

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**DIFERENCIAS ENTRE LOS VALORES DE COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE
DE LESIONES CEREBRALES ACTIVAS Y NO ACTIVAS EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNOSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PRESENTA:
DR. LEONARDO MAURICIO MORALES JARAMILLO**

**TUTORA:
DRA. BEATRIZ MARIANA NAVARRO ESTRADA**

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DE 2020

AUTORIZACIONES



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, que es lo más importante para mí, quiero agradecerles su apoyo incondicional durante estos años.

AUTORIZACIONES

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dra. Beatriz Mariana Navarro Estrada
Asesora de Tesis
Médica Adscrita del Servicio de Radiología e Imagen
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Leonardo Mauricio Morales Jaramillo
Autor de Tesis
Médico Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

ABREVIATURAS

ADC: *Apparent diffusion coefficient* (coeficiente de difusión aparente)

DE: Desviación estándar

DWI: *Diffusion-weighted imaging* (imagen ponderada por difusión)

DTI: *Diffusion tensor imaging* (imagen por tensor de difusión)

EM: Esclerosis múltiple

EM-RR: Esclerosis múltiple remitente recurrente

EM-PR: Esclerosis múltiple progresiva recurrente

EM-PS: Esclerosis múltiple progresiva secundaria

EM-PP: Esclerosis múltiple progresiva primaria

FLAIR: *Fluid attenuation inversion recovery* (recuperación de la inversión atenuada de fluido)

Gd: Gadolinio

IV: intravenoso

MRI: *Magnetic resonance imaging* (imagen por resonancia magnética)

PACS: *Picture Archiving and Communication System* (sistema de almacenamiento y distribución de imagen)

ROI: *Region of interest* (Región de interés)

SBAN: Sustancia blanca aparentemente normal

SCA: Síndrome clínicamente aislado

SIAH: Sistema integral de administración hospitalaria

SNC: Sistema nervioso central

SRA: Síndrome radiológicamente aislado

T1WI: *T1 weighted image* (imagen ponderada en T1)

T2WI: *T2 weighted image* (imagen ponderada en T2)

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	11
MUESTRA	12
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
ASPECTOS ÉTICOS	14
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	14
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMEN

Antecedentes: La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC) caracterizado por la formación de lesiones desmielinizantes. La imagen por resonancia magnética (MRI) es la herramienta más importante en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad. La detección de lesiones activas se realiza de acuerdo a los hallazgos en la secuencia T1WI + Gd, sin embargo, existen contraindicaciones para la administración de medios

de contraste basados en gadolinio (Gd). La imagen ponderada por difusión (DWI) y el coeficiente de difusión aparente (ADC), revelan cambios microestructurales no son visibles en las secuencias convencionales, lo que podría representar una alternativa para la detección de lesiones activas.

Objetivo: Determinar las diferencias entre los valores de ADC de lesiones cerebrales activas y no activas de pacientes con diagnóstico de EM en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico de pacientes con el diagnóstico de EM tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Se recuperaron los estudios de MRI cerebral, realizados en el período del 1 de agosto de 2018 al 31 de julio de 2019. Se analizaron las secuencias DWI y tensores de difusión (DTI) para la obtención de valores de ADC de las lesiones activas y no activas.

Resultados: Catorce pacientes con fueron incluidos en el estudio. Su edad osciló entre los 26 y 62 años (media =41.6). De ellos, ocho (57.1%) fueron hombres y seis (42.9%) fueron mujeres. Diez pacientes (71.4%) presentaron lesiones inactivas exclusivamente, cuatro (28.6%) mostraron lesiones activas e inactivas y ninguno (0%) lesiones activas exclusivamente. Se evaluaron un total 58 lesiones. Cuarenta y seis fueron inactivas, de las cuales 26 completamente sólidas y 20 crónicas con destrucción tisular “centro líquido”. Doce lesiones se encontraron activas. El valor de ADC obtenido del centro de las lesiones inactivas con “centro líquido” fue el más elevado (media= 1.69×10^{-3} mm²/s, DE=0.21). Medias de valores ADC similares se encontraron en el centro de las lesiones sólidas inactivas (media= 1.08×10^{-3} mm²/s, DE=0.16) y en el centro de las lesiones activas (media= 0.98×10^{-3} mm²/s, DE=0.22). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ADC del centro de las lesiones inactivas sólidas y el centro de las lesiones activas (p=0.3). Por el contrario, sí existe significancia al comprar los valores de ADC tomados del centro de las lesiones inactivas con “centro líquido”, con los valores del centro lesiones activas (p<0.0001) y del centro de las lesiones inactivas sólidas (p<0.0001).

Conclusión: El valor de ADC no es un marcador fidedigno para detectar lesiones activas, continuando la secuencia T1+Gd, la cual es el estándar de referencia para ello.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, MRI, DWI, ADC.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Representa la causa más común de disfunción neurológica adquirida en pacientes jóvenes. La etiología más aceptada es la autoinmunidad, además de otros factores, incluidos los genéticos y ambientales. La incidencia de EM en Los Estados Unidos es de aproximadamente 100 casos por cada 100,000 personas por año. Esta patología representa un problema socioeconómico debido a la larga duración de la enfermedad, su temprana aparición y la discapacidad que conlleva (1).

Histopatológicamente se caracteriza por múltiples focos desmielinizantes inflamatorios llamados "placas" (2). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y se superponen con las de otras entidades inflamatorias y no inflamatorias; consisten en disfunción motora, sensorial y autonómica (3).

