



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado  
Ciencias de la Salud

Medidas lineales mediante resonancia magnética  
como marcadores de atrofia cerebral en  
pacientes con esclerosis múltiple

Autor  
D. Ángel Ignacio Pérez Álvarez







## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
<b>Español:</b> Medidas lineales mediante resonancia magnética como marcadores de atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple.	<b>Inglés:</b> Linear measurements in magnetic resonance imaging as brain atrophy markers in multiple sclerosis patients.
2.- Autor	
<b>Nombre:</b> Ángel Ignacio Pérez Álvarez	<b>DNI:</b>
<b>Programa de Doctorado:</b> Ciencias de la Salud	
<b>Órgano responsable:</b> Centro Internacional de Postgrado	

### RESUMEN (en español)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central de índole autoinmune cuya etiología aún no se conoce de forma clara. Representa la segunda causa de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes tras los accidentes de circulación y sus secuelas suponen una gran repercusión socioeconómica. La evolución clínica de la enfermedad se evalúa mediante un conjunto de variables clínicas (presencia de brotes y progresión de la discapacidad), radiológicas (carga lesional en secuencias T2 y lesiones captantes de gadolinio) y licuorales (LCR) (la presencia de ciertos biomarcadores como las bandas oligoclonales IgM y los neurofilamentos confieren peor pronóstico evolutivo a la enfermedad). Todo ello en conjunto permite una elección más racional de la terapia inicial modificadora de la enfermedad. Además, nos permite determinar qué pacientes se benefician de una segunda línea de tratamiento y cuáles tienen más probabilidad de evolución precoz desde un síndrome desmielinizante aislado hacia una forma remitente-recurrente de EM o desde ésta hacia una forma secundariamente progresiva.

Recientemente se ha propuesto la monitorización de la atrofia cerebral como otra medida de la actividad de la enfermedad y es probable que el retraso en su acumulación se considere uno de los objetivos terapéuticos en los próximos años. La atrofia cerebral se encuentra íntimamente relacionada con el grado de discapacidad y la presencia de deterioro cognitivo.

Existen diferentes métodos de medición de la atrofia cerebral, si bien la mayoría de ensayos sobre fármacos modificadores de la enfermedad emplean medidas semiautomatizadas que requieren un postprocesamiento morfológico basado en técnicas de segmentación que requieren un equipo de Radiología con formación y dedicación específica por lo que hasta la fecha actual la medida de la atrofia cerebral dista mucho de ser una realidad en la práctica clínica habitual y se relega al ámbito de la investigación en grandes centros de referencia de

EM. Sin embargo, existen métodos descritos en la literatura para la medición de la atrofia cerebral basados en medidas lineales sobre imágenes radiológicas bidimensionales. Nuestro objetivo fue investigar si estas medidas de rápido y sencillo análisis pueden sustituir en la visita rutinaria del paciente a la consulta a otros métodos más complejos y menos accesibles.

Para ello hemos analizado una muestra de pacientes con reciente diagnóstico de EM, así como una serie de sujetos control, y se han realizado determinaciones volumétricas mediante los *software* automatizados *MSmetrix* y *VolBrain*, además se ha calculado una serie de medidas lineales bidimensionales en la totalidad de estudios de resonancia magnética cerebral disponibles a lo largo del período de seguimiento. También se ha realizado determinación de neurofilamentos de cadena ligera en líquido cefalorraquídeo (LCR) en parte de los pacientes y se han correlacionado los resultados con las medidas de atrofia cerebral analizadas.

Los resultados mostraron una elevada reproducibilidad para todas las medidas lineales. En las fases iniciales de la EM, se observaron diferencias significativas en varias de ellas entre pacientes y controles sanos, además el índice y área del cuerpo calloso (CC) se correlacionan con el volumen cerebral medido con *MSmetrix*. Las medidas lineales no dependientes del CC mostraron mejor relación con el volumen de sustancia gris. Durante el período de observación se observó una reducción del índice, área y perímetro del CC a lo largo del tiempo, así como el ancho cerebral a nivel bicaudado y bifrontal. En cuanto al análisis de neurofilamentos de cadena ligera en LCR no se ha encontrado relación con las diferentes medidas de atrofia cerebral, tampoco analizando la presencia de un perfil de bandas oligoclonales sugestivo de mal pronóstico evolutivo.

En el momento actual, las técnicas volumétricas cerebrales totalmente automatizadas distan de ser una opción sencilla y fiable como apoyo en el manejo y tratamiento del paciente con EM. Las medidas lineales en cambio detectan atrofia cerebral ya desde el momento del diagnóstico, y los cambios que experimentan durante la evolución de la enfermedad sugiere que pueden erigirse como una alternativa al análisis volumétrico.

Se hace necesario en estudios futuros evaluar diferentes herramientas volumétricas así como otras medidas lineales descritas en la literatura, y ponerlas en relación con aspectos clínicos. Creemos que los datos recogidos durante la elaboración de este trabajo pueden sentar las bases para próximos estudios que evalúen estos aspectos.

#### **RESUMEN (en inglés)**

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, demyelinating, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system whose etiology is not clearly known. It represents the second cause of disability of neurological origin in young adults after traffic accidents and its consequences have a considerable socio-economic impact. The clinical evolution of the disease is evaluated by a set of clinical variables (presence of relapses and progression of disability), radiological variables (lesion load in T2 sequences and gadolinium-binding lesions) and cerebrospinal fluid (CSF) parameters (presence of certain biomarkers such as IgM oligoclonal bands and neurofilaments which are related to a worse evolution). All these

determinations allow for a more rational choice of the initial modified therapy of the disease. Furthermore, they allow us to determine which patients benefit from a second line of treatment, and who are more likely to evolve early from an isolated demyelinating syndrome toward relapsing remitting form of MS or from this one towards a secondarily progressive form. Monitoring of brain atrophy has been proposed as another measure of disease activity and it is likely that the delay in accumulation will be considered one of the therapeutic goals in the coming years. Brain atrophy is closely related to the degree of disability and the presence of cognitive impairment.

Different methods of measuring brain atrophy exist, although most trials on disease-modifying drugs use semi-automated measures that require morphological post-processing based on segmentation techniques that require a radiology team with specific training and dedication. Actually, measurement of cerebral atrophy is far from being a reality in routine clinical practice and is relegated to the scope of research in large MS reference centers. However, there are methods described in the literature for the measurement of cerebral atrophy based on linear measurements on two-dimensional radiological images. The objective of our study was to investigate if these measures of quick and simple analysis can substitute the standard routine visit of the patient, to other more complex and less accessible methods.

We analyzed a group of patients with a recent diagnosis of MS, as well as a healthy control group, and volumetric determinations were made using the automated software *MSmetrix* and *VolBrain*, and series of two-dimensional linear measurements were calculated in all brain magnetic resonance studies available throughout the follow-up period. The determination of light chain neurofilaments in CSF was carried out in some of the patients and the results were correlated with the cerebral atrophy measurements analyzed.

The results showed a high reproducibility for all linear measurements. In the initial phases of MS, there were significant differences in several of them between patients and controls. In addition the index and area of the corpus callosum (CC) were correlated with brain volume measured with *MSmetrix*. Linear measurements not dependent on CC showed a better relationship with the volume of gray matter. During the observation period, there was a reduction in the index, area and perimeter of the CC over time, as well as the cerebral width at the bicaudate and bifrontal levels. In the analysis of light chain neurofilaments in CSF, no relationship was found with the different measures of cerebral atrophy, nor was the presence of an oligoclonal band profile suggestive of a poor evolutionary prognosis.

At the present time, fully automated brain volumetric techniques are far from being a simple and reliable option to support the management and treatment of patients with MS. Linear measurements, on the other hand, detect brain atrophy from the moment of diagnosis, and the changes they experience during the evolution of the disease suggest that they can be established as an alternative to volumetric analysis. More studies are needed to evaluate different volumetric tools as well as other linear measures described in the literature, and to relate them to clinical aspects. We believe that the data collected during the preparation of this investigation can support future studies that evaluate these aspects.



*A mis padres y abuelos*



## Agradecimientos

**Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a cuantas personas han colaborado en el desarrollo del presente trabajo:**

En primer lugar a Pedro Oliva, director e impulsor de este proyecto, por su continua supervisión y sus correcciones.

A Montse González, directora y tutora, por su ayuda y consejos.

A Javier Villafani, por facilitarme pacientes para el estudio y por haberme introducido en el mundo de la esclerosis múltiple.

A Aida, Patricia, María y Elena, por el tiempo que tuvieron que gastar ayudándome con la repetición de “los callosos”.

A Tania Iglesias, por su ayuda con los cálculos estadísticos.

A Antonio Saiz, por su colaboración con respecto a los aspectos técnicos de la resonancia magnética.

A Eva Cernuda y Esther Serrano, por facilitarme los resultados de sus estudios de laboratorio.



# Índice

- ABREVIATURAS	21
- ÍNDICE DE FIGURAS	27
- ÍNDICE DE TABLAS	37
- RESUMEN	43
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>45</b>
<b><u>1. Las enfermedades desmielinizantes</u></b>	<b>48</b>
1.1. La mielina	48
1.2. Espectro de las enfermedades desmielinizantes	50
<b><u>2. La esclerosis múltiple</u></b>	<b>52</b>
2.1. Definición y aspectos generales	52
2.2. Epidemiología	53
2.3. Etiología	55
2.4. Fisiopatología	57
2.5. Anatomía patológica	58
2.6. Características clínicas	59
2.7. Patrones evolutivos	60
2.8. Diagnóstico	63
2.9. Diagnóstico diferencial	68
2.10. Tratamiento	71
2.11. Factores pronósticos	77
<b><u>3. Análisis de líquido ceforraquídeo en la esclerosis múltiple</u></b>	<b>78</b>
3.1. Bandas oligoclonales	78
3.2. Neurofilamentos	80
3.3. Otros parámetros licuorales	81
<b><u>4. Atrofia cerebral en la esclerosis múltiple</u></b>	<b>82</b>
4.1. Aspectos histopatológicos	82
4.2. Aspectos clínicos generales	83
4.3. Pseudoatrofia	86

