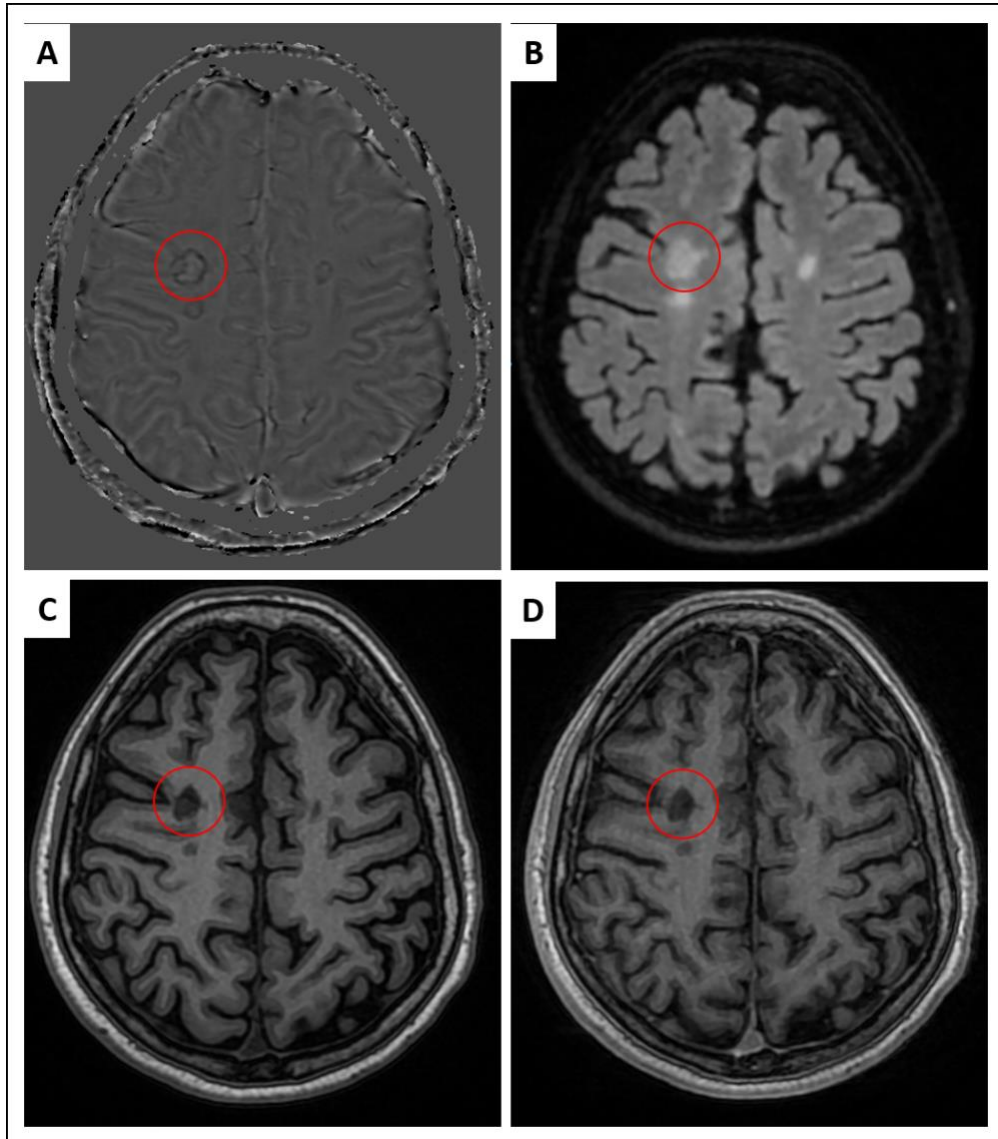


Figura 1. A: SWAN (fase), B: FLAIR, C: T1, D:T1+C, donde se señala lesión desmielinizante en sustancia blanca subcortical frontal derecho, hiperintensa en FLAIR, marcadamente hipointensa en T1 con presencia del signo del borde paramagnético en la imagen de fase en SWAN, posterior a la administración de medio de contraste no presenta realce.

En la siguiente tabla se describen las características radiológicas de los pacientes evaluados (tabla 2). Se consideraron el número y volumen de LBP, clasificándolas según su localización en el parénquima cerebral.

