

**PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA
CEREBRAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU CORRELACIÓN CON LA
DISCAPACIDAD**

Dra. María Catalina Vargas Bazurto

Residente de Radiología e imágenes Diagnosticas
Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología

Dr. José Luis Roa Benavides

Neurorradiólogo – Jefe de Resonancia Magnética
Departamento de Radiología e Imágenes Diagnosticas
Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad De Medicina

Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología

Departamento de Radiología e Imágenes diagnósticas

Hoja de Identificación

Universidad: Universidad del Rosario

Facultad: Facultad de Medicina

Título: Parámetros cuantitativos de la resonancia magnética cerebral en esclerosis múltiple y su correlación con la discapacidad

Instituciones Participantes: Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Posgrado de Radiología e Imágenes Diagnosticas

Asesor clínico: José Luis Roa Benavides

Asesor epidemiológico: Ángela María Gutiérrez

Investigadores: José Luis Roa Benavides
María Catalina Vargas Bazurto

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología y a su personal humano gracias al cual fue posible la realización de este proyecto. A Nicolás Medina por su asesoría.

CONTENIDO

Página de presentación	1
Hoja de Identificación	2
Nota de salvedad de responsabilidad institucional	3
1. Introducción.....	10
2. Marco teórico	11
2.1 Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple	11
2.2 Presentación clínica.....	11
2.3 Escalas de discapacidad	12
2.4 Diagnóstico y valoración imagenológica.....	13
2.4.1 Generalidades	13
2.4.2 Protocolo	13
2.4.3 Características imagenológicas y correlación con escalas de discapacidad.....	14
2.4.4 Métodos de cuantificación por imagen	19
3. Justificación.....	21
4. Problema.....	22
5. Pregunta.....	22
6. Objetivos	23
6.1 Objetivo General	23
6.2 Objetivos Específicos.....	23
7. Hipótesis.....	23
8. Metodología.....	24
8.1 Tipo y diseño de estudio	24
8.2 Población de referencia y muestra	26
8.3 Criterios de Selección	26
8.3.1 Criterios de inclusión.....	26
8.3.2 Criterios de exclusión.....	27

8.4 Variables	27
8.5 Control de Sesgos.....	28
8.5.1 Sesgos de información.....	28
8.5.2 Sesgos de selección.....	29
8.6 Análisis:	30
8.7 Aspectos éticos.....	30
8.8 Organigrama.....	31
8.9 Cronograma.....	31
8.10 Presupuesto	33
8.10.1 Costos Directos.....	33
8.10.2 Costos Indirectos	34
8.10.3 Imprevistos	34
9. Resultados	35
9.1 Análisis demográfico	35
9.2 Análisis de correlación.....	36
10. Discusión	39
11. Conclusiones.....	39
12. Bibliografía.....	42
11. Anexos	46
11. 1 Anexo 1: Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación	46
11.2 Anexo 2: Protocolo de Resonancia Magnética Cerebral	50
11. 3 Anexo 3: Tabla de Recolección de la Información.....	50
11. 4 Anexo 4: Estimación del tamaño de la muestra.....	51
11. 5 Anexo 5: Tabla de análisis de calidad de la imagen por parte de los investigadores.....	53

LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

Figura 1.	
Imagen potenciada en T2 muestra el compromiso típico periventricular de la EM.....	14
Figura 2.	
Lesiones hipointensas en T1 o "agujeros negros"	16
Figura 3.	
Vista del formato HTML generado por la herramienta FSL	26
Figura 4. Graficos de dispersión de la correlacion EDSS y NVB	37
Tabla 1.	
Operativización de las variables	28
Tabla 2.	
Cronograma	32
Tabla 4.	
Datos demográficos	35
Tabla 5.	
Correlacion de la escala de discapacidad con los parámetros de resonancia magnética	36
Tabla 6.	
Correlación de los parámetros cuantitativos de la resonancia magnetica con la duración de la enfermedad	37
Tabla 7.	
Correlación de los parámetros con la duración de la enfermedad.....	38

PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU CORRELACION CON LA DISCAPACIDAD

Introducción: A pesar del amplio uso de la resonancia magnética en la esclerosis múltiple no se ha logrado una adecuada correlación clínico-imagenológica en esta enfermedad. **Objetivo:** Determinar la correlación del volumen normalizado de sustancia gris y del volumen de lesiones hipointensas en T1 obtenidos a partir de la resonancia magnética cerebral con la escala de discapacidad extendida en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple de la Fundación Cardioinfantil. Se obtuvieron los resultados de la escala de discapacidad expandida así como análisis cuantitativo de las imágenes correspondientes de resonancia magnética por medio de la herramienta SIENA. Se cuantificaron el volumen del parénquima cerebral, sustancia gris, sustancia blanca y volumen de lesiones hipointensas en T1. Posteriormente, se relacionaron estos resultados con la escala de discapacidad extendida de Kurtzke previamente obtenida. Para el análisis estadístico se emplearon el test correlación de Spearman y t de Student y Hotelling. **Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes, encontrándose correlaciones estadísticamente significativas entre la escala de discapacidad extendida y volumen de parénquima cerebral, volumen de sustancia gris y volumen de lesiones hipointensas en T1; de 0.384, 0.386 y 0.39. No se encontró una relación entre el volumen de sustancia blanca y la escala de discapacidad. **Conclusiones:** Existe una correlación clínico-imagenológica moderada en la esclerosis múltiple. La cuantificación de los parámetros propuestos en este estudio podría ser utilizada como herramienta en el seguimiento de la enfermedad y monitorización de nuevos tratamientos.

Términos MesH: Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging, Nonparametric Statistics, Disability evaluation, Atrophy, Computer-assisted image analysis

BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING PARAMETERS AND THEIR CORRELATION WITH DISABILITY IN MULTIPLE SCLEROSIS

Introduction: Although MR imaging is essential for diagnosis and evaluation of multiple sclerosis, a clinical-MR imaging correlation have not been well established.

Objective: Quantitative analysis of normalized brain volume and T1-weighted hypointense lesions can be useful to elucidate a better correlation in this clinical-radiological paradox.

Material and methods: Fundación Cardioinfantil patients with multiple sclerosis with an extended disability scale score were entered in this retrospective study. FSL was used to quantify brain parenchyma volume, gray matter volume, white matter volume and hypointense lesions on T1WI on magnetic resonance images. MR results were correlated with the extended disability scale scores. Spearman's rank correlation coefficient and Student's and Hotelling's t tests were performed. **Results:** 58 patients were included. There was a moderate correlation between extended disability scale and disease duration of 0.384, 0.386 and 0.389 with normalized brain volume, normalize gray matter volume and low signal intensity lesions respectively for the whole sample. There was not significant correlation between normalized white matter volume and disability. **Conclusions:** There is a clinical-magnetic resonance correlation in multiple sclerosis. MR parameters are associated to clinical disability and disease duration, hence, magnetic resonance imaging can be used to monitor disease progression and as a outcome in treatment trials.

MesH terms: Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging, Nonparametric Statistics, Disability evaluation, Atrophy, Computer-assisted image analysis

1. Introducción

La esclerosis múltiple es la más común de las enfermedades desmielinizantes, constituyendo la primera causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, con una prevalencia en la población a nivel mundial de 1:1000 (1). En Colombia, la prevalencia de esta enfermedad oscila entre 1.4-4.9 por cada 100.000 habitantes (2) (3).

La resonancia magnética es uno de los instrumentos más sensibles para el diagnóstico de la esclerosis múltiple ya que posee la capacidad de demostrar las lesiones características de la enfermedad y determinar su localización (4), así como puede indicar áreas de daño de la barrera hematoencefálica secundarias a el proceso inflamatorio en imágenes después de la administración de medio de contraste (5). Estas características, convierten a la resonancia magnética en una herramienta útil no solo para el diagnóstico inicial sino también para el seguimiento del curso natural de la enfermedad y posible monitorización de los resultados de tratamientos terapéuticos (6). Sin embargo; a pesar de su utilidad, la correlación de algunos de los hallazgos imagenológicos más comúnmente afectados, como la cantidad de sustancia blanca o el volumen del parénquima cerebral, con el estado clínico del paciente y las escalas de discapacidad ha sido poco satisfactoria (7) demostrándose solo correlaciones débiles en algunos estudios cualitativos iniciales (8); siendo puesta en duda su utilidad en la literatura mas reciente que emplea herramientas semicuantitativas para la búsqueda de esta relación (9). Por este motivo, se han propuesto nuevas medidas como el estudio cuantitativo del volumen de la sustancia gris cerebral y de las lesiones hipointensas en T1 en estudios de tipo cualitativo y semicuantitativo. El estudio de estos parámetros con herramientas cuantitativas puede arrojar nuevos resultados que proporcionen alternativas de solución a este problema (1)

2. Marco teórico

2.1 Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple

A pesar de haber sido descrita por primera vez hace más de un siglo por Carswell en 1838, la causa de la esclerosis múltiple (EM) aun no es clara, actualmente se define como la combinación de la susceptibilidad genética de un individuo a desarrollar esta enfermedad y una exposición ambiental desencadenante posterior (10). Esto genera una reacción autoinmune, que histológicamente se manifiesta con la ruptura de la barrera hematoencefálica y presencia de linfocitos autoreactivos en el parénquima cerebral que generan la destrucción de los axones y mielina. Inicialmente, estos focos de inflamación son temporales, dando espacio a la remielinización posterior, que se traduce en una recuperación clínica total o parcial. Se considera que con la evolución de la enfermedad, la pérdida axonal y los recurrentes episodios de inflamación se asocian a la aparición de un proceso neurodegenerativo que se manifiesta como atrofia y “cicatrización del parénquima cerebral”; estos cambios se reflejan en la pérdida progresiva de las funciones neurológicas a nivel clínico (11).

