



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

MEDICIÓN DE ATROFIA CORTICAL EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE
MEDIANTE IMAGENOLÓGÍA POR
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciado en Tecnología

PRESENTA:

Rodrigo González Huerta

TUTOR:

Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz

Santiago de Querétaro, Querétaro, 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES, CUAUTITLÁN
 LICENCIATURA EN TECNOLOGÍA



Votos Aprobatorios

**COMITÉ ACADÉMICO DE LA
 LICENCIATURA EN TECNOLOGÍA**

Presente

En cumplimiento del Artículo 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis de título

Medición de atrofia cortical en pacientes con esclerosis múltiple mediante imagenología por resonancia magnética nuclear que realizó el (la) pasante

Rodrigo González Huerta

con número de cuenta: 411017066, bajo la opción de titulación por Tesis y Examen profesional en la Licenciatura en Tecnología.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Francisco Fernández Escobar	
VOCAL	Dra. Luz María López Marín	
SECRETARIO	Dr. Ángel Luis Rodríguez Morales	
1er. SUPLENTE	Dr. Luis Concha Loyola	
2º SUPLENTE	Dr. Sarael Alcauter Solórzano	

Atentamente
 "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

UNAM, Campus Juriquilla, Qro. a 30 de Enero de 2019.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de mi familia, Emiliano, Cathia y Eva. Tampoco estaría terminando esta etapa de no ser por los amigos que conocí en la Universidad, Ángel Balderas y Lalao Herrera. Agradezco inmensamente al Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz por la paciencia y la confianza. Gracias por todo Dr.

Agradezco también al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA), a mi jurado (M. en C. Francisco Fernández Escobar, Dr. Ángel Luis Rodríguez Morales, Dra. Luz María López Marín, Dr. Luis Concha Loyola, Dr. Sarel Alcauter Solorzano), al Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM), al Instituto de Neurobiología (INB), Dr. César Arturo Domínguez Frausto, Dr. Máximo León Vázquez, y a la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias.

Resumen

La imagenología por resonancia magnética nuclear es una técnica no invasiva ampliamente utilizada en la obtención de imágenes anatómicas del interior del cuerpo humano. En el caso del cerebro, esta tecnología abre la posibilidad de estudiar el comportamiento de enfermedades neurodegenerativas que afectan al sistema nervioso central. Una de estas enfermedades es la esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune desmielinizante, causante de lesiones y relacionada con la disminución acelerada en el grosor de ciertas estructuras del cerebro. La sintomatología incluye debilidad muscular, fatiga, depresión, trastornos cognitivos y en algunos casos una condición conocida como afectación pseudobulbar. Esta condición, también llamada incontinencia emocional, se caracteriza por episodios incontrolables de risa o llanto que suelen ser incongruentes con el estado de ánimo del sujeto. La aparición de esta condición ha sido asociada a la alteración de las vías cortico-ponto-cerebelares. En este trabajo se realizaron distintos contrastes entre grupos de pacientes con esclerosis múltiple, con y sin afectación pseudobulbar y un grupo de control. Los datos obtenidos arrojaron diferencias en el grosor cortical ubicadas principalmente en la región prefrontal, premotora y motora primaria.

Índice

1. Marco teórico	5
1.1. Imagen	5
1.2. Resonancia magnética nuclear	5
1.2.1. Fundamentos de la resonancia magnética nuclear	6
1.2.2. Pulsos de radiofrecuencia	8
1.2.3. Imágenes potenciadas en T1	9
1.3. Esclerosis múltiple	11
1.4. Epidemiología	16
1.5. Afectación Pseudobulbar	17
1.6. Grosor y volumen cortical	19
1.7. Medición de grosor cortical	21
1.8. Análisis estadístico	22
1.8.1. Modelo de regresión lineal múltiple	22
2. Planteamiento del problema	25
2.1. Justificación	25
2.2. Pregunta de Investigación	26
2.3. Hipótesis	26
2.4. Objetivos	26
2.4.1. Objetivo General	26
2.4.1.1. Objetivos Específicos	26

3. Sujetos, material y metodología de investigación	28
3.1. Sujetos	28
3.1.1. Criterios de inclusión	29
3.1.2. Criterios de exclusión	31
3.1.3. Criterios de eliminación	31
3.2. Adquisición de imágenes de RMN	31
3.2.1. Procesamiento de imágenes	32
3.3. Análisis Estadístico	34
4. Resultados	35
4.1. Comparación entre grupos	35
5. Discusión	42
5.1. Pacientes vs Grupo control	43
5.2. Pacientes con afectación pseudobulbar vs Pacientes sin afectación pseudobulbar	44
5.3. Pacientes con afectación pseudobulbar vs Grupo control	46
5.4. Pacientes sin afectación pseudobulbar vs Grupo control	48
5.5. Pacientes con afectación pseudobulbar con lesiones características vs Pacientes con afectación pseudobulbar sin lesiones características	49
5.6. Otras comparaciones	50
6. Conclusiones	51
Bibliografía	53
A. Apéndice	61
A.1. Contrastes adicionales	61

1.1. Imagen

La palabra imagen, del griego *imago*, es definida por la Real Academia Española como una “reproducción de un objeto formada por la convergencia de los rayos luminosos que, procedentes de él, atraviesan una lente o aparato óptico, y que puede ser proyectada en una pantalla”. Existen distintas técnicas para la obtención de imágenes, por ejemplo, el dibujo, la fotografía y el video. En el área de las neurociencias, técnicas como la tomografía, que utiliza rayos x, y la resonancia magnética nuclear, que aprovecha las propiedades magnéticas del tejido humano, permiten obtener información sobre la estructura y el funcionamiento del cerebro.

1.2. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es un fenómeno físico ampliamente utilizado en la obtención de imágenes anatómicas. En este fenómeno intervienen partículas como protones y neutrones, constituyentes de los núcleos atómicos, que a su vez forman moléculas complejas, las cuales pueden absorber energía en forma de radiofrecuencia al ser puestas bajo la influencia de un campo magnético externo, siendo una condición para que esto suceda que dentro del núcleo el número de

1. MARCO TEÓRICO

protones o neutrones (o ambos) sea impar. Esto se debe a que dentro del núcleo, los protones y neutrones tienen una fuerte tendencia a emparejarse, protones con protones, neutrones con neutrones, dando lugar a que una propiedad intrínseca de las partículas llamada spin (de la cual se hablará mas adelante) se cancele.

El átomo de principal interés en resonancia magnética nuclear es el hidrógeno, siendo el isotopo conocido como hidrógeno ligero (^1H), cuyo núcleo se encuentra formado por un protón, el más estudiado debido a sus propiedades magnéticas favorables y por su abundancia en el cuerpo humano respecto a los demás elementos y al resto de isotopos del hidrógeno, que son el deuterio (^2H) con un núcleo formado por un protón y un neutrón y el tritio (^3H) cuyo núcleo se constituye por un protón y dos neutrones.

La ventaja que posee la resonancia magnética sobre otras técnicas utilizadas en la obtención de imágenes anatómicas, reside en el hecho de ser una técnica no invasiva, es decir, permite obtener información del tejido sin modificar las propiedades de las moléculas.

1.2.1. Fundamentos de la resonancia magnética nuclear

Dentro del tejido humano, algunos átomos, incluyendo el átomo de hidrógeno, se comportan como pequeños imanes debido a una cantidad vectorial propia de cada núcleo llamada momento magnético. No obstante, en condiciones normales, los átomos no se alinean en una dirección preferencial, dando lugar a una componente total de campo magnético nula (Figura 1.1a). Sin embargo, bajo la influencia de un campo magnético externo suficientemente potente, del orden de unidades de teslas, el vector momento magnético adopta una de dos configuraciones posibles, precesando alrededor del eje paralelo a las líneas de campo en el mismo sentido u en sentido contrario (Figura 1.1b), siendo la primera de estas orientaciones más favorable por corresponder al estado de menor energía.

El hecho de que sean dos orientaciones se explica a través de la mecánica cuántica. Las partículas como los protones y electrones tienen un momento angu-

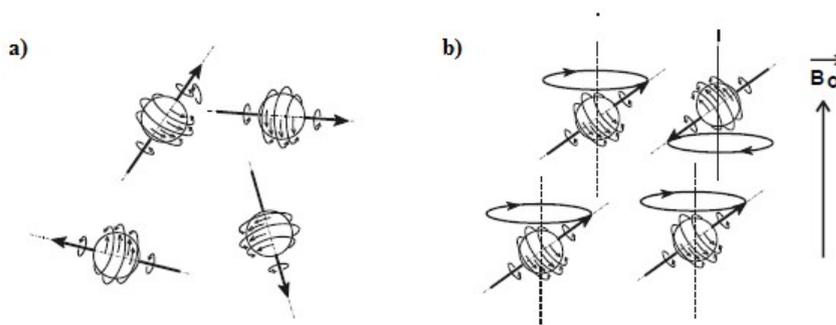


Figura 1.1: a) Núcleos sin la influencia de un campo magnético externo; el spin de cada partícula se encuentra orientado de manera aleatoria. b) Bajo la influencia de un campo magnético, los núcleos adoptan una de dos configuraciones posibles precesando alrededor del eje paralelo al campo [1].

lar intrínseco caracterizado por el número cuántico de spin, que para el átomo de hidrógeno ligero toma el valor de un medio. El número de orientaciones posibles se obtiene a través del número cuántico magnético:

$$m = S, S - 1, S - 2 \dots - S + 2, -S + 1, -S \quad (1.1)$$

Sustituyendo el valor de spin del átomo de hidrógeno obtenemos dos valores posibles:

$$m = 1/2, -1/2 \quad (1.2)$$

La frecuencia de precesión ó frecuencia de resonancia de los protones es proporcional a la intensidad del campo magnético y viene expresada por la ecuación de Larmor:

$$\omega = \gamma B_0 \quad (1.3)$$

siendo γ la constante giromagnética, cuyo valor varía para cada átomo, ω la frecuencia angular de precesión y B_0 la intensidad de campo magnético, magnitud

que depende de la intensidad del campo magnético externo y del entorno bioquímico que rodea a cada núcleo.

Por otro lado, ya que la cantidad de núcleos en el estado de menor energía es mayor a la de núcleos en el estado de mayor energía, si el tejido es subdividido en pequeños volúmenes, también llamados voxeles, en cada uno de estos espacios aparecerá una magnetización neta representada por un vector paralelo al campo magnético externo. Además, estos dos estados difieren por un valor de energía ΔE que depende de la interacción de los núcleos con el campo magnético externo, ya que a medida que la fuerza del campo incrementa, el valor de energía aumenta, al igual que la diferencia en la distribución de los núcleos entre las dos poblaciones. La relación entre poblaciones nucleares sigue la ley de distribución de Boltzmann:

$$\frac{N_{up}}{N_{down}} = e^{\frac{-\Delta E}{kT}} \quad (1.4)$$

siendo N_{up} y N_{down} las poblaciones de núcleos en el estado de menor y mayor energía, respectivamente, ΔE la diferencia de energía que hay entre los dos estados u orientaciones, k la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta [2].

1.2.2. Pulsos de radiofrecuencia

Un pulso de radiofrecuencia, normalmente del orden de 100 MHz (dependiendo del campo magnético), se aplica con la finalidad de que los protones absorban una cierta cantidad de energía específica, necesaria para pasar del estado energético menor al estado de mayor energía. Para lograr la absorción es necesario que la frecuencia del pulso y la frecuencia de precesión de los átomos sean del mismo valor, de ahí que el fenómeno sea llamado resonancia magnética nuclear. Además, puesto que el entorno bioquímico influye en la magnitud del campo magnético que percibe cada núcleo, los átomos no precesan a la misma frecuencia. Para abarcar el mayor número de núcleos que se encuentran dentro de un voxel, al pulso de radiofrecuencia se le añade un ancho de banda simétrico, generalmente del orden

de kHz.

En general, los átomos de hidrógeno pueden agruparse en dos poblaciones, los que forman parte de moléculas lipídicas (radicales CH_2 , CH_3) y los que forman moléculas de agua (radicales OH) en sus dos estados, libre y ligada; puesto que los distintos tipos de moléculas producen campos magnéticos locales diferentes, la frecuencia de resonancia de cada población será distinta, incluyendo la frecuencia de moléculas de agua libre y ligada. La ventaja de esto es que dentro de un mismo voxel, ciertas moléculas pueden ser excitadas de manera selectiva.

Por otro lado, dependiendo de la potencia y el tiempo de duración del pulso, al entrar los protones en resonancia, el vector de magnetización comenzará a desplazarse desde el eje paralelo al campo magnético hacia el plano transversal. Un pulso de 90 grados desplazará este vector al plano transversal donde la componente longitudinal es nula. Este estado es llamado estado de saturación y es en el cual las dos poblaciones de protones se igualan numéricamente.

Después de la emisión de un pulso de radiofrecuencia, los núcleos comenzarán a liberar la energía absorbida a la vez que comenzará un desfase en el movimiento de precesión. La rapidez con que esto ocurre depende, entre otros aspectos, de la interacción de cada núcleo con el medio circundante, pues son las moléculas no excitadas o la misma molécula a la que pertenece cada núcleo las encargadas de transformar la energía liberada en otros tipos de energía. Simultáneamente, el vector de magnetización regresará a su posición original sobre el eje longitudinal, produciendo variaciones de campo magnético que inducen señales eléctricas de forma sinusoidal, las cuales son captadas por una antena o bobina receptora y a través de las cuales se construyen las imágenes anatómicas.