Tabla 2. Características radiológicas

	Pacientes con LBP (100%; n=60)	significancia (p valor)
<i>Número de LBP</i>	\bar{x} : 6.25 (1-27 / DE \pm 5.9)	0.000
<i>volumen de LBP</i>	\bar{x} : 1.62 (0.1-9.4 /DE \pm 1.9)	0.000
<i>Localización</i>		
<i>Periventricular</i>	81.7% (49)	0.000*
<i>Sustancia blanca profunda</i>	60%(36)	0.000*
<i>yuxtacortical</i>	61.7% (37)	0.000*
<i>Cerebelo</i>	16.7% (10)	0.080
<i>Mesencéfalo</i>	0%	
<i>Puente</i>	3.3%(2)	0.459
<i>Bulbo</i>	1.7% (1)	0.603
<i>Pedúnculos cerebelosos</i>	16.7% (10)	0.080

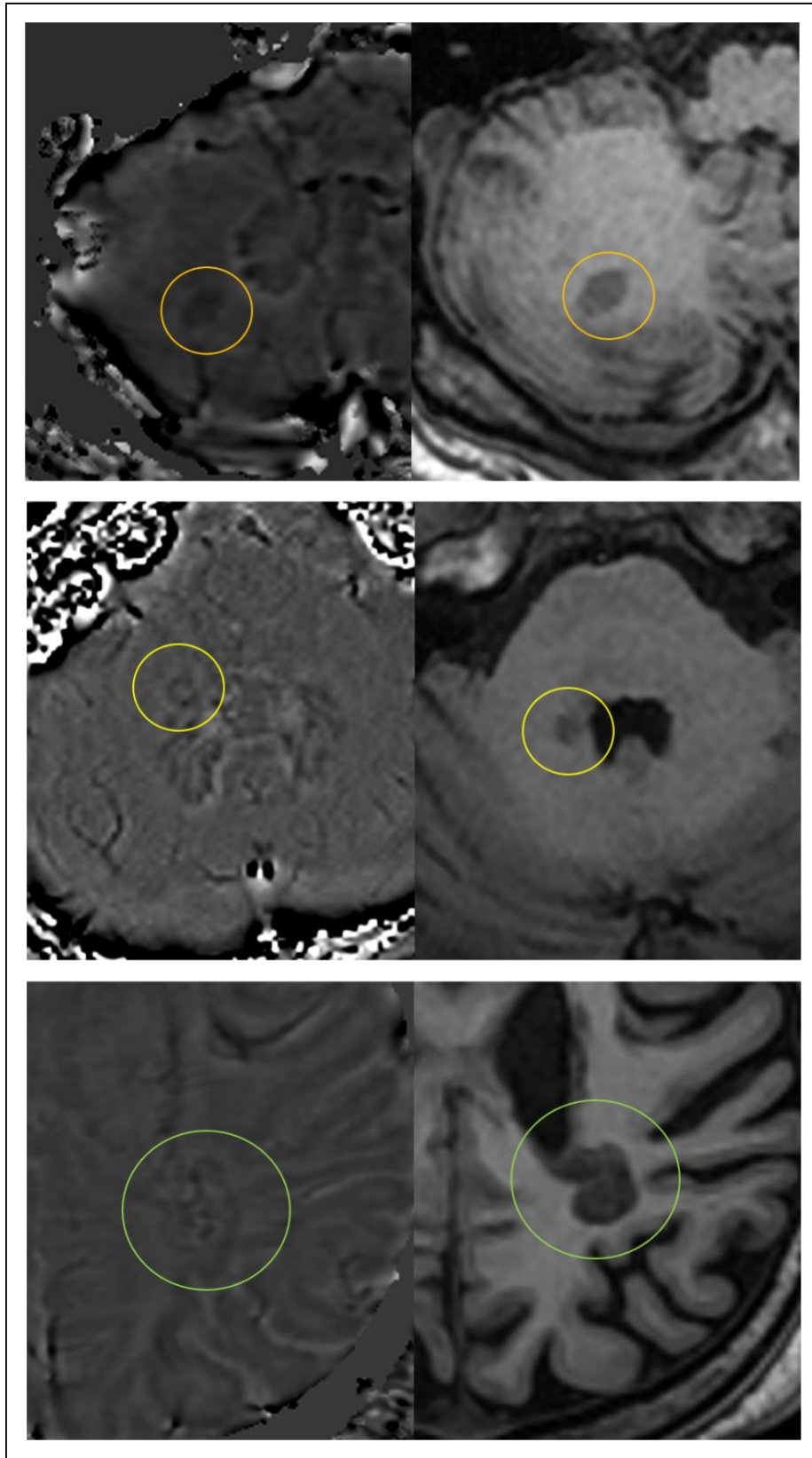


Figura 2. Diferentes localizaciones de las LBP.