Actualmente se considera la imagen por resonancia magnética (MRI) como la técnica más sensible para identificar lesiones de EM. Este estudio brinda la posibilidad de un diagnóstico más temprano, algo que es fundamental en el tratamiento de la enfermedad (4). El estándar de referencia para la detección de lesiones desmielinizantes activas, es un realce de estas visto en la secuencia T1WI + Gd, sin embargo, existen contraindicaciones para la administración de medios de contraste basados en gadolinio (Gd) (20). La imagen ponderada por difusión (DWI) juega un papel importante al resaltar los cambios microestructurales del tejido que no son visibles en secuencias convencionales. Se han demostrado valores de ADC más altos en lesiones de EM activas que en lesiones inactivas, como resultado de la desmielinización o el edema extracelular vasogénico (5).

Nuestro objetivo es determinar las diferencias entre los valores de ADC de lesiones cerebrales activas y no activas, en las MRI de pacientes con diagnóstico de EM en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Se pretende demostrar si el ADC puede ser una herramienta alternativa al uso de Gd, para la detección de lesiones desmielinizantes activas.

ANTECEDENTES

Epidemiología

La EM afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo (al menos 400,000 en los Estados Unidos) (6). La prevalencia a nivel mundial oscila entre 15 a 250 por cada 100 000 habitantes (3), y varía según las características geográficas, étnicas y ambientales de la cada región; siendo más común en las regiones más alejadas del ecuador. Las áreas con mayor prevalencia en el mundo son Europa y América del Norte. En América Latina, es más frecuente en países donde hubo una mayor migración europea, como es el caso de Argentina, Chile, Brasil, Uruguay y México (7). Esto supone un gran problema de costo sanitario, pues se estima que el 50% de los pacientes diagnosticados, al cabo de 15 años necesitarán ayuda para caminar, tratamientos psicológicos y de rehabilitación (8).

La presentación de la EM tiene pico a los 30 años de edad; sin embargo, también puede ocurrir en niños, adolescentes y en mayores de 50 años, en menos del 20% de los casos (9). Esta condición es más común en las mujeres, con una proporción de 3:1 respecto a los hombres (10). Las personas con un familiar en primer grado afectado, tienen un riesgo de 2 a 4% de padecerla, mientras que, en la población general, el riesgo es del 0.1%. Se ha descrito que la concordancia en gemelos monocigóticos es de 30 – 50% (6).

Patogenia

La hipótesis más aceptada postula que la EM es el resultado de una predisposición genética y factores ambientales. Participan células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia (10 a 20 años), serían activadas por un factor sistémico o local. Esto llevaría a una reacción autoinmune con inflamación y desmielinización subsecuentes en el SNC (8). Entre los factores ambientes se encuentran la infección por el virus del Epstein-Barr, poca exposición a radiación solar, el tabaquismo y los niveles séricos bajos de vitamina D (10). Los estudios de asociación de genoma han identificado más de 200 variantes genéticas que aumentan el riesgo de la enfermedad, siendo el haplotipo HLA-DRB1*1501 la más importante. La mayoría de los alelos de riesgo están asociados con los genes de la vía inmune, un hallazgo que sugiere que los mecanismos autoinmunes son primordiales en el desarrollo de esta entidad (6).

Patología

El distintivo patológico de la EM es la presencia de múltiples áreas focales de pérdida de mielina en el SNC, denominadas "placas". La desmielinización se acompaña de una gliosis e inflamación

variables y de una preservación axonal relativa (11). Estas placas se componen básicamente de linfocitos y macrófagos (8). En la fase inflamatoria aguda, la lesión puede interrumpir la barrera hematoencefálica (12). Las estructuras más afectadas son los nervios ópticos, el tallo cerebral, la médula espinal y la sustancia blanca periventricular (5). Las placas generalmente comprometen la sustancia blanca, aunque el 10% se pueden ver en la sustancia gris (13). La mayoría son supratentoriales y menos del 10% están en la fosa posterior. Esta última localización es relativamente frecuente en niños (2).

Dentro de cada fase de la enfermedad, son evidentes diferentes tipos de placas y diferentes etapas de la actividad desmielinizante. Las lesiones agudas activas son placas desmielinizadas, infiltradas masivamente por macrófagos que contienen restos de mielina que han absorbido y degradado (desmielinización activa). Las lesiones activas crónicas numerosos macrófagos cargados de mielina se concentran en los bordes de la placa y disminuyen hacia su centro hipocelular inactivo. Las lesiones inactivas crónicas son lesiones hipocelulares, completamente desmielinizadas y fuertemente circunscritas. Estas últimas se caracterizan por una pérdida sustancial de axones, oligodendrocitos, astrogliosis e infiltración menor por macrófagos/microglía y linfocitos (11).

Presentación clínica

Las manifestaciones neurológicas y la evolución son variables (2). Los síntomas incluyen desde vagas molestias sensoriales, hasta neuritis óptica, paresia, paraplejía y mielopatía. Diferentes grados de discapacidad intelectual también se han descrito (9).