1.2.3. Imágenes potenciadas en T1

De la señal recolectada se puede obtener información sobre el medio que circunda a los núcleos de hidrógeno, esto se logra a través de ciertos parámetros, uno de ellos el T1, parámetro que depende de la proyección del vector de mag-

1. MARCO TEÓRICO

netización sobre el eje longitudinal (normalmente el eje z) y que representa el tiempo que tarda el vector de magnetización de un voxel en recuperar el 63% de su valor original (Figura 1.2).

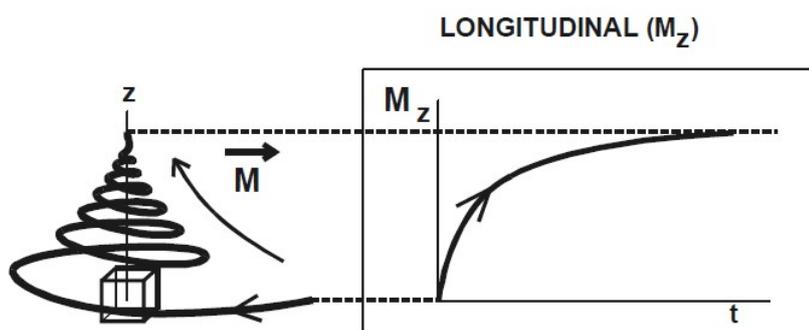


Figura 1.2: La relajación longitudinal sobre el eje z toma la forma de una exponencial asintótica [1].

El valor de T_1 tiene una dependencia importante del tipo de moléculas que constituyen el medio con el que interactúan los núcleos de hidrógeno y de la libertad de movimiento que estas poseen; por ejemplo, los lípidos tienen un T_1 corto debido a que los núcleos que forman parte de este tipo de moléculas liberan fácilmente el exceso energético al transformarlo en energía cinética, rotacional y vibracional. En contraste, los núcleos que forman parte de las moléculas de agua libre poseen valores de T_1 más grandes lo cual se debe a la mayor libertad de movimiento que poseen y su menor tamaño en comparación a otro tipo de moléculas más grandes, como son los lípidos. En lesiones, y en la mayoría de las patologías neurodegenerativas el agua libre aumenta, es decir, que en estas zonas los valores de T_1 serán más grandes. El parámetro T_1 también es dependiente de la intensidad del campo magnético externo, pues a medida que el campo aumenta, mayores serán los valores de T_1 .

Los valores de T_1 para los distintos tejidos que conforman el tejido humano pueden traducirse en señales con distintos valores de intensidad. De una imagen de resonancia magnética potenciada en el parámetro T_1 se puede diferenciar con facilidad la sustancia blanca de la sustancia gris o del líquido cefalorraquídeo,

pues la grasa, el hueso medular y la sustancia blanca aparecen hiperintensas en comparación a otros tejidos como la sustancia gris, los músculos, ligamentos y el hueso cortical (Figura 1.3). Las lesiones en la sustancia gris o blanca suelen aparecer hipointensas, lo cual se debe a una mayor concentración de agua libre, que se traduce en tiempos de relajación largos.

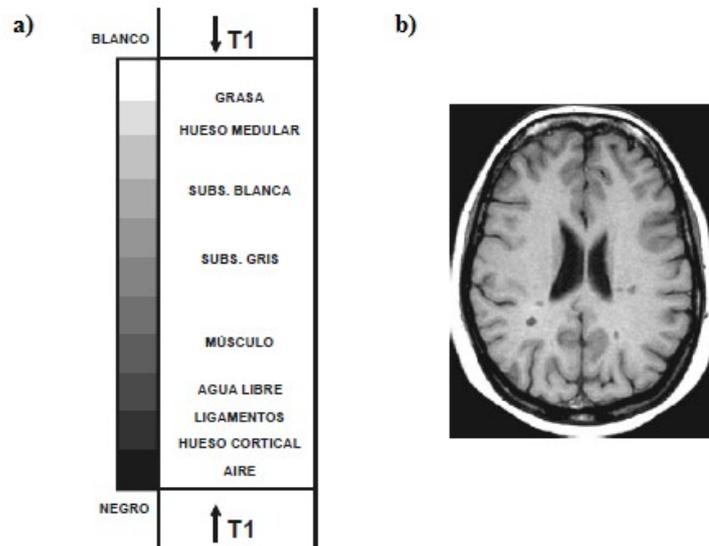


Figura 1.3: a) Correspondencia entre los distintos tejidos cerebrales y una escala de grises para una imagen potenciada en T1. b) Imagen anatómica potenciada en T1 [1].

Una de las aplicaciones de la resonancia magnética nuclear, particularmente de las imágenes potenciadas en T1, es la de obtener información sobre ciertas patologías que afectan al sistema nervioso central. Una de estas enfermedades neurodegenerativas es la esclerosis múltiple.

1.3. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (**EM**) es una enfermedad inmunomediada desmielinizante, es decir que el sistema inmune es responsable del deterioro neurológico

1. MARCO TEÓRICO

al atacar a los axones recubiertos de mielina, sustancia lipoproteica que permite la transmisión adecuada de impulsos nerviosos que viajan entre el cerebro y la médula espinal. Además, también se ven afectadas las fibras nerviosas, y los oligodendrocitos, un tipo de célula glial especializada en formar los recubrimientos de mielina [3].

Los síntomas específicos, así como el avance y la gravedad de esta enfermedad son difíciles de predecir, pues el daño producido suele ocurrir en distintas zonas del cerebro; sin embargo, los síntomas generalmente incluyen debilidad muscular, principalmente en las piernas y con posibilidad de parálisis temporal o permanente, falta de equilibrio, fatiga, incontinencia, entumecimiento facial, vértigo, problemas de visión y de habla, afectación de las funciones cognitivas, principalmente la atención, memoria a largo plazo, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de información verbal [4]. La mayoría de las personas que padecen esclerosis múltiple son adultos jóvenes normalmente diagnosticados entre los 20 y 50 años de edad, siendo mayor el número de mujeres afectadas que el de hombres [5].

La causa de la esclerosis múltiple sigue siendo incierta, pero estudios parecen indicar que se debe a una interacción compleja entre ciertos factores ambientales que pueden desencadenar la enfermedad en personas con predisposición genética; sin embargo, tampoco existe evidencia de que esta enfermedad se herede directamente. Factores de riesgo que se cree influyen en la aparición de esta enfermedad incluyen tabaquismo, deficiencia de vitamina D a causa de una exposición insuficiente a la luz solar y ciertas infecciones virales, principalmente el virus de Epstein Barr [6]. Parece ser que el origen étnico también juega un papel importante, pues se ha visto que existe un riesgo mayor en gente caucásica respecto a otros grupos étnicos, incluyendo nativos americanos, negros y algunos grupos asiáticos donde la aparición de esta enfermedad es prácticamente nula [7]. Algunos de estos factores están fuertemente relacionados con la latitud, pues se ha visto que la incidencia es mayor en países alejados del ecuador [8].

Una vez que comienzan a presentarse los primeros síntomas, la enfermedad

suele desarrollarse de manera distinta en cada sujeto, por eso se ha optado por clasificarla en cuatro subtipos dependiendo de la sintomatología inicial y el curso que adopta con el avance del tiempo:

- Remitente-recurrente: Es el subtipo más común de esclerosis múltiple y con el que la mayoría de los pacientes inicia (85 %). Suele aparecer entre los 20 y los 30 años de edad y se caracteriza por ataques bien definidos en los que aparecen nuevos síntomas o se exacerban los que ya se tenían y que pueden durar días o meses, seguidos de periodos de tiempo en los que algunos síntomas pueden disminuir o incluso desaparecer. El tiempo que transcurre entre cada episodio es imprevisible. A diferencia de otros subtipos de esclerosis, en este subtipo suelen presentarse más lesiones inflamatorias en el cerebro que pueden identificarse a través de resonancia magnética. La proporción con que afecta a las mujeres es de dos a tres veces mayor que en hombres. Los síntomas incluyen fatiga, entumecimiento, problemas de visión, espasticidad, incontinencia y problemas cognitivos [5].
- Primariamente progresiva: Este subtipo se caracteriza por el empeoramiento de la función neurológica de manera progresiva desde el inicio de los síntomas sin que aparezcan remisiones y recaídas, se diferencia de la forma remitente-recurrente en que aparecen más lesiones en la médula espinal que en el cerebro. Aproximadamente el 15 % de los pacientes inicia con un cuadro primario progresivo a una edad más avanzada que el caso de los pacientes con un cuadro clínico remitente-recurrente, entre los 40 y 50 años de edad. Además, la proporción de afección para hombres con respecto a las mujeres es aproximadamente igual, con una ligera tendencia y un peor pronóstico para para los hombres. En cuanto a los síntomas, los sujetos tienden a experimentar más problemas de movilidad, lo que obliga a que requieran de mayor asistencia para realizar sus actividades diarias [5].
- Secundariamente progresiva: La mayoría de la gente que es diagnosticada con la forma remitente-recurrente eventualmente hará la transición (10-20 años después de que aparecen los primeros síntomas) a este subtipo. Se

1. MARCO TEÓRICO

caracteriza por un empeoramiento progresivo de los síntomas, además, las remisiones y recaídas se vuelven menos frecuentes [5].

- Progresiva-recurrente: Es un subtipo de la forma primaria progresiva en la que además del empeoramiento gradual de los síntomas aparecen ataques bien definidos (recaídas). Se distingue de otras formas de esclerosis múltiple al ser escasas las lesiones cerebrales y espinales que pueden identificarse a través de resonancia magnética [5].

La resonancia magnética nuclear es una de las técnicas más utilizadas para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas debido a la capacidad que tiene para obtener imágenes detalladas del cerebro y la médula espinal. Particularmente, las imágenes potenciadas en T1 abren la posibilidad de identificar zonas del cerebro que presentan lesiones o cicatrices (esclerosis). Sin embargo, esta técnica no se considera concluyente pues no todas las lesiones pueden ser observadas, además de que existen enfermedades que producen un daño estructural semejante. Además, ya que la sintomatología de esta enfermedad es amplia y los síntomas no siguen un orden específico en cuanto a su aparición, es impredecible el curso que puede tomar la enfermedad con el transcurso de los años.

Existen escalas que miden distintos aspectos del deterioro neurológico que permiten comparar la evolución entre pacientes y poder dar seguimiento al desarrollo de la enfermedad. La escala más usada es la EDSS [9], “Expanded disability status scale”; esta escala asigna un valor tomando en cuenta aspectos como la capacidad ambulatoria del paciente (deterioro motriz) y el detrimento de ocho sistemas funcionales independientes que a su vez son evaluados utilizando subescalas únicas para cada sistema. Los sistemas funcionales son, piramidal, cerebral, tronco cerebral, sensorial, vejiga-intestinal, visual, cerebral-mental y otros (funciones compuestas). La escala es la siguiente:

- 0.0 – Examen neurológico normal, todos los sistemas funcionales evaluados en 0, con posibles alteraciones del estado de ánimo.

- 1.0 - Sin incapacidad, pero con signos mínimos de daño en un sistema funcional (evaluado en 1).
- 1.5 – Sin incapacidad pero con mínimos signos de daño en más de un sistema funcional.
- 2.0 – Discapacidad mínima en un SF (evaluado en 2, el resto en 0 o 1) (SF: Sistema funcional o sistemas funcionales).
- 2.5 – Discapacidad mínima en dos SF (evaluados en 2, el resto en 0 o 1).
- 3.0 – Discapacidad moderada en un SF (evaluado en 3, el resto en 0 o 1), o discapacidad leve en tres o cuatro SF (evaluados en 2, el resto en 0 o 1). Totalmente ambulatorio.
- 3.5 – Discapacidad moderada en un SF (evaluado en 3) y uno o dos SF evaluados en 2; o dos SF evaluados en 3; o cinco SF evaluados en 2 (los demás en 0 o 1). Totalmente ambulatorio.
- 4.0 – Discapacidad relativamente severa en un sistema funcional (evaluado en 4, el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores sin exceder el tercer nivel. Totalmente ambulatorio sin necesidad de ayuda, auto suficiente, capaz de caminar 500 metros o más sin ayuda o descansar.
- 4.5 – Totalmente ambulatorio pero el sujeto puede requerir asistencia mínima. Puede caminar sin ayuda y sin requerir descanso antes de recorrer 300-500 metros. Misma evaluación de los SF.
- 5.0 – Puede caminar sin ayuda y sin requerir descanso antes de recorrer 200-300 metros; discapacidad suficientemente severa para impedirle realizar actividades diarias de manera normal. Un SF evaluado en 5, el resto 0 o 1; o combinaciones de otros SF que usualmente superan el grado 4.
- 5.5 – Discapacidad suficientemente severa para imposibilitar que realice actividades cotidianas. Puede caminar 100-200 m. Misma evaluación de los SF.

1. MARCO TEÓRICO

- 6.0-6.5 – Necesidad de ayuda intermitente, unilateral o bilateral constante de una muleta o bastón para caminar 20-100 m con posible descanso. Más de dos SF evaluados arriba de 3.
- 7.0-7.5 – Incapacidad de caminar 5 m con ayuda, restringido a utilizar silla de ruedas con posible asistencia
- 8.0-8.5 – Restringido a estar en cama o en silla de ruedas, pero puede realizar muchas actividades de auto cuidado. Generalmente mantiene buen funcionamiento de los brazos.
- 9.0 – Incapacidad casi total de las extremidades, restringido a estar en cama. Puede comunicarse y comer.
- 9.5 - Incapacidad total, sin poder comunicarse, comer y tragar efectivamente.
- 10.0 – Muerte ocasionada por esclerosis múltiple

1.4. Epidemiología

Se cree que la esclerosis múltiple afecta aproximadamente a 2.5 millones de personas en el mundo con tasas de prevalencia que varían entre países [10]. Las zonas con la mayor prevalencia en el mundo son Norteamérica y Europa [11]. En Latinoamérica, la esclerosis múltiple afecta principalmente a países con un índice alto de inmigración europea; estos países son México, Argentina, Brasil, Chile y Uruguay [11]. En México, en la década de los setenta, la esclerosis múltiple era considerada una enfermedad rara, con una prevalencia de 1 o 2 sujetos por cada 100,000 habitantes [12]; actualmente se estima que en México existen entre 11 y 20 casos por cada 100,000 habitantes [13]. En contraste, en Reino Unido la prevalencia es de aproximadamente 300 casos por cada 100,000 mujeres [14].