2.2 Presentación clínica

Estos hallazgos histológicos explican las dos principales características clínicas que marcan el curso de la EM: los episodios de compromiso inflamatorio agudo con deterioro neurológico y los periodos de remisión. La combinación de estas dos características y la progresión del déficit neurológico difieren entre los pacientes, por lo cual la enfermedad se han dividido en cuatro subgrupos según la evolución de la enfermedad (12). El más frecuente de estos subtipos es el *remitente-recurrente (RR)*, que se

caracteriza por la presencia de episodios de deterioro clínico agudos y periodos de remisión donde hay recuperación neurológica completa o incompleta sin progresión de la enfermedad. Cuando hay progresión de la enfermedad (definida como deterioro neurológico sostenido durante por lo menos seis meses), en el contexto del subtipo remitente-recurrente, es reclasificada como *secundaria progresiva (SP)*. El tercer subtipo corresponde a la EM *primaria progresiva (PP)*, este se caracteriza por deterioro neurológico progresivo desde el inicio de la enfermedad sin episodios clínicos de deterioro agudo; a diferencia del último subtipo, denominado *recurrente progresivo (RP)*, donde el deterioro progresivo que ocurre desde el inicio de la EM se encuentra mezclado con episodios agudos (12).

2.3 Escalas de discapacidad

Para la adecuada clasificación por subtipos y como control de ensayos clínicos para nuevos medicamentos se requiere determinar el grado de deterioro neurológico y progresión en la EM, lo cual se logra a través de la valoración objetiva de los hallazgos del examen físico neurológico y el uso de escalas clínicas de discapacidad que permiten medir el impacto de esta enfermedad en estos pacientes (13). Existen múltiples escalas; sin embargo, la más aceptada y empleada es la Escala de Discapacidad Extendida (EDSS, por sus siglas en inglés, *Expanded Disability Status Scale*) (Anexo 1) (14) descrita inicialmente por Kurtzke en 1983 a partir de su primera Escala de Discapacidad (DSS, *Disability Status Scale*) de 1955. La EDSS valora varios sistemas funcionales entre los cuales se encuentran la función cerebelosa, del tallo cerebral, vesical, gastrointestinal y un apartado para otras manifestaciones neurológicas; los resultados de la valoración de los sistemas funcionales se integran a la capacidad de deambulación del paciente para obtener un puntaje que oscila entre 0 y 10 (14).

2.4 Diagnóstico y valoración imagenológica

El diagnóstico de la EM en muchos casos se basa en la historia clínica y hallazgos en el examen neurológico (11). Se han propuesto varias escalas de diagnóstico a través de la historia; las primeras basadas solo en hallazgos clínicos, como los Criterios de Schumacher propuestos en 1965; posteriormente Poser (10), fue uno de los primeros autores en emplear dentro de los criterios diagnósticos exámenes paraclínicos como el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y potenciales evocados; por último, McDonald, en el 2001, propuso a la resonancia magnética (RM) como una de las principales herramientas para establecer criterios diagnósticos de diseminación en el tiempo y espacio (15); criterios que fueron revisados en el 2005 por Polman y colaboradores (16) para lograr una mayor sensibilidad diagnóstica, y sufrieron una nueva modificación en 2007, para simplificar el uso de estos, esta última modificación es la empleada en la actualidad (17).

2.4.1 Generalidades

Desde las primeras descripciones del uso de la resonancia magnética en la EM por Young en 1981 (18), ésta se ha destacado por ser un instrumento altamente sensible para el diagnóstico de las lesiones provocadas por la EM a nivel del sistema nervioso central (SNC); por esta razón, ocupa un papel importante como parte de los criterios diagnósticos para la localización de lesiones y determinación de la diseminación en el tiempo, así como para establecer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurológicas que puedan ser la causa del déficit clínico (19).

2.4.2 Protocolo

El protocolo de resonancia magnética convencional para la valoración de esta patología debe incluir imágenes axiales potenciadas en T1 antes y después de la administración de medio de contraste, secuencias de inversión de la recuperación (*fluid-attenuated inversion recovery*) FLAIR en planos

axial y sagital y secuencias axiales T2 (tiempo de eco (TE) de 80-120ms) y densidad de protones (DP) (TE 15-40 ms) (4), el grosor de corte puede ser de 3 o 5 mm; sin embargo, se recomienda el uso de 3 mm para mejorar la visualización de lesiones, así como la adquisición de las secuencias axiales paralelas a la línea subcallosa (línea que une la rodilla con el esplenio del cuerpo calloso) para la realización de estudios de comparación (20).

2.4.3 Características imagenológicas y correlación con escalas de discapacidad

2.4.3.1 Lesiones hiperintensas en T2

En las imágenes potenciadas en T2 y secuencias FLAIR, las placas de esclerosis múltiple se muestran como lesiones hiperintensas, que se encuentran con mayor frecuencia en la sustancia blanca periventricular; siendo altamente sugestivas aquellas que se encuentran en ángulo recto con respecto a la orientación de los ventrículos laterales, pues estas reflejan áreas de inflamación perivenular generando lesiones características que han sido denominadas dedos de Dawson (17)(*figura 1*).

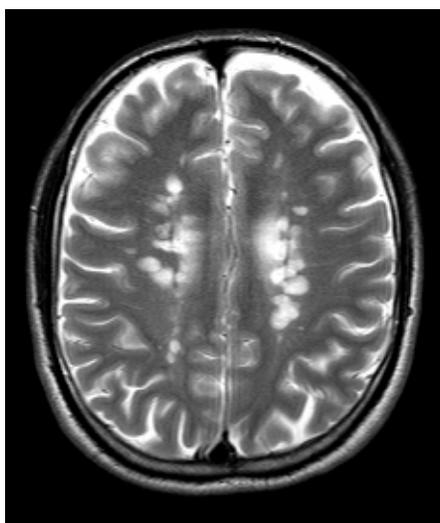


Figura 1. Imagen potenciada en T2, corte axial, muestra el típico compromiso periventricular de la EM

Las lesiones de la EM también son frecuentes en el cuerpo caloso, interfaz callososeptal, en localización subcortical, en los nervios ópticos y en la fosa posterior. También ocurren lesiones en la sustancia gris, sin embargo, estas raras veces son visualizadas con las imágenes convencionales. Las secuencias FLAIR, las cuales son imágenes potenciadas en T2 con supresión de la señal del líquido cefalorraquídeo, aumentan el contraste de las lesiones, sin embargo no son tan sensibles en la fosa posterior o en el cordón medular. Hay que tomar en cuenta, que en sujetos normales así como en la enfermedad arteriosclerótica o vasculitis entre otros, también se pueden presentar este tipo de lesiones en la sustancia blanca, pudiendo ser indistinguibles de la EM y constituyendo uno de los principales diagnósticos diferenciales en la valoración imagenológica de esta enfermedad (21).

Las lesiones hiperintensas en T2 han tenido una pobre a moderada asociación con las escalas de discapacidad (22); esta característica fue inicialmente descrita por Barkhof (23), quien encontró en su revisión de la literatura relaciones que variaban entre 0.15-0.6; posteriormente se han realizado múltiples estudios de correlación (24-28) ya sea de la cantidad o volumen de lesiones en sustancia blanca con escalas de discapacidad, principalmente EDSS; todos estos han demostrado relaciones entre leves y moderadas. También, se han encontrado correlaciones moderadas entre el volumen de estas lesiones con la aparición de atrofia en algunas localizaciones (29) así como con el estado funcional del paciente en el seguimiento. En un estudio Riahi y cols, correlacionaron el volumen de lesiones en el tracto corticoespinal con la EDSS con una relación de 0.67 (30), mejor que las demás descritas en la literatura. Existen varias razones para esta discrepancia entre la clínica y la imagen, la primera de ellas es que la prolongación del T2 en estas lesiones no solo corresponde a diversos grados de inflamación y edema en los episodios agudos sino también a áreas de gliosis, desmielinización y degeneración Walleriana en la fase crónica; encontrándose lesiones hiperintensas en T2 tanto en pacientes con enfermedad activa como en la inactiva siendo difícil correlacionarlas con el estado clínico actual del

paciente. También, se ha sugerido que el deterioro funcional se encuentra asociado a la presencia de enfermedad no visible en la sustancia blanca y lesiones sincrónicas en el cordón medular; además, algunas de las lesiones de sustancia blanca pueden ser secundarias a hallazgos incidentales o causadas por otras patologías (31) .

2.4.3.2 Lesiones hipointensas en T1

En secuencias T1, 30% de las lesiones por EM son hipointensas; a estas se les denominan agujeros negros (*figura 2*), y corresponden a áreas de edema e inflamación; aproximadamente el 60-80% de ellas desaparece con el tiempo, el resto presenta persistencia en la disminución de intensidad de señal, correspondiendo a áreas de importante desmielinización y pérdida axonal (32). Las lesiones de mayor tamaño, así como las que muestran persistencia del realce con gadolinio en los controles, son las más propensas a convertirse en agujeros negros persistentes, estos últimos son más comunes en los paciente con EM secundaria progresiva (33).

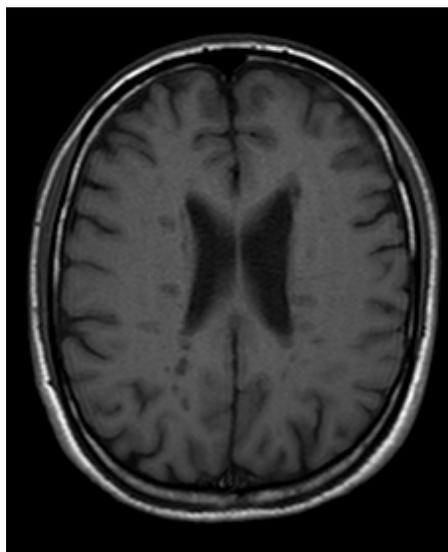


Figura 2. Lesiones hipointensas en T1 o “agujeros negros”

Se ha sugerido que existe una mejor correlación entre la carga de lesiones hipointensas en T1 y las escalas de discapacidad, una de las primeras exploraciones realizada por Truyen (34) en un estudio semicuantitativo, mostró una correlación significativa entre estos dos parámetros, así como una relación significativa con la evolución de la enfermedad. Aunque la correlación con las escalas de discapacidad dista de ser óptima, es mejor que la obtenida con las lesiones hiperintensas en T2 (35).