La EM tiene varios subtipos clínicos. De menor a mayor gravedad, son los siguientes: síndrome radiológicamente aislado (SRA), síndrome clínicamente aislado (SCA), EM remitente recurrente (EM-RR), EM progresiva recurrente (EM-PR), EM progresiva secundaria (EM-PS), y la EM progresiva primaria (EM-PP) (2), explicados a continuación:

- SRA: Se refiere a presencia de lesiones desmielinizantes vistas en MRI, altamente sugestivas de EM, sin manifestaciones neurológicas u otra explicación clara (14).
- SCA: Es el primer episodio agudo o subagudo de alteración neurológica que dura al menos 24 horas y es causado por una inflamación o desmielinización en el SNC. (2). Aproximadamente el 85% de los pacientes con EM debutan con este subtipo (15).
- EM-RR: Corresponde a un curso bifásico marcado por episodios alternos de discapacidad neurológica y recuperación. Aproximadamente el 85% de los pacientes con EM lo presentan. (16).
- EM-PS: Aproximadamente el 60–70% de los pacientes con EM-RR, luego de 20 a 25 años del diagnóstico, cambian a este subtipo. Corresponde un curso secundario de la enfermedad caracterizado por un declive neurológico progresivo (16).
- EM-PP: Consiste en disminución constante de la función neurológica sin recuperación. Lo presentan aproximadamente el 10% de los pacientes con EM (16).
- EM-PR: Desde el principio de la enfermedad hay un empeoramiento constante, con recaídas agudas y sin remisiones. Ocurre en el 5% de los casos (5).

Las lesiones activas agudas son más frecuentes en la EM aguda y recurrente-remitente. Estas representan el sustrato patológico de los ataques clínicos. Las lesiones inactivas se ven con más frecuencia que las lesiones activas en pacientes con EM progresiva (11).

Diagnóstico.

La MRI desempeña un papel fundamental para el diagnóstico y la monitorización de la EM (17). Tiene una alta sensibilidad para revelar anomalías macroscópicas en el SNC (18) y la capacidad de mostrar lesiones silenciosas (asintomáticas) (1).

Los criterios de McDonald 2017, revisados por el Panel Internacional de Diagnóstico de EM, toman en cuenta la localización de las lesiones, el realce con el medio de contraste y la formación de nuevas placas (17). El diagnóstico se basa en la demostración de la diseminación en espacio y en tiempo

de las lesiones, así como la exclusión de otros trastornos que pueden simular la EM (2). La diseminación en espacio se refiere al desarrollo de lesiones en distintas ubicaciones anatómicas del SNC. Requiere demostrar al menos una lesión en T2WI, en dos o más de las ubicaciones típicas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal). La diseminación en tiempo consiste en el desarrollo o la aparición de nuevas lesiones del SNC a lo largo del tiempo. Requiere la presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realcen con gadolinio (Gd) y otras que no, o la demostración de nuevas lesiones en la MRI de seguimiento (19).

En la MRI, las placas suelen verse bien definidas y ovoides, siguiendo una distribución perivenular (3). En la etapa inicial, suelen ser delgadas y parecen ser lineales (los denominados “dedos de Dawson”), que probablemente se asocian con los cambios inflamatorios alrededor del eje largo del espacio perivenular dilatado (12). En T2WI y FLAIR, las placas son característicamente hiperintensas, independientemente de su actividad (1). El estándar de referencia para la detección de lesiones desmielinizantes activas, es su realce en T1WI +Gd. Esto se produce en casi todas las lesiones nuevas en pacientes con EM-RR o formas de EM-SP y, en ocasiones, se puede detectar incluso antes del inicio de los síntomas clínicos (20). Este reforzamiento puede seguirse presentando durante días a semanas. En la etapa crónica, las lesiones inactivas a menudo se ven isointensas o hipointensas en T1WI. La acumulación de lesiones hipointensas (los llamados “agujeros negros”) puede correlacionarse con la progresión de la enfermedad y la discapacidad (12). Otros hallazgos que sugieren activación de la enfermedad incluyen la formación de nuevas placas y el aumento del diámetro de una placa antigua. En estudios posteriores al tratamiento de un ataque clínico, el número y el realce de las placas disminuyen (13).

La DWI juega un papel importante al resaltar los cambios microestructurales del tejido que no son visibles en las secuencias de pulso convencionales. Se basa en la medición del movimiento molecular del agua dentro de los tejidos, permitiendo estimaciones cuantitativas del daño tisular (5). El valor de ADC es el parámetro más utilizado derivado de la DWI. Este representa el nivel de restricción al movimiento de las moléculas de agua en el compartimento extracelular (21) y puede ser medido y mapeado (13). El ADC tiene la capacidad de evidenciar alteraciones progresivas sutiles en la integridad del tejido varias semanas antes de la lesión de la barrera hematoencefálica y la formación de la placa (22). Se ha demostrado que los valores de ADC de las placas de EM son más altos que los de la sustancia blanca aparentemente normal (SBAN) (13). También se han reportado valores de ADC más altos en las lesiones activas, que en las no activas, resultado de desmielinización o edema extracelular vasogénico (5). Los valores de ADC de ambos tipos de lesiones tienden a disminuir después del tratamiento. La causa de esa disminución podría estar relacionada con la reducción del edema en las placas por el tratamiento con esteroides (13).