4.4. Factores modificadores del volumen cerebral	87
4.5. Atrofia de la sustancia blanca y gris	88
4.6. Papel de la atrofia de la sustancia gris	89
4.7. Principales áreas cerebrales afectas	93
4.8. Atrofia cerebral y carga lesional	94
4.9. Atrofia cerebral y discapacidad	95
4.10. Atrofia cerebral y disfunción cognitiva	97
4.11. Efectos del tratamiento sobre la atrofia cerebral	99
4.11. NEDA	100
<b>5. <u>Atrofia regional en la esclerosis múltiple</u></b>	<b>102</b>
5.1. <b>Cuerpo calloso</b>	102
5.1.1. Anatomía y valoración radiológica	102
5.1.2. Histología	107
5.1.3. Fisiología	108
5.1.4. Dimorfismo sexual en el cuerpo calloso	110
5.1.5. Cuerpo calloso e inteligencia	111
5.1.6. Cuerpo calloso y neuropsicología	111
5.1.7. Cuerpo calloso y discapacidad	112
5.2. <b>La médula espinal cervical</b>	113
5.3. <b>El tálamo</b>	115
5.4. <b>Otras estructuras cerebrales</b>	116
5.5. <b>Atrofia cerebral y ventrículos</b>	117
<b>6. <u>Análisis volumétrico cerebral</u></b>	<b>120</b>
6.1. Generalidades	120
6.2. Segmentación de imágenes de resonancia magnética	124
6.3. Herramientas disponibles	129
6.4. Morfometría basada en vóxel	134
6.5. <i>FMRIB's Software Library (FSL)</i>	135
6.6. <i>Software</i> semiautomatizado: <i>FreeSurfer</i> y <i>SIENA/SIENAX</i>	136
6.7. <i>Software</i> automatizado: <i>MSmetrix</i> , <i>NeuroQuant</i> y <i>VolBrain</i>	138
6.8. Técnicas de imagen no convencionales	157
<b>II. <u>OBJETIVOS</u></b>	<b>163</b>
<b>III. <u>HIPÓTESIS</u></b>	<b>167</b>

<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>169</b>
1. Comité de Ética	171
2. Selección de pacientes	171
3. Obtención de información clínica de los pacientes	172
4. Selección de muestra control	173
5. Obtención de muestras biológicas	173
5.1. Muestra de LCR	173
5.2. Muestra de sangre venosa	174
6. Procesamiento en laboratorio	174
7. Obtención de los estudios radiológicos mediante RMN cerebral	174
8. Características técnicas de los equipos de resonancia magnética	174
9. Herramienta de gestión de imágenes radiológicas: <i>OsiriX</i>	175
10. Cálculo de medidas lineales de atrofia cerebral en resonancia magnética	176
10.1. Cálculo del índice de cuerpo caloso	176
10.2. Técnica para cálculo del índice de cuerpo caloso mediante soporte informático	177
10.3. Técnica para cálculo del índice de cuerpo caloso mediante soporte físico	182
10.4. Cálculo del área y circunferencia del cuerpo caloso	189
10.5. Cálculo del ancho del tercer ventrículo	191
10.6. Cálculo del índice bicaudado	192
10.7. Cálculo del índice bifrontal	192
10.8. Cálculo del índice de Evans	193
11. Análisis de la variabilidad intraobservador en las diferentes medidas lineales	194
12. Análisis de la variabilidad interobservador en las diferentes medidas lineales	194
13. Realización de estudios volumétricos cerebrales	195
13.1. Análisis mediante <i>MSmetrix</i>	196
13.2. Análisis mediante <i>NeuroQuant</i>	198
13.3. Análisis mediante <i>VolBrain</i>	198
14. Análisis de la validez interna de herramientas de volumetría cerebral	200
15. Análisis estadístico	200
16. Cronograma resumen del estudio	201

<b>V. RESULTADOS</b>	<b>203</b>
<b>1. Análisis descriptivo de la población muestral</b>	<b>205</b>
<b>2. Análisis de la concordancia intraobservador en las diferentes medidas lineales</b>	<b>239</b>
<b>3. Análisis de la concordancia interobservador en las diferentes medidas lineales</b>	<b>257</b>
<b>4. Diferencias en las medidas lineales bidimensionales entre pacientes y controles sanos</b>	<b>269</b>
<b>5. Validez interna de <i>MSmetrix</i> y <i>VolBrain</i></b>	<b>283</b>
<b>6. Resultados de los análisis volumétricos mediante <i>MSmetrix</i></b>	<b>287</b>
<b>7. Resultados de los análisis volumétricos mediante <i>VolBrain</i></b>	<b>293</b>
<b>8. Análisis comparativo <i>MSmetrix-VolBrain</i></b>	<b>297</b>
<b>9. Dificultades en la segmentación cerebral y cálculo de medidas lineales</b>	<b>299</b>
<b>10. Relación entre medidas radiológicas y parámetros licuorales</b>	<b>305</b>
<b>10.1. Valores de neurofilamentos según patrón clínico</b>	<b>307</b>
<b>10.2. Relación entre medidas lineales y neurofilamentos</b>	<b>308</b>
<b>10.3. Relación entre volúmenes (<i>MSmetrix</i>) y neurofilamentos</b>	<b>308</b>
<b>10.4. Relación entre volúmenes (<i>VolBrain</i>) y neurofilamentos</b>	<b>309</b>
<b>10.5. Presencia de bandas oligoclonales según el subtipo de enfermedad</b>	<b>310</b>
<b>10.6. Diferencias entre medidas lineales en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM</b>	<b>311</b>
<b>10.7. Diferencias entre volúmenes (<i>MSmetrix</i>) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM</b>	<b>314</b>
<b>10.8. Diferencias entre volúmenes (<i>VolBrain</i>) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM</b>	<b>317</b>
<b>11. Relación entre medidas lineales y volumétricas</b>	<b>319</b>
<b>11.1. Medidas relativas al cuerpo calloso y <i>MSmetrix</i></b>	<b>321</b>
<b>11.2. Medidas relativas al cuerpo calloso y <i>VolBrain</i></b>	<b>322</b>
<b>11.3. Resto de medidas lineales y <i>MSmetrix</i></b>	<b>323</b>
<b>11.4. Resto de medidas lineales y <i>VolBrain</i></b>	<b>324</b>
<b>12. Medidas lineales como test diagnóstico</b>	<b>327</b>
<b>13. Seguimiento longitudinal mediante estudios radiológicos</b>	<b>333</b>

<b><u>VI. DISCUSIÓN</u></b>	<b>343</b>
<b>1. Justificación</b>	<b>345</b>
<b>2. Muestra de pacientes empleada</b>	<b>346</b>
<b>3. Métodos empleados</b>	<b>347</b>
<b>3.1. Generalidades</b>	<b>347</b>
<b>3.2. Cálculo de medidas lineales bidimensionales</b>	<b>349</b>
<b>3.3. Cálculo de medidas volumétricas</b>	<b>351</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>352</b>
<b>4.1. Análisis descriptivo de la población muestral</b>	<b>352</b>
<b>4.2. Análisis de la concordancia intraobservador en las medidas lineales</b>	<b>354</b>
<b>4.3. Análisis de la concordancia interobservador en las medidas lineales</b>	<b>356</b>
<b>4.4. Diferencias en las medidas lineales entre pacientes y controles</b>	<b>358</b>
<b>4.5. Validez interna de <i>MSmetrix</i> y <i>VolBrain</i></b>	<b>359</b>
<b>4.6. Resultados de análisis volumétricos mediante <i>MSmetrix</i> y <i>VolBrain</i></b>	<b>360</b>
<b>4.7. Análisis comparativo entre <i>MSmetrix</i> y <i>VolBrain</i></b>	<b>362</b>
<b>4.8. Dificultades en la segmentación cerebral y cálculo de medidas lineales</b>	<b>363</b>
<b>4.9. Relación entre medidas radiológicas y parámetros licuorales</b>	<b>365</b>
<b>4.10. Relación entre medidas lineales y volumétricas</b>	<b>368</b>
<b>4.11. Medidas lineales como test diagnóstico</b>	<b>369</b>
<b>4.12. Seguimiento longitudinal mediante estudios radiológicos</b>	<b>370</b>
<b>5. Reflexión final</b>	<b>373</b>
<b><u>VII. CONCLUSIONES</u></b>	<b>375</b>
<b><u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b>379</b>
<b><u>IX. TRABAJOS DERIVADOS DE LA TESIS DOCTORAL</u></b>	<b>417</b>
<b><u>X. FORMACIÓN TRANSVERSAL DE DOCTORADO</u></b>	<b>421</b>

<b>XI. ANEXOS</b>	<b>423</b>
<b>1. Escala EDSS</b>	<b>425</b>
<b>2. Sistemas funcionales en la escala EDSS</b>	<b>427</b>
<b>3. Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple remitente-recurrente</b>	<b>429</b>
<b>3.1. Criterios de Schumacher (1965)</b>	<b>429</b>
<b>3.2. Criterios de Poser (1983)</b>	<b>429</b>
<b>3.3. Criterios de McDonald (2001, 2005, 2010)</b>	<b>430</b>
<b>3.4. Criterios de McDonald (2017)</b>	<b>430</b>
<b>4. Características técnicas de las secuencias radiológicas empleadas</b>	<b>431</b>
<b>5. Aprobación del estudio por el Comité de Ética</b>	<b>433</b>
<b>6. Certificados de comunicaciones orales y póster presentados</b>	<b>434</b>
<b>7. Artículos publicados o aceptados para publicación</b>	<b>443</b>
<b>8. Certificados de cursos realizados de formación transversal de doctorado</b>	<b>445</b>

## Abreviaturas

**ACC:** área de cuerpo caloso

**ADEM:** *acute disseminated encephalomyelitis* (encefalomielitis aguda diseminada)

**ANA:** *antinuclear antibodies* (anticuerpos antinucleares)

**ANCA:** *antineutrophil cytoplasmic antibody* (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo)

**BET:** *brain extraction tool*

**BHE:** barrera hematoencefálica

**BOC:** bandas oligoclonales

**BPF:** *brain parenchymal fraction* (fracción de parénquima cerebral)

**BSE:** *brain surface extraction*

**BSI:** *boundary shift integral*

**CADASIL:** *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía)

**CC:** cuerpo caloso

**CCI:** coeficiente de correlación intraclase

**CD4, CD8:** *cluster of differentiation* (cúmulo de diferenciación) tipo 4 y 8

**CE:** *conformité européenne* (conformidad europea)

**CIS:** *clinically isolated syndrome* (síndrome clínico o desmielinizante aislado)

**CLADA:** *cortical longitudinal atrophy detection algorithm*

**DICOM:** *digital imaging and communication in medicine*

**DIR:** *double inversion recovery* (doble inversión recuperación)

**DIS:** diseminación en espacio

**DIT:** diseminación en tiempo

**DP:** densidad protónica

**DTC:** dúplex transcraneal

**EDSS:** *expanded disability status scale*

**EEG:** electroencefalograma

**ELA:** esclerosis lateral amiotrófica

**EM:** esclerosis múltiple

**EMCD:** esclerosis múltiple clínicamente definida

**EMPP:** esclerosis múltiple primaria progresiva

**EMRR:** esclerosis múltiple remitente recurrente

**EMSP:** esclerosis múltiple secundaria progresiva

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**FDG:** fluorodesoxiglucosa