Las causas de una correlación más fuerte de la EDSS con el volumen de agujeros negros se han atribuido a que algunas de estas son de naturaleza temporal por edema del tejido por lo cual no corresponden a secuelas funcionales, otra causa corresponde a que no se ha establecido un límite de intensidad de señal para su valoración pues algunas lesiones no significativas pueden ser tomadas en cuenta (34).

2.4.3.3 Lesiones con realce después de la administración de medio de contraste

El realce después de la administración de medio de contraste en la EM ocurre debido a la ruptura de la barrera hematoencefálica con extravasación del medio de este en las zonas de inflamación; este realce puede ser nodular, en forma de arco y menos comúnmente en forma de anillo. El centro de estas lesiones en la mayoría de ocasiones es hipointenso en T1 y tiene representación en T2; el realce desaparece después de 1 a 16 semanas (4) aunque puede encontrarse realce persistente en algunas lesiones después de este periodo. Las lesiones que realzan después de la administración del medio de contraste se correlacionan con la actividad histológica de la enfermedad, pero no con los síntomas neurológicos actuales del paciente, sin embargo, el realce persistente de una lesión si se ha relacionado con un aumento en el riesgo de una recurrencia (31). Se ha demostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico de estas lesiones con secuencias para valorar el realce tardío (15-60 minutos después de la inyección de medio de contraste), con el uso de transferencia de la magnetización y con mayores dosis del medio de contraste (0.3 mmol/kg) (20).

Un buen ejemplo de las dificultades de la correlación clínico-radiológica en el EM, son las lesiones que realzan después de la administración de gadolinio pues estas no demuestran; como se expuso anteriormente, relación con el estado clínico del paciente y en los estudios realizados tampoco con la aparición de síntomas o la escala de discapacidad como expuso Kappos (36). Además, estas lesiones son más frecuentes en el subtipo remitente-recurrente que lo encontrado en las formas primaria y secundaria progresivas (22), lo que sugiere su escasa asociación con la discapacidad. Se ha sugerido el uso de otros medios de contraste como las partículas de óxido de hierro pueden complementar los hallazgos obtenidos con el gadolinio, al reflejar la actividad de los macrófagos en sitios de inflamación activa (37).

2.4.3.4 Atrofia del parénquima cerebral

El estudio del volumen de las lesiones focales y su relación con las escalas de discapacidad ocuparon la atención de los investigadores sin lograrse correlaciones satisfactorias, por lo cual, se sugirió que la atrofia del parénquima cerebral podía ser utilizada como otro parámetro para lograr una mejor correlación clínico-imagenológica con la discapacidad; esto se debe a que la atrofia se encuentra presente desde las etapas iniciales de la enfermedad, inclusive en los primeros años después del diagnóstico (17) y que se desarrolla, según las diferentes series, en el 47 – 100% de los pacientes (4). La atrofia parenquimatosa tiene un curso progresivo en la EM, perdiéndose 0.6-0.8% del volumen cerebral por cada año lo que corresponde a una pérdida 17-24 cc en estos pacientes con respecto al 0.3% anual en controles sanos (38).

Desde la década pasada se han realizado múltiples estudios de correlación entre las escalas de discapacidad y la aparición y progresión de la atrofia (25, 39-40), estas primeras exploraciones se realizaron mediante métodos cualitativos y semicuantitativos en su mayoría y evaluaban principalmente el volumen cerebral normalizado total. Posteriormente se evaluaron por separado los

componentes del parénquima cerebral tanto volumen de la sustancia blanca como de la sustancia gris encontrándose que estas medidas de atrofia al parecer se derivaban de la pérdida de la sustancia gris (41), lo cual obligo a pensar que a pesar de que la EM es una enfermedad desmielinizante también tiene un importante componente de pérdida neuronal (38) por lo cual en los últimos años se ha dado gran énfasis al estudio del volumen de la sustancia gris tanto en la corteza cerebral como gangliobasal (1, 38, 40, 42-44); en estudios de tipo semicuantitativo, y en años más recientes en algunos de tipo cuantitativo (45).

2.4.4 Métodos de cuantificación por imagen

La cuantificación de las lesiones focales así como de la atrofia en los estudios anteriormente mencionados ha cambiado en el transcurso de los últimos veinte años; inicialmente, se realizaban conteos manuales de las lesiones focales y valoraciones cualitativas del grado de atrofia. Posteriormente, la valoración del grado de atrofia se realizaba con múltiples medidas en cortes axiales que incluían el tamaño el diámetro ventricular y distancia entre los núcleos caudados entre otras. Sin embargo, estas medidas carecían de reproducibilidad intra e interobservador por lo cual se crearon herramientas de análisis automáticas y semiautomáticas que tienen mayor precisión, sensibilidad y potencial de evaluación global del parénquima cerebral (5); estas se basan en la segmentación de las estructuras del cráneo para realizar su análisis así como en sus diferencias de intensidad de señal; entre estas técnicas que usan métodos de segmentación se encuentran 3DVIEWS, SIENA, SIENAX, SPM, ILAB4.78 entre otros (46).

SIENA y SIENAX hacen parte de un paquete de software integrado llamado (*FMRIB's Software Library*) FSL creado por el grupo de análisis de resonancia magnética cerebral funcional de Oxford (47-48); la mayoría de herramientas pueden ser ejecutadas a través de una línea de comandos o por

medio de una interfaz gráfica de usuario. En este software se incluyen herramientas de análisis de imágenes funcionales así como de análisis estructural, dentro de estas últimas se incluyen: BET, que permite extraer la porción correspondiente al parénquima cerebral; SIENA y SIENAX permiten medir el volumen del parénquima cerebral normalizado así como la sustancia gris y blanca, ya sea como comparación en estudios longitudinales (SIENA) o como una medida (SIENAX), entre otros. Estas herramientas emplean un paquete de imágenes NIfTI obtenidas a partir de imágenes DICOM que pueden estar potenciadas en T1, T2 o DP (49).

No se han encontrado diferencias significativas de los resultados obtenidos por medio de estas herramientas con respecto al género de los pacientes (50). En algunos estudios que incluyen población mayor a 65 años se han reportado sesgos de confusión causantes de diferencias en los resultados (51), ya que en este tipo de población se encuentran cambios neurodegenerativos normales de la edad más acentuados así como otras patologías concomitantes que ocasionan pérdida del volumen del parénquima cerebral (52) así como lesiones en la sustancia blanca, siendo la más común de estas la enfermedad arteriosclerótica. Sin embargo, la mayoría de la información obtenida con respecto a parámetros en esclerosis múltiple se ha realizado en población joven debido a la distribución epidemiológica de la enfermedad (20). Pocos estudios han valorado el efecto de la edad entre poblaciones más jóvenes dentro de los sesgos de confusión en este tipo de investigación (53).

Además de las técnicas convencionales, se han implementado técnicas especiales de imagen en un intento por mejorar esta correlación, entre las cuales se encuentran la espectroscopia, transferencia de la magnetización, difusión y resonancia magnética funcional (1, 21)

3. Justificación

Aunque la resonancia magnética es un instrumento ampliamente utilizado en la valoración de la presentación y evolución de la esclerosis múltiple; no se ha logrado establecer una correlación clínico-imagenológica satisfactoria con el estudio de algunas variables imagenológicas como la cantidad y localización de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca en T2 y el estimado de atrofia cerebral global entre otros, razón por la cual este tema ha sido foco de múltiples estudios en las últimas dos décadas (22-23, 26, 30). Recientemente se ha propuesto que el volumen normalizado de la sustancia gris (54), la disminución del tamaño del tálamo (44) y el volumen de lesiones hipointensas en la sustancia blanca en imágenes T1 (55), presentan una mayor correlación con las escalas de discapacidad clínica, los cuales se encuentran actualmente en estudio para determinar su utilidad en esta correlación. De demostrarse, esta relación podría ser útil para proponer o soportar mecanismos anatomopatológicos o fisiopatológicos de esta enfermedad, así como para mejorar el entendimiento de la relación clínico-imagenológica, además de servir como referencia de futuras investigaciones.

4. Problema

Durante los últimos 10 años, se han evaluado múltiples parámetros en las imágenes de resonancia magnética convencional en pacientes con esclerosis múltiple sin lograrse correlaciones significativas con las escalas de discapacidad. Actualmente, se ha propuesto que el volumen de lesiones hipointensas en T1 y el volumen normalizado de sustancia gris pueden tener una mejor correlación con las escalas de discapacidad; sin embargo, estos estudios han sido realizados con herramientas cualitativas o semicuantitativas en población no hispana. El uso de herramientas automatizadas cuantitativas para evaluar esta posible relación en nuestra población, puede arrojar nuevos resultados que confirmen o descarten esta relación; y de estar presente, este tipo de medidas pueden ser útiles para el seguimiento de la evolución de pacientes o para el uso en estudios controlados para nuevos medicamentos enfocados en el tratamiento de esta enfermedad.

5. Pregunta

¿Existe una correlación significativa de una magnitud similar o superior a la reportada previamente en la literatura, entre el volumen normalizado de sustancia gris cerebral o el volumen de lesiones hipointensas en T1; con la discapacidad neurológica medida por la EDSS en pacientes con esclerosis múltiple atendidos en la Fundación Cardioinfantil?

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

- Determinar la correlación del volumen normalizado de sustancia gris y del volumen de lesiones hipointensas en T1 obtenidos a partir de la resonancia magnética cerebral con la escala de discapacidad extendida en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

6.2 Objetivos Específicos

- Describir las diferencias existentes entre el volumen cerebral normalizado, volumen normalizado de la sustancia gris y de la sustancia blanca con su relación con la EDSS.
- Identificar qué diferencias se pueden encontrar en los parámetros cuantitativos obtenidos en relación a la duración de la enfermedad.
- Determinar qué grado de relación existe entre la valoración cuantitativa del volumen del parénquima cerebral con respecto a los diferentes subtipos de la enfermedad.

7. Hipótesis

En la literatura actual la existencia de una relación entre los diferentes parámetros de resonancia magnética y la discapacidad se encuentra en discusión, encontrándose algunos reportes de correlaciones débiles a moderadas, de 0,3 (45); así como otros en donde es dudosa la existencia de esta correlación (24).