Tratamiento

El tratamiento de la EM se divide en 3 categorías: tratamiento de las exacerbaciones, terapias modificadoras de la enfermedad, y terapias sintomáticas (23). Los corticosteroides acortan el tiempo de ataque clínico y aceleran el proceso de curación (13). Históricamente, las terapias modificadoras de la enfermedad han sido inmunosupresores o inmunomoduladores. Las terapias sintomáticas se refieren al tratamiento farmacológico y físico dirigido a los síntomas (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EM es la enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica más común que, en la mayoría de los casos, lleva a una discapacidad grave e irreversible (18). Actualmente es incurable y afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo (6). México es uno de los países de Latinoamérica con mayor prevalencia de este padecimiento (7).

La MRI es la herramienta más importante en el diagnóstico y seguimiento de esta condición. Las secuencias T2WI y FLAIR tienen una alta sensibilidad para la detección de lesiones, sin embargo,

no permiten valorar la actividad de las lesiones (18). El realce de las placas en T1WI + Gd es el principal marcador radiológico para la detección de lesiones activas (20). Existen algunas contraindicaciones respecto al uso de agentes de contraste basados en Gd. Este es el caso de pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica grave (tasa de filtración glomerular por debajo de 30 ml/min/1,73 m²) que tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica, y en pacientes con alergia al gadolinio.

La DWI juega un papel importante al resaltar los cambios microestructurales del tejido que no son visibles en las secuencias convencionales (5). El valor de ADC representa el nivel de restricción al movimiento de las moléculas de agua en el compartimento extracelular (21). Se han detectado valores más altos de ADC en lesiones activas que en lesiones no activas como resultado de la desmielinización o el edema extracelular vasogénico (5), sin embargo, algunos estudios han reportado resultados contradictorios (20).

JUSTIFICACIÓN

Los criterios de McDonald 2017 establecen que la diseminación en tiempo de la EM puede demostrarse mediante la presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realcen con Gd (lesiones activas) y otras que no (lesiones inactivas), en los estudios de MRI. Detectar placas antes de que se manifiesten clínicamente, permitirá iniciar un tratamiento oportuno en los pacientes con diagnóstico reciente o cambiar de régimen terapéutico. De esta manera, se lograría retardar o revertir la formación de lesiones inflamatorias y, a largo plazo, reducir de la discapacidad.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, el estudio de pacientes con EM es una de las principales indicaciones para MRI cerebral. Es importante detectar en ellos las lesiones cerebrales activas. En el presente estudio se comparan las diferencias entre los valores de ADC de lesiones cerebrales activas y no activas en pacientes con EM. Lo anterior permitirá corroborar si el ADC puede ser una alternativa al uso de medios de contraste basado en Gd en pacientes que tienen contraindicada su administración. Hasta el momento, en nuestra institución no se ha hecho una revisión sistemática que incluya la caracterización por MRI de placas cerebrales en pacientes con EM.

HIPÓTESIS

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de Coeficiente de Difusión Aparente de lesiones cerebrales activas y no activas en pacientes con Esclerosis Múltiple en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las diferencias entre los valores de Coeficiente de Difusión Aparente de lesiones cerebrales activas y no activas en pacientes con Esclerosis Múltiple en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar qué porcentaje de los pacientes estudiados presentan lesiones cerebrales activas según los hallazgos encontrados en T1WI + Gd.
- Determinar cuáles lesiones muestran restricción a la difusión con las secuencias DWI/ADC.
- Determinar qué porcentaje de pacientes asintomáticos presentan lesiones cerebrales activas.
- Comparar el valor de ADC de las lesiones cerebrales activas y no activas con el valor de ADC de la sustancia blanca aparentemente normal.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico.

Se recuperaron los estudios de MRI cerebral de pacientes con diagnóstico de EM, realizados entre el período del 1 de agosto de 2018 al 31 de julio de 2019, que contaron con las secuencias DWI, y tensores de difusión (DTI). Así mismo, se estudiaron los expedientes médicos con el fin de obtener los datos clínicos.

Las secuencias revisadas fueron T1WI, T2WI, FLAIR, DWI, ADC, DTI y T1WI + Gd (Gd IV a 0.1 mmol/Kg.). Las DTI fueron realizadas en plano axial en imágenes eco-planar utilizando los siguientes parámetros: TR, ms/TE ms; 8600/91; gradientes de difusión de 25 direcciones; b=0; 1000 s/mm²; FOV, 192 x 192 mm; tamaño matriz, 128 x 128; grosor corte, 3 mm; un total de 40 cortes. Para minimizar artefactos se utiliza SCIC (Surface Correction Intensity Coil).

Se visualizaron las características y comportamiento de las lesiones en las secuencias mencionadas. Las placas seleccionadas para nuestro estudio fueron las localizadas en la SBPV. Se consideraron lesiones activas aquellas que tuvieron reforzamiento en T1WI + Gd y como lesiones inactivas, las que no mostraron reforzamiento. Se identificaron las lesiones inactivas antiguas a aquellas con destrucción tisular central, vistas con intensidad de señal similar al líquido ("centro líquido") en T1WI y T2WI.

Para la obtención de los valores de ADC, se analizaron las secuencias de DWI y DTI en la estación de trabajo satélite del Resonador Siemens MAGNETOM Verio 3T de nuestro servicio. Se empleó una ROI (región de interés) promedio de 23 mm², la cual fue situada en el centro y en la periferia de las lesiones activas y de las lesiones inactivas. Para obtener los valores de ADC de la SBAN, se ubicaron las ROI en la sustancia blanca subcortical elegida de forma aleatoria. El equipo calculó automáticamente los valores de ADC de los vóxeles incluidos en las ROI. Se tomó como referencia la media del ADC.

Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes del ISSSTE que cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que cuenten con estudio de MRI cerebral, realizado entre el período del 1 de agosto de 2018 al 31 de julio de 2019.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple dado por los criterios de McDonald.
- Pacientes con MRI cerebral con las secuencias (DWI, ADC y DTI)

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de otras enfermedades inflamatorias o desmielinizantes del SNC.
- Pacientes con MRI cerebral que no incluyó la secuencia T1+Gd.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con estudio de MRI cerebral o esté incompleto
- Pacientes con expediente clínico incompleto en quienes no se pueda definir el diagnóstico de EM.

MUESTRA

Muestreo por conveniencia de acuerdo al diagnóstico de esclerosis múltiple. La muestra del estudio se realizó en base al siguiente cálculo, tomando en cuenta los parámetros de poder y probabilidad de error α :

Treinta y dos pacientes (32) serán enrolados; 16 pacientes en cada grupo (lesiones activas y no activas). El cálculo de la muestra fue considerado de acuerdo al valor de ADC reportada en estudio previos en pacientes con esclerosis múltiple, así:

$$A=(1/q_1+1/q_0)=4.00000$$

$$B=(Z_\alpha+Z_\beta)^2=10.5$$

$$\text{Tamaño total de grupo}=N=AB/(E/S)=26.$$

- Error alfa (Z_α): 0.05 (two-tailed)
- Error beta (Z_β): 0.2
- Poder: 0.8
- Proporción de sujetos: 1(q_1):1(q_0)
- Tamaño de efecto (E): 0.32 (F. Mohammed, et al.) (5)
- Desviación estándar (S): 0.25(F. Mohammed, et al.)

Al realizar un análisis preliminar se encontraron resultados positivos que permitieron descartar la hipótesis nula. Dicho análisis se realizó con un total de 14 pacientes, por lo que se suspendió el enrolamiento de sujetos.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

.Variables.	.Definición operacional.	.Tipo de variable.	Instrumento de medición	.Unidades.	.Fines descriptivos / analíticos.
Sexo	Condición biológica	Cualitativa nominal	Visual	Masculino=1 femenino =2	Descriptivo Independiente

	genética que diferencia a un hombre de una mujer.				
Edad	Cantidad de años con los que cuenta una persona.	Cuantitativa discreta	Años	Años	Descriptivo Independiente
Fecha de diagnóstico	Momento específico en el tiempo en que se realizó el diagnóstico de la condición	Cuantitativa continua	Visual	Día/mes/año	Descriptivo Independiente
Subtipo clínico	Subtipo clínico en el que se encuentra actualmente el paciente de acuerdo a la evolución del padecimiento.	Cualitativa nominal	Visual	Síndrome radiológicamente aislado =1 Síndrome clínicamente aislado = 2 EM remitente recurrente =3 EM progresiva recurrente =4 EM progresiva secundaria =5 EM progresiva primaria =6	
Síntomas actuales	Presencia síntomas en el momento de realización del estudio	Cualitativa nominal	Visual	Sí = 1 No = 0	Descriptivo Independiente
Tipo de lesiones	Presencia de lesiones características de esclerosis múltiple en resonancia magnética cerebral	Cualitativa nominal	Resonancia Magnética Cerebral	Activas=1 Inactivas=2 Activas e inactivas =3	Descriptivo Independiente
Difusión Media	Dirección de difusión promedio de moléculas de agua dentro de axones de sustancia blanca cerebral	Cuantitativa continua	Resonancia Magnética Imagen por tensor de difusión	mm ² /s	Dependiente
Valores de Coeficiente de difusión aparente.	Es la cuantificación de la difusión, grado de difusibilidad del agua.	Cuantitativa Continua	Resonancia Magnética secuencia Difusión	mm ² /seg.	Dependiente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó la prueba t-student para comparar los valores de ADC entre lesiones activas y no inactivas. Dicho resultado no arrojó diferencias estadísticamente significativas, por lo que se decidió realizar una subestratificación del grupo en pacientes con lesiones inactivas, subdivididas en lesiones completamente sólidas y lesiones con “centro líquido”. Para realizar la comparación de los valores de ADC entre los tres grupos se decidió realizar el análisis utilizando la prueba ANOVA.

ASPECTOS ÉTICOS

El comité de Ética en Investigación local aprobó la realización de la presente investigación. Al ser un estudio retrospectivo y estrictamente observacional, no ameritó el uso de consentimiento informado.

Los investigadores reafirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justificó su realización y mantuvimos un estándar científico elevado que permitió obtener información útil para la sociedad. Nos conducimos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Nos comprometemos a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes participantes en el estudio. El bienestar y la seguridad de los pacientes está por encima de cualquier otro objetivo.

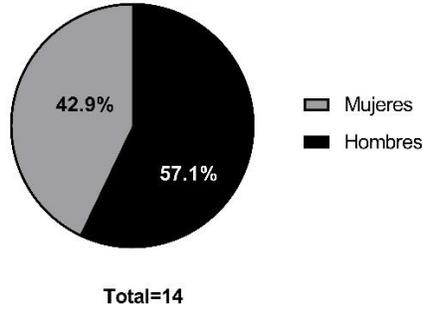
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El comité de Ética en Bioseguridad local aprobó la realización de la presente investigación. No se manipuló material biológico. No existió ningún tipo de riesgo para los pacientes, ni para los investigadores.