Grado de concordancia interobservador para la detección de las lesiones con borde paramagnético en resonancia magnética.

Se realizó un análisis de concordancia interobservador para la detección de LBP en las secuencias de RM entre dos neurorradiólogos (neuroradiólogo experto y residente de segundo año) encontrando buena concordancia interobservador (índice de Kappa de 0.71). (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis de concordancia interobservador para la detección de LBP en pacientes con EM

Índice de Kappa	Error estándar	Z	Sig.
0.71	0.095	6.25	0.004

DISCUSIÓN

Las lesiones con borde paramagnético (LBP) son un biomarcador relativamente nuevo para la evaluación de lesiones crónicas activas, algunos autores han descrito asociación de estas lesiones con mayor gravedad de la enfermedad, sin embargo, en nuestro estudio encontramos una pobre asociación entre la presencia de LBP con el estado clínico del paciente evaluado mediante el puntaje de severidad por EDSS, hallazgos que no concuerdan con la literatura. Se debe considerar que no se ha descrito la presencia de este tipo de lesiones en población mexicana, por lo tanto, los datos descriptivos obtenidos aportan información valiosa. Nuestras observaciones respecto a las asociaciones demográficas con LBP varían respecto a la literatura internacional, *Hemond et al* describen una prevalencia de al menos una lesión del 43% en los pacientes con EM, en nuestra población de estudio se encontró una prevalencia del 79%. Éste mismo autor describe mayor frecuencia de LBP en la sustancia blanca profunda (73%) y periventricular (19.4%), en nuestro

estudio encontramos mayor frecuencia de las LBP periventriculares (81.7%) y sustancia blanca profunda (60%), además observamos LBP en localizaciones poco descritas como pedúnculos cerebelosos (16.7%) y puente (3.3%), *Absinta et al* describen solo lesiones supratentoriales sin ubicación preferente,

Encontramos asociación débil entre el número de brotes, la tasa anualizada de recaídas y el número de LBP o con volumen de LBP.

Dal-Bianco et al, sugiere que la EMRR y EMPS tienen una prevalencia diferente de LBP, nosotros encontramos mayor prevalencia de pacientes con EMRR en la población total del estudio sin tener asociación significativa con LBP.

La concordancia interobservador fue buena (Kappa 0.71) y no perfecta, para ello es necesario una definición más clara del concepto de borde paramagnético para próximas investigaciones así como mayor experiencia.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la variabilidad en la calidad de las imágenes de RM, principalmente en el grosor de corte lo que podría subestimar el número de lesiones.

Aunque no encontramos una asociación inicial del EDSS con las LBP, *Blindenbacher et al*, observaron que las LBP fue un factor significativo para predecir el empeoramiento de la discapacidad durante un seguimiento de 2,4 años, por lo que este estudio puede ser la base para próximas investigaciones en el seguimiento de estos pacientes.

CONCLUSIÓN:

Las LBP se demostraron en un alto porcentaje de los pacientes con EM estudiados, este hallazgo, como un biomarcador nuevo, se puede utilizar en la evaluación y seguimiento de los pacientes con EM. A pesar de no encontrar una asociación entre la presencia LBP con la severidad clínica se deben realizar más estudios para demostrar si existe relación con la evolución clínica durante el seguimiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizará con el aval del Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de acuerdo a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación, así como en la Declaración de Helsinki.

Debido a la naturaleza del estudio en el que se utilizarán registros médicos, se trata de una investigación sin riesgo. La información que se obtenga como parte de este estudio se mantendrá en privacidad y confidencialidad

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

No se recibió aporte financiero de ninguna persona particular, jurídica u organización externa al INNN para la realización de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622. PMID: 30300239.
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2211. PMID: 33620411.
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29576504.
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30300457.
5. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928. PMID: 29358317; PMCID: PMC6120692
6. Pearce JM. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2005;54(1):49-53. doi: 10.1159/000087387. Epub 2005 Aug 10. PMID: 16103678.
7. Kira JI. Redefining use of MRI for patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):591-592. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00203-9. PMID: 34302777
8. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hacoen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira A; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139157.
9. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26822746; PMCID: PMC4760851.
10. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JJG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):1858-1875. doi: 10.1093/brain/awz144. PMID: 31209474; PMCID: PMC6598631.