El mestizaje es una de las causas que explicarían el aumento de la tasa de prevalencia en México, ya que algunos estudios indican que la incidencia en indígenas

es baja, sin embargo, esto se puede atribuir al escaso acceso que tienen estas poblaciones al sistema de salud [12]. Otra razón sería la misma infraestructura del sistema de salud, ya que existen centros u hospitales que no cuentan con el equipo necesario y personal con el entrenamiento apropiado para realizar diagnósticos adecuados [12].

1.5. Afectación Pseudobulbar

Existe una condición conocida como afectación pseudobulbar que suele aparecer en pacientes que padecen esclerosis múltiple. Esta condición, también llamada incontinencia emocional, se caracteriza por episodios irreprimibles de risa o llanto que suelen aparecer sin causa aparente o que son desencadenados por estímulos que normalmente no justificarían tales explosiones. Estos episodios pueden ser coherentes con el estado emocional de la persona, pero suelen ser exagerados. También pueden ser incongruentes con el estado anímico de la persona, sin que den lugar a un cambio en el estado de ánimo de la persona; por esto, es importante distinguir a la afectación pseudobulbar como un trastorno de la expresión y no como un trastorno del estado de ánimo.

La causa de la afectación pseudobulbar no se encuentra totalmente clarificada, sin embargo, hay evidencia obtenida a partir del análisis de imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear, que sugiere como causa probable de esta condición la interrupción de las vías neuronales que conectan algunas estructuras de la corteza cerebral, el cerebelo y el tallo cerebral, las cuales serían responsables de la expresión emocional. Esta afección suele aparecer en distintas neuropatologías como el Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, demencia frontotemporal, tras sufrir alguna lesión traumática o un infarto cerebral. En lo referente a la esclerosis múltiple, se cree que el 10% de los sujetos que padecen esta enfermedad presentan afectación pseudobulbar [15].

Una de las primeras teorías para explicar la patofisiología de la afectación pseudobulbar fue dada por Wilson en 1924 [16]. La hipótesis consiste en que

1. MARCO TEÓRICO

ciertas lesiones en la corteza motora dan lugar a la pérdida de inhibición voluntaria del tallo cerebral, el cuál jugaría el papel de ser el encargado de controlar la expresión afectiva. Estudios más recientes proponen la disrupción de las vías cortico-ponto-cerebelares (Figura 1.4), que incluyen la corteza prefrontal, motora, límbica y asociativa, la capsula interna, los pedúnculos cerebrales, el núcleo rojo y el tálamo [17, 18]. En esta teoría, el cerebelo sería el encargado de modular la duración y la intensidad de la actividad musculo-facio-respiratoria, dando lugar a una respuesta emocional congruente ante el estímulo que experimenta el sujeto a través de la corteza cerebral [17].

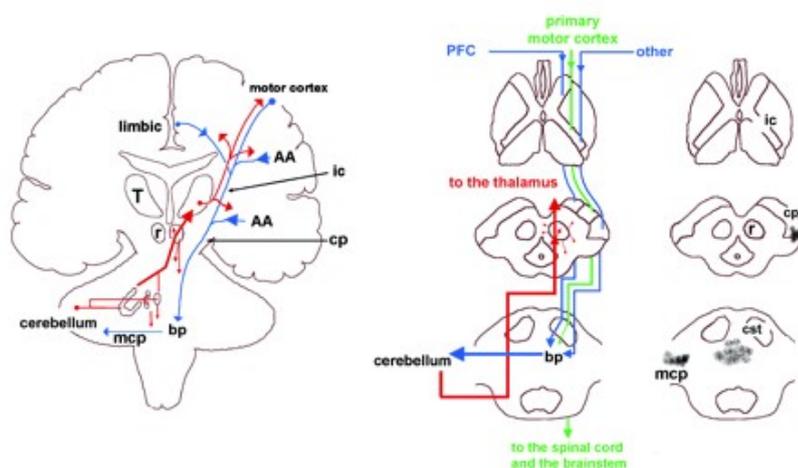


Figura 1.4: Las vías cortico-ponto-cerebelares en el sentido en que la información viaja desde la corteza hasta el cerebelo y es retransmitida a través del tálamo. AA=áreas asociativas, cp=pedúnculo cerebral, ic=capsula interna, T=tálamo, r=núcleo rojo, mcp=pedúnculo mediano cerebeloso, bp=base del puente tronco-cerebeloso, PFC=corteza prefrontal [17].

Además, existen distintos criterios utilizados para diagnosticar esta condición, siendo los de Poeck unos de los más utilizados [19]. Estos se encuentran enumerados a continuación:

1. Los episodios son desencadenados por estímulos no específicos que normalmente no causarían risa o llanto.

2. Después de una manifestación de risa o llanto no debe haber cambio en el estado de ánimo, ni sensación de alivio en la persona.
3. Los episodios no deben ser coherentes con el estado de ánimo de la persona.
4. Ausencia de control voluntario en la expresión facial, así como de la duración de los episodios.

1.6. Grosor y volumen cortical

El daño en ciertas estructuras que conforman la corteza cerebral ha sido asociado a la aparición de la afectación pseudobulbar. La corteza cerebral es el tejido nervioso que cubre la superficie del cerebro. El espesor de la corteza normalmente abarca un rango de 1 mm a 4.5 mm [20, 21]. Es responsable de las capacidades cognitivas del ser humano, haciendo que su estudio sea relevante para el entendimiento de las causas y el desarrollo de distintos procesos biológicos como el envejecimiento [22] y ciertas enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la esclerosis múltiple [23], en donde se ha visto que el grosor de la corteza cerebral disminuye considerablemente.

En personas sanas, se ha visto que durante el proceso de envejecimiento el volumen cortical disminuye principalmente a través de la disminución de grosor cortical, mientras que el área cortical ejerce poca influencia en este proceso; estas son variables independientes que son determinadas durante el desarrollo prenatal y perinatal a través de mecanismos genéticos distintos [24, 25]. La diferencia entre grosor y área cortical, radica en el hecho de que dentro de la corteza cerebral las células neuronales se encuentran organizadas en columnas; el grosor está determinado por el número de células dentro de una columna, mientras que el área está determinada por el número de columnas [26].

En cuanto a diferencias de sexo, los hombres normalmente presentan mayor volumen intracraneal, es decir, poseen cerebros más grandes, lo que se traduce como mayor volumen de sustancia blanca y gris; sin embargo, regionalmente se ha

visto que las mujeres poseen mayor grosor cortical en algunas regiones, como la temporal posterior y parietal inferior de ambos hemisferios, siendo esta diferencia más prominente en el hemisferio derecho donde es al menos 0.45 mm mayor que en los hombres [27].

El deterioro de la corteza cerebral se acelera durante el desarrollo de ciertas enfermedades neurodegenerativas, una de estas es la esclerosis múltiple [28]. Se han encontrado patrones regionales de adelgazamiento cortical que no son consistentes con el envejecimiento normal, y que además correlacionan con la sintomatología de algunos pacientes; por ejemplo, la disminución de grosor en la región temporal y frontal es común en individuos que presentan discapacidad leve y que tienen poco tiempo de haber empezado a padecer la enfermedad; además, en pacientes que pertenecen al subtipo remitente recurrente, la disminución de grosor en estas zonas es un indicador de posibles ataques de epilepsia en algún momento de su vida [29]. Otras regiones que se ven afectadas en cuanto a la disminución de grosor cortical son el polo frontal, el istmo cingular, cíngulo caudal anterior, medial orbitofrontal y medio temporal, los pares operculares, supramarginales, inferior temporal y el giro lateral orbitofrontal en el hemisferio derecho, áreas parahipocampales y áreas linguales, corteza entorrinal y polos temporales [30, 31].

Hay estudios que sugieren una predominancia del adelgazamiento cortical, conforme aumenta la edad, en el hemisferio izquierdo del cerebro y un adelgazamiento mayor en hombres que en mujeres que padecen esclerosis múltiple [30]. La memoria visoespacial se ha asociado a las regiones supramarginal y supratemporal del hemisferio derecho del cerebro; por otro lado, se ha observado que los pacientes que padecen esclerosis múltiple presentan bajo desempeño en pruebas de desempeño cognitivo y además poseen menor volumen cortical en las zonas previamente mencionadas[28].

1.7. Medición de grosor cortical

La corteza cerebral está conformada por tejido altamente plegado, debido a lo cual, la mayor parte de esta difícilmente puede ser visualizada. Asimismo, la cuantificación manual del grosor de la corteza es una tarea difícil de realizar, pues además de ser una tarea que demanda tiempo, el error en las mediciones suele ser considerable y se encuentra limitado a estudios post mortem y extirpaciones de tejido cerebral, por ejemplo, en pacientes con epilepsia a los cuales se les retira la zona epileptógena [32]. Afortunadamente se han desarrollado métodos computacionales automatizados que miden el grosor cortical con bastante precisión a partir de la reconstrucción de las superficies de la sustancia blanca y gris, utilizando como entrada una secuencia de imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 3D de alta resolución.

Una plataforma que realiza estas funciones es Freesurfer [33, 34, 35, 36]. A través de la sentencia “recon-all” se ejecutan una serie de instrucciones sobre la secuencia de imágenes T1 que incluyen: corrección de movimiento, normalización de intensidad para homogeneizar tejidos de la misma clase, normalización espacial, remoción del cráneo y tejido que no pertenece al cerebro, diferenciación de los hemisferios, segmentación de la sustancia gris y blanca en función de la intensidad de los voxels, teselado con triángulos sobre la superficie de la sustancia blanca, suavizado y deformación de las superficies, corrección de defectos topológicos, clasificación de las estructuras subcorticales, así como la obtención de datos estadísticos de cada estructura, entre ellos el grosor cortical, que se obtiene para cada vértice de la superficie teselada como la distancia mínima entre la delimitación de la sustancia gris y blanca, y la superficie pial [36].

La precisión de Freesurfer ha sido validada por algunos estudios, por ejemplo, Cardinale y su equipo de trabajo compararon muestras histológicas de pacientes con epilepsia con mediciones obtenidas a partir de imágenes por resonancia magnética nuclear procesadas en Freesurfer, hallando correspondencia entre ambos métodos [32].

1.8. Análisis estadístico

La normalización espacial es una función importante de Freesurfer [33]. En este paso se transforman las coordenadas del sujeto a las coordenadas de un espacio estandarizado con el fin de hacer coincidir espacialmente las estructuras cerebrales de diferentes individuos; esto abre la posibilidad de analizar estadísticamente, a partir de una hipótesis, datos cuantificados de las estructuras y tejidos, con el fin de esclarecer si existen diferencias entre distintos grupos de sujetos con características peculiares. Este tipo de análisis puede realizarse a través de QDEC [37], programa que viene incluido en la paquetería de Freesurfer y que utiliza el modelo matemático de regresión lineal múltiple.

1.8.1. Modelo de regresión lineal múltiple

En la regresión lineal múltiple se analiza la influencia que ejerce un conjunto de variables explicativas sobre una variable dependiente a través de la combinación lineal de estas. El modelo se puede expresar en notación matricial por la siguiente ecuación:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e} \tag{1.5}$$

donde cada término corresponde a una matriz distinta. En estudios de morfometría de grupo la matriz \mathbf{Y} contiene los valores de la variable dependiente de cada sujeto para un solo vértice, por ejemplo los valores cuantificados de grosor cortical. \mathbf{X} es la matriz de diseño en la cual se insertan las variables explicativas, que pueden ser continuas o discretas, por ejemplo, la edad o el género. La matriz \mathbf{b} contiene los coeficientes de regresión o regresores; estos toman su valor de tal forma que el modelo se ajuste mejor a los valores reales de la variable dependiente. Además, los coeficientes dan cuenta de la contribución de cada variable explicativa al valor de la variable de interés; si el valor del regresor es pequeño,

entonces la contribución de la variable explicativa es pequeña, y viceversa. La matriz \mathbf{e} contiene términos que se consideran ruido o se interpretan como la diferencia entre los valores predichos por el modelo para la variable dependiente y los valores reales observados. A medida que el ajuste del modelo se vuelve mejor, el residuo o error será cada vez más pequeño.