La hipótesis de los autores en el presente trabajo es: Existe una correlación estadísticamente significativa, similar o superior a la reportada previamente en la literatura (0,3) entre los resultados de la EDSS con el volumen de sustancia gris cerebral y volumen de lesiones hipointensas en T1 en los pacientes llevados a resonancia magnética convencional con diagnóstico de esclerosis múltiple, esta

correlación es mayor con el volumen de sustancia gris y volumen de lesiones hipointensas en T1 que a la esperada con el volumen total de sustancia blanca o parénquima cerebral total.

8. Metodología

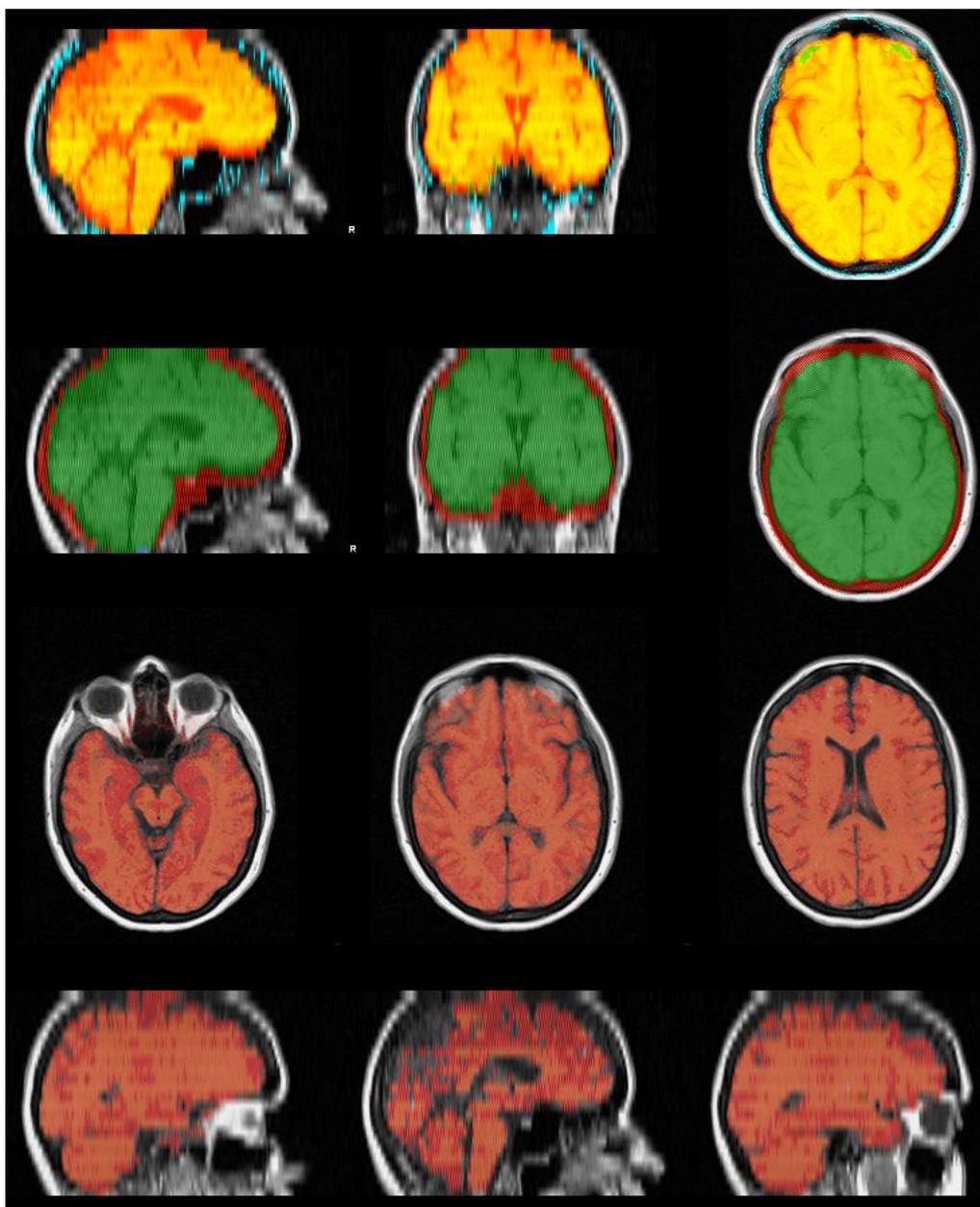
8.1 Tipo y diseño de estudio

Este es un estudio retrospectivo, de correlación. Este estudio se realizó con una muestra no aleatoria constituida por pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple que fueron valorados por el servicio de neurología de la Fundación Cardioinfantil y poseían imágenes de resonancia magnética cerebral, entre junio de 2006 y diciembre de 2009. Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales en la historia clínica no figuraba la valoración con la EDSS así como aquellos en los cuales no se hubieran consignado historia clínica la totalidad de los diferentes parámetros de los cuales se compone. La EDSS se encuentra compuesta de parámetros estrictos, que encontrándose consignados por completo en la historia clínica no son sujetos de sesgo de información para su cálculo por parte del investigador. Las imágenes fueron adquiridas y procesadas por el personal técnico en el momento de la solicitud de la imagen por parte del servicio de neurología, previa valoración clínica, dentro del esquema de manejo del paciente, en este estudio retrospectivo. La obtención de las imágenes por resonancia magnética fue realizada en dos resonadores; el primero, Gyroscan, Philips de 0.5 Tesla (Philips Medical Systems) y el segundo, Achieva, 1.5 Tesla (Philips Medical Systems) según el protocolo de la institución (*anexo 2*), que incluye imágenes axiales en secuencias con información en T1 antes y después de la administración de medio de contraste, T2, FLAIR, con un grosor de corte de 5 mm.

Se tomaron las imágenes potenciadas en T1 antes de la administración de medio de contraste en formato DICOM, y se asignó un número consecutivo para cada estudio evitando así la identificación del paciente. Posteriormente, a través del programa MRICroN (Chris Roden, 2009), se anonimizaron las imágenes y se transfirieron a formato NIFTI, los dos investigadores evaluaron independientemente la calidad de las imágenes posprocesadas.

Una vez realizado este proceso, las imágenes en formato NIFTI se llevaron a un análisis automático cuantitativo a través del paquete FSL (47-48) (Fmrib, Oxford, UK) de donde se obtuvieron las mediciones cuantitativas de las diferentes variables imagenológicas. El resultado es obtenido como documento HTML, donde figuran la extracción de las estructuras óseas, orbitas y senos paranasales, la

supresión del líquido cefalorraquídeo, la segmentación final y los resultados del análisis final (*figura 3*)



Estimated volumes:

tissue	volume	unnormalised-volume
GREY	611837.73	393958.51
WHITE	866358.91	557843.12
BRAIN	1478196.64	951801.63

Figura 3. Vista del formato HTML que demuestra los pasos de extracción y segmentación del parénquima cerebral así como los resultados cuantitativos generados por FSL (porción inferior)

De manera paralela, se obtuvieron las fechas de cada uno de los estudios de resonancia magnética y se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de cada paciente en donde se obtuvo la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género e IMC así como los puntajes de la escala de discapacidad correspondientes a las fechas de obtención de las imágenes, estos datos de la escala de discapacidad no deberán tener una diferencia mayor a 3 días con respecto a la fecha de obtención de las imágenes de resonancia magnética, posteriormente los datos obtenidos se tabularon para comparación, bajo un formato de recolección establecido y el número consecutivo previamente asignado (*Anexo 3*).

Una vez obtenidos los diferentes datos cuantitativos, se realizó el análisis estadístico de correlación, así como el análisis de las variables de confusión y su correlación con los parámetros cuantificados en la resonancia magnética así como si posible efecto en los resultados. Por último se elaboró la discusión y redacción del documento final.

En caso de que existan múltiples estudios en este periodo se utilizara el estudio más reciente o aquel más alejado del tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

8.2 Población de referencia y muestra

Pacientes valorados por el servicio de Neurología de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de esclerosis múltiple entre Junio de 2006 y diciembre de 2009, que cumplan criterios de inclusión y exclusión. Para realizar un análisis de correlación, el tamaño de la muestra se estimó en 84 por medio del método propuesto por Algina y Olejnik (56) (*anexo 4*) usando una confiabilidad del 95% ($\alpha=0,05$) un poder del 80% ($\beta=0.8$), valores considerados estándar según el marco propuesto por Cohen (57), y un estimado a priori de correlación de 0.3 (45) según lo reportado en la literatura.

8.3 Criterios de Selección

8.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple que hayan asistido a valoración por el servicio de neurología de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de cardiología, a quienes se les realizó resonancia magnética cerebral de acuerdo al protocolo institucional y contaran con la

valoración por escala de discapacidad neurológica extendida o los datos de los cuales se compone esta escala, entre Junio del 2006 y diciembre del 2009

8.3.2 Criterios de exclusión

Enfermedad neurológica o psiquiátrica previa no relacionada con el diagnóstico actual, pacientes cuyas imágenes no cumplan con los criterios del protocolo institucional o que sean consideradas como inadecuadas para valoración por artefactos magnéticos o de movimiento. Así mismo serán excluidos aquellos pacientes en los cuales exista una diferencia mayor a 7 días (una semana) entre la fecha de la valoración clínica tomada para el cálculo de la escala de la discapacidad y la realización de la resonancia magnética cerebral que está siendo evaluada. Pacientes mayores de 60 años, por cambios más pronunciados del volumen parénquima cerebral debidos a la edad y la aparición de lesiones arterioscleróticas que podrían simular lesiones focales en la sustancia blanca.