**FIE:** focalización isoeléctrica

**FLAIR:** *fluid attenuation inversion recovery*

**FMRIB:** *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain*

**FSL:** *FMRIB's Software Library*

**GE:** *General Electric*

**HLA:** *human leukocyte antigen*

**HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias

**IBASPM:** *individual brain atlases using statistical parametric mapping software*

**ICAM:** *intercellular adhesion molecule* (molécula de adhesión intercelular)

**ICC:** índice de cuerpo caloso

**IFN:** interferón

**IgG/IgM:** inmunoglobulinas G y M

**IL:** interleucina

**ISO:** *International Organization for Standardization* (organización internacional de normalización)

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

**LECA:** *lumbar enlargement cord area*

**LES:** lupus eritematoso sistémico

**Linfocitos Th1, Th2, Th17:** linfocitos T *helper* (colaboradores) tipo 1, 2 y 17

**LMP:** leucoencefalopatía multifocal progresiva

**LST:** *lesion segmentation tool*

**MAGNIMS:** *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*

**mg:** miligramos

**mg/dL:** miligramos por decilitro

**MHC:** *major histocompatibility complex* (complejo mayor de histocompatibilidad)

**MUCCA:** *medular upper cervical spinal cord area*

**NAA:** N-acetilaspártato

**NEDA:** *no evidence of disease activity* (no evidencia de actividad de la enfermedad)

**NFL:** neurofilamentos

**NMO:** neuromielitis óptica

**OPAL:** *optimized patchmatch label fusion*

**PACS:** *picture archiving and communication system*

**PASAT:** *paced auditory serial addition test*

**PE:** potenciales evocados

**PEATC:** potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

**PEM:** potenciales evocados motores

**PESS:** potenciales evocados somatosensoriales

**PEV:** potenciales evocados visuales

**PFH:** pruebas de función hepática

**PRES:** *posterior reversible encephalopathy syndrome* (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

**PVM:** *partial volume modeling*

**RIS:** *radiologically isolated syndrome* (síndrome radiológico aislado)

**RMN:** resonancia magnética nuclear

**RMNf:** resonancia magnética nuclear funcional

**ROI:** *region of interest* (región de interés)

**RTM:** relación de transferencia de magnetización

**SABRE:** *semiautomatic brain region extraction*

**SAHOS:** síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

**SBAN:** sustancia blanca aparentemente normal

**SLS:** *salem lesion segmentation*

**SNC:** sistema nervioso central

**STEPS:** *similarity and truth estimation for propagated segmentations*

**T1 y T2:** tiempos de relajación T1 (longitudinal) y T2 (transversal)

**TAC:** tomografía axial computarizada

**TBM:** *tensor based morphometry*

**TNF $\alpha$ :** *tumor necrosis factor* (factor de necrosis tumoral) tipo alfa

**VBM:** *voxel based morphometry* (morfometría basada en vóxel)

**VCAM:** *vascular cell adhesion molecule* (molécula de adhesión vascular)

**VEB:** virus de Epstein-Barr

**VHH6:** virus herpes humano tipo 6

**VIIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

**VLA4:** *very late antigen 4*

**$\mu$ g:** microgramos

**$\mu$ L:** microlitros

**$\mu$ m:** micrómetros

**25-FTW:** *25-foot timed walk*

**3D:** tres dimensiones

**9-HPT:** *9-hole peg test*



## Índice de figuras

**Figura nº 1.** Imagen de un axón en sección transversal tomada mediante microscopía electrónica de transmisión.

**Figura nº 2.** Imagen de una vaina de mielina en sección transversal tomada mediante microscopía electrónica de transmisión.

**Figura nº 3.** Prevalencia de la EM a nivel mundial.

**Figura nº 4.** Detalle de la prevalencia de la EM en Europa.

**Figura nº 5.** Representación gráfica de los principales patrones evolutivos de la EM.

**Figura nº 6.** Patrones de bandas oligoclonales IgG en suero (S) y líquido cefalorraquídeo (LCR).

**Figura nº 7.** Mecanismos de acción de los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad sobre la fisiopatología de la EM.

**Figura nº 8.** Nomenclatura de las diferentes secciones del cuerpo caloso.

**Figura nº 9.** Preparación anatómica que muestra un corte sagital y medio del diencefalo.

**Figura nº 10.** Corte sagital y medio del diencefalo mediante resonancia magnética.

**Figura nº 11.** Preparación anatómica del encéfalo que muestra las fibras del cuerpo caloso tras eliminar la corteza cerebral suprayacente.

**Figura nº 12.** Preparación anatómica que muestra una visión del encéfalo tras una resección parcial del cuerpo caloso.

**Figura nº 13.** Esquema representativo de la distribución de los diferentes tipos de axones a lo largo de la longitud del cuerpo caloso.

**Figura nº 14.** Esquema de Witelson de división funcional del cuerpo caloso.

**Figura nº 15.** Ejemplos de segmentación incorrecta llevada a cabo por la herramienta automatizada *NeuroQuant*.

**Figura nº 16.** Ejemplo de segmentación cerebral llevada a cabo mediante *VolBrain*.

**Figura nº 17.** Corte transversal de RMN cerebral de diferentes sujetos que muestra diferencias radiológicas en función del valor del BPF.

**Figura nº 18.** Logotipo de *Icometrix*.

**Figura nº 19.** Ejemplo de informe de resultados de *MSmetrix* previo a última actualización.

**Figura nº 20.** Ejemplo de informe de resultados de *MSmetrix* tras última actualización (anverso).

**Figura nº 21.** Ejemplo de informe de resultados de *MSmetrix* tras última actualización (reverso).

**Figura nº 22.** Logotipo de *NeuroQuant*.

**Figura nº 23.** Ejemplo de características técnicas requeridas por *NeuroQuant* para secuencias tridimensionales T1 en equipos *Siemens* y *General Electric*.

**Figura nº 24.** Ejemplo de informe de resultados de *NeuroQuant* (parte 1).

**Figura nº 25.** Ejemplo de informe de resultados de *NeuroQuant* (parte 2).

**Figura nº 26.** Ejemplo de informe de resultados de *NeuroQuant* (parte 3).

**Figura nº 27.** Logotipo de *VolBrain*.

**Figura nº 28.** Ejemplo de informe de resultados de *VolBrain* (anverso).

**Figura nº 29.** Ejemplo de informe de resultados de *VolBrain* (reverso).

**Figura nº 30.** Imágenes de RMN cerebral mediante secuencias de doble inversión-recuperación que muestra lesiones desmielinizantes corticales.

**Figura nº 31.** Imagen cerebral por tractografía en un paciente con EM.

**Figura nº 32.** Gráfico descriptivo de pacientes incluidos y excluidos

**Figura nº 33.** Logotipo de *OsiriX*.

**Figura nº 34.** Diferentes fórmulas para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 35.** Paso 1 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 36.** Paso 2 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 37.** Paso 3 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 38.** Paso 4 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 39.** Paso 5 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 40.** Paso 6 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 41.** Paso 7 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 42.** Paso 8 para el cálculo del índice de cuerpo caloso.

- Figura nº 43.** Paso 9 para el cálculo del índice de cuerpo calloso.
- Figura nº 44.** Paso 10 para el cálculo del índice de cuerpo calloso.
- Figura nº 45.** Ejemplo de la técnica empleada para el cálculo del índice de cuerpo calloso en soporte físico.
- Figura nº 46.** Técnica para el cálculo del punto medio de AB' mediante compás.
- Figura nº 47.** Técnica para el cálculo del punto medio de AB' mediante regla.
- Figura nº 48.** Paso 1 para el cálculo del punto medio de AB' mediante escuadra y cartabón.
- Figura nº 49.** Paso 2 para el cálculo del punto medio de AB' mediante escuadra y cartabón.
- Figura nº 50.** Paso 3 para el cálculo del punto medio de AB' mediante escuadra y cartabón.
- Figura nº 51.** Paso 3 (2) para el cálculo del punto medio de AB' mediante escuadra y cartabón.
- Figura nº 52.** Paso 4 para el cálculo del punto medio de AB' mediante escuadra y cartabón.
- Figura nº 53.** Selección del corte sagital y medio para una óptima visualización de la silueta del cuerpo calloso.
- Figura nº 54.** Delimitación de la silueta del cuerpo calloso mediante herramienta lápiz de *Osirix* una vez ampliada la imagen.
- Figura nº 55.** Delimitación de la silueta del cuerpo calloso punto por punto.
- Figura nº 56.** Obtención de los valores de área y perímetro del cuerpo calloso de forma automática.
- Figura nº 57.** Paso 1 para el cálculo del ancho del tercer ventrículo.
- Figura nº 58.** Paso 2 para el cálculo del ancho del tercer ventrículo.
- Figura nº 59.** Cálculo del índice bicaudado.
- Figura nº 60.** Cálculo del índice bifrontal.
- Figura nº 61.** Cálculo del índice de Evans a través del ancho cerebral máximo.
- Figura nº 62.** Paso 1 en el procesado de datos mediante *MSmetrix*.
- Figura nº 63.** Paso 2 en el procesado de datos mediante *MSmetrix*.
- Figura nº 64.** Paso 3 en el procesado de datos mediante *MSmetrix*.
- Figura nº 65.** Paso 4 en el procesado de datos mediante *MSmetrix*.

**Figura n° 66.** Paso 5 en el procesado de datos mediante *MSmetrix*.

**Figura n° 67.** Proceso de conversión de imágenes desde formato *DICOM* a formato *NIfTI* a través de *software dcm2nii*.

**Figura n° 68.** Proceso de carga de imágenes en plataforma online *VolBrain*.

**Figura n° 69.** Lista de trabajo en *VolBrain* que incluye estudios cargados y fecha, así como el estado del proceso.

**Figura n° 70.** Cronograma resumen del estudio.

**Figura n° 71.** Diagrama de sectores que representa porcentualmente el sexo de los pacientes.

**Figura n° 72.** Histograma que representa la edad de los pacientes según su frecuencia.

**Figura n° 73.** Diagrama de caja que representa la edad de los pacientes según su tendencia central.

**Figura n° 74.** Área sanitaria de referencia de los pacientes estudiados.

**Figura n° 75.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el régimen de estudio de los pacientes (ambulatorio u hospitalización).

**Figura n° 76.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la forma clínica de la enfermedad de los pacientes en estudio.

**Figura n° 77.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la forma de presentación de los pacientes con un síndrome desmielinizante aislado.

**Figura n° 78.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico mediante resonancia magnética.

**Figura n° 79.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

**Figura n° 80.** Diagrama de columnas que muestra el número de pacientes con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes según el grado de parentesco.

**Figura n° 81.** Gráfico de barras que muestra los antecedentes personales de los pacientes desde el punto de vista neurológico.

**Figura n° 82.** Gráfico de barras que muestra los antecedentes personales de los pacientes desde el punto de vista de diferentes especialidades médico-quirúrgicas.

**Figura n° 83.** Gráfico de sectores que representa porcentualmente el consumo de tabaco y otras sustancias tóxicas.

**Figura n° 84.** Gráfico de sectores que representa porcentualmente el empleo de fármacos anticonceptivos orales.

**Figura n° 85.** Gráfico de columnas que muestra el número de pacientes según mes de nacimiento.

**Figura n° 86.** Gráfico de columnas que muestra el número de pacientes según estación de nacimiento.

**Figura n° 87.** Gráfico de columnas que muestra el número de pacientes según mes de inicio de los síntomas.

**Figura n° 88.** Gráfico de columnas que muestra el número de pacientes según estación de inicio de los síntomas.

**Figura n° 89.** Gráfico de barras que muestra el número de pacientes según la década de nacimiento.

**Figura n° 90.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del valor de la puntuación EDSS en el momento del diagnóstico.