11. Weidauer S, Raab P, Hattingen E. Diagnostic approach in multiple sclerosis with MRI: an update. *Clin Imaging*. 2021 Oct;78:276-285. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.05.025. Epub 2021 May 31. PMID: 34174655.
12. Hemond CC, Reich DS, Dundamadappa SK. Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Jul;219(1):120-131. doi: 10.2214/AJR.21.26777. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34851712; PMCID: PMC9416872.
13. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, Ohayon J, Wu T, Cortese ICM, Reich DS. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-1483. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2399. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1520. PMID: 31403674; PMCID: PMC6692692.
14. Absinta M, Sati P, Fechner A, Schindler MK, Nair G, Reich DS. Identification of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions on 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jul;39(7):1233-1238. doi: 10.3174/ajnr.A5660. Epub 2018 May 3. PMID: 29724768; PMCID: PMC6039266.
15. Calvi A, Haider L, Prados F, Tur C, Chard D, Barkhof F. In vivo imaging of chronic active lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(5):683-690. doi: 10.1177/1352458520958589. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32965168; PMCID: PMC8978472.
16. Absinta M, Sati P, Schindler M, Leibovitch EC, Ohayon J, Wu T, Meani A, Filippi M, Jacobson S, Cortese IC, Reich DS. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest*. 2016 Jul 1;126(7):2597-609. doi: 10.1172/JCI86198. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27270171; PMCID: PMC4922708.
17. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, Auff E, Leutmezer F, Trattinig S, Lassmann H, Bagnato F, Hametner S. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):25-42. doi: 10.1007/s00401-016-1636-z. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27796537; PMCID: PMC5209400.
18. Hagemeyer J, Heininen-Brown M, Poloni GU, Bergsland N, Magnano CR, Durfee J, Kennedy C, Carl E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Zivadinov R. Iron deposition in multiple sclerosis lesions measured by susceptibility-weighted imaging filtered phase: a case control study. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jul;36(1):73-83. doi: 10.1002/jmri.23603. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22407571.
19. Haacke EM, Makki M, Ge Y, Maheshwari M, Sehgal V, Hu J, Selvan M, Wu Z, Latif Z, Xuan Y, Khan O, Garbern J, Grossman RI. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Mar;29(3):537-44. doi: 10.1002/jmri.21676. PMID: 19243035; PMCID: PMC2650739.
20. Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L, Okuda DT, Srinivasan R, Vigneron D, Nelson SJ, Pelletier D. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64(6):707-13. doi: 10.1002/ana.21582. PMID: 19107998.

21. Yao B, Bagnato F, Matsuura E, Merkle H, van Gelderen P, Cantor FK, Duyn JH. Chronic multiple sclerosis lesions: characterization with high-field-strength MR imaging. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):206-15. doi: 10.1148/radiol.11110601. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084205; PMCID: PMC3244667.
22. Gómez-Figueroa E, de Saráchaga AJ, García-Estrada C, Casallas-Vanegas A, Delgado-García G, Garcia-Martinez P, Zabala-Angeles I, Marcin-Sierra M, Moreno-Torres P, Corona-Vázquez T, Rivas-Alonso V, Flores-Rivera J. Socioeconomic status and access to multiple sclerosis treatment in Mexico. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:102967. doi: 10.1016/j.msard.2021.102967. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33934010.
23. Bertado-Cortés B, Venzor-Mendoza C, Rubio-Ordoñez D, Pérez-Pérez JR, Novelo-Manzano LA, Villamil-Osorio LV, Jiménez-Ortega MJ, Villalpando-Gueich ML, Sánchez-Rosales NA, García-Talavera V. Demographic and clinical characterization of multiple sclerosis in Mexico: The REMEMBer study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102575. doi: 10.1016/j.msard.2020.102575. Epub 2020 Oct 9. Erratum in: *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102679. PMID: 33296973.
24. Marcille M, Hurtado Rúa S, Tyshkov C, Jaywant A, Comunale J, Kaunzner UW, Nealon N, Perumal JS, Zexter L, Zinger N, Bruvik O, Wang Y, Sweeney E, Kuceyeski A, Nguyen TD, Gauthier SA. Disease correlates of rim lesions on quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2022 Mar 15;12(1):4411. doi: 10.1038/s41598-022-08477-6. PMID: 35292734; PMCID: PMC8924224.
25. Huang W, Sweeney EM, Kaunzner UW, Wang Y, Gauthier SA, Nguyen TD. Quantitative susceptibility mapping versus phase imaging to identify multiple sclerosis iron rim lesions with demyelination. *J Neuroimaging*. 2022 Jul;32(4):667-675. doi: 10.1111/jon.12987. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35262241; PMCID: PMC9308704.