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & \dots & \dots & X_{1m} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & X_{n1} & \dots & \dots & \dots & X_{nm} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ \vdots \\ \vdots \\ b_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_0 \\ e_1 \\ \vdots \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix} \quad (1.6)$$

Más adecuado es decir que el objetivo del análisis de regresión lineal múltiple es encontrar los valores de los coeficientes para los cuales la suma de los errores elevados al cuadrado es la mínima posible:

$$\mathbf{e}'\mathbf{e} = (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\mathbf{b})'(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\mathbf{b}) \longrightarrow \min \quad (1.7)$$

Los coeficientes que cumplen con este criterio se encuentran a través del siguiente desarrollo. Suponemos que el modelo que mejor ajusta el valor de los regresores obtiene valores muy cercanos a los observados de la variable dependiente, por lo tanto el error se vuelve pequeño y la matriz \mathbf{e} se vuelve innecesaria. Partiendo de esta premisa, se multiplica cada lado de la ecuación por la matriz \mathbf{X} transpuesta:

$$\mathbf{X}'\mathbf{Y} = \mathbf{X}'\mathbf{X}\mathbf{b} \quad (1.8)$$

Cabe mencionar que si las variables explicativas de la matriz \mathbf{X} son linealmente independientes, entonces existe una única solución para las ecuaciones. Para despejar la matriz \mathbf{b} multiplicamos ambos lados por el inverso del producto de la matriz \mathbf{X} por su matriz transpuesta, es decir:

$$(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{Y} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{X}\mathbf{b} \quad (1.9)$$

Recordando que el producto de una matriz inversa por la matriz original da como resultado la matriz identidad, el paso anterior permite despejar la matriz \mathbf{b} :

$$\mathbf{b} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{Y} \quad (1.10)$$

Posteriormente, utilizando algún tipo de prueba estadística, por ejemplo una prueba-T, los coeficientes de regresión pueden transformarse en mapas estadísticos paramétricos. Estos mapas, al ser sobrepuestos en imágenes anatómicas, en ciertos casos muestran zonas encendidas, también llamados clusters, que no son más que conjuntos de voxels para los cuales se ha calculado un valor de significancia estadística, también llamado valor p, que no sobrepasa un cierto umbral estadístico (valor α), normalmente elegido por el usuario, y debajo del cual se rechaza la hipótesis nula.

Planteamiento del problema

2.1. Justificación

La afectación pseudobulbar suele aparecer en pacientes que padecen esclerosis múltiple, sin embargo, no se tiene claro cuales son los factores relacionados con la aparición de esta condición, pues si bien ha sido asociada a lesiones en los tractos de sustancia blanca que conectan regiones específicas de la corteza con el cerebelo y otras estructuras subcorticales, no se encontró información sobre algún estudio previo que haya asociado la aparición de esta condición a la disminución del grosor de la corteza cerebral utilizando métodos similares a los empleados en este trabajo. Por lo tanto, se pretende ampliar el conocimiento sobre esta patología, pero también mostrar la utilidad que tiene la resonancia magnética nuclear en conjunto con ciertos modelos matemáticos y estadísticos, como herramienta para entender, diagnosticar y tratar con mayor eficacia ciertas enfermedades neurodegenerativas, pues al consultar información generada en México concerniente al estudio de la esclerosis múltiple, se pudo percatar que la utilización de este tipo de métodos es escasa.

2.2. Pregunta de Investigación

¿Existe una relación entre el grosor cortical y la aparición de una condición conocida como afectación pseudobulbar en pacientes con esclerosis múltiple?

2.3. Hipótesis

En pacientes que padecen esclerosis múltiple y que además presentan una condición conocida como afectación pseudobulbar, ocurre un deterioro agudo de la corteza cerebral, particularmente de las regiones frontales, en comparación a pacientes que no presentan dicha condición y sujetos sanos.

2.4. Objetivos

2.4.1. Objetivo General

Determinar si una población de pacientes que padecen esclerosis múltiple acompañada de afectación pseudobulbar presentan una disminución de grosor cortical en comparación a una población de sujetos sanos y un grupo de pacientes que no presentan dicha condición.

2.4.1.1. Objetivos Específicos

- a) Obtener la medida de grosor cortical de pacientes con esclerosis múltiple con y sin afectación pseudobulbar y un grupo de control mediante el procesamiento de imágenes obtenidas por resonancia magnética.
- b) Realizar un análisis estadístico de los grupos con la finalidad de comprobar si existe alguna correlación entre las distintas variables de interés y los datos

de grosor cortical. Dichas correlaciones no deberán sobrepasar un umbral de significancia estadística.

Sujetos, material y metodología de investigación

En este trabajo se realizó un estudio comparativo entre pacientes con esclerosis múltiple con afectación pseudobulbar, pacientes sin afectación pseudobulbar y un grupo de control. Para cada sujeto se obtuvieron imágenes de resonancia magnética nuclear potenciadas en T1. Dichas imágenes fueron procesadas y recibieron el tratamiento adecuado a través de Freesurfer. Posteriormente, un análisis estadístico fue realizado a través de QDEC.

3.1. Sujetos

Se estudiaron un total de 34 sujetos a través de imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear. Dichas imágenes fueron adquiridas en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla. Se encontraban dentro de los participantes 17 pacientes con esclerosis múltiple, de los cuales, 12 pertenecen al subtipo de esclerosis remitente-recurrente con discapacidad elevada, mientras que los cinco restantes presentan un cuadro asociado al subtipo de esclerosis progresivo secundario. Además, las imágenes de 17 individuos sanos fueron utilizadas para conformar un grupo de control; estos fueron seleccionados de acuerdo a las características de género y edad de los pacientes con esclerosis múltiple para así poder homogeneizar las muestras. En la

tabla 3.1 se muestran los datos demográficos de cada población.

Por otro lado, los pacientes fueron divididos en tres subgrupos basándose en si cumplían con los criterios de Poeck, utilizados para diagnosticar afectación pseudobulbar, y si presentaban lesiones evidentes en regiones específicas del cerebro, asociadas a la aparición de esta condición. Los datos demográficos de estos subgrupos se muestran en la tabla 3.2 y las características generales de cada población se listan a continuación:

- Pacientes con esclerosis múltiple con afectación pseudobulbar, con lesiones específicas, ubicadas en la base del puente, regiones frontales inferiores medial bilaterales, regiones parietales inferiores bilaterales así como pedúnculos cerebelosos medios, excepto a nivel cerebeloso.
- Pacientes con esclerosis múltiple con afectación pseudobulbar, sin lesiones específicas.
- Pacientes con esclerosis múltiple sin afectación pseudobulbar, sin lesiones específicas.

3.1.1. Criterios de inclusión

Participaron pacientes registrados en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que cumplieron con los siguientes requisitos:

- Haber sido diagnosticados con esclerosis múltiple basándose en los criterios de Mc Donald actualizados en 2010.
- Presentar un desarrollo avanzado de la enfermedad (6 años como mínimo), evaluados entre 5.0 y 6.5 en la escala EDSS.
- Firmar el consentimiento informado establecido por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM.
- Presentar diversa carga lesional.

3. SUJETOS, MATERIAL Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Tabla 3.1: Datos demográficos de los pacientes con esclerosis múltiple y de los sujetos pertenecientes al grupo de control. EM : Esclerosis múltiple, DE: Desviación estándar.

	Pacientes con EM	Pacientes de control
Número de pacientes	17	17
Edad: Rango	22-56	22-55
Edad: Media(DE)	33(10.28)	32.76(10.11)
Sexo: Hombres	4(23.52 %)	4(23.52 %)
Sexo: Mujeres	13(76.47 %)	13(76.47 %)

Tabla 3.2: Datos demográficos de los subgrupos de pacientes con esclerosis múltiple. AP: Afectación pseudobulbar, LC = Lesiones características.

	Pacientes con AP y LC	Pacientes con AP sin LC	Pacientes sin AP ni LC
Número de pacientes	5	5	7
Edad: Rango	22-50	23-32	24-56
Edad: Media(DE)	32.6(11.67)	29.2(4.56)	36.14(12.78)
Sexo: Hombres	1(20 %)	1(20 %)	2(28.57 %)
Sexo: Mujeres	4(80 %)	4(80 %)	5(71.43 %)

3.1.2. Criterios de exclusión

- Antecedentes de haber padecido algún desorden psiquiátrico.
- Traumatismo craneoencefálico.
- Antecedentes de abuso de sustancias.
- Cualquier contraindicación para un estudio de resonancia magnética, por ejemplo, prótesis metálicas, obesidad, claustrofobia, etc.

3.1.3. Criterios de eliminación

- Presentar una recaída aguda de la enfermedad durante el estudio.
- Estar bajo tratamiento de esteroides orales o intravenosos.
- Movimiento durante la adquisición de las imágenes.
- Presentar algún trastorno afectivo durante el estudio que amerite tratamiento con fármacos antidepresivos.

3.2. Adquisición de imágenes de RMN

Para la adquisición de las imágenes de los pacientes se utilizó un resonador de 3 Teslas marca General Electric, modelo Discovery MR750, con una antena de 32 canales. Se obtuvieron imágenes ponderadas en T1 utilizando la secuencia 3D SPGR con tiempo de repetición de 8.23 ms, tiempo de eco de 3.22 ms, ángulo de desviación de 90 grados, matriz de 256 x 256, campo de visión de 24 x 24 cm² y tamaño de voxel de 1 mm³.

3.2.1. Procesamiento de imágenes

Tanto las imágenes de los pacientes como las de los controles fueron procesadas con Freesurfer utilizando el comando “recon-all”; este comando ejecuta de forma automática una serie de instrucciones, entre las cuales se incluye la segmentación de los distintos tejidos y la identificación de las diferentes estructuras que conforman el cerebro; sin embargo, la inspección por parte del usuario es necesaria ya que en algunos casos la delimitación de los tejidos suele ser deficiente.

En este trabajo fueron identificados errores de segmentación en la sustancia blanca y gris, sobre todo en la región temporal de ambos hemisferios. Existen dos razones por las que puede ocurrir una segmentación deficiente, cuando la normalización de intensidad de las imágenes es inadecuada, o por otro tipo de error llamado defecto topológico. Cuando el error se debe a la normalización de intensidad se utiliza una herramienta disponible en “Freeview”, un visualizador de Freesurfer, a través de la cuál se colocan manualmente puntos de control en regiones donde la intensidad de la sustancia blanca es distinta del valor ideal, 110, y que fueron ignoradas por el programa. En cambio, los defectos topológicos ocurren cuando los vértices que conforman la superficie de la sustancia blanca se encuentran desconectados. Para arreglar este tipo de error se deben llenar manualmente los voxels que no están siendo considerados como sustancia blanca. Los errores de segmentación en la sustancia gris suelen ser corregidos automáticamente una vez que la segmentación de la sustancia blanca ha sido rectificada.

Una vez colocados los puntos de control o haber sido llenados los voxels en el volumen correspondiente se vuelve a ejecutar la instrucción que efectúa la segmentación (Figuras 3.1 y 3.2) y finalmente se inspeccionan nuevamente los volúmenes para corroborar que la segmentación haya sido realizada correctamente.

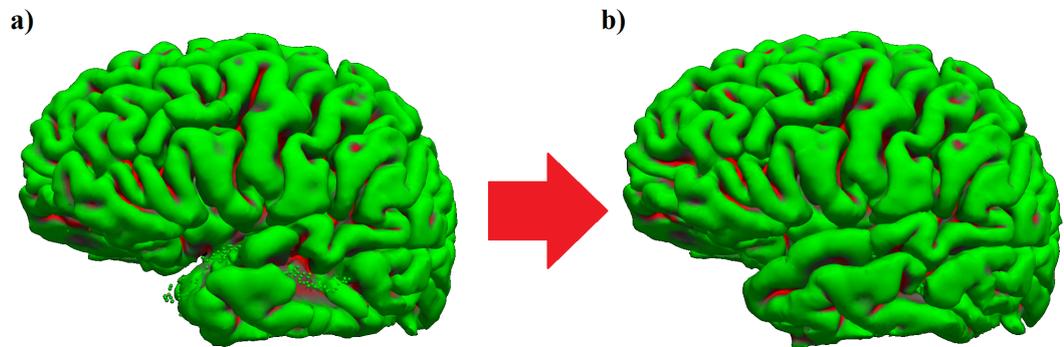


Figura 3.1: Imagen tridimensional de un paciente con EM. a) La segmentación de la sustancia gris y blanca es defectuosa así que fueron colocados puntos de control para corregir el problema. b) Misma imagen 3D después de haber colocado puntos de control y ejecutado por segunda vez el comando que efectúa la segmentación de los diferentes tejidos.

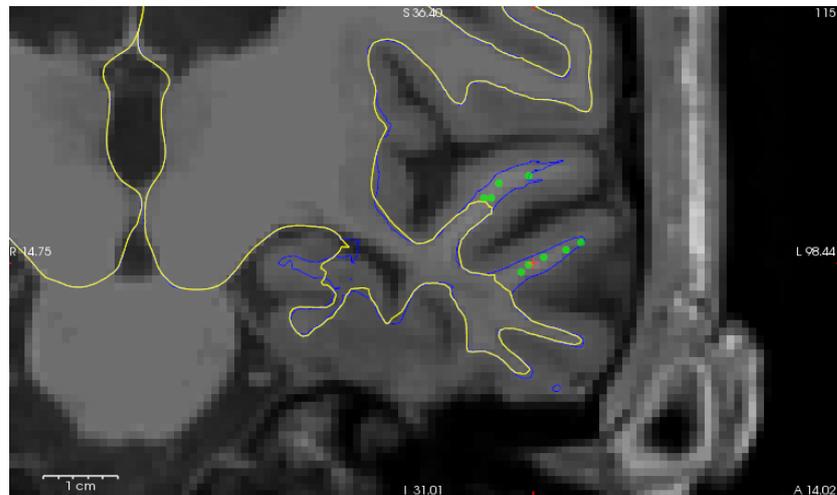


Figura 3.2: Vista coronal de la imagen potenciada en T1 de un paciente. El borde amarillo delimita la sustancia blanca, sin embargo, puede apreciarse que parte de esta es omitida por el algoritmo. El borde azul resulta de haber colocado puntos de control.