**Figura n° 91.** Diagrama de columnas que muestra la frecuencia de cada puntuación en la escala EDSS en el momento del diagnóstico.

**Figura n° 92.** Diagrama de columnas que muestra el número de pacientes en función del sistema funcional alterado en el momento del diagnóstico.

**Figura n° 93.** Diagramas de columnas que expresan la frecuencia de la puntuación de cada uno de los sistemas funcionales en el momento del diagnóstico.

**Figura n° 94.** Diagrama de barras que muestra el valor absoluto de pacientes según el número de brotes padecidos en el momento del diagnóstico.

**Figura n° 95.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente los pacientes que han sufrido brotes tras el diagnóstico.

**Figura n° 96.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de brotes tratados.

**Figura n° 97.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el tipo de brote según sistema funcional entre los no tratados.

**Figura n° 98.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente los tipos de brote padecidos según el sistema funcional predominantemente afecto.

**Figura n° 99.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el tipo de tratamiento empleado para los brotes, según código referenciado en tabla n° 11.

**Figura n° 100.** Gráficos de sectores que representan el porcentaje de pacientes que han realizado estudio neurofisiológico, así como su carácter normal o patológico.

**Figura n° 101.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes que se encontraba en brote en el momento de la obtención de LCR.

**Figura n° 102.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes que recibieron terapia esteroidea previo a la obtención de LCR.

**Figura n° 103.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del tiempo transcurrido entre el fin de la terapia esteroidea y la obtención de LCR.

**Figura n° 104.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del número de células/ $\mu$ L obtenidas en LCR.

**Figura n° 105.** Diagramas de cajas que muestran la tendencia central de la proteinorraquia e índice de IgG en LCR.

**Figura n° 106.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR según resultados de laboratorio del HUCA.

**Figura n° 107.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR según resultados de laboratorio de Neurología.

**Figura n° 108.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR según resultados de laboratorios de Inmunología y Neurología.

**Figura n° 109.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el patrón de bandas oligoclonales según determinación en LCR y sangre.

**Figura n° 110.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgM en LCR según resultados de laboratorio de Neurología.

**Figura n° 111.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del valor de neurofilamentos de cadena ligera en LCR de los pacientes.

**Figura n° 112.** Diagrama de barras que muestra el número de pacientes según el tratamiento modificador de la enfermedad utilizado de inicio.

**Figura n° 113.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el número de tratamientos recibidos por los pacientes durante el período de seguimiento.

**Figura n° 114.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente las diferentes razones esgrimidas para iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad mediante un fármaco de segunda línea.

**Figura n° 115.** Diagramas de sectores que muestran el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento modificador de la enfermedad durante el período de seguimiento, según la forma clínica de la misma.

**Figura n° 116.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para la distancia intercaudado.

**Figura n° 117.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho cerebral a nivel bicaudado.

**Figura nº 118.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el índice bicaudado.

**Figura nº 119.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho de astas frontales.

**Figura nº 120.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho cerebral a nivel de astas frontales.

**Figura nº 121.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el índice bifrontal.

**Figura nº 122.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho cerebral máximo.

**Figura nº 123.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el índice de Evans.

**Figura nº 124.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho del tercer ventrículo.

**Figura nº 125.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ACC el conjunto de secuencias.

**Figura nº 126.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ACC en secuencia T2 FLAIR.

**Figura nº 127.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ACC en secuencias T1 FLAIR.

**Figura nº 128.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para CCC en el conjunto de secuencias.

**Figura nº 129.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para CCC en secuencias T2 FLAIR.

**Figura nº 130.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para CCC en secuencias T1 FLAIR.

**Figura nº 131.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ICC en secuencias T2 FLAIR.

**Figura nº 132.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ICC en secuencias T1 FLAIR.

**Figura nº 133:** Principales componentes del índice de cuerpo caloso.

**Figura nº 134.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para los diferentes segmentos del cuerpo caloso.

**Figura nº 135.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ICC en secuencias T2 FLAIR.

**Figura nº 136.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ICC en secuencias T1 FLAIR/*spin echo*.

**Figura nº 137.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ICC tomando en conjunto todas las secuencias, pacientes y controles.

**Figura nº 138.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ACC tomando el conjunto de secuencias y pacientes/controles.

**Figura nº 139.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para CCC tomando el conjunto de secuencias y pacientes/controles.

**Figura nº 140.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para la distancia intercaudado.

**Figura nº 141.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho cerebral a nivel bicaudado.

**Figura nº 142.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el índice bicaudado.

**Figura nº 143.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho de astas frontales.

**Figura nº 144.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho cerebral a nivel de astas frontales.

**Figura nº 145.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el índice bifrontal.

**Figura nº 146.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho cerebral máximo.

**Figura nº 147.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el índice de Evans.

**Figura nº 148.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho del tercer ventrículo.

**Figura nº 149.** Gráficos de medias que muestran la tendencia central del valor de ICC, ACC y CCC en pacientes y en controles según el primer estudio radiológico.

**Figura nº 150.** Gráficos de medias que muestran la tendencia central del valor de los segmentos A, B y C así como longitud anteroposterior del CC en pacientes y en controles, según el primer estudio radiológico.

**Figura n° 151.** Diagramas de cajas que representan la tendencia central del valor de ICC según forma clínica de la enfermedad y controles.

**Figura n° 152.** Gráficos de medias que representan la tendencia central del valor de ACC y CCC según forma clínica de la enfermedad y controles.

**Figura n° 153.** Diagramas de cajas y gráficos de medias que representan la tendencia central del valor del ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans según la forma clínica de la enfermedad y controles.

**Figura n° 154.** Gráfico que ilustra la metodología empleada para el estudio de la validez interna de *MSmetrix* y *VolBrain*.

**Figura n° 155.** Gráfico que ilustra el proceso de selección de estudios para análisis mediante *MSmetrix*.

**Figura n° 156.** Gráficos de medias que representan la tendencia central del volumen cerebral y volumen de sustancia gris según el subtipo de enfermedad, tomando el primer estudio radiológico.

**Figura n° 157.** Gráfico que ilustra el proceso de selección de estudios para análisis mediante *VolBrain*.

**Figura n° 158.** Segmentación obtenida por *VolBrain* de un estudio de 3 teslas con dos secuencias (arriba) y otro (debajo) de 1.5 teslas con una secuencia sagital (se ha realizado reconstrucción en plano axial). Las 4 imágenes se corresponden respectivamente con la segmentación de la cavidad intracraneal, diferenciación entre sustancia blanca y gris, segmentación de hemisferios cerebrales y segmentación de estructuras ventriculares y sustancia gris profunda.

**Figura n° 159.** Segmentación obtenida mediante *VolBrain*. Se observa una inadecuada diferenciación entre sustancia gris y blanca (segunda imagen), de modo que la gran mayoría del parénquima encefálico es clasificado como sustancia gris.

**Figura n° 160.** Segmentación obtenida mediante *VolBrain*. Se observa una inadecuada segmentación del parénquima cerebral que es interpretado como LCR. Asimismo, no resulta del todo correcta la segmentación de los hemisferios cerebrales.

**Figura n° 161.** Segmentación obtenida por *MSmetrix*. La presencia de un artefacto en las secuencias utilizadas es interpretado como lesiones de sustancia blanca yuxtacorticales.

**Figura n° 162.** RMN cerebral perteneciente a paciente con EM y hematoma intraparenquimatoso en núcleos de la base izquierdos.

**Figura n° 163.** RMN cerebral perteneciente a paciente con EM y quiste aracnoideo temporal izquierdo.

**Figura n° 164.** Imagen optimizada para visualización en corte axial del tercer ventrículo. Se observa morfología en reloj de arena que artefacta el resultado de la medición.

**Figura nº 165.** Cálculo de los índices bicaudado, bifrontal y Evans. Se observa dificultad para la delimitación de los bordes del cerebro debido a atrofia insular más marcada.

**Figura nº 166.** Cálculo del índice bicaudado. Existe dificultad para la medición del ancho cerebral a este nivel debido a la existencia de surco cerebral más profundo.

**Figura nº 167.** La presencia de artefactos de LCR en la cara interna del cuerpo calloso dificulta el cálculo del área y perímetro de dicha estructura.

**Figura nº 168.** Cálculo del índice de cuerpo calloso. Arriba se demuestra la posible fuente de variabilidad debido a diferente corte del eje anteroposterior sobre el *rostrum* tras pequeña variación en inclinación de la recta. Debajo se muestra la posible fuente de variabilidad secundaria a una diferente delimitación del segmento B consecuencia de artefactos de LCR sobre la cara interna del esplenio.

**Figura nº 169.** Curvas ROC pertenecientes a las principales medidas lineales independientes del cuerpo calloso (a excepción del índice bifrontal).

**Figura nº 170.** Curva ROC perteneciente al índice bifrontal.

**Figura nº 171.** Curvas ROC pertenecientes a las principales medidas lineales dependientes del cuerpo calloso (a excepción de CCC).

**Figura nº 172.** Curva ROC perteneciente a CCC.

**Figura nº 173.** Representación gráfica de la evolución de ICC en el tiempo para los pacientes y la recta a la cual se ajusta el conjunto de los datos.

**Figura nº 174.** Representación gráfica de la evolución de ACC en el tiempo para los pacientes y la recta a la cual se ajusta el conjunto de los datos.

**Figura nº 175.** Representación gráfica de la evolución de CCC en el tiempo para los pacientes y la recta a la cual se ajusta el conjunto de los datos.

## Índice de tablas

**Tabla nº 1.** Clasificación de las enfermedades desmielinizantes.

**Tabla nº 2.** Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple.

**Tabla nº 3.** Principales tratamientos modificadores de la enfermedad para la esclerosis múltiple.

**Tabla nº 4.** Ejemplo de algoritmos y herramientas informáticas utilizados para la segmentación de estructuras cerebrales y análisis volumétrico.

**Tabla nº 5.** Análisis comparativo entre *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*.

**Tabla nº 6.** Ventajas y desventajas de *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*.

**Tabla nº 7.** Evolución de los pacientes hacia otra forma de EM durante el período de seguimiento.

**Tabla nº 8.** Presencia de metabolopatías.

**Tabla nº 9.** Número de brotes y tratamiento empleado.

**Tabla nº 10.** Tipo de brote según sistema funcional afecto.

**Tabla nº 11.** Tratamiento de los brotes.

**Tabla nº 12.** Cambios de tratamiento y causa del mismo.

**Tabla nº 13.** Relación de causas que motivaron cambio de tratamiento.

**Tabla nº 14.** Causas de no iniciar tratamiento en pacientes con EMRR.

**Tabla nº 15.** Medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza.

**Tabla nº 16.** Resultado de la primera y segunda medición del ancho del tercer ventrículo según su carácter valorable/no valorable.