8.4 Variables

1. *Volumen normalizado cerebral*: Volumen total del parénquima cerebral en centímetros cúbicos (cc), derivado de la suma de la sustancia gris y blanca, normalizado para el tamaño de la cabeza del individuo
2. *Volumen normalizado de la sustancia gris*: Volumen total sustancia gris (cc), normalizado para el tamaño de la cabeza del individuo
3. *Volumen normalizado de la sustancia blanca*: Volumen total sustancia blanca (cc), normalizado para el tamaño de la cabeza del individuo
4. *Escala expandida de discapacidad neurológica*: Escala de discapacidad Definida por Kurtzke (14).
5. *Edad*: Edad en años
6. *Duración de la enfermedad*: Duración desde el diagnóstico de la enfermedad a el momento de la realización de la resonancia magnética
7. *Teslaje*: Unidad de medida del campo magnético, que aplica en el caso de este estudio al campo magnético de la máquina de resonancia empleada para la obtención de las imágenes (0.5 T, 1.5 T)
8. *Género* : Genero del paciente (masculina, femenino)

Tabla 1. Operativización de las variables

<i>Variable</i>	<i>Concepto</i>	<i>Naturaleza</i>	<i>Tipo</i>	<i>Medida</i>	<i>Unidades</i>
<i>Volumen normalizado cerebral</i>	<i>Volumen total del parénquima cerebral ajustado al tamaño del cráneo del paciente</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	<i>Escalar</i>	<i>Centímetros cúbicos</i>
<i>Volumen normalizado de la sustancia gris</i>	<i>Volumen de la sustancia gris ajustado al tamaño del cráneo del paciente</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	<i>Escalar</i>	<i>Centímetros cúbicos</i>
<i>Volumen normalizado de la sustancia blanca</i>	<i>Volumen de la sustancia blanca ajustado al tamaño del cráneo del paciente</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	<i>Escalar</i>	<i>Centímetros cúbicos</i>
<i>Escala expandida de discapacidad neurológica</i>	<i>Escala clínica definida por Kurtzke (Anexo 1)</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Discreta</i>	<i>Ordinal</i>	<i>Escala de 1 a 10, según la suma de los parámetros que la componen</i>
<i>Edad</i>	<i>Edad del paciente</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	<i>Escalar</i>	<i>Años</i>
<i>Duración de la enfermedad</i>	<i>Duración de la enfermedad en meses</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	<i>Escalar</i>	<i>Meses</i>
<i>Género</i>	<i>Género del paciente</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Discreta</i>	<i>Nominal</i>	<i>No aplica</i>
<i>Teslaje</i>	<i>Unidad de medida del campo magnético</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Discreta</i>	<i>Nominal</i>	<i>No aplica</i>

8.5 Control de Sesgos

8.5.1 Sesgos de información

Observador

- La revisión inicial de la calidad de las imágenes que se llevaron a análisis automático, será llevado a cabo por medio de un estudio cualitativo de estas de ambos investigadores, la calidad que será determinada por consenso (*anexo 5*).
- La cuantificación de los parámetros a evaluar se realizara por medio de un análisis automático para evitar la valoración subjetiva del examinador.

Instrumento

- El instrumento para la obtención de imágenes analizadas en el estudio son los Resonadores Philips Gyroscan y Philips Achieva (Holanda), los cuales emplearon el mismo protocolo estándar para la realización y posproceso de las imágenes obtenidas, en los resultados se consignara si hay diferencias debido al diferente teslaje de estos instrumentos. La validez de la resonancia magnética para la valoración del parénquima cerebral ha sido demostrada desde el año 1981 (58) y está sustentada en la capacidad del instrumento para detectar los cambios en la inclinación y magnitud de los espines de los átomos de hidrogeno como se describe Pooley (59).

Observado

- Las imágenes obtenidas de cada uno de los sujetos del estudio no están sujetas a que estos conozcan que son estudiados o a sesgos por olvido, debido a que es un estudio retrospectivo sobre información obtenida por el examinador clínico de una escala conocida y radiólogo de imágenes previamente obtenidas.
- Cuando el cálculo del puntaje obtenido en la escala no se encontraba en la historia clínica, este podía realizarse sin riesgo de sesgo ya que los puntajes individuales fueron consignados por el evaluador clínico a cargo del caso y el método de cálculo no se presta para subjetividades.

8.5.2 Sesgos de selección

- El tamaño de la muestra así como la consecución de los pacientes incluidos en este estudio solo se evalúa aquella población que haya asistido a la consulta de Neurología

de la Fundación Cardioinfantil en el periodo de tiempo establecido; sin embargo, deben cumplir los criterios de inclusión y exclusión establecidos para participar en el estudio.

- Las posibles variables de confusión fueron evaluadas para estimar su correlación con la escala de discapacidad y se tuvieron en cuenta estas correlaciones dentro de la discusión.

8.6 Análisis:

Los datos cuantitativos se obtuvieron a partir de la escala de discapacidad neurológica expandida obtenida de las historias clínicas si como los datos demográficos, los demás datos se adquirieron de las imágenes procesadas por FSL con los criterios cuantitativos previamente descritos. Posterior a su obtención y tabulación se realizó su análisis a través del Coeficiente de correlación de Spearman, t de Student y t de Hotelling. El análisis estadístico fue llevado a cabo a través del programa PASW (SPSS, Chicago, IL, USA) y el programa 'FZT Computator' disponible en: '[www.class.unl.edu / psycrs / statpage / comp.html](http://www.class.unl.edu/psycrs/statpage/comp.html)'

Se realizaron análisis de correlación de las diferentes variables de confusión reportadas previamente como posibles causantes de error en la literatura. Entre estas se consideraron la duración de la enfermedad, el teslaje del instrumento y la edad, en correlación con el resultado del EDSS y los parámetros cuantitativos obtenidos de las imágenes de resonancia magnética. Esto con el fin de identificar aquellas que pudieran ser causal de sesgos de confusión en nuestros resultados.

8.7 Aspectos éticos

Este estudio puede ser considerado un estudio sin riesgo, de tipo retrospectivo y realizado sobre los resultados definitivos de los estudios de resonancia magnética y revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.

Este estudio se basa en los resultados de las imágenes e información clínica previamente obtenida dentro del esquema de diagnóstico y tratamiento del servicio de neurología y no altero la conducta clínica tomada con los pacientes incluidos, así como tampoco genero intervenciones adicionales o invasivas sobre estos, por lo tanto no se requiere de la aceptación o consentimiento informado previo, de acuerdo al artículo 16, parágrafo primero de la resolución 008430 de octubre de 1993. Según esta

resolución en su artículo 11, título II, capítulo 1: “investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Se llevó a cabo la asignación de un número consecutivo para evitar la utilización del número de estudio o de historia clínica de los pacientes así como se anonimizaron las imágenes DICOM para evitar la identificación de los pacientes. La información y su copia de seguridad serán almacenadas bajo clave y clasificada por su número consecutivo.

El estudio fue sometido a revisión por los comités de investigaciones y de ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, siendo aprobado para su realización y presentación ante la Universidad del Rosario.

8.8 Organigrama

El equipo de investigadores está compuesto por José Luíís Roa y María Catalina Vargas quienes son los responsables de la revisión de las historias clínicas, verificación de criterios de inclusión y exclusión así como quienes interpretan el estudio. Los técnicos de resonancia magnética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología fueron los encargados de realizar el estudio de resonancia magnética, así como de colocar el paciente en el resonador y de la realización del estudio de resonancia magnética una vez recibida de la orden clínica, bajo supervisión del radiólogo institucional a cargo en el momento de realización del estudio.

8.9 Cronograma

El cronograma de este proyecto se maneja por trimestres (periodos de 12 semanas) para la elaboración de cada uno de los elementos del estudio.

Tabla 2. Cronograma

<i>Cronograma</i>	<i>2009</i>				<i>2010</i>			
<i>Trimestre</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Búsqueda de literatura relacionada con el tema	x	x	x	x	x	x	x	x
Elaboración del protocolo			x	x				
Búsqueda de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple valorados por el servicio de Neurología			x	x	x			
Valoración (Criterios inclusión/exclusión)						x		
Valoración de la escala de discapacidad neurológica expandida dentro de la muestra						x		
Valoración de la imágenes de resonancia magnética						x	x	
Tabulación y análisis de datos						x	x	x
Preparación de reportes							x	x
Presentación resultados Finales								x

8.10 Presupuesto (tabla 3)

8.10.1 Costos Directos

Tabla 3. Presupuesto

Presupuesto	Cantidad	Valor	Subtotal
Descripción		individual	
Personal y Equipo de Resonancia			
Resonancia Magnética Cerebral Simple (Incluye realización por técnico de radiología, disponibilidad de auxiliar de enfermería, helio, energía eléctrica e interpretación del radiólogo)	20	\$295.000	\$ 5 900 000
Tiempo invertido por los investigadores por cada estudio (horas)	50	\$60.000	\$3.000.000
Procesamiento y análisis de los datos obtenidos	20	\$ 60000	\$1.200.000
Búsqueda de historias clínicas y verificación criterios inclusión/exclusión criterios de inclusión (horas)	10	\$40.000	\$400.000
Materiales			
Medio magnético para los estudios (CD)	20	\$ 3000	\$60 000
Papel impresora/fotocopiadora (hojas)	100	\$ 50	\$5000
Transporte (investigadores a asesorías metodológicas y entrevistas sujetos)	10	\$20000	\$200000
Disco de memoria externa	1	\$80000	\$80000
Carpetas	20	\$400	8000
Tinta impresora fotocopiadora (cartuchos)	2	\$ 49000	\$98000
Total Costos Directos			\$11052000

8.10.2 Costos Indirectos

Descripción	Cantidad	Valor	Subtotal
		Unidad	
Servicio Telefónico (minutos)	100	\$80	\$8098
Asesoría Metodológica	*	*	*
Papelería U. Rosario	100	\$5.000	\$ 5.000
Total Gastos Indirectos			\$13098

8.10.3 Imprevistos

Descripción	Subtotal
Imprevistos (fallos técnicos, pérdida de información, consultas y otros)	\$ 2 500 000
Total Imprevistos	\$ 2 500 000

Total presupuesto m/c. \$ 13 565098

9. Resultados

Una vez obtenidas las diferentes variables, se tabularon, y se realizó su análisis a través del paquete estadístico PASW (SPSS, Chicago, IL, USA) y el programa FZT Computator, para la obtención de los coeficientes de correlación de Spearman, t de Student y T de Hotelling.