3.3. Análisis Estadístico

Los datos de la corteza cerebral de los sujetos fueron analizados utilizando QDEC [37]. Cada contraste fue realizado para cada hemisferio del cerebro con un valor de anchura a media altura (FWHM) o suavizado de 10 mm y se fijó un umbral de significancia estadística de 0.05 (5%). En estos contrastes la variable de principal interés fue el diagnóstico de los sujetos, pues se contaba con cuatro grupos de pacientes con características particulares: pacientes con esclerosis múltiple con y sin afectación pseudobulbar, pacientes con afectación pseudobulbar con y sin lesiones específicas, localizadas en las estructuras que forman parte de las vías cortico-ponto-cerebelares, es decir, regiones ubicadas en la base del puente, regiones frontales inferiores medial bilaterales, parietales inferiores bilaterales, así como pedúnculos cerebelosos medios. También se realizaron contrastes entre los distintos grupos de pacientes y el grupo de control.

Otra variable que intervino en este trabajo fue el sexo de los pacientes. Ya que la mayoría de los sujetos pertenecen en su mayoría al género femenino, esta variable fue modelada como un factor de confusión, es decir, que si bien la variable es tomada en cuenta dentro del modelo, los resultados son independientes de dicho factor. En cuanto a la edad, se decidió dejar fuera del modelo esta variable al no contar con una muestra de pacientes cuyas edades estuviesen apropiadamente distribuidas dentro del rango de edad, ya que si bien el rango abarca de los 22 a los 56 años, solo cinco pacientes tenían más de 35 años y de los cuales ninguno se encontraba en el rango de los 40 a los 50 años.

4.1. Comparación entre grupos

En la Tabla 4.1 se encuentra parte de la información obtenida de comparar los distintos grupos de sujetos, al haber introducido en el modelo las variables explicativas y haber realizado, posteriormente, la corrección de comparaciones múltiples basada en el método Monte Carlo [38]. La tabla contiene información relevante de las zonas estadísticamente significativas, siendo el valor p la probabilidad de obtener un cluster de cierto tamaño por mero azar, es decir, es el parámetro que representa el nivel de confiabilidad de los resultados, pues si su valor es menor que el del umbral fijado por el usuario se rechaza la hipótesis nula.

Las zonas estadísticamente significativas de cada comparación fueron ubicadas en dos sistemas de referencia, el sistema de áreas de Brodmann (AB) y el atlas de Disikan-Killiany [21, 39]. Para identificar las estructuras correspondientes a la localización de los clusters fue utilizado Tksurfer (Figura 4.1), programa que al igual que QDEC se encuentra incluido en la paquetería de Freesurfer. Además de los mapas estadísticos paramétricos, QDEC grafica para cada grupo el promedio de la variable dependiente, en este caso, grosor cortical, así como la desviación estándar indicada con líneas más tenues. Cada gráfica corresponde al vértice cuyo valor p es el menor entre todos los vértices que constituyen el cluster.

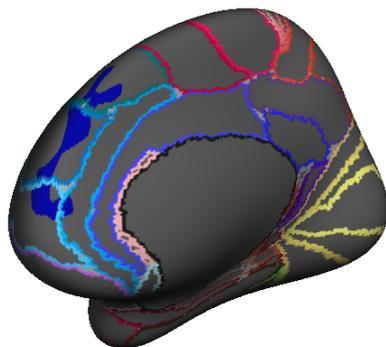


Figura 4.1: Imagen obtenida en Tksurfer en la que se aprecia el sistema de referencia de áreas de Brodmann y un cluster localizado en el giro superior frontal que corresponde a las áreas 8, 9 y 10.

4.1 Comparación entre grupos

Tabla 4.1: Datos obtenidos de realizar los contrastes entre los distintos grupos de sujetos. P: Pacientes, C: Controles, EM: Esclerosis múltiple, AP: Afectación pseudobulbar, LC: Lesiones características, RENS: Resultados estadísticamente no significativos.

Contraste	Hemisferio	Localización		Tamaño (mm ²)	Valor p
		Áreas de Brodmann	Desikan-Killiany Atlas		
P con EM vs C (Figura 4.3)	Derecho	37, 38, 20	Giro fusiforme, corteza temporal inferior, corteza entorrinal, polo temporal	2106.42	0.0001
	Izquierdo	8, 9, 46	Giro frontal medio	2262.80	0.0005
		4, 6, 8, 9, 32, 24	Lóbulo paracentral, giro frontal superior	2323.97	0.0001
		37,38,20	Giro fusiforme, corteza temporal inferior, corteza entorrinal, polo temporal	1603.89	0.0001
P con AP vs P sin AP (Figura 4.5)	Derecho	8, 9, 10	Giro frontal superior	1005.61	0.0283
	Izquierdo	--	RENS	--	--
P con AP vs C (Figura 4.7)	Derecho	--	RENS	--	--
	Izquierdo	4, 6, 24, 32	Giro frontal superior, corteza paracentral	1361.73	0.0027
		20, 37	Giro fusiforme, corteza entorrinal	1396.49	0.0020
P sin AP vs C (Figura 4.9)	Derecho	24, 32	Corteza rostral anterior cingulada, corteza caudal cingulada, giro frontal superior	1012.07	0.0069
		17	Istmo del giro cingular, precúneo, giro lingual	959.15	0.0100
	Izquierdo	20, 38	Corteza entorrinal, polo temporal, corteza temporal inferior	1136.63	0.0025
P con AP con LC vs P con AP sin LC	Derecho	--	RENS	--	--
	Izquierdo	--	RENS	--	--

4. RESULTADOS

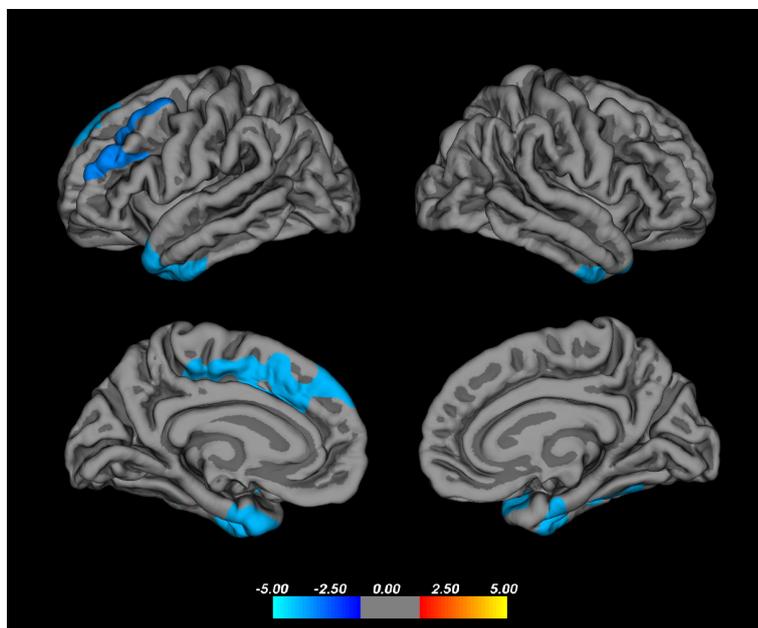


Figura 4.2: Mapa estadístico obtenido de realizar una comparación entre el grupo de control y los pacientes con y sin AP y de realizar la corrección de comparaciones múltiples. Los clusters incluyen regiones ubicadas en: a) giro fusiforme, corteza temporal inferior, corteza entorrinal y polo temporal ($p = 0.0001$), b) giro frontal medial ($p = 0.0005$), c) lóbulo paracentral y giro frontal superior ($p = 0.0001$).

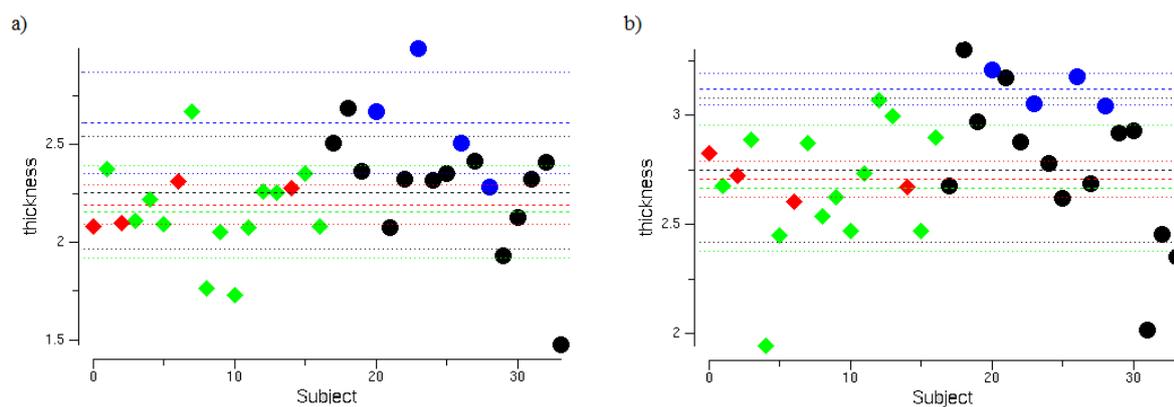


Figura 4.3: Promedio de grosor cortical y desviación estándar de cada grupo para el cluster que abarca la región a) rostral medial frontal y b) superior frontal. Los diamantes representan los pacientes con EM (hombres, mujeres), mientras que los círculos representan los sujetos de control (hombres, mujeres).

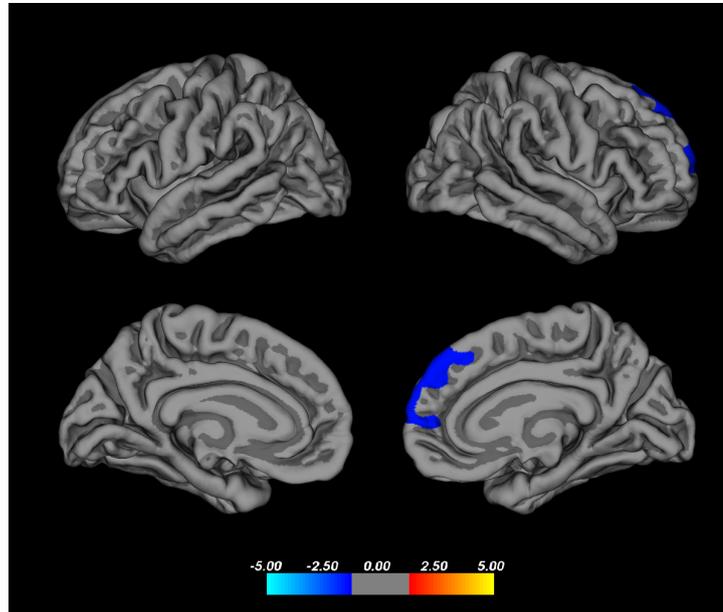


Figura 4.4: Mapa estadístico obtenido de comparar el grupo de pacientes con AP y el grupo de pacientes sin AP. El cluster está ubicado en la región superior frontal, áreas de Brodmann: 8, 9, 10 ($p = 0.0283$).

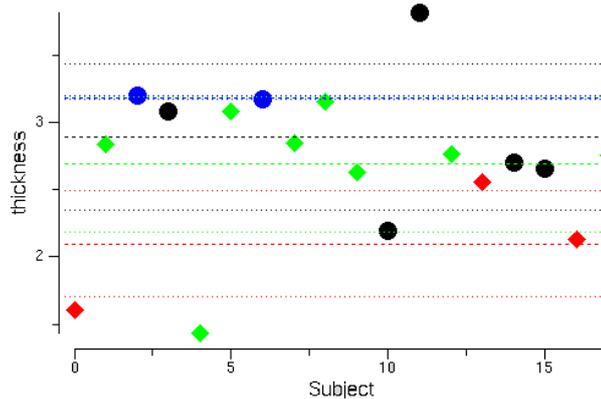


Figura 4.5: Promedio de grosor cortical y desviación estándar de cada grupo para el cluster localizado en la región superior frontal. Los diamantes representan los pacientes con AP (hombres, mujeres) y los círculos los pacientes sin AP (hombres, mujeres).

4. RESULTADOS

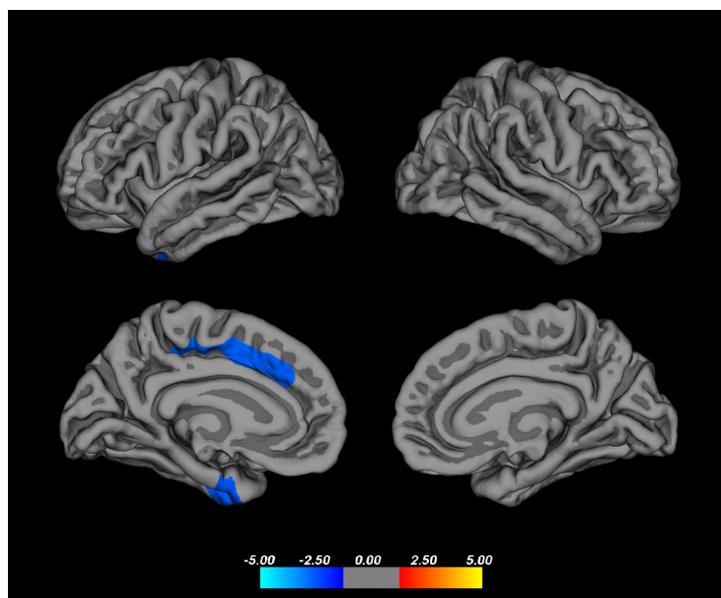


Figura 4.6: Mapa estadístico obtenido de comparar el grupo de pacientes con AP y el grupo de control. Los clusters están ubicados en a) Región superior frontal, corteza paracentral, AB: 4, 6, 24, 32 ($p = 0.0027$), b) Giro fusiforme, corteza entorrinal, AB: 20, 37 ($p = 0.0020$).