ANEXOS

ANEXO 1

VARIABLES

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Equipo de RM	Campo magnético del equipo utilizado para la realización del estudio	Campo magnético del equipo utilizado para la realización del estudio	Cualitativa/ Categorica	Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). 1. 1.5T 2. 3T
Presencia del borde paramagnético	Signo radiológico o biomarcador observado en lesiones desmielinizantes en secuencias de susceptibilidad (SWI/SWAN)	Se observa hipointensidad en secuencias de resonancia magnética basadas e susceptibilidad en borde de lesiones desmielinizantes	Ordinal / Dicotómica	Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Ausente: 0 Presente: 1
Numero de lesiones	Cantidad de lesiones desmielinizantes con borde	Cantidad de lesiones desmielinizantes hiperintensas en	Cuantitativa	Visualización de estudio de resonancia magnética en

	paramagnético observado en secuencias de susceptibilidad	T2/FLAIR que presentan borde paramagnético en secuencias de susceptibilidad		estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Cantidad.
Volumen lesional	Volumen total de las lesiones desmielinizantes	Volumen total de lesiones desmielinizantes hiperintensas en T2/FLAIR	cuantitativo	Visualización de estudio de resonancia magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Cantidad (cm ³)
Volumen cerebral	Volumetría basada en voxel con segmentación de la sustancia blanca, sustancia gris cortical, sustancia gris profunda y líquido cefalorraquídeo	Volumetría basada en voxel con segmentación de la sustancia blanca, sustancia gris cortical, sustancia gris profunda y líquido cefalorraquídeo	Cuantitativo	Visualización de estudio en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Procesamiento de imágenes volumétricas en estación de trabajo GE Cantidad (cm ³)
Realce en T1 post contraste.	Aumento en la intensidad de señal posterior a	Incremento en la intensidad de señal en	Cualitativa. Dicotómica	Visualización de estudio de resonancia

	la aplicación de gadolinio endovenoso en imágenes ponderadas a T1, a causa de disrupción de la barrera hematoencefálica	secuencia T1 de la lesión posterior a la aplicación endovenosa de medio de contraste a base de gadolinio.		magnética en estación de trabajo dedicada con pantallas de grado médico en sistema de comunicación y archivado de imágenes (PACS). Ausente: 0 Presente: 1
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cantidad de años vividos registrados en el expediente electrónico	Cuantitativa	Recolección de información de la historia clínica. Años.
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Nominal/ Dicotómica	Recolección de información de la historia clínica. Masculino Femenino
Edad a la presentación de EM	Edad del paciente a la aparición de las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad	Años de vida cumplidos desde su fecha de nacimiento al momento de las manifestaciones clínicas iniciales	Intervalo	Recolección de la historia clínica Años y Meses
Edad al diagnóstico de EM	Edad del paciente al diagnóstico de la EM	Años de vida cumplidos desde su fecha de nacimiento al diagnóstico	Intervalo	Recolección de la historia clínica Años y Meses
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas	Intervalo	Recolección de la historia clínica

	hasta el momento del estudio.	hasta el momento del estudio.		Años y Meses
Severidad clínica.	Puntaje determinado con la escala EDSS	Puntaje determinado con la escala EDSS	Cuantitativa /discreta	Recolección de la historia clínica Puntaje de 0 a 10
Fenotipo de EM	Fenotipo o curso de la enfermedad	Fenotipo o curso de la enfermedad	Cualitativa /categorica	Recolección de la historia clínica 1. EMRR 2. EMPP 3. EMSP

ANEXO 2

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de selección
Inclusión <ul style="list-style-type: none">- Pacientes que cuenten con expediente clínico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.- Pacientes valorados por la clínica de enfermedades desmielinizantes del instituto.- Pacientes que cumplan con criterios de McDonald para esclerosis múltiple.- Pacientes con estudio de RM de encéfalo que contengan las secuencias T2-FLAIR y SWI que cumplan con la calidad diagnóstica requerida.- Pacientes con consentimiento informado firmado para la realización de RM.
Exclusión <ul style="list-style-type: none">- Pacientes que no cuenten con expediente clínico en el instituto.- Pacientes que no cumplan criterios de McDonald para esclerosis múltiple.- Pacientes que no cuenten con consentimiento informado.- Falta de secuencias mínimas requeridas
Eliminación <ul style="list-style-type: none">- Pacientes con expediente clínico y radiológico incompleto