**Tabla nº 17.** Resultado del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para ACC y CCC según la secuencia empleada y en conjunto.

**Tabla nº 18.** Número de determinaciones de ICC en pacientes y controles según secuencia analizada.

**Tabla nº 19.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para ICC según secuencia y pacientes/controles.

**Tabla nº 20.** Valor de coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para los diferentes componentes del cuerpo calloso.

**Tabla nº 21.** Frecuencia de errores en el cálculo del ICC según secuencia y paciente/control.

**Tabla nº 22.** Diferencias mínima, máxima, y mediana de la diferencia con recorrido intercuartílico entre determinaciones consecutivas de ICC, según secuencia analizada y paciente/control.

**Tabla nº 23.** Errores concretos obtenidos en el cálculo del ICC atendiendo al segmento del cuerpo caloso implicado.

**Tabla nº 24.** Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza obtenidos para el cálculo del ICC según la secuencia empleada y paciente/control.

**Tabla nº 25.** Valor de coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para los diferentes componentes del cuerpo caloso.

**Tabla nº 26.** Errores concretos obtenidos en el cálculo del ICC atendiendo al segmento del cuerpo caloso implicado.

**Tabla nº 27.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para ACC según secuencias empleadas y paciente/control.

**Tabla nº 28.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para CCC según secuencias empleadas y paciente/control.

**Tabla nº 29.** Medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal, índice de Evans y ancho del tercer ventrículo. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza.

**Tabla nº 30.** Valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las diferentes medidas de cuerpo caloso, en pacientes y controles, tomando el primer estudio de cada paciente. Valores de p para la diferencia de medias en las diferentes medidas de cuerpo caloso entre pacientes y controles.

**Tabla nº 31.** Valores medios y desviación estándar del segmento A, longitud anteroposterior, ACC y CCC, según forma clínica de la enfermedad y controles. En el caso de ICC, segmento B y C, se expresa como mediana y recorrido intercuartílico. Resultado (p) de la prueba de contraste de hipótesis.

**Tabla nº 33.** Valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las diferentes medidas lineales analizadas, en pacientes y controles, tomando el primer estudio de cada paciente. En el caso del ancho del tercer ventrículo se expresa como mediana y recorrido intercuartílico. Se expresa el valor de p para la diferencia de medias/medianas.

**Tabla nº 34.** Valores medios y desviación estándar o en su caso, medianas y recorrido intercuartílico, de las diferentes medidas lineales según forma clínica de la enfermedad y controles. Se expresa el valor p para la diferencia de medias/medianas.

**Tabla nº 35.** Valores de p en los análisis *post hoc* para las diferentes medidas lineales según las posibles combinaciones de formas clínicas de la enfermedad y controles.

**Tabla n° 36.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para los diferentes volúmenes aportados por *MSmetrix* entre dos determinaciones consecutivas.

**Tabla n° 37.** Valor medio y desviación estándar del volumen cerebral global y volumen de sustancia gris para los diferentes subtipos de la enfermedad. Datos analizados según el primer estudio radiológico de los pacientes. Valor p obtenido mediante ANOVA.

**Tabla n° 38.** Resultado p de la prueba de comparaciones múltiples *a posteriori* para el volumen cerebral global y volumen de sustancia gris según diferentes subtipos de la enfermedad. Datos analizados según el primer estudio radiológico de los pacientes.

**Tabla n° 39.** Valor medio y desviación estándar o en su caso, valor de la mediana y recorrido intercuartílico, para cada una de las determinaciones volumétricas obtenidas mediante *VolBrain* en pacientes EMRR y en controles. Valor p para la prueba T o U de Mann-Whitney, según corresponda.

**Tabla n° 40.** Valores del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza entre *MSmetrix* y *VolBrain* para el volumen encefálico y volumen de sustancia gris.

**Tabla n° 41.** Valores de significación (p) del coeficiente de correlación de Pearson para los volúmenes encefálico y de sustancia gris en *MSmetrix* y *VolBrain*.

**Tabla n° 42.** Promedio del valor de NFL según forma clínica de EM.

**Tabla n° 43.** Valor de p en el análisis de correlación entre el valor de cada una de las medidas lineales y el valor de neurofilamentos de cadena ligera.

**Tabla n° 44.** Valor de p en el análisis de correlación entre el valor de cada una de las medidas volumétricas mediante *MSmetrix* y el valor de neurofilamentos de cadena ligera.

**Tabla n° 45.** Representación del número de pacientes en función de las bandas oligoclonales IgM y según subtipo de enfermedad.

**Tabla n° 46.** Representación del número de pacientes en función de las bandas oligoclonales IgG y según subtipo de enfermedad.

**Tabla n° 47.** Representación del número de pacientes en función del perfil de bandas oligoclonales IgG e IgM y según subtipo de enfermedad.

**Tabla n° 48.** Valores medios y desviación estándar de las diferentes medidas lineales en función de los subgrupos formados según la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t de Student.

**Tabla n° 49.** Valores medios y desviación estándar (mediana y recorrido intercuartílico en el caso del ancho del tercer ventrículo) de las diferentes medidas lineales en función de los subgrupos formados según el perfil de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico ANOVA (Kruskal-Wallis en el caso del ancho del tercer ventrículo) para la diferencia de medias/medianas .

**Tabla nº 50.** Resultado p de la prueba de comparaciones múltiples *a posteriori* para las diferentes medidas lineales según perfil de bandas oligoclonales.

**Tabla nº 51.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según el resultado de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t para la diferencia de medias.

**Tabla nº 52.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según perfil de bandas oligoclonales. Valor p para la diferencia de medias.

**Tabla nº 53.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según el resultado de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t para la diferencia de medias.

**Tabla nº 54.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según perfil de bandas oligoclonales. Valor p para la diferencia de medias.

**Tabla nº 55.** Valores medios y desviación estándar de diferentes medidas volumétricas (mediana y recorrido intercuartílico en el caso del volumen de LCR) en los distintos grupos formados según el resultado de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t para la diferencia de medias (U de Mann-Whitney para la diferencia de medianas en el caso del volumen de LCR).

**Tabla nº 56.** Valores medios y desviación estándar (mediana y recorrido intercuartílico en el caso del volumen de LCR) de diferentes medidas volumétricas en los distintos grupos formados según perfil de bandas oligoclonales. Valor p para la diferencia de medias (diferencia de medianas en el caso del volumen del LCR).

**Tabla nº 57.** Correlaciones existentes entre las medidas relativas al cuerpo caloso y las medidas volumétricas proporcionadas por *MSmetrix*. Se señala el valor de p y la fuerza de la asociación.

**Tabla nº 58.** Correlaciones existentes entre el resto de medidas lineales no dependientes del cuerpo caloso y las medidas volumétricas proporcionadas por *MSmetrix*. Se señala el valor de p y la fuerza de la asociación.

**Tablas nº 59 y nº 60.** Correlaciones observadas entre las diferentes medidas lineales y las medidas volumétricas proporcionadas por *VolBrain*. Se señala en valor de p y la fuerza de la asociación.

**Tabla nº 61.** Análisis ROC. Valor del área bajo la curva (AUC), significación (valor p) e intervalo de confianza (IC 95%) para las principales medidas lineales independientes del cuerpo caloso.

**Tabla nº 62.** Análisis ROC. Valor del índice de Youden, punto de corte y valores de sensibilidad y especificidad en cada de una de las medidas lineales independientes del cuerpo caloso.

**Tabla n° 63.** Análisis ROC. Valor del área bajo la curva (AUC), significación (valor p) e intervalo de confianza (IC 95%) para las principales medidas lineales dependientes del cuerpo calloso.

**Tabla n° 64.** Análisis ROC. Valor del índice de Youden, punto de corte y valores de sensibilidad y especificidad en cada de una de las medidas lineales dependientes del cuerpo calloso.

**Tablas n° 65, 66, 67.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo de las medidas dependientes del cuerpo calloso.

**Tablas n°. 68, 69, 70.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo del ancho del tercer ventrículo, bicaudado A y bicaudado B.

**Tablas n°. 71, 72, 73.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo del índice bicaudado, bifrontal A y bifrontal B.

**Tablas n° 74, 75, 76.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo del índice bifrontal, ancho cerebral e índice de Evans.

**Tabla n° 77.** Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de EM (Poser 1983).

**Tabla n° 78.** Criterios de McDonald para el diagnóstico de EMRR y evolución de los mismos.

**Tabla n° 79.** Características técnicas de las principales secuencias radiológicas empleadas.



## Resumen

**L**a esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central de índole autoinmune cuya etiología aún no se conoce de forma clara. Representa la segunda causa de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes tras los accidentes de circulación y sus secuelas suponen una gran repercusión socioeconómica. La evolución clínica de la enfermedad se evalúa mediante un conjunto de variables clínicas (presencia de brotes y progresión de la discapacidad), radiológicas (carga lesional en secuencias T2 y lesiones captantes de gadolinio) y licuorales (LCR) (la presencia de ciertos biomarcadores como las bandas oligoclonales IgM y los neurofilamentos confieren peor pronóstico evolutivo a la enfermedad). Todo ello en conjunto permite una elección más racional de la terapia inicial modificadora de la enfermedad. Además, nos permite determinar qué pacientes se benefician de una segunda línea de tratamiento y cuáles tienen más probabilidad de evolución precoz desde un síndrome desmielinizante aislado hacia una forma remitente-recurrente de EM o desde ésta hacia una forma secundariamente progresiva.

Recientemente se ha propuesto la monitorización de la atrofia cerebral como otra medida de la actividad de la enfermedad y es probable que el retraso en su acumulación se considere uno de los objetivos terapéuticos en los próximos años. La atrofia cerebral se encuentra íntimamente relacionada con el grado de discapacidad y la presencia de deterioro cognitivo.

Existen diferentes métodos de medición de la atrofia cerebral, si bien la mayoría de ensayos sobre fármacos modificadores de la enfermedad emplean medidas semiautomatizadas que requieren un postprocesamiento morfológico basado en técnicas de segmentación que requieren un equipo de Radiología con formación y dedicación específica por lo que hasta la fecha actual la medida de la atrofia cerebral dista mucho de ser una realidad en la práctica clínica habitual y se relega al ámbito de la investigación en grandes centros de referencia de EM. Sin embargo, existen métodos descritos en la literatura para la medición de la atrofia cerebral basados en medidas lineales sobre imágenes radiológicas bidimensionales. Nuestro objetivo fue investigar si estas medidas de rápido y sencillo análisis pueden sustituir en la visita rutinaria del paciente a la consulta a otros métodos más complejos y menos accesibles.

Para ello hemos analizado una muestra de pacientes con reciente diagnóstico de EM, así como una serie de sujetos control, y se han realizado determinaciones volumétricas mediante los *software* automatizados *MSmetrix* y *VolBrain*, además se ha calculado una serie de medidas lineales bidimensionales en la totalidad de estudios de resonancia magnética cerebral disponibles a lo largo del período de seguimiento. También se ha realizado determinación de neurofilamentos de cadena ligera en líquido cefalorraquídeo (LCR) en parte de los pacientes y se han correlacionado los resultados con las medidas de atrofia cerebral analizadas.

Los resultados mostraron una elevada reproducibilidad para todas las medidas lineales. En las fases iniciales de la EM, se observaron diferencias significativas en varias de ellas entre pacientes y controles sanos, además el índice y área del cuerpo calloso (CC) se correlacionan con el volumen cerebral medido con *MSmetrix*. Las medidas lineales no dependientes del CC mostraron mejor relación con el volumen de sustancia gris. Durante el período de observación se observó una reducción del índice, área y perímetro del CC a lo largo del tiempo, así como el ancho cerebral a nivel bicaudado y bifrontal. En cuanto al análisis de neurofilamentos de cadena ligera en LCR no se ha encontrado relación con las diferentes medidas de atrofia cerebral, tampoco analizando la presencia de un perfil de bandas oligoclonales sugestivo de mal pronóstico evolutivo.

En el momento actual, las técnicas volumétricas cerebrales totalmente automatizadas distan de ser una opción sencilla y fiable como apoyo en el manejo y tratamiento del paciente con EM. Las medidas lineales en cambio detectan atrofia cerebral ya desde el momento del diagnóstico, y los cambios que experimentan durante la evolución de la enfermedad sugiere que pueden erigirse como una alternativa al análisis volumétrico.

Se hace necesario en estudios futuros evaluar diferentes herramientas volumétricas así como otras medidas lineales descritas en la literatura, y ponerlas en relación con aspectos clínicos. Creemos que los datos recogidos durante la elaboración de este trabajo pueden sentar las bases para próximos estudios que evalúen estos aspectos.

# **Introducción**

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1. Las enfermedades desmielinizantes**

- 1.1. La mielina
- 1.2. Espectro de las enfermedades desmielinizantes

## **2. La esclerosis múltiple**

- 2.1. Definición y aspectos generales.
- 2.2. Epidemiología
- 2.3. Etiología
- 2.4. Fisiopatología
- 2.5. Anatomía patológica
- 2.6. Características clínicas
- 2.7. Patrones evolutivos
- 2.8. Diagnóstico
- 2.9. Diagnóstico diferencial
- 2.10. Tratamiento
- 2.11. Factores pronósticos

## **3. Análisis de líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple**

- 3.1. Bandas oligoclonales
- 3.2. Neurofilamentos
- 3.3. Otros parámetros licuorales

## **4. Atrofia cerebral en la esclerosis múltiple**

- 4.1. Aspectos histopatológicos
- 4.2. Aspectos clínicos generales
- 4.3. Pseudoatrofia
- 4.4. Factores modificadores del volumen cerebral
- 4.5. Atrofia de la sustancia blanca y gris
- 4.6. Papel de la atrofia de la sustancia gris
- 4.7. Principales áreas cerebrales afectas
- 4.8. Atrofia cerebral y carga lesional
- 4.9. Atrofia cerebral y discapacidad
- 4.10. Atrofia cerebral y disfunción cognitiva
- 4.11. Efectos del tratamiento sobre la atrofia cerebral
- 4.11. NEDA

## **5. Atrofia regional en la esclerosis múltiple**

### **5.1. Cuerpo calloso**

- 5.1.1.** Anatomía y valoración radiológica
- 5.1.2.** Histología
- 5.1.3.** Fisiología
- 5.1.4.** Dimorfismo sexual en el cuerpo calloso
- 5.1.5.** Cuerpo calloso e inteligencia
- 5.1.6.** Cuerpo calloso y neuropsicología
- 5.1.7.** Cuerpo calloso y discapacidad

### **5.2. La médula espinal cervical**

### **5.3. El tálamo**

### **5.4. Otras estructuras cerebrales**

### **5.5. Atrofia cerebral y ventrículos**

## **6. Análisis volumétrico cerebral**

- 6.1.** Generalidades
- 6.2.** Segmentación de imágenes de resonancia magnética
- 6.3.** Herramientas disponibles
- 6.4.** Morfometría basada en vóxel
- 6.5.** *FMRIB's Software Library* (FSL)
- 6.6.** *Software* semiautomatizado: *FreeSurfer* y *SIENA/SIENAX*
- 6.7.** *Software* automatizado: *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*
- 6.8.** Técnicas de imagen no convencionales

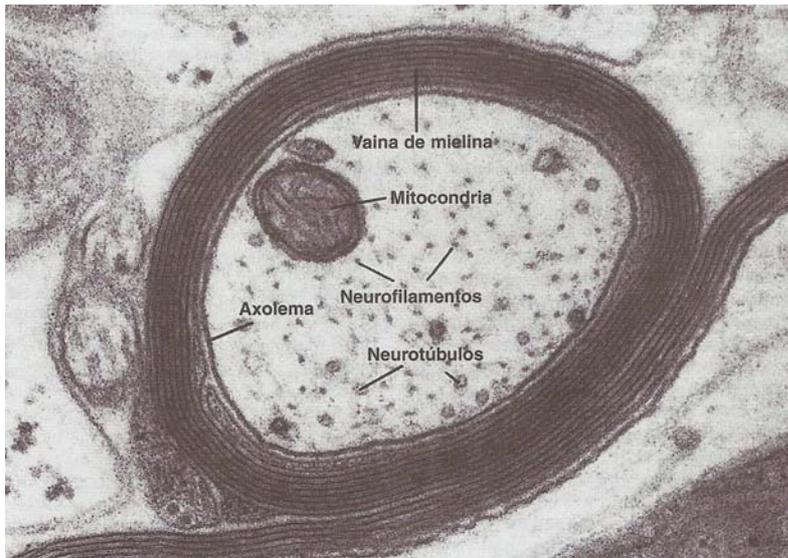
## **LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Las enfermedades desmielinizantes son aquellos procesos patológicos del sistema nervioso central (SNC) que se caracterizan por la destrucción de la vaina de mielina de los axones neuronales, produciendo una alteración en la propagación del estímulo nervioso hacia los diferentes órganos y sistema muscular.

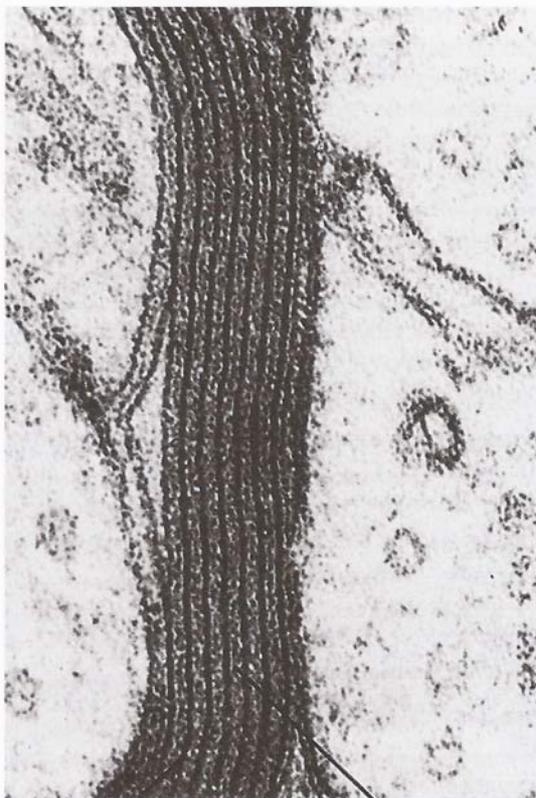
### **La mielina** (1)

El tejido nervioso está conformado por dos tipos celulares, la neurona y la neuroglía o glía. La neuroglía está constituida por un conjunto de células de sostén que superan en número a las neuronas, a su vez se distinguen las células de la glía y el epéndimo. El epéndimo está compuesto por un conjunto de células epiteliales que recubren la superficie interna de los ventrículos cerebrales y el conducto central de la médula espinal. Dentro de las células de la glía se identifican tres subtipos celulares: los astrocitos, los oligodendrocitos y las células de la microglía. Los astrocitos son células estrelladas con numerosas prolongaciones citoplasmáticas, algunas de las cuales contactan con vasos sanguíneos presentes en el espesor del tejido nervioso a través de procesos pediculares o pies perivasculares. Otras de sus prolongaciones contactan con las terminales nerviosas y dendritas neuronales. Las funciones de los astrocitos son múltiples: desde un punto de vista estructural forman la glía limitans externa (procesos pediculares aplanados que contactan con la piamadre), una membrana similar se produce a nivel perivascular separando la circulación sanguínea de las células neuronales. Tienen una función mecánica de sostén, regulan el medio iónico extracelular, producen lactato a través de glucosa y son capaces de captar iones y sustancias neurotransmisoras provenientes de neuronas dañadas, razón por la cual pueden aumentar de tamaño ante lesiones cerebrales debido a un mecanismo osmótico, y se puede llegar a producir edema cerebral. Por último destacar que los astrocitos cumplen con un papel cicatricial en cuanto ocupan defectos tisulares formando áreas de esclerosis, puesto que se enriquecen en fibras intracelulares. Por su parte, las células de la microglía son las primeras células que reaccionan ante una lesión del sistema nervioso central mediante modificaciones morfológicas, divisiones y liberación de citocinas al medio extracelular, produciendo reacciones inflamatorias y fagocitosis activa. Los oligodendrocitos son las células encargadas de la formación de las vainas de mielina en el sistema nervioso central al igual que sus células homólogas, las células de Schwann, hacen lo propio en el sistema nervioso periférico. El oligodendrocito forma un largo fragmento de plasmalema en espiral alrededor del axón, que

es presionado hasta adoptar una estructura en laminillas, obteniendo así mielina compacta. Durante el empaquetamiento, las superficies de membrana externa se ubican unas contra otras para formar la línea periódica en la mielina ya desarrollada. Las superficies de membrana citoplasmáticas se fusionan para formar la línea densa mayor de la vaina de mielina. Este mecanismo es similar a aquel que se lleva a cabo en la periferia para la formación de mielina a través de las células de Schwann.



**Figura n° 1.** Imagen de un axón en sección transversal tomada mediante microscopía electrónica de transmisión (x65.000). Se pueden observar las laminillas que forman la vaina de mielina. Imagen tomada de Geneser, F. Histología. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.



**Figura n° 2.** Imagen de una vaina de mielina en sección transversal tomada mediante microscopía electrónica de transmisión (x125.000). Pueden apreciarse con mayor detalle las líneas periódicas y las líneas densas mayores. Imagen tomada de Geneser, F. Histología. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.

## Espectro de las enfermedades desmielinizantes (2)

Las enfermedades de la sustancia blanca pueden dividirse en varias categorías. Por un lado se encontrarían las enfermedades desmielinizantes primarias, en general de origen autoinmune, en algunos casos con precipitante identificado, como en la encefalomiелitis aguda diseminada (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) (precipitante infeccioso o vacunal). La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad más representativa de este apartado. Como se verá más adelante, dentro de esta patología existe una importante variabilidad fenotípica, habiéndose descrito diferentes patrones clínicos: la forma remitente-recurrente (EMRR), la forma secundaria-progresiva (EMSP) (3) y la forma primaria-progresiva (EMPP) (4–8). A su vez pueden clasificarse en formas activas o no activas, con o sin progresión. Existen variantes de la enfermedad que se presentan con baja frecuencia, y que se conocen como enfermedad de Schilder (9,10), esclerosis concéntrica de Baló (las placas alternan bandas de desmielinización y remielinización) (11–13) y enfermedad de Marburg (evolución hiperaguda con placas de gran tamaño y mal pronóstico) (14–17). Por otra parte existen formas benignas de EM, con escasa actividad clínica y radiológica (18), así como formas silentes que se diagnostican de forma casual, sin haber mostrado síntomas clínicos, y que también se conocen con el nombre de síndrome radiológico aislado (*radiologically isolated syndrome*, RIS) (19–22). Por otro lado, las leucodistrofias también se conocen con el nombre de enfermedades “dismielinizantes”, son enfermedades raras de origen genético que comprometen el metabolismo de la mielina. En contraposición se sitúan las enfermedades desmielinizantes secundarias, como pueden ser aquellas debidas a hipoxia cerebral, radiación, o desequilibrios en la natremia que producen mielinólisis osmótica. Mención aparte merece la enfermedad de Devic (neuromielitis óptica, NMO) en el caso de las primarias (23–28): se trata de un espectro de síntomas que incluyen episodios recurrentes de inflamación de la vía óptica y la médula. Previamente considerada una variante de EM, el hallazgo de un marcador diagnóstico como son los anticuerpos antiacuporina 4, ha supuesto la confirmación de la individualidad del síndrome y ha ampliado el espectro clínico. Los hallazgos radiológicos y la clínica también muestran características diferenciales respecto a la EM, y el pronóstico es peor. Para los brotes de la enfermedad, en muchas ocasiones será necesario recurrir a la plasmaféresis, igualmente el tratamiento de fondo de la enfermedad es diferente, y consiste en inmunosupresión generalmente mediante azatioprina, ciclofosfamida o rituximab (29). En la tabla siguiente se muestra un resumen del diagnóstico diferencial de las enfermedades desmielinizantes.

**Tabla nº 1.** Clasificación de las enfermedades desmielinizantes. Modificado de Zarranz JJ. Neurología. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.

<b>Síndromes desmielinizantes aislados</b>
Leucoencefalomielitis aguda hemorrágica (enfermedad de Weston Hurst) (30,31)
Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) (32–36)
Enfermedad de Devic
Neuritis óptica aguda idiopática
Mielitis aguda transversa idiopática
<b>Esclerosis múltiple. Formas y variantes</b>
Esclerosis múltiple remitente-recurrente, secundaria progresiva, primaria progresiva
Esclerosis difusa de Schilder
Esclerosis concéntrica de Baló
Enfermedad de Marburg
Lesión inflamatoria desmielinizante pseudotumoral
Esclerosis múltiple silente y benigna
<b>Leucodistrofias</b>
Adrenoleucodistrofia
Leucodistrofia metacromática
Leucodistrofia de células globoides. Enfermedad de Krabbe
Enfermedad de Canavan
Enfermedad de Alexander
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Leucodistrofia ortocromática (pigmentaria)
Leucodistrofia con esferoides axonales
Leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca
Leucodistrofia autosómica dominante del adulto
<b>Enfermedades desmielinizantes secundarias</b>
Mielinopatía postanóxica tardía
Mielinólisis postradioterapia
Mielinólisis osmótica: enfermedad de Marchiafava-Bignami, mielinólisis central pontina y de núcleos basales

# **LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

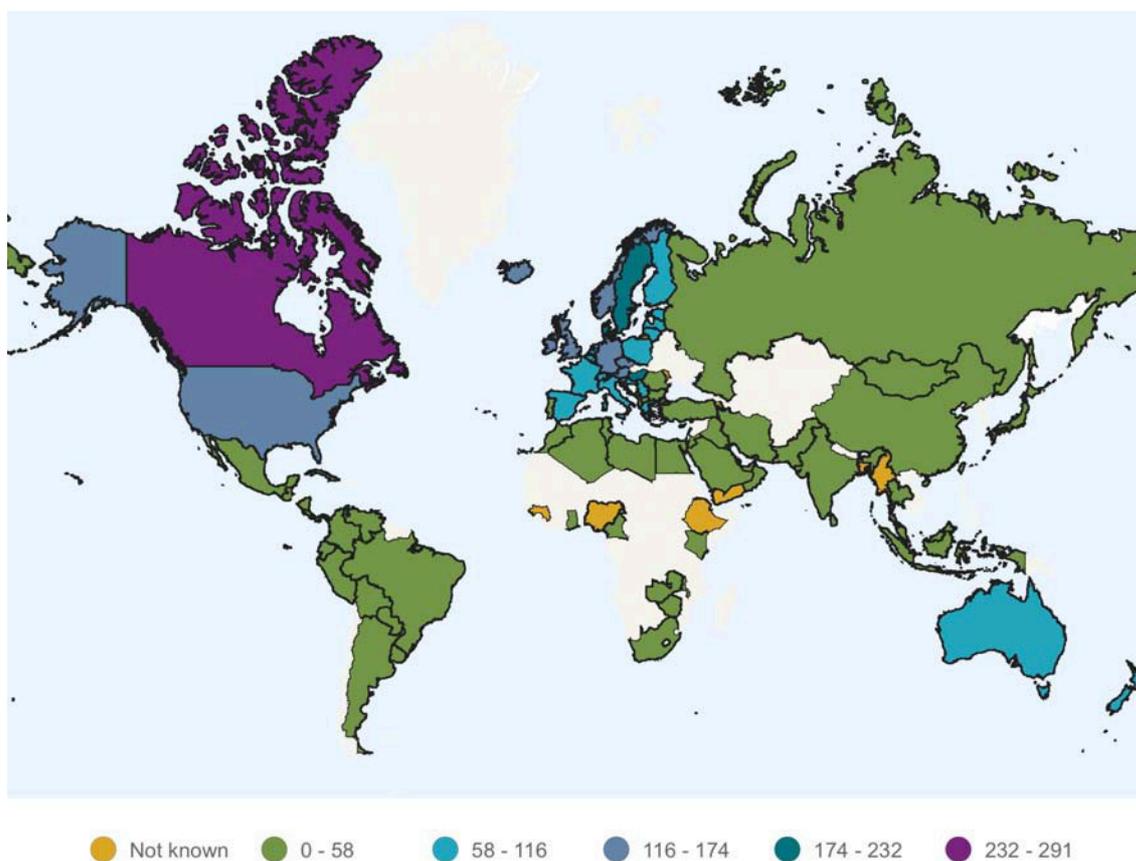
## **Definición y aspectos generales** (37–43)

La esclerosis múltiple es la más común de las enfermedades inflamatorias desmielinizantes del sistema nervioso central. Supone la segunda causa de discapacidad de origen neurológico tras los accidentes de circulación en adultos jóvenes. Tiene un carácter autoinmune y crónico y se caracteriza por la aparición de múltiples lesiones inflamatorias en el SNC por compromiso de las vainas de mielina, capaces de producir episodios de disfunción neurológica de forma transitoria, o por el contrario producir secuelas neurológicas permanentes. Con el paso del tiempo, el componente inflamatorio de la enfermedad se ve superado por el neurodegenerativo, que por otra parte ya se encuentra presente en fases precoces. Se produce en individuos genéticamente predispuestos sobre los cuales actúa un factor ambiental desconocido, aunque se ha postulado entre otros un origen infeccioso o dietético. Se trata de una enfermedad con mayor predilección por el sexo femenino y la raza caucásica, en regiones alejadas del ecuador terrestre. Su forma evolutiva más frecuente es la remitente-recurrente, consistente en brotes de disfunción neurológica con recuperación completa o parcial. Muchos de estos pacientes sufren con el paso del tiempo una evolución hacia una fase secundaria progresiva con acúmulo lentamente progresivo de discapacidad sobre el cual pueden producirse brotes de inflamación. Un grupo minoritario de pacientes muestra una evolución primaria progresiva con acúmulo de discapacidad lentamente progresivo desde fases iniciales de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son múltiples dependiendo de la localización de las placas desmielinizantes y de la elocuencia de estas áreas. Los síntomas más destacables incluyen aspectos motores, sensitivos, cerebelosos y esfinterianos. El diagnóstico se sustenta en una sospecha clínica y el apoyo de estudios complementarios entre los que destacan la resonancia magnética nuclear, el análisis del líquido cefalorraquídeo y los estudios neurofisiológicos. La resonancia magnética es la más importante de las herramientas diagnósticas y sobre la cual se han ido proponiendo diferentes criterios diagnósticos empleándose en el momento actual los criterios de McDonald del año 2017. El tratamiento de la enfermedad se basa en pulsos de esteroides para los brotes, mientras que existe un arsenal terapéutico creciente como tratamiento de fondo, con un carácter inmunomodulador-inmunosupresor, en consonancia con el carácter autoinmune de la enfermedad.

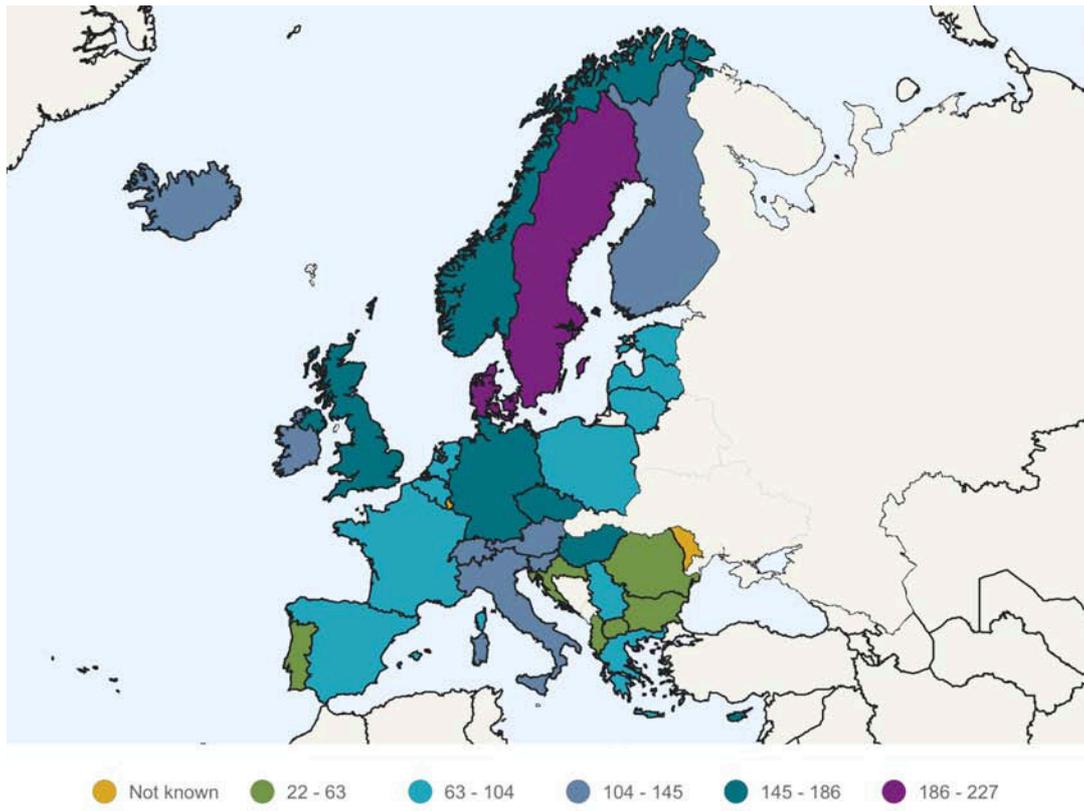
## Epidemiología de la esclerosis múltiple (44–48)

### Prevalencia

Los estudios de prevalencia muestran una distribución irregular a nivel mundial, de modo que las frecuencias son mayores entre los 40-60 grados de latitud norte y similares datos se aprecian para el hemisferio sur. La prevalencia es elevada en Europa, entre 100 y 200 casos por cada 100.000 habitantes en Reino Unido y países escandinavos. También es elevada en EEUU y Canadá. En cambio, la enfermedad es más infrecuente en África, Asia y Sudamérica, si bien los estudios epidemiológicos aún son escasos en estas localizaciones. Por tanto, se constata una mayor incidencia en los países más alejados del ecuador terrestre.



**Figura nº 3.** Prevalencia de la EM a nivel mundial. El código de colores hace referencia al número de casos por cada 100.000 habitantes. Tomado de [www.msif.org](http://www.msif.org) (Multiple Sclerosis International Federation).



**Figura nº 4.** Detalle de la prevalencia de la EM en Europa. El código de colores hace referencia al número de casos por cada 100.000 habitantes. Tomado de [www.msif.org](http://www.msif.org) (Multiple Sclerosis International Federation).

En España se han publicado al menos 30 estudios de prevalencia, distinguiendo dos períodos, el primero comprendido entre los años 1968 y 1991, con unas tasas de 5-23 casos/100.000 habitantes, y un segundo período de 1994 a 1999, con tasas de prevalencia de 32-65 casos/100.000 habitantes. Los estudios realizados con posterioridad al año 2000 muestran cifras aún mayores, de entre 70 y 80 casos por cada 100.000 habitantes.

### **Incidencia**

Existen variaciones a lo largo del tiempo tanto en sentido ascendente como descendente, también se han descritos focos y epidemias, lo cual apunta hacia la posible existencia de un factor ambiental. En España la incidencia ha sido menos estudiada que la prevalencia, aunque existen varios estudios que informan de unos valores comprendidos entre 0.5 y 5.3 casos/100.000 habitantes.

## **Etiología de la esclerosis múltiple** (49–51)

Las causas de la esclerosis múltiple siguen siendo desconocidas. La hipótesis más aceptada actualmente plantea que se trataría de una patología de origen multifactorial, en la que personas genéticamente predispuestas sufren la influencia de determinados factores ambientales.

La teoría de la predisposición genética (52–56) está apoyada en el hecho de que la enfermedad afecta en gran medida a la población escandinava, mientras que es minoritaria en la raza negra y no se ha registrado en algunos grupos étnicos como los inuit y maoríes. Además, el riesgo de desarrollar EM es mayor si existen antecedentes familiares de la enfermedad, de modo que si el riesgo de desarrollar EM en la población general es de 0.1-0.2%, los familiares en primer grado de un paciente con EM tienen un riesgo del 3-5%, y si ambos padres tienen la enfermedad, el riesgo en sus hijos asciende hasta el 30%. En este sentido, los estudios de ligamiento genético han propuesto una asociación con el alelo HLA DR2 y su correspondiente haplotipo DR15, así como con los genes que codifican las interleucinas 2 y 7 (IL-7RA e IL-2RA). Sin embargo, los estudios de migraciones ponen de manifiesto que personas con un determinado contexto genético que migran de una zona de alto riesgo a otra de bajo riesgo, adquieren un riesgo intermedio entre el de origen y el de destino, lo cual apoyaría la existencia de factores ambientales que modulan la predisposición genética. A continuación se reseñan algunos de ellos, si bien en ciertos casos vienen reflejados en estudios pequeños y sin suficiente evidencia científica:

### **Vitamina D** (57–63)

Se ha considerado la hipovitaminosis D como un factor de riesgo ambiental para desarrollar EM, lo cual se sustenta a través de diversos mecanismos:

- **Geográficos:** la incidencia de EM es mayor en países con menor exposición a la radiación solar, según un gradiente que se aleja del ecuador terrestre.
- **Exposición solar:** residir y trabajar en áreas de mayor exposición solar confiere menor riesgo de desarrollar EM.
- **Niveles de vitamina D:** niveles bajos de esta vitamina se asocian a mayor riesgo de EM, más brotes y aumento de discapacidad.
- **Mecanismos genéticos**
- **Embarazo y estación del año** (64–67): se ha demostrado en diferentes países del hemisferio norte, un predominio de pacientes con EM nacidos en primavera, en concreto en el mes de Mayo, respecto a los nacidos en el mes de Noviembre (implica que la mayor parte del

embarazo ha transcurrido en meses con menor exposición a la radiación solar). Este efecto se invierte en países del hemisferio sur.

### Agentes infecciosos (68)

En este sentido existen dos hipótesis que se han planteado para explicar la epidemiología de la enfermedad. La teoría higiénica señala que el contacto con patógenos infecciosos en etapas tempranas de la vida confiere protección frente al desarrollo de EM, mientras que el contacto en etapas posteriores (infancia tardía-adolescencia), incrementaría el riesgo. Por otro lado, la hipótesis de prevalencia postula que la EM es causada por un patógeno que sería más común en regiones de alta prevalencia de EM, se crearía una infección persistente asintomática, que sólo en raros casos y años después, causaría síntomas neurológicos.

Existe mayor evidencia en cuanto a la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) (69–72), si bien también se ha descrito una posible causalidad con Virus Varicella Zoster (VVZ) (73), Virus Herpes Humano 6 (VHH6), sarampión, tifus, *Chlamydia pneumoniae* y otros. Los individuos seronegativos para VEB tienen un menor riesgo de desarrollar EM, y es mayor el riesgo en aquellos individuos que adquieren más tardíamente la infección por VEB y desarrollan mononucleosis infecciosa.

### Agentes físicos

Radiación solar, humo del tabaco (74). En este último caso la evidencia de la asociación se encuentra apoyada por diversos estudios, si bien no se conoce con exactitud el agente tóxico que se encontraría más fuertemente implicado, y las teorías sobre el mecanismo patogénico son variadas, entre las que se incluye la toxicidad directa sobre el SNC, la alteración en la barrera hematoencefálica (BHE) y disregulación del sistema inmunológico.

### Otros factores

- Climas fríos, húmedos y lluviosos
- Ingesta de carnes y grasa de origen animal.

En cuanto al género, se observa una mayor incidencia en el sexo femenino, de modo que la ratio mujer-hombre es de 2-3:1. No se conoce con exactitud la razón del predominio en mujeres, aunque se defiende la posibilidad de una interacción entre factores hormonales y el sistema inmunitario.

Algunos factores que se habían postulado como favorecedores para desarrollar la enfermedad no han podido ser confirmados, como pueden ser los traumatismos craneoencefálicos, el

empleo de amalgamas dentales, la amigdalectomía, y el contacto con perros, o determinadas actividades profesionales, como veterinarios o trabajadores del cinc.

En resumen, podemos aceptar que contribuyen a la aparición de la enfermedad tanto el grupo étnico y la carga genética individual, como la historia ambiental familiar, mes de nacimiento, latitud, clima, estilo de vida individual e infecciones ocurridas durante la infancia-adolescencia.

### **Fisiopatología de la esclerosis múltiple** (75–83)

Son varios los actores implicados en la génesis de las lesiones características de la EM. En el proceso participan tanto los sistemas de inmunidad innata (84) como la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> autorreactivos se encuentran en el torrente sanguíneo y líquido cefalorraquídeo (LCR), y sufren un proceso de activación de origen aún no suficientemente esclarecido, que favorece su activación y migración hacia el SNC. Se ha propuesto un fenómeno de mimetismo molecular entre epítomos de agentes infecciosos y la mielina. Otras teorías apuntan hacia la posibilidad de que la activación de los linfocitos sea debida a la exposición de antígenos de la mielina en los nódulos linfáticos. Sea como fuere, los linfocitos migran a través de la BHE, de un modo progresivo. Inicialmente debe producirse una unión del linfocito a las células del endotelio vascular a través de la interacción entre integrinas (presentes en la superficie leucocitaria) (85) y moléculas de adhesión tipo VCAM e ICAM (presentes en las células endoteliales). A continuación se produce una diapédesis entre las células endoteliales que permite su paso hacia la matriz extracelular del SNC, y a través de metaloproteinasas (86) se produce el avance por la misma. Una vez dentro, los antígenos de la mielina son expuestos, mediante moléculas MHC clase II, en la superficie de las células presentadoras de antígenos, en este caso macrófagos y microglíocitos, lo cual produce una reactivación de los linfocitos. Una vez reactivados se producen citocinas proinflamatorias que promueven la quimiotaxis y atracción de nuevas células inflamatorias, a la vez que los linfocitos T CD4<sup>+</sup> (87) reactivados se diferencian en varias poblaciones celulares, donde destacan las células Th1 (88,89), Th2 y Th17 (89,90), y que a través de diferentes mecanismos producen la disrupción de la vaina de mielina. Estos mecanismos incluyen la síntesis de diferentes citocinas proinflamatorias y la activación de macrófagos. Por otra parte intervienen los linfocitos T CD8<sup>+</sup> (citotóxicos) (91), que se activan a través de la presentación antigénica mediante moléculas MHC clase I, y entre sus funciones destaca el daño directo a los oligodendrocitos. Por último, señalamos que además de la inmunidad celular previamente descrita, también interviene la inmunidad humoral a través de la génesis de anticuerpos que se

dirigen frente a antígenos de la mielina. En este proceso participan los linfocitos B (92–94), que son activados a través de la respuesta Th2, generándose posteriormente células plasmáticas que son las responsables de la génesis de anticuerpos. La detección de bandas oligoclonales en LCR es el más fiel reflejo de la producción intratecal de inmunoglobulinas.

### **Anatomía patológica en la esclerosis múltiple** (37)

La esclerosis múltiple se caracteriza por la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca con pérdida de mielina (desmielinización), y con un grado variable de destrucción axonal. Las lesiones pueden ser múltiples y de aparición simultánea, o lo que es más frecuente, de forma progresiva a lo largo del tiempo. Pueden aparecer a