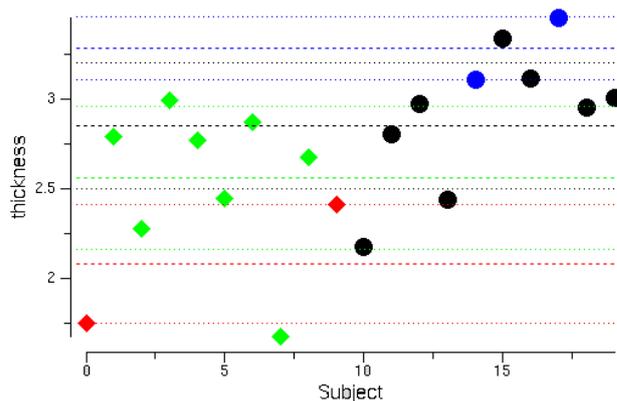


Figura 4.7: Promedio de grosor cortical y desviación estándar de cada grupo para los clusters localizados en la región del a) giro frontal superior y b) la corteza paracentral. Los diamantes representan los pacientes con AP (hombres, mujeres) y los círculos los sujetos de control (hombres, mujeres).

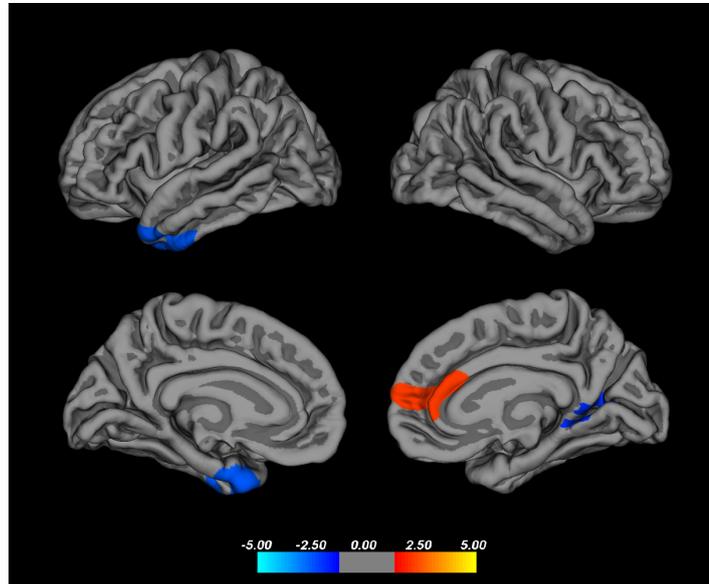


Figura 4.8: Mapa estadístico obtenido de comparar el grupo de sujetos control y los pacientes sin AP. Los clusters incluyen regiones ubicadas en: a) Corteza rostral anterior y caudal cingulada, giro frontal superior, AB: 24, 32 ($p = 0.0069$), b) Istmo del giro cingular, precúneo, giro lingual, AB: 17 ($p = 0.0100$), c) Corteza entorrinal, polo temporal, temporal inferior, AB: 20, 38 ($p = 0.0025$).

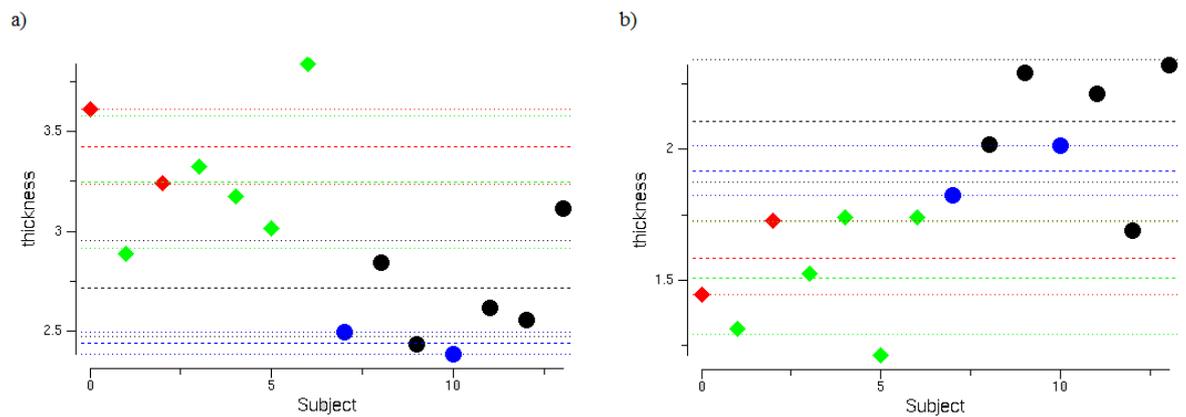


Figura 4.9: Promedio de grosor cortical y desviación estándar de cada grupo para el cluster que abarca la región a) de la corteza rostral anterior cingulada, caudal cingulada y el giro superior frontal y b) del precúneo, giro lingual e istmo del giro cingular. Los diamantes representan pacientes sin AP (hombres, mujeres) y los círculos sujetos de control (hombres, mujeres).

Discusión

Durante la etapa de corrección de las imágenes, previa al análisis estadístico, no fue posible lograr una correcta segmentación de las imágenes de algunos pacientes. Este error se encuentra limitado a ciertas zonas ubicadas en el lóbulo temporal de ambos hemisferios; esto se sabe debido a una detenida inspección visual. Una causa probable es el hecho de que las imágenes fueron tomadas en orientación sagital, orientación en la cual los lóbulos temporales se encuentran posicionados en los extremos del volumen, que es donde menor señal es recibida y que da lugar a una disminución en las tonalidades de la sustancia gris y blanca. Esto puede dificultar la correcta segmentación de los tejidos. Por esta razón, a pesar de que los datos de los clusters ubicados en dicha región están incluidos en la tabla, en el capítulo anterior se optó por no incluir las gráficas correspondientes, además de que no serán discutidos en este trabajo. Sin embargo, este inconveniente corrobora el método utilizado, ya que una mala segmentación se traduce como una subestimación de la cantidad de tejido, y al estar limitado a la región temporal y estar presente exclusivamente en algunos pacientes y no en sujetos pertenecientes al grupo control, era de esperar que el análisis estadístico arrojara zonas estadísticamente significativas localizadas en esta región y acompañadas de valores p muy por debajo del umbral fijado, lo cuál efectivamente sucedió.

5.1. Pacientes vs Grupo control

En esta comparación fueron encontradas dos regiones de adelgazamiento cortical en el grupo de pacientes con esclerosis múltiple (con y sin afectación pseudobulbar) en comparación al grupo control; estos clusters se encuentran ubicados en parte del lóbulo paracentral, el giro frontal superior (AB: 4, 6, 8, 9, 24, 32) y el giro frontal medio (AB: 8, 9, 46) del hemisferio izquierdo del cerebro (Figura 5.1). Las áreas de Brodmann correspondientes a estas zonas cumplen funciones relacionadas con la memoria, particularmente memoria de trabajo, memoria espacial y memoria a corto plazo, funciones motoras, funciones ejecutivas como el razonamiento inductivo, control del comportamiento y planificación, lenguaje, atención visoespacial, procesamiento de emociones, aprendizaje secuencial y resolución de problemas [37-47].

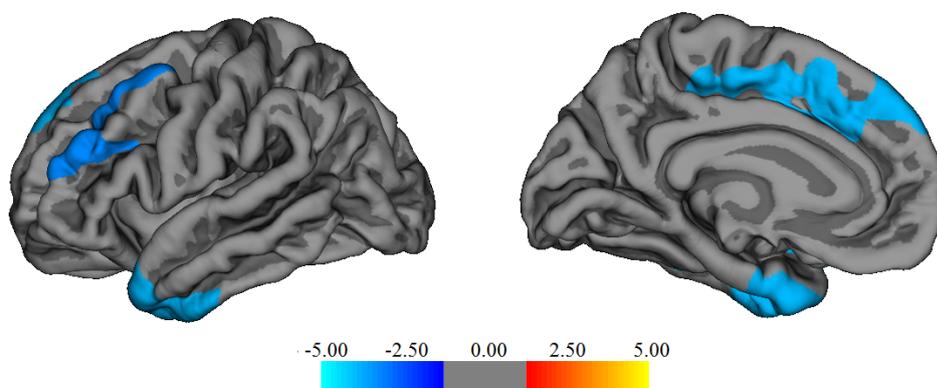


Figura 5.1: Clusters obtenidos de la comparación realizada entre el grupo de control y el grupo de pacientes con esclerosis múltiple.

Este resultado coincide con lo reportado en la literatura sobre cambios en el cerebro a nivel estructural y funcional en pacientes que padecen esclerosis múltiple [30, 51]; el deterioro de las regiones asociadas a las capacidades motoras es congruente con la condición de los pacientes que participaron en este trabajo, siendo que estos se encuentran en la escala EDSS en un nivel donde la pérdi-

da de la capacidad motora se torna grave. Desafortunadamente no se realizaron pruebas que validen el deterioro del resto de las funciones que pudieran estar siendo afectadas; sin embargo, en la literatura han sido reportadas alteraciones de las funciones cognitivas, algunas asociadas al deterioro de regiones específicas del cerebro. Benedict et al. analizaron las imágenes de 35 pacientes con esclerosis múltiple descubriendo un número mayor de lesiones en el giro frontal superior y el lóbulo parietal de ambos hemisferios [52]. Utilizando modelos de regresión lineal, concluyeron que existía una correlación en su población entre la atrofia cortical y el deterioro de distintas habilidades cognitivas como el aprendizaje verbal, aprendizaje espacial, atención, y el razonamiento conceptual. Aldrete et al. observaron una distribución mayor de lesiones desmielinizantes en la región frontal y occipital al analizar las imágenes de 21 pacientes con esclerosis múltiple [4]. Además, aplicaron la prueba Stroop que es sensible a la disfunción de la corteza prefrontal [18], notando que a medida que incrementaba la dificultad en cada sección de la prueba, aumentaba el tiempo de reacción y el número de errores. Un resultado similar en esta prueba fue reportado por Pujol et al. [53], quienes además asociaron el número de errores en la prueba al deterioro del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo, y el tiempo de reacción a las lesiones observadas en la corteza frontal del hemisferio derecho, resultado que no concuerda con lo observado en este trabajo en el que solamente fueron hallados clusters en el hemisferio izquierdo (Figura 4.3). Sin embargo, Sailer et al. observaron una disminución mayor en el grosor cortical de pacientes con esclerosis múltiple en ambos hemisferios, específicamente en el giro superior frontal y el giro frontal medio, al ser comparados con sujetos sanos [23].

5.2. Pacientes con afectación pseudobulbar vs Pacientes sin afectación pseudobulbar

Esta comparación arrojó un cluster localizado en el giro frontal superior del hemisferio derecho (Figura 5.2), abarcando parte de las áreas de Brodmann 8, 9 y

10. En la comparación anterior se mencionó la función que cumplen las primeras dos áreas. El área 10 cumple funciones relacionadas con la memoria de trabajo, memoria espacial, memoria prospectiva, procesamiento de emociones y toma de decisiones [40, 41, 48, 54, 56]. También cumple funciones en el procesamiento de estímulos dolorosos [55].

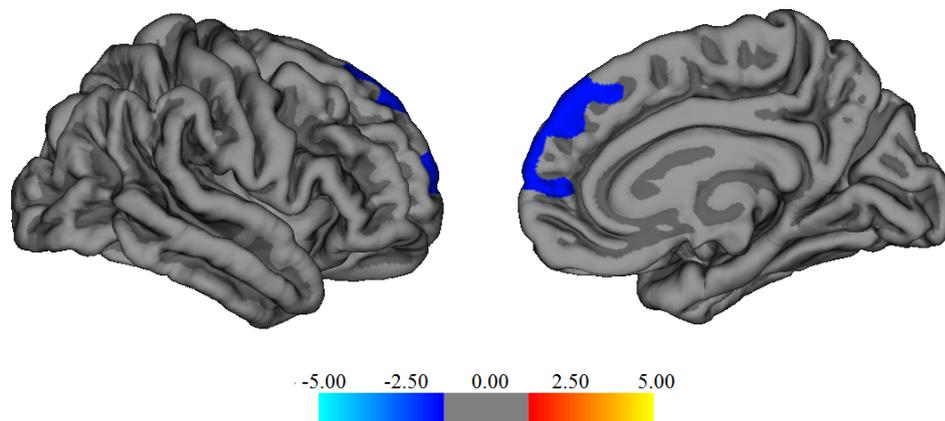


Figura 5.2: Clusters obtenidos de la comparación realizada entre el grupo de pacientes con afectación pseudobulbar y el grupo de pacientes sin afectación pseudobulbar.

Los resultados de esta comparación representan una disminución de grosor cortical en los pacientes con afectación pseudobulbar respecto a los pacientes sin esta condición. Feinstein et al. aplicaron pruebas cognitivas sensibles al deterioro de la corteza prefrontal en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple con afectación pseudobulbar y en un grupo control formado por pacientes que no presentaban esta condición [18]. Ambos grupos fueron contruidos cuidadosamente de tal forma que las distintas variables quedasen emparejadas. Las pruebas realizadas en las que el grupo de pacientes con afectación pseudobulbar tuvo un desempeño menor fueron la prueba Stroop [57], COWAT (Controlled Oral Word Association Test) y la sección de aritmética de la prueba WEIS (Wechsler Adult Intelligence Scale). También se realizó la prueba WCST (Wisconsin Card Sort Test) pero esta no arrojó datos estadísticamente significativos, aunque se observó una tendencia en el grupo de pacientes con afectación pseudobulbar a cometer mas errores. Ghaffar

et al. analizaron las imágenes de 14 pacientes con AP y 14 pacientes sin AP [58]. Observaron que los pacientes que presentaban esta condición poseían un mayor número de lesiones en el giro frontal superior del hemisferio derecho. Además, al comparar ambos grupos, en el grupo de pacientes con afectación pseudobulbar observaron más lesiones en el cerebelo, el lóbulo parietal inferior y el giro frontal inferior, zonas en las que no fueron halladas diferencias significativas en esta comparación. También es relevante mencionar el estudio realizado por Sackeim et al., pues asociaron la aparición de llanto involuntario a lesiones ubicadas en la corteza frontal del hemisferio izquierdo, mientras que las lesiones localizadas en el hemisferio derecho serían las responsables de la aparición de los episodios de risa [59]. Esto podría explicar ciertas diferencias entre los resultados de distintos trabajos, por ejemplo, esta investigación y la realizada por Pujol et al. que fue comentada en la sección anterior [53].