9.1 Análisis demográfico

Fueron evaluados para su inclusión en el estudio 58 pacientes con diagnóstico de EM, los cuales habían sido valorados por el servicio de neurología de la Fundación Cardioinfantil-IC entre Junio de 2006 y Diciembre de 2009. Todos los pacientes incluidos cumplieron con los parámetros de calidad de las imágenes. Un total de 58 pacientes fueron incluidos para el análisis final y resultados finales. Sus características demográficas figuran en la tabla 1.

Tabla 4. Datos demográficos

	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>	<i>Desviación Estándar</i>
<i>Edad (meses)</i>	58	16	51	38,29	8,212
<i>Talla (cm)</i>	58	145	184	164,84	7,680
<i>Peso (kg)</i>	58	43	86	58,86	9,941
<i>Duración de la enfermedad (meses)</i>	58	0	336	79,19	74,651
<i>EDSS</i>	58	1,5	8,5	5,026	1,9295
<i>Tiempo RM-EDSS (días)</i>	58	0	6	1,17	1,535

EDSS (Escala extendida de discapacidad), NBV (volumen normalizado cerebral), RM (Resonancia magnética), tiempo RM-EDSS: tiempo en días desde la realización de la escala clínica hasta la realización de las imágenes diagnósticas

La edad promedio fue 38,2 años con un promedio de la duración de la enfermedad de 79,19 meses. 77% de los pacientes eran de género femenino. En el análisis por subgrupos de la enfermedad, 12 de los pacientes incluidos pertenecían al subtipo secundario progresivo, mientras que 46 pertenecían al subtipo remitente recurrente; en esta muestra, no se encontraron pacientes con subtipo primario progresivo o recurrente progresivo. El promedio de puntaje de discapacidad en el grupo completo fue 5,06. Los promedios para el volumen normalizado total del parénquima cerebral (NBV), volumen

normalizado de sustancia blanca (NWMV) y volumen normalizado de sustancia gris (NGMV) fueron 1478.23 cc, 819.5 cc y 656.9 cc, respectivamente. El volumen de lesiones hipointensas en T1, oscilo entre 0 y 22,2 cc. El promedio de tiempo entre la realización de la escala clínica del paciente y la evaluación con resonancia magnética fue 1,17 días.

9.2 Análisis de correlación

Para el análisis de la correlación de los diferentes parámetros cuantitativos de la resonancia magnética y la escala de discapacidad obtenidos, se realizó el coeficiente de correlación de Spearman, encontrándose una correlación moderada, estadísticamente significativa entre el EDSS y el NVB, NGMV y volumen de lesiones hipointensas en T1. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el EDSS y el NWMV. La NGMV y el volumen de lesiones hipointensas en T1, tuvieron una correlación estadísticamente significativa entre sí.

Los coeficientes de correlación de las diferentes variables con la escala de discapacidad se muestran en la **tabla 2** y en la graficas de dispersión (**figura 4**).

La t de Hotellin para la correlación de los coeficientes de correlación obtenidos entre el NBV y los volúmenes NWMV y NGMV (**tabla 6**) el demostró una diferencia significativa entre los coeficientes de correlación del NWMV y el NGMV ($p < 0.001$).

Tabla 5. Correlación de la escala de discapacidad con los parámetros cuantitativos de RM

		NBV (cc)	NWMV (cc)	NGMV (cc)	Volumen T1 (cc)
EDSS	<i>r</i>	-,384	-,057	-,386	,397
	<i>p</i>	,003	,670	,003	,002

EDSS (Escala extendida de discapacidad), NBV (volumen normalizado cerebral), NWMV (volumen normalizado de sustancia blanca), NGMV (volumen normalizado de sustancia gris) Volumen T1 (volumen de lesiones hipointensas en T1), *r*=coeficiente de Spearman, *p*= Valor de *p*.

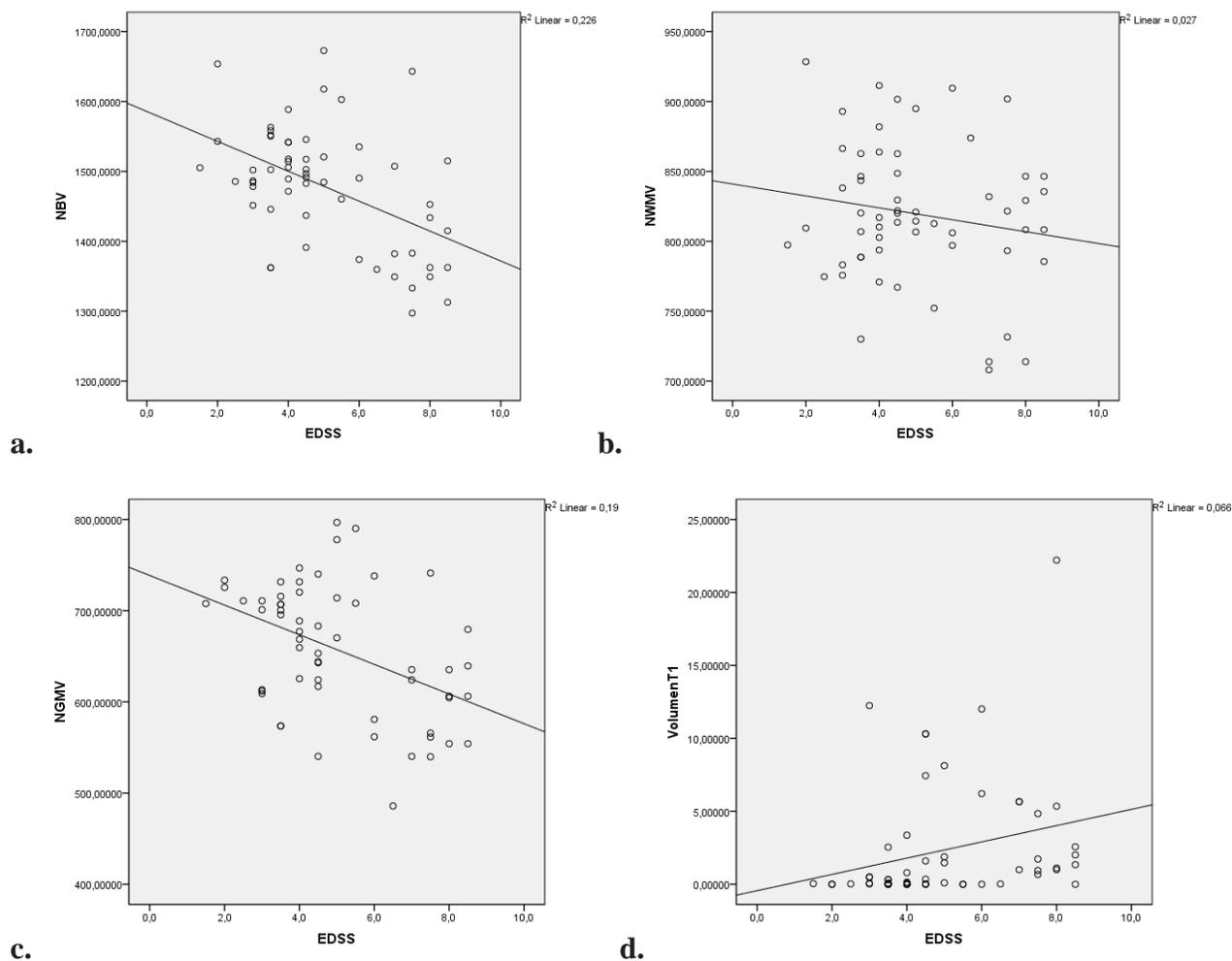


Figura 4. Gráficos de dispersión correlación EDSS y NBV (a), NWM (b), NGMV (c), Volumen lesiones hipointensas en T1 (d).

Tabla 6. Coeficientes de correlación del volumen total del parénquima cerebral con parámetros de la resonancia magnética

		NWMV (cc)	NGMV (cc)	Volumen T1 (cc)
NBV (cc)	<i>r</i>	,489	,720	-,412
	<i>p</i>	,000	,000	,001

NBV (volumen normalizado cerebral), NWMV (volumen normalizado de sustancia blanca), NGMV (volumen normalizado de sustancia gris) Volumen T1 (volumen de lesiones hipointensas en T1), *r*=coeficiente de Spearman, *p*= Valor de *p*.

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la duración de la enfermedad y la EDSS, NVB, NGMV y volumen de lesiones hipointensas en T1, siendo mayor en la valoración imagenológica aquella encontrada con la NVB (*tabla 3*)

Tabla 7. Correlación de los parámetros con la duración de la enfermedad

		EDSS	NBV (cc)	NWMV(cc)	NGMV(cc)	Volumen T1(cc)
Duración de la enfermedad (cc)	<i>r</i>	,726	-,561	-,070	-,624	,459
	<i>p</i>	,000	,000	,604	,000	,000

EDSS (Escala extendida de discapacidad), NBV (volumen normalizado cerebral), NWMV (volumen normalizado de sustancia blanca), NGMV (volumen normalizado de sustancia gris) VLHT1 (volumen de lesiones hipointensas en T1), r=coeficiente de Spearman, p= Valor de p.

En cuanto a los sesgos de confusión, no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos y la edad de los pacientes. Tampoco se encontró una diferencia significativa en la de t de student realizada para la comparación de resultados entre las dos diferentes máquinas de resonancia empleadas en este estudio.

No fue posible realizar una comparación por subtipos de la enfermedad debido a que no contábamos con pacientes en los subtipos primario progresivo y primario recurrente, así como por el tamaño de la muestra.

10. Discusión

La muestra estudiada en este estudio se encuentra constituida por población latina, la cual no ha sido incluida previamente en la literatura publicada sobre correlación de parámetros clínicos con medidas imagenológicas en EM. Sin embargo, nuestra muestra presenta similares características demográficas (edad, género y duración de la enfermedad) a las encontradas en las muestras de otros estudios publicados (45, 60-61). No se disponen de estudios previos en este tipo de población con el uso de herramientas cuantitativas para este fin con los cuales se pueda realizar una comparación.