RESULTADOS

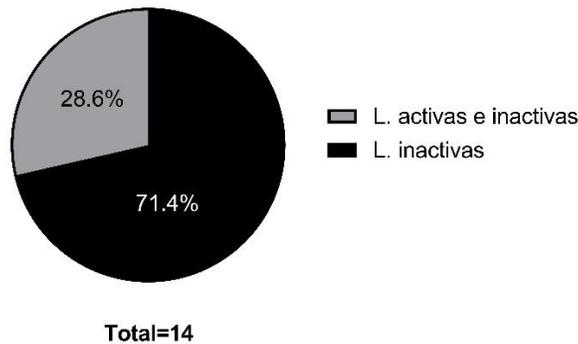
Catorce pacientes fueron incluidos en el estudio. Su edad osciló entre los 26 y 62 años (media =41.6. DE=12.6). De ellos, ocho (57.1%) fueron hombres y seis (42.9%) fueron mujeres (gráfico 1). Trece casos (92.8%) correspondieron al subtipo remitente-recurrente y uno (1.8%) al subtipo primario progresivo.

Gráfico 1. Sexo de los pacientes



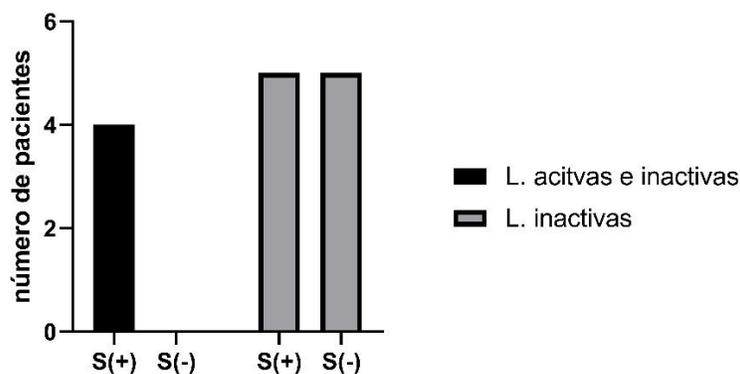
Diez pacientes (71.4%) presentaron lesiones inactivas exclusivamente, cuatro (28.6%) lesiones activas e inactivas y ninguno (0%) lesiones activas exclusivamente (gráfico 2). Se encontraban sintomáticos 9 pacientes, cinco de ellos con lesiones inactivas exclusivamente (el 50% de este subgrupo) y los cuatro restantes, con lesiones activas e inactivas (el 100% de este subgrupo) (gráfico 3).

Gráfico 2. Tipo de lesiones presentadas por los pacientes.



L. inactivas: lesiones inactivas. **L. activas:** lesiones activas.

Gráfico 3. Presencia de síntomas según el tipo de lesiones encontradas.

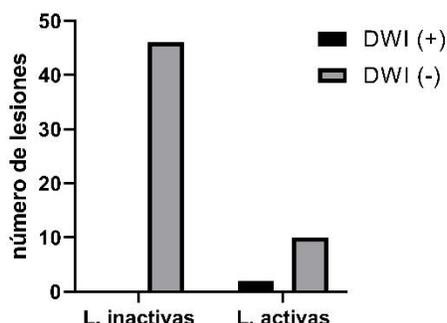


S(+): sintomáticos. **S(-):** asintomáticos. **L. inactivas:** lesiones inactivas. **L. activas:** lesiones activas.

Se evaluaron un total 58 lesiones. Cuarenta y seis fueron inactivas, de las cuales 26 eran completamente sólidas y 20 con "centro líquido". Doce lesiones se encontraron activas. Adicionalmente se obtuvieron 14 muestras de SBAN. Ninguna de las lesiones inactivas mostró restricción a la difusión en la secuencia DWI/ADC, mientras dos lesiones activas (16% de este

subgrupo) sí tuvieron restricción a la difusión (gráfico 4). El análisis estadístico descriptivo de los valores de ADC obtenidos se muestra en la tabla 1 y la representación gráfica de las medias y desviaciones estándar en el gráfico 5.

Gráfico 4. Restricción a la difusión según el tipo de lesión.



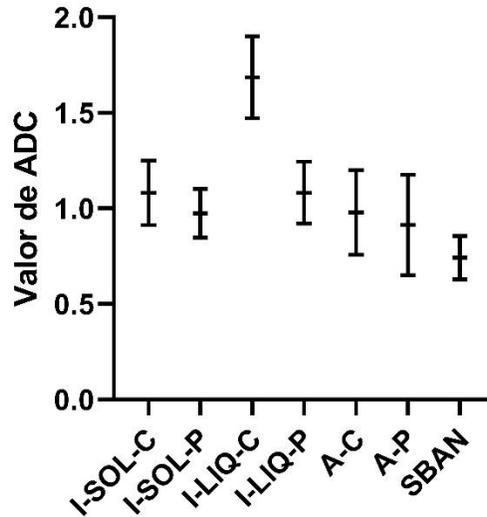
DWI (+): restricción a la difusión, **DWI (-):** sin restricción a la difusión. **L. inactivas:** lesiones inactivas. **L. activas:** lesiones activas.

Tabla 1. Análisis estadístico descriptivo de los valores de ADC obtenidos.