5.3. Pacientes con afectación pseudobulbar vs Grupo control

En esta comparación se obtuvo un cluster localizado entre el giro frontal superior y la corteza paracentral del hemisferio izquierdo del cerebro, abarcando las áreas de Brodmann 4, 6, 24 y 32 (Figura 5.3).

Este resultado muestra una disminución de grosor cortical en los pacientes con afectación pseudobulbar respecto al grupo control. McCullagh et al. [60] realizaron la prueba WCST en distintos grupos: pacientes con esclerosis lateral amiotrófica con afectación pseudobulbar, pacientes sin afectación pseudobulbar y un grupo control, siendo estos últimos los que tuvieron un mejor desempeño en la prueba, seguidos por el grupo de pacientes sin afectación pseudobulbar. Para complementar, es importante mencionar el estudio reportado por Floeter et al. [61], realizado en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis lateral primaria, que además presentaban afectación pseudobulbar. En este trabajo se observó por medio de imágenes obtenidas por tensor de difusión, una difusividad

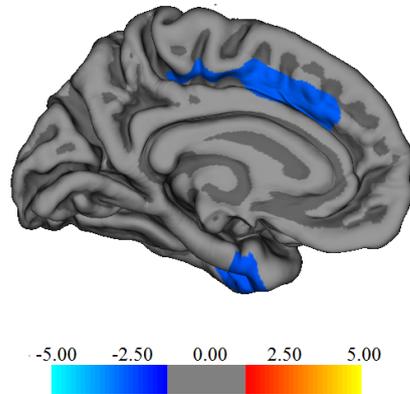


Figura 5.3: Clusters obtenidos de la comparación realizada entre el grupo de control y el grupo de pacientes con esclerosis múltiple con afectación pseudobulbar.

media aumentada en los tractos de sustancia blanca subyacentes a las regiones frontotemporales, el puente troncoencefálico y el cerebelo, estructuras involucradas en la hipótesis fronto-ponto-cerebelar que pretende explicar la aparición de risa y llanto patológico. Cabe recordar que en esta hipótesis propuesta por Parvizi [17], los estímulos del exterior serían captados por la corteza prefrontal, motora, y asociativa, mientras que para modular la respuesta ante dichos estímulos estos serían comunicados al cerebelo a través de tractos de sustancia blanca que se proyectan desde la corteza hacia dicha estructura. Se piensa que esta difusividad media aumentada es debida a la pérdida de integridad de las neuronas, que en pacientes con esclerosis múltiple puede atribuirse a la desmielinización de los axones y posteriormente a la degeneración walleriana [62]. Esto puede dar lugar a la atrofia de las estructuras que se encuentran comunicadas por las vías que están siendo alteradas, reflejándose en la disminución de grosor de dichas estructuras.

5.4. Pacientes sin afectación pseudobulbar vs Grupo control

En esta comparación fueron hallados dos clusters, uno de los cuales es el único en este trabajo que representa un aumento en el grosor cortical de los pacientes con esclerosis múltiple respecto al grupo control (Figura 5.4). Este cluster abarca parte del giro cingulado y el giro frontal superior, correspondientes a las áreas de Brodmann 24 y 32, que como se dijo en la sección anterior cumplen funciones relacionadas con el procesamiento de las emociones.

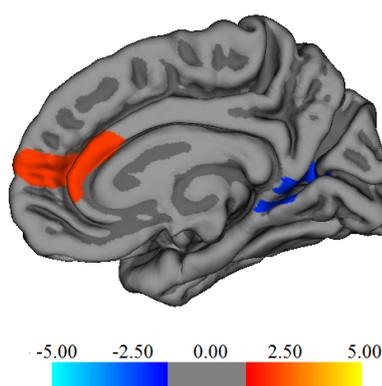


Figura 5.4: Clusters obtenidos de la comparación realizada entre el grupo de control y el grupo de pacientes con esclerosis múltiple sin afectación pseudobulbar.

En la literatura no se encontró reportada información sobre algún estudio en el que se observara un incremento de grosor cortical en pacientes al ser comparados con un grupo de sujetos sanos. Sin embargo, en un trabajo reciente, Fleischner y sus colegas concluyeron a partir de un estudio de morfometría basada en voxels y un análisis topológico de conectividad de redes, realizados en pacientes con esclerosis múltiple, que en etapas tempranas de la enfermedad ocurre una reorganización estructural de las neuronas de la sustancia blanca y gris, principalmente en las regiones del giro cingulado, el cerebelo, la corteza parietal y temporal [63];

esta reorganización sirve para compensar el deterioro de las estructuras afectadas y de esa forma minimizar la expresión de los síntomas asociados. Proponen que estas redes neuronales presentan un aumento de la conectividad local intra e intercolumnar, y una ruptura de las conexiones a largo alcance, lo cual da lugar a estructuras modulares densas. Este aumento en la densidad dendrítica podría dar lugar a un aumento de grosor en estas regiones. Sin embargo, tampoco puede descartarse que este solo sea un resultado particular de esta muestra.

El cluster que representa una disminución de grosor cortical abarca parte del istmo del giro cingular, precúneo y el giro lingual, correspondiente al área de Brodmann 17 que se sabe está dedicada a funciones relacionadas con la vista. Wu et al. analizaron las puntuaciones de una prueba relacionada con el deterioro de la capacidad visual que fue realizada a pacientes con esclerosis múltiple [64]. De las puntuaciones se obtuvo una correlación entre el deterioro de la capacidad visual y el tamaño de ciertas lesiones, de las cuales destacaban las que se encontraban ubicadas en el área de Brodmann 17. Probablemente algunos de los pacientes que participaron en este trabajo presentaban cierto grado de deterioro visual, sin embargo, no fueron obtenidos datos que pudieran haber servido para establecer una conclusión a esta cuestión.

5.5. Pacientes con afectación pseudobulbar con lesiones características vs Pacientes con afectación pseudobulbar sin lesiones características

No todos los pacientes que fueron diagnosticados con afectación pseudobulbar presentaron lesiones evidentes en las regiones que constituyen las vías córtico-ponto-cerebelares, asociadas a la aparición de la afectación pseudobulbar. Este criterio fue aplicado a lesiones ubicadas en la base del puente, regiones frontales inferiores medial bilaterales, regiones parietales inferiores bilaterales, pedúncu-

los cerebelosos medios, sin tomar en cuenta el tamaño de dichas lesiones. Se realizó una comparación entre los pacientes que cumplían este criterio y los que no.

El análisis estadístico no arrojó clusters cuyo valor de significancia estadística se hallara por debajo del umbral fijado, mostrando que entre estas poblaciones no existen diferencias significativas. Sin embargo, una causa probable que puede explicar la ausencia de clusters es el número reducido de sujetos y la falta de paridad entre las poblaciones.

5.6. Otras comparaciones

Con la información que se obtuvo de esta investigación se pudieron realizar otras comparaciones (apéndice A) que si bien no fueron relevantes para responder la hipótesis planteada, no dejan de ser menos importantes, pues generan otras preguntas. Sin embargo, es interesante que en estas comparaciones adicionales se observe una tendencia similar a la que se obtuvo en los de interés. Se observa claramente una disminución de grosor cortical similar entre los distintos grupos, en las mismas estructuras, que son, la corteza prefrontal, la corteza motora primaria, la corteza premotora y el lóbulo paracentral.

Conclusiones

De los contrastes realizados fueron halladas diferencias estadísticamente significativas en el grosor cortical entre distintos grupos de sujetos. De manera general, se observó una disminución de grosor cortical en los pacientes con esclerosis múltiple y afectación pseudobulbar respecto a los pacientes que no presentaban dicha afectación. Por otro lado, se observó una disminución en los pacientes sin afectación pseudobulbar respecto al grupo de control. Dichas diferencias fueron localizadas principalmente en el lóbulo frontal, específicamente, el giro frontal superior, el giro frontal medio y el giro cingulado. Sin embargo, también fueron halladas diferencias en el lóbulo paracentral, el istmo del giro cingular, el precúneo y el giro lingual.

Se concluye a partir de los resultados obtenidos que existen diferencias estructurales en la corteza cerebral entre los distintos grupos de sujetos, especialmente en regiones frontales, lo cual está en acuerdo con la hipótesis formulada. Además, estos resultados son congruentes con otros estudios que si bien siguieron un enfoque distinto, sus resultados apuntan a que existe un deterioro agudo del lóbulo frontal en pacientes que presentan esta condición [4, 18, 60, 61].

Es importante mencionar que existieron limitaciones en este trabajo, siendo la más significativa el número reducido de pacientes disponibles para el análisis de grupo. Además, surgió el inconveniente de tener que excluir a tres sujetos cuya segmentación fue sumamente deficiente; probablemente algunos de los parámetros utilizados en la adquisición de las imágenes no fueron los óptimos para este tipo de

6. CONCLUSIONES

análisis. Por otro lado, la aplicación de pruebas de desempeño cognitivo, sensibles al deterioro de ciertas estructuras del cerebro, como las realizadas en algunos de los trabajos discutidos en la sección anterior [4, 18], hubieran servido para consolidar los resultados obtenidos de los contrastes realizados.

Por ultimo, al consultar información generada en México, concerniente al diagnóstico de la esclerosis múltiple, se pudo percatar que la utilización de este tipo de métodos computacionales y modelos estadísticos sigue siendo escasa. Por lo que, pese a todas las limitaciones, este trabajo aporta un enfoque novedoso para tratar de entender el comportamiento de ciertas enfermedades neurodegenerativas.

Bibliografía

- [1] Gili J. Introducción biofísica a la resonancia magnética 2002. [7](#), [10](#), [11](#)
- [2] P. J. HORE Nuclear Magnetic Resonance. Oxford Chemistry Primers No. 32 Oxford Science Publications, Oxford University Press, Oxford, 1995. [8](#)
- [3] Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52:61–76. [12](#)
- [4] V.R. Aldrete Corteza, E. Duriez-Sotelob, P. Carrillo-Morac, J.A. Pérez-Zunob. Correlación entre las lesiones desmielinizantes y el deterioro de las funciones ejecutivas en una muestra de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28(7):394—399 [12](#), [44](#), [51](#), [52](#)
- [5] National Multiple Sclerosis Society: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS> [12](#), [13](#), [14](#)
- [6] Wingerchuk D.M. (2011) Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med* 78: 221–230 [12](#)
- [7] N. Koch-Henriksen, P.S. Sorensen. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.*, 9 (2010), pp. 520-532 [12](#)
- [8] Ascherio, A.; Munger, K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Non-infectious factors. *Ann. Neurol.* 2007, 61, 504–513. [12](#)

BIBLIOGRAFÍA

- [9] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) *Neurology*. 1983;33:1444–1452. [14](#)
- [10] World Health Organization, Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008, Geneva (2008). [16](#)
- [11] Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler – Experimental, Translational and Clinical* 2016. [16](#)
- [12] Porrás-Betancourt M, Núñez-Orozco Lilia, Plascencia-Álvarez N, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez Sergio. Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(1):57-66 [16](#), [17](#)
- [13] Cuevas C, Velázquez QM, Núñez L, Skromne E, Árcega R, et al. Consenso Mexicano para la Esclerosis Múltiple. Guía diagnóstica y terapéutica. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2007; 8 (2) pp. 155-162 [16](#)
- [14] Mackenzie IS , Morant SV , Bloomfield GA , MacDonald TM , O’Riordan J . Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:76–84. [16](#)
- [15] Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O’Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch neurology*. 1997;54:1116–1121. [17](#)
- [16] Wilson SAK. Some problems in neurology: no. 2 pathological laughing and crying. *Journal of Neurology and Psychopathology*. 1924;4(16):299–333. [17](#)
- [17] J. Parvizi, S. W. Anderson, C. O. Martin, H. Damasio, and A. R. Damasio, “Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum,” *Brain*, vol. 124, no. 9, pp. 1708–1719, 2001. [18](#), [47](#)
- [18] Feinstein A, O’Connor P, Gray T, Feinstein K (1999) Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. *Mult Scler* 5:69–73 [18](#), [44](#), [45](#), [51](#), [52](#)

- [19] Poeck K. Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. *Handb Clin Neurol.* 1969;3:343–367. [18](#)
- [20] von Economo, C. "The Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex" *Oxford Univ. Press, London, 1929.* [19](#)
- [21] Judas M., Ceganec M., Sedmak G. Brodmann's map of the human cerebral cortex - Or Brodmann's maps?. *Translational Neuroscience.* (2012) 3. 10.2478/s13380-012-0009-x. [19](#), [35](#)
- [22] Salat D.H., Buckner R.L., Snyder A.Z., Greve D.N., Desikan R.S., Busa E., ... Fischl B. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex.* 2004;14(7):721–730. [19](#)
- [23] Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schonfeld MA, Busa E, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology.* 2003;126(Pt 8):1734–44. Epub 2003/06/14. doi: 10.1093/brain/awg175 [19](#), [44](#)
- [24] Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2728–2735. [19](#)
- [25] Bhardwaj RD, Curtis MA, Spalding KL, Buchholz BA, Fink D, Bjork-Eriksson T, et al. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *P Natl Acad Sci USA.* 2006;103(33):12564–8. [19](#)
- [26] Rakic P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241, 170–176. [19](#)
- [27] Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex* (2007) 17(7):1550–60.10.1093/cercor/bhl066 [20](#)