Múltiples parámetros de la resonancia magnética han sido estudiados con el propósito de realizar correlaciones clínico-imagenológicas (31). Es conocido que desde las etapas iniciales de la enfermedad hay pérdida progresiva de volumen del parénquima cerebral con atrofia (17), lo cual ha llevado al estudio detallado de sus componentes. En años recientes, se ha descrito la existencia de una mayor pérdida de la sustancia gris que de volumen de la sustancia blanca como uno de los eventos fisiopatológicos subyacentes en la EM. Esta mayor pérdida de sustancia gris se encuentra íntimamente ligada a la pérdida neuronal y puede ser una de las mayores causas de la aparición de discapacidad (38).

Por estas razón, el estudio actual de la correlación clínico-imagenológica se ha enfocado a el estudio de la sustancia gris (22, 31, 42) ya sea mediante su cuantificación con secuencias convencionales o por estudios de transferencia de magnetización entre otros (1), convirtiendo la pérdida de la sustancia gris uno de los parámetros más prometedores que podría demostrar una alta correlación con el estatus clínico. En nuestro estudio, se encontró una correlación moderada entre el volumen de sustancia gris y la discapacidad clínica, lo que sustentaría esta observación. Además, se encontró una diferencia significativa de los coeficientes de correlación de la sustancia gris y la sustancia blanca con el volumen del parénquima cerebral, que asociado a los resultados obtenidos en los coeficientes de correlación con la escala de discapacidad, sugieren que la pérdida de sustancia gris es responsable en un mayor grado de los cambios en el volumen del parénquima cerebral y discapacidad que la sustancia blanca.

Siendo la pérdida de sustancia gris un componente importante en la pérdida de volumen del parénquima cerebral, es de esperarse, que el volumen del parénquima cerebral se encuentre también relacionado con la discapacidad. Sin embargo, el volumen global del parénquima cerebral solo había demostrado correlaciones débiles en estudios previos (25, 41). En nuestro estudio, el volumen de parénquima cerebral reveló una correlación moderada siendo mejor que la reportada previamente, lo

cual sugeriría que este mecanismo de pérdida de sustancia gris podría ser más notorio en nuestros pacientes.

Otro de los parámetros prometedores en la correlación, es el volumen de lesiones hipointensas en T1 ya que estas áreas se encuentran relacionadas con zonas de destrucción del parénquima cerebral (32, 34), estas lesiones demostraron una relación mayor a 0.3, estadísticamente significativa con la discapacidad en nuestro estudio. A pesar de esto, es importante tener en cuenta que estas lesiones pueden estar relacionadas con edema del parénquima cerebral que se extiende más allá de la zona del daño y que su localización puede llegar a influir en su correlación con la escala de discapacidad (33).

En la EM, el volumen de sustancia gris y el volumen de lesiones hipointensas en T1, son una manifestación de un mecanismo común de daño y pérdida neuronal subyacente. En este estudio se encontró una correlación significativa entre el volumen de lesiones hipointensas en T1 y el volumen de sustancia gris, lo cual reitera la posibilidad de una causa común de estas alteraciones (31).

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el volumen de sustancia blanca y la discapacidad, observación que está de acuerdo con lo esperado y con resultados previos, ya que el volumen de sustancia blanca puede estar influenciado por los procesos de inflamación en el episodio agudo y gliosis previa que no la hacen un parámetro indicador de enfermedad clínicamente visible (22).

La duración de la enfermedad está relacionada con el deterioro de la EDSS en especial en los subtipos primario progresivo y secundario progresivo; esta relación fue alta y significativa en la valoración global de nuestro grupo de pacientes, así como también se encontró correlación de esta con la pérdida de volumen cerebral, sustancia gris y lesiones hipointensas en las imágenes de resonancia magnética (62).

Los anteriores hallazgos imagenológicos, son el reflejo del mecanismo fisiopatológico subyacente de la enfermedad y podrían explicar parcialmente la aparición de la discapacidad clínica, por lo tanto, la valoración combinada de los hallazgos en imagen puede servir como marcador para el seguimiento de nuestros pacientes tanto en la etapa aguda como en el control durante el tiempo de estos en la práctica clínica.

El uso de herramientas cuantitativas automatizadas permite la cuantificación del parénquima cerebral de una manera reproducible así como el posprocesamiento de una gran cantidad de estudios en un periodo de tiempo más corto al empleado anteriormente con herramientas semicuantitativas.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran el uso de una muestra no aleatoria ya que solo se emplearon los datos de los pacientes de nuestra institución. Este estudio solo valoro los hallazgos imagenológicos del parénquima cerebral y no aquellas del cordón medular que podrían estar en relación con un mayor deterioro del estado funcional en el paciente, el cual es independiente del volumen de sustancia gris cerebral y que pueden afectar en mayor medida a una escala como la EDSS, que evalúa en mayor porcentaje la vía piramidal (23, 54). Aunque el tiempo promedio para la correlación entre la realización de la escala clínica y la realización de la resonancia magnética de base fue 1,7 días; estos resultados no fueron sujetos a la presencia de tratamiento médico durante este periodo de observación que podría llegar a influir en las características imagenológicas evaluadas en el presente estudio.

11. Conclusiones

Es posible establecer una correlación clínico-imagenológica en la EM, en la cual la pérdida de sustancia gris así como la presencia de lesiones hipointensas en T1 explicarían, al menos en parte, el desarrollo de la discapacidad apreciada en el examen clínico. La cuantificación de las características del parénquima cerebral en el contexto clínico nos puede dar una mejor aproximación para la estadificación y seguimiento de estos pacientes durante los periodos de recurrencia y progresión de la enfermedad; así como para la monitorización del resultado de los tratamientos instaurados. Por último, nuestros hallazgos podrían ser empleados como referencia para nuevos estudios en una población de similares características.

12. Bibliografía

1. Matthews PM. Brain imaging of multiple sclerosis: the next 10 years. *Neuroimaging clinics of North America*. 2009;19(1):101-12.
2. Aguirre C, Pareja J, Pradilla G, Uribe B, Uribe CS, Villa A, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Revue Neurologique*. 2000;31(12):1101-3.
3. Toro J, Sarmiento OL, Adriana, Satizabal CL, Ramirez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogota, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):33-8.
4. Traboulsee A, Li DKB. Conventional MR imaging. *Neuroimaging clinics of North America*. 2008;18(4):651-73, x.
5. Bermel Ra, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet neurology*. 2006;5(2):158-70.
6. Miller DH. Magnetic resonance in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1994;36 Suppl:S91-4.
7. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *The Lancet Neurology*. 2008;7(7):615-25.
8. Schreiber K, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Wagner A, Blinkenberg M, Svarer C, et al. Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001;104(1):24-30.
9. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(6):1165-76.
10. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004 Jun;106(3):147-58.
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.
12. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging clinics of North America*. 2008;18(4):589-622, ix-x.
13. Sharrack B, Hughes Ra. Clinical scales for multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 1996;135(1):1-9.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7.
16. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
17. Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2009;27(1):203-19, ix.
18. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*. 1981;2(8255):1063-6.
19. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol*. 2006 Oct;5(10):841-52.

20. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, Frohman E. Multiple sclerosis. *The Medical clinics of North America*. 2009;93(2):451-76, ix-x.
21. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet neurology*. 2008;7(7):615-25.
22. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Guss ZD, Bakshi R. MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2007;4(4):602-17.
23. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999;5(4):283-6.
24. Schreiber K, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Wagner a, Blinkenberg M, Svarer C, et al. Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001;104(1):24-30.
25. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, van Walderveen MA, Bot JC, Adèr HJ, et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology*. 2001;57(7):1253-8.
26. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *NeuroImage*. 2005;26(4):1068-77.
27. Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1384-9.
28. Furby J, Hayton T, Anderson V, Altmann D, Brenner R, Chataway J, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain and spinal cord atrophy correlate with clinical impairment in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(8):1068-75.
29. Pagani E, Rocca Ma, Gallo A, Rovaris M, Martinelli V, Comi G, et al. Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2005;26(2):341-6.
30. Riahi F, Zijdenbos A, Narayanan S, Arnold D, Francis G, Antel J, et al. Improved correlation between scores on the expanded disability status scale and cerebral lesion load in relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of the application of new imaging methods. *Brain : a journal of neurology*. 1998;121 (Pt 7):1305-12.
31. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2005;15(4 Suppl):10S-21S.
32. Rovira A, Leñ A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European journal of radiology*. 2008;67(3):409-14.
33. Sahraian Ma, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta neurologica Scandinavica*. 2009:1-8.
34. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1469-76.
35. Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ, Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol*. 2001 Jan;8(1):37-42.

36. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999 Mar 20;353(9157):964-9.
37. Dousset V, Brochet B, Deloire MSa, Lagoarde L, Barroso B, Caille JM, et al. MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2006;27(5):1000-5.
38. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, Nicola. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging clinics of North America.* 2008;18(4):675-86, xi.
39. Lassmann H. The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging clinics of North America.* 2008;18(4):563-76, ix.
40. Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2004 Jul;14(3 Suppl):27S-35S.
41. Grassiot B, Desgranges Ba, Eustache F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology.* 2009;256(9):1397-412.
42. Khaleeli Z, Cercignani M, Audoin B, Ciccarelli O, Miller DH, Thompson aJ. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *NeuroImage.* 2007;37(1):253-61.
43. Neema M, Arora A, Healy BC, Guss ZD, Brass SD, Duan Y, et al. Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging.* 2009;19(1):3-8.
44. Mesaros S, Rocca Ma, Absinta M, Ghezzi a, Milani N, Muiola L, et al. Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;70(13 Pt 2):1107-12.
45. Vaneckova M, Seidl Z, Krasensky J, Havrdova E, Horakova D, Dolezal O, et al. Patients' stratification and correlation of brain magnetic resonance imaging parameters with disability progression in multiple sclerosis. *European neurology.* 2009;61(5):278-84.
46. Duan Y, Hildenbrand PG, Sampat MP, Tate DF, Csapo I, Moraal B, et al. Segmentation of subtraction images for the measurement of lesion change in multiple sclerosis. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2008;29(2):340-6.
47. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage.* 2004;23 Suppl 1:S208-19.
48. Smith S. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage.* 2002;17(1):479-89.
49. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage.* 2009;45(1 Suppl):S173-86.
50. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *Journal of neurology.* 2007;254(9):1212-20.
51. Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *NeuroImage.* 2004;23(2):724-38.
52. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR American journal of neuroradiology.* 1995;16(2):241-51.