<i>Variable</i>	<i>I-SOL-C</i>	<i>I-SOL-P</i>	<i>I-LIQ-C</i>	<i>I-LIQ-P</i>	<i>A-C</i>	<i>A-P</i>	<i>SBAN</i>
Número de valores	26	24	20	20	12	8	14
Mínimo	0.6230	0.7240	1.424	0.8370	0.6860	0.6300	0.5160
Percentil 25%	0.9639	0.8470	1.524	0.9603	0.7720	0.7545	0.6345
Mediana	1.100	0.9990	1.609	1.088	0.9608	0.7945	0.7798
Percentil 75%	1.194	1.089	1.846	1.185	1.137	1.089	0.8235
Máximo	1.498	1.159	2.098	1.461	1.391	1.436	0.9280
Rango	0.8752	0.4350	0.6740	0.6240	0.7050	0.8060	0.4120
Media	1.082	0.9747	1.687	1.082	0.9794	0.9139	0.7431
DE	0.1691	0.1271	0.2145	0.1613	0.2218	0.2627	0.1133
Error DE	0.03316	0.02594	0.04795	0.03607	0.06402	0.09288	0.03028

I-SOL-C: centro de lesión inactiva sólida. **I-SOL-P:** periferia de lesión inactiva sólida. **I-LIQ-C:** centro de lesión inactiva con "centro líquido. **I-LIQ-P:** periferia de lesión inactiva con "centro líquido". **A-C:** centro de lesión activas. **A-P:** periferia de lesión activa. **SBAN:** sustancia blanca aparentemente normal.

Gráfico 5. Representación gráfica de las medias y desviación estándar de los valores de ADC obtenidos de las distintas variables.



I-SOL-C: centro de lesión inactiva sólida. **I-SOL-P:** periferia de lesión inactiva sólida. **I-LIQ-C:** centro de lesión inactiva con "centro líquido. **I-LIQ-P:** periferia de lesión inactiva con "centro líquido". **A-C:** centro de lesión activas. **A-P:** periferia de lesión activa. **SBAN:** sustancia blanca aparentemente normal.

Gráfico 6. Gráfico QQ de los valores de ADC obtenidos de las distintas variables.

El valor de ADC obtenido en centro de las lesiones inactivas antiguas ("centro líquido") fue el más elevado (media= $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, DE=0.21). Valores ADC similares se encontraron al comparar el centro de las lesiones sólidas inactivas (media= $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, DE=0.16) y el centro de las lesiones activas ($0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, DE=0.22). La sustancia SBAN mostró los valores de ADC más bajos (media = $0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 0.11).

Se empleó el test ANOVA para comparar los valores de ADC obtenidos entre los distintos grupos evaluados. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Significancia estadística entre los valores de ADC obtenidos mediante el test ANOVA.

Variabes comparadas	Mean Diff	95.00% CI of diff.	Significancia	Valor p
<i>I-SOL-C vs. A-C*</i>	0.1027	-0.06275 to 0.2681	No	0.3012
<i>I-LIQ-C vs. A-C*</i>	0.7071	0.5340 to 0.8801	Sí	<0.0001
<i>I-SOL-C vs. I-LIQ-C*</i>	-0.6044	-0.7454 to -0.4634	Sí	<0.0001
I-SOL-C Vs SBAN	0.3390	0.2249 to 0.4531	Sí	<0.0001
I-LIQ-C vs. SBAN	0.9434	0.7812 to 1.106	Sí	<0.0001
A-C vs. SBAN	0.2363	0.05318 to 0.4195	Sí	0.0086
<i>I-SOL-P vs. I-LIQ-P</i>	-0.1074	0.2288 to 0.01402	No	0.0927
<i>I-SOL-P vs. A-P</i>	0.06083	-0.1029 to 0.2245	No	0.6441
<i>I-LIQ-P vs. A-P</i>	0.1682	0.0004729 to 0.3360	Sí	0.0492

I-SOL-C: centro de lesión inactiva sólida. **I-SOL-P:** periferia de lesión inactiva sólida. **I-LIQ-C:** centro de lesión inactiva con "centro líquido. **I-LIQ-P:** periferia de lesión inactiva con "centro líquido". **A-C:** centro de lesión activas. **A-P:** periferia de lesión activa. **SBAN:** sustancia blanca aparentemente normal.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ADC del centro de las lesiones inactivas sólidas y el centro de las lesiones activas ($p=0.3$). Por el contrario, sí existe significancia al comparar los valores de ADC tomados del centro de las lesiones inactivas con “centro líquido”, con los valores del centro lesiones activas ($p<0.0001$) y del centro de las lesiones inactivas sólidas ($p<0.0001$).

El valor de ADC de la periferia de las lesiones activas mostró una diferencia significativa al compararse con el ADC de la periferia de las lesiones inactivas con centro líquido ($p=0.05$), sin embargo, no lo hizo con la periferia de las lesiones inactivas completamente solidas ($p=0.64$).

Los valores de ADC de la SBAN mostraron diferencias significativas al compararse con los obtenidos del centro de las lesiones activas ($p=0.008$) y el centro de las lesiones inactivas sólidas ($p<0.0001$).

DISCUSIÓN

Las secuencias DWI/ADC proporcionan información estructural importante sobre las lesiones de EM. La elevación del ADC de una placa está relacionada con un aumento en el espacio extracelular dentro de la sustancia blanca, y esto se deba a la interrupción de los axones por la desmielinización y el edema. El entorno celular de los axones probablemente se vuelve menos restrictivo a medida que evoluciona la desmielinización. En las lesiones activas existe una respuesta predominantemente inflamatoria con preservación relativa de mielina, mientras en las lesiones inactivas crónicas, el centro tiende a presentar un daño tisular más grave (mayor desmielinización) (24).