BIBLIOGRAFÍA

- [28] Nygaard GO, Walhovd KB, Sowa P, et al. Cortical thickness and surface area relate to specific symptoms in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21:402-414. [20](#)
- [29] Massimiliano Calabrese, Valentina Poretto, Alice Favaretto, Sara Alessio, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis". *Brain, vol. 135 (10), pp 2952-2961. October 11, 2012.* [20](#)
- [30] P.A. Narayana, K.A. Govindarajan, P. Goel, et al., The CombiRx Investigators Group Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: a multi-center study *Neuroimage Clin*, 2 (2012), pp. 120-131 [20](#), [43](#)
- [31] D.P. Ramasamy, R.H.B. Benedict, J.L. Cox, D. Fritz, N. Abdelrahman, S. Hussein, A. Minagar, M.G. Dwyer, R. Zivadinov Extent of cerebellum, sub-cortical and cortical atrophy in patients with MS. A case-control study *J. Neurol. Sci.*, 282 (2009), pp. 47-54. [20](#)
- [32] Cardinale F, Chinnici G, Bramerio M, Mai R, Sartori I, Cossu M, et al. "Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements." *Neuroinformatics.* 2014;12(4):535-42. *pmid:24789776.* [21](#)
- [33] B. Fischl, M. I. Sereno, and A. M. Dale. Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System." *Neuroimage*, 9(2):195-207, 1999. [21](#), [22](#)
- [34] A. Dale, B. Fischl, and M. Sereno. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction." *Neuroimage*, 9(2):179-194, 1999. [21](#)
- [35] B. Fischl, D. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, and S. Klaveness. "Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain." *Neuron*, 33(3):341-355, 2002. [21](#)

-
- [36] Bruce Fischl, Anders M. Dale. "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images". *PNAS*, vol. 97 no. 20, pp 11050-11055, September 26, 2000. [21](#)
- [37] <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Qdec> [22](#), [34](#)
- [38] Hagler DJ Jr1, Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage*. 2006 Dec;33(4):1093-103 [35](#)
- [39] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021 [35](#)
- [40] Zhang JX, Leung HC, Johnson MK. "Frontal activations associated with accessing and evaluating information in working memory: an fMRI study." *NeuroImage* 20:1531–1539 (2003). [45](#)
- [41] Slotnick SD, Moo LR. "Prefrontal cortex hemispheric specialization for categorical and coordinate visual spatial memory." *Neuropsychologia*, 2006; 44(9):1560–1568. [45](#)
- [42] Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, Carducci F, Vecchio F, Romani GL, Rossini PM. Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: An fMRI study. *Brain Research Bulletin*. 2005;65(5):383–390.
- [43] Wiese H, Stude P, Nebel K, de Greiff A, Forsting M, Diener HC, et al. Movement preparation in self-initiated versus externally triggered movements: an event-related fMRI-study. *Neurosci Lett*. 2004;371(2–3):220–5. Epub 2004/11/03. doi: 10.1016/j.neulet.2004.08.078
- [44] Kübler A., Dixon V., Garavan H. (2006). Automaticity and reestablishment of executive control—an fMRI study. *J. Cogn. Neurosci*. 18, 1331–1342. 10.1162/jocn.2006.18.8.1331

BIBLIOGRAFÍA

- [45] Crozier S, Sirigu A, Lehericy S, Moortele P-F, van de Pilon B, Grafman J, LeBihan D. Distinct prefrontal activations in processing sequence at the sentence and script level: An fMRI study. *Neuropsychologia*. 1999;37:1469–1476.
- [46] Abrahams S., Goldstein L. H., Simmons A., Brammer M. J., Williams S. C., Giampietro V. P., et al. . (2003). Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum. Brain Mapp.* 20, 29–40. 10.1002/hbm.10126
- [47] Nobre A. C., Sebestyen G. N., Gitelman D. R., Mesulam M. M., Frackowiak R. S., Frith C. D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 120(Pt 3) 515–533. 10.1093/brain/120.3.515
- [48] BERPPOHL F., PASCUAL-LEONE A., AMEDI A., et al. (2006). Attentional modulation of emotional stimulus processing: an fMRI study using emotional expectancy. *Human Brain Mapping*, 27(8), 662–77. [45](#)
- [49] M.J. Mentis, V. Dhawan, T. Nakamura, M.F. Ghilardi, A. Feigin, C. Edwards, et al. Enhancement of brain activation during trial-and-error sequence learning in early PD. *Neurology*, 60 (2003), pp. 612-619
- [50] Fincham J. M., Carter C. S., van Veen V., Stenger V. A., Anderson J. R. (2002). Neural mechanisms of planning: a computational analysis using event-related fMRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 3346–3351.
- [51] Tillema J. M., Hulst H. E., Rocca M. A., Vrenken H., Steenwijk M. D., Damjanovic D., et al. . (2016). Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: a multicenter study. *Mult. Scler.* 22, 901–909. [43](#)
- [52] Benedict R. H. (2002). Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatr.* 14, 44–51. [44](#)

- [53] J Pujol, P Vendrell, J Deus, et al. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference *Neuroimage*, 13 (2001), pp. 68-75 [44](#), [46](#)
- [54] Pochon, J. B. et al. The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 99, 5669–5674 (2002). [45](#)
- [55] Derbyshire SW, Jones AK. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain*. 1998;76(1–2):127–35. Epub 1998/08/08. [45](#)
- [56] Burgess PW, Scott SK, Frith CD. The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*. 2003;41:439–453. [45](#)
- [57] Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-662. [45](#)
- [58] Ghaffar O., Chamelian L., Feinstein A. Neuroanatomy of pseudobulbar affect: a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2008;255(3):406–412. [46](#)
- [59] Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, et al. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Arch Neurol* 1982;39:210–8. [46](#)
- [60] McCullagh S, Moore M, Gawel M, Feinstein A. Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: An association with prefrontal cognitive dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences*. 1999;169(1–2):43–48. [46](#), [51](#)
- [61] Floeter M.K., Katipally R., Kim M.P. Impaired corticopontocerebellar tracts underlie pseudobulbar affect in motor neuron disorders. *Neurology*. 2014;83(7):620–627. [46](#), [51](#)

BIBLIOGRAFÍA

- [62] Dziezic T, Metz I, Dallenga T, et al. Wallerian degeneration: a major component of early axonal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2010;20:976–985. [47](#)
- [63] Fleischer V, Gröger A, Koirala N, et al. Increased structural white and grey matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:432–441. [48](#)
- [64] Wu GF, Schwartz ED, Lei T, et al. Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 2128–2135. [49](#)

A.1. Contrastes adicionales

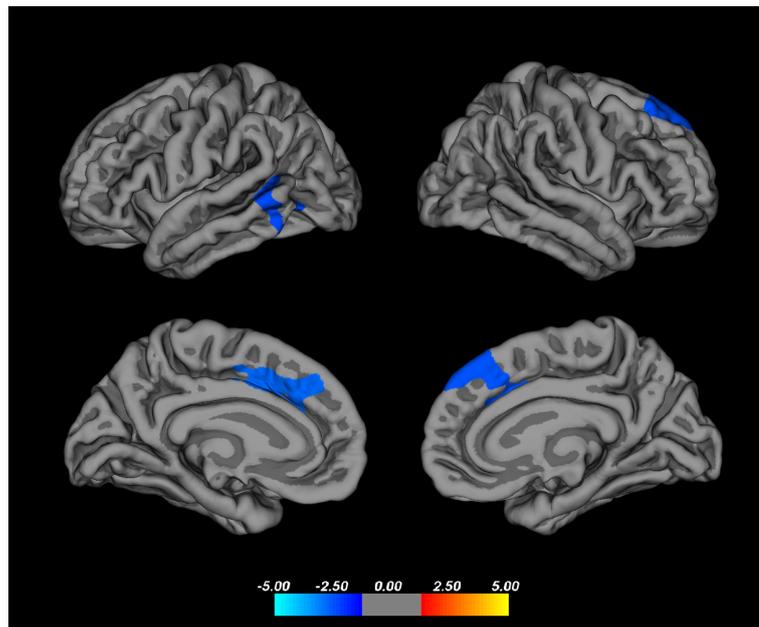


Figura A.1: Pacientes con AP sin LC contra controles

A. APÉNDICE

Tabla A.1: Datos obtenidos de realizar contrastes adicionales entre los grupos de sujetos. P: Pacientes, C: Controles, EM: Esclerosis múltiple, AP: Afectación pseudobulbar, LC: Lesiones características, RENS: Resultados estadísticamente no significativos.

Contraste	Hemisferio	Localización		Tamaño (mm ²)	Valor p
		Áreas de Brodmann	Desikan-Killiany Atlas		
P con AP con LC vs C (Figura A.2)	Derecho	8, 32	Giro frontal superior	1132.26	0.00300
	Izquierdo	24, 32	Giro frontal superior	1213.31	0.00150
		22, 37, 39	Banco del surco temporal superior, corteza temporal inferior	1072.46	0.00390
P con AP con LC vs C	Derecho	--	RENS	--	--
	Izquierdo	--	RENS	--	--
P con AP sin LC vs P sin AP sin LC (Figura A.3)	Derecho	6, 8, 9	Giro frontal superior	1211.33	0.00130
	Izquierdo	4, 5, 7	Precúneo, lóbulo paracentral	1353.49	0.00040
		6, 8	Giro frontal superior	832.03	0.02280
P sin LC vs C (Figura A.4)	Derecho	10, 24, 32	Corteza anterior rostral cingulada, corteza caudal anterior cingulada, giro frontal superior	1039.13	0.01260
	Izquierdo	8, 9, 46	Corteza rostral medial frontal, corteza caudal medial frontal	1266.09	0.00240
		20, 21, 38	Giro fusiforme, corteza temporal inferior, corteza entorrinal, polo temporal	2194.84	0.00010
		4, 6, 32	Corteza paracentral, giro frontal superior	1602.96	0.00010

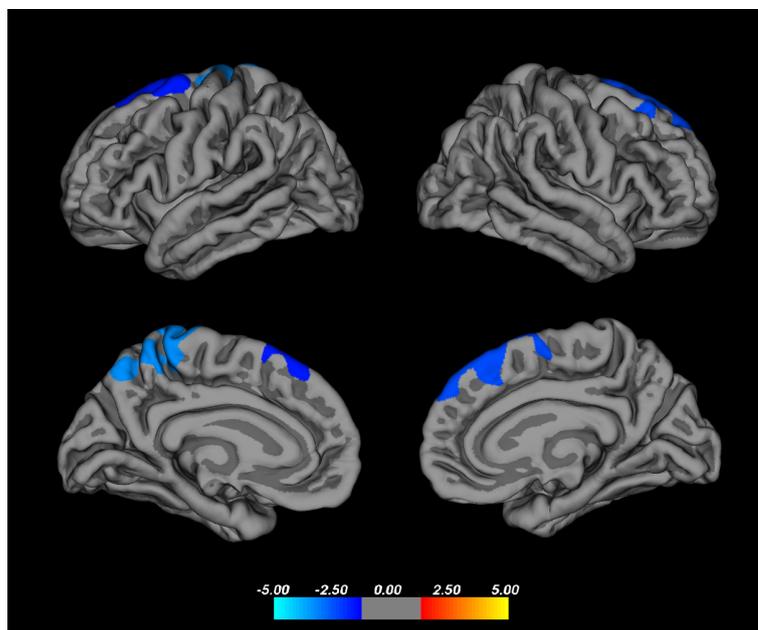


Figura A.2: Pacientes con AP sin LC contra pacientes sin AP ni LC

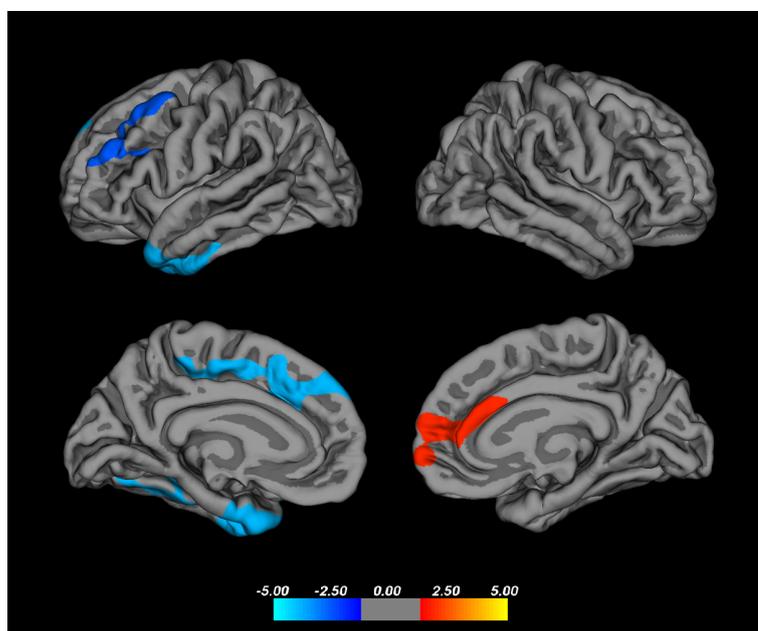


Figura A.3: Pacientes sin LC contra controles