53. Minneboo a, Uitdehaag BMJ, Jongen P, Vrenken H, Knol DL, van Walderveen Maa, et al. Association between MRI parameters and the MS severity scale: a 12 year follow-up study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2009;15(5):632-7.
54. Rudick Ra, Lee J-C, Nakamura K, Fisher E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *Journal of the neurological sciences*. 2009;282(1-2):106-11.
55. Bermel Ra, Fisher E, Cohen Ja. The use of MR imaging as an outcome measure in multiple sclerosis clinical trials. *Neuroimaging clinics of North America*. 2008;18(4):687-701, xi.
56. Algina J, Olejnik S. Sample Size Tables for Correlation Analysis with Applications in Partial Correlation and Multiple Regression Analysis. *Multivariate Behavioral Research*.. 2003;38(3):309-23.
57. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992 Jul;112(1):155-9.
58. Doyle FH, Gore JC, Pennock JM, Bydder GM, Orr JS, Steiner RE, et al. Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. *Lancet*. 1981 Jul 11;2(8237):53-7.
59. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*. 2005 Jul-Aug;25(4):1087-99.
60. Tedeschi G, Dinacci D, Comerci M, Lavorgna L, Savettieri G, Quattrone a, et al. Brain atrophy evolution and lesion load accrual in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2009;15(2):204-11.
61. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* (Clinical research ed). 1990;300(6725):631-4.
62. Martola J, Bergström J, Fredrikson S, Stawiarz L, Hillert J, Zhang Y, et al. A longitudinal observational study of brain atrophy rate reflecting four decades of multiple sclerosis: a comparison of serial 1D, 2D, and volumetric measurements from MRI images. *Neuroradiology*.52(2):109-17.

11. Anexos

11. 1 Anexo 1: *Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación (14)*

0: examen neurológico normal (todos los ítems del FS (*sistema funcional*) son de cero).

1.0: Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

1.5: Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0: Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos una FS Grado 2).

2.5: Incapacidad mínima (dos FS grado 2, otras grado entre 0 y 1).

3.0: Incapacidad moderada en un FS (un FS Grado 3, otras grado entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5: Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una FS tiene Grado 3). Una o dos FS grado 2, o dos FS grado 3 ó 5 FS grado 2.

4.0: Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5: Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0: Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, p.e. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS usuales son un FS de grado 5 (los otros entre 0 y 1) o bien combinaciones de grados inferiores

5.5: Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El FS es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0: Requiere ayuda constante o de forma intermitente, unilateral (bastón, muleta o abrazadera) para caminar por lo menos 100 metros, sin o con descanso. Combinaciones de más de dos FS grado 3.

6.5: Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. Combinaciones de más de dos FS grado 3.

7.0: Incapaz de caminar por lo menos 5 metros sin ayuda, confinado a silla de ruedas pero con posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejar esta silla durante 12 horas al día. Combinaciones de dos o más FS grado 4. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5: Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en la silla todo el día. Combinaciones de más de un FS de grado 4. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

8.0: Limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de autocuidado. Generalmente usa con eficacia los brazos. Combinación de varios sistemas FS grado 4.

8.5: Confinado en cama la mayor parte del día, tiene uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades de autocuidado. Combinaciones diversas de FS grado 4.

9.0: Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. Combinaciones de FS grado 4 para la mayor parte de los apartados.

9.5: Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. Combinaciones de casi todos los FS grado 4.

10: Muerte por esclerosis múltiple.

Escalas Funcionales (FS)

FS1-Funciones Piramidales

0. Normal.
1. Signos anormales sin debilidad.
2. Debilidad mínima.
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada (fuerza 4/5), o monoparesia grave (fuerza 3/5).
4. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
5. Paraplejía o hemiplejía o cuadriparesia intensa, no hay movimiento en las extremidades, o se encuentra impedido en tres de las cuatro extremidades.
6. Cuadriplejía.
7. No valorable
8. Desconocido

FS- Funciones cerebelosas

0. Normal.
1. Signos anormales sin incapacidad (no interfiere con las actividades diarias)
2. Ligera ataxia.
3. Ataxia moderada de los miembros o del tronco.
4. Ataxia severa de todas las extremidades.
5. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
6. No valorable
7. Desconocido

FS3 – Funciones de tallo cerebral

0. Normal.
1. Solamente signos (nistagmos no sostenido, disimetría ocular)
2. Nistagmos conjugado sostenido, oftalmoplejía internuclear incompleta o cualquier otro tipo de incapacidad leve en los pares craneales
3. Oftalmoplejía internuclear o debilidad extraocular severa o moderada discapacidad de otros pares craneales
4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad severa en los pares craneales

5. Incapacidad para tragar o hablar.
6. No valorable
7. Desconocido

FS4 – Función sensorial

0. Normal.
1. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
2. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional y/o disminución moderada de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria aislada en 3 o 4 miembros.
3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la vibratoria en una o más extremidades; disminución moderada en sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de la propiocepción en tres de cuatro extremidades.
4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil, dolorosa o nociceptiva, sola o combinada, en uno o dos miembros; pérdida moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y /o disminución severa de la propiocepción en más de dos extremidades.
5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución moderada del tacto o dolor y/o pérdida de la propiocepción en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza
6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.
7. No valorable
8. Desconocida

FS5 – Función vesical y gastrointestinal

Función vesical

0. Normal
1. Síntomas urinarios sin incontinencia
2. Incontinencia menos de una vez a la semana
3. Incontinencia más de una vez a la semana pero no diaria
4. Incontinencia diaria
5. Catéter vesical
6. Función vesical grado 5 más función gastrointestinal grado 5
7. No valorable
8. Desconocido

Función gastrointestinal

0. Normal
1. Estreñimiento leve sin incontinencia
2. Estreñimiento severo sin incontinencia
3. Incontinencia una vez a la semana
4. Incontinencia más de una vez a la semana pero no diaria
5. Incontinencia
6. Función vesical grado 5 y función gastrointestinal grado 5
7. No valorable
8. Desconocido

FS6 – Función visual

0. Normal
1. Agudeza visual (corregida) mejor o igual 20/30 con signos de enfermedad del nervio óptico
2. El ojo que está peor (enfermedad del nervio óptico) tiene una máxima agudeza visual de 20/40 o 20/50
3. El ojo que está peor (enfermedad del nervio óptico) tiene de agudeza entre 20/70.

4. El ojo que está peor (enfermedad del nervio óptico) tiene una agudeza entre 20/100 y 20/200.
5. El ojo que está peor (enfermedad del nervio óptico) tiene una agudeza visual de 20/200 y el ojo que esta mejor 20/60 o mejor.
6. Grado 5, el ojo que está mejor tiene una agudeza menor de 20/60
7. No valorable
8. Desconocido

FS7 – Función mental

0. Normal.
1. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
2. Ligera alteración cognitiva.
3. Moderada alteración cognitiva.
4. Marcada alteración cognitiva.
5. Demencia o síndrome cerebral crónico.

FS8 – Otras funciones

Espasticidad

0. Ninguna
1. Leve
2. Moderada (interferencia menor con la función)
3. Severa (importante interferencia con la función)
4. No valorable
5. Desconocida

Otros

0. Ninguno
1. Cualquier otro hallazgo neurológico atribuible a esclerosis múltiple
2. Desconocido

Definiciones:

Leve:

Una anomalía cuantificable en la función que es percibida por el paciente y el examinador pero no requiere ninguna actividad compensatoria o equipo de asistencia para completar las tareas que se le asignan

Moderada:

Como descrito arriba, pero requiere compensación física o mecánica para completar la actividad requerida

Severa:

Actividad cuantificable que puede ser iniciada pero no consistentemente completada a pesar de ayudas mecánica o física.

11.2 Anexo 2: Protocolo de Resonancia Magnética Cerebral

Antena	Secuencia	FLIP	TE	TR	FOV	Grosor/GAP	Matriz	NSA	Cortes
Cabeza	Survey	-	Shortest	Shortest	50RL/250AP/250FH	10 / 10	256x256	1	
Cabeza	T2WI TSE Ax	90	100	Shortest	50RL/250AP/250FH	5 / 1	288x512	3	23
Cabeza	T2WI FLAIR Ax	-	120	6000	183RL/230AP/137FH	5 / 1	288x512	3	23
Cabeza	T1WI SE Ax	69	15	450-650	50RL/250AP/250FH	5 / 1	288x512	3	23
Cabeza	T2WI TSE Coronal	90	100	Shortest	114RL/230AP/230FH	5 / 1	288x512	3	23
Cabeza	T1WI Sagital	69	15	450-600	114RL/230AP/230FH	4.5 / 1	288x512	2	21

11. 4 Anexo 4: *Estimación del tamaño de la muestra*

Table 4
 Sample Size Required to Achieve Target Power for a Specified Correlation
 Coefficient (ρ) at $\alpha = .05$: Two-Tailed Test

ρ	Power				
	.50	.60	.70	.80	.90
.05	1537	1959	2467	3137	4198
.10	384	489	616	782	1046
.15	171	217	273	346	462
.20	96	122	153	193	258
.25	62	78	97	123	164
.30	43	54	67	84	112
.35	31	39	49	61	81
.40	24	30	37	46	61
.45	19	23	29	36	47
.50	15	19	23	29	37
.55	13	15	19	23	30
.60	11	13	15	19	24
.65	9	11	13	16	20
.70	8	9	11	13	17
.75	7	8	9	11	14
.80	6	7	8	9	11
.85	5	6	7	8	9
.90	5	5	6	6	8

11. 5 Anexo 5: Tabla de análisis de calidad de la imagen por parte de los investigadores

Tabla recolección Investigador 1				
Consecutivo RM	Artificios que impidan análisis (si/no)	Retracción parenquimatosa		
		I	II	III
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				