Las lesiones inactivas crónicas con destrucción tisular central (“centro líquido”) son plenamente identificables en las secuencias de pulso convencionales, al presentar una intensidad de señal similar al líquido en su centro (3). El mayor beneficio del valor de ADC estaría en distinguir las lesiones activas de las lesiones inactivas crónicas sólidas sin el uso de medio de contraste basado en Gd. En nuestro estudio, obtuvimos valores de ADC del centro de las lesiones inactivas con centro “líquido”, con una superioridad estadísticamente significativa respecto a los valores obtenidos del centro de las lesiones inactivas sólidas ($p<0.0001$) y del centro de las lesiones activas ($p<0.0001$). Por el contrario, no hubo significancia estadística al comparar los valores de ADC del centro de lesiones inactivas sólidas y del centro de las lesiones activas ($p=0.3$).

En la literatura se han reportado valores de ADC más altos en lesiones activas que en lesiones no activas (5), difiriendo de los encontrado por nosotros. Sin embargo, también algunas publicaciones han reportado un mayor ADC en lesiones inactivas en comparación con las lesiones activas (Roychowdhury et al., 2000; Werring et al.,1999), mientras que otros estudios no informaron diferencias significativas entre estas lesiones (Filippi et al., 2000). Mohammad et al., 2016 concluyeron que la DWI/ADC no reemplaza un estudio con medio de contraste IV (Gd) para diferenciar lesiones activas de inactivas (20).

CONCLUSIÓN

Para la distinción entre lesiones de EM activas y lesiones inactivas con destrucción tisular central (“centro líquido”), se relaciona con lo encontrado en secuencias de pulso convencionales (T1WI y T2WI) y no es necesaria la DWI/ADC. El valor de ADC no es un marcador fidedigno para detectar lesiones activas, continuando la secuencia T1+Gd, que es el estándar de referencia para ello.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avila M, Gorantla S, Claudio AO, Zabala EL, Toledo JD. Diffusion Weighted Imaging Changes in Multiple Sclerosis Patients, Frequency and Correlation to Disease Activity. *Austin Neurol* 2018; 3(1): 1012
2. Osborn AG. Demyelinating and Inflammatory Diseases. In: Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL, editors. *Osborn's Brain*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 449-93
3. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I et al. White Matter Diseases with Radio-logic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2016; 36(5): 1426–1447. DOI: 10.1148/rg.2016160031.
4. Davoudi Y, Foroughipour M, Torabi R, Layegh P, et al. Diffusion Weighted Imaging in Acute Attacks of Multiple Sclerosis. *Iran J Radiol* 2016; 13(2): e21740. DOI: 10.5812/iranradiol.21740
5. Mohammed FF, Ismail MH. Validity of apparent diffusion coefficient (ADC) value in diagnosis and follow-up of multiple sclerosis patients in different clinical subtypes. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2018; 49(4): 1103–1109. DOI: 10.1016/j.ejnm.2018.07.006
6. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 169-80. DOI: 10.1056/NEJMra1401483
7. Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016; 2: 2055217316666407. Published online 2016 Sep 2. DOI: 10.1177/2055217316666407
8. Carretero-Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes-Rey JM. Actualización: Esclerosis múltiple. *Medifam* 2001; 11(9): 516-529.
9. Nadgir R, Yousem DM. White Matter Diseases. In: Nadgir R, Yousem DM, editors. *Neuroradiology: The requisites*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 206-29
10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple Sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26: 27–40. DOI: 10.1111/ene.13819
11. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(4): 901–921. DOI: 10.1212/01.CON.0000433291.23091.65.
12. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6):1165–76
13. Sahin T, Bozgeyik Z, Menzilioglu MS, Citil S. et al. Importance of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of the Treatment Efficacy in Multiple Sclerosis Patients with Acute Attacks. *Pol J Radiol* 2015; 80 :544–548. DOI: 10.12659/PJR.895325
14. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 234-237. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.016
15. Rocca MA, Preziosa P, Mesaros S, Pagani E et al. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology* 2016; 278(3): 841-53. DOI: 10.1148/radiol.2015150532.
16. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(3): 271–278. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000094
17. Wattjes MP, Raab P. Brain and Spinal Cord MRI in Multiple Sclerosis: an Update. *Neurology International Open* 2017; 1: E294–E306. DOI: 10.1055/s-0043-118111
18. Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology* 2011; 259(3):659-81. DOI: 10.1148/radiol.11101362.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–73. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

20. Abdoli M, Chakraborty S, MacLean HJ, Freedman MK. The evaluation of MRI difusión values of active demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 10: 97–102. DOI: 10.1016/j.msard.2016.09.006
21. Drake-Pérez M, Boto J, Fitsiori A, Lovblad K, Vargas MI. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. *Insights into Imaging* 2018; 9(4): 535–547. DOI: 10.1007/s13244-018-0624-3
22. Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, Clark CA et al. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123 (8): 1667-1676. DOI: 10.1093/brain/123.8.1667
23. Hart FM, Bainbridge J. Current and Emerging Treatment of Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care* 2016; 22: S159-S170
24. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple Sclerosis: Comparison of Trace Apparent Diffusion Coefficients with MR Enhancement Pattern of Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(5):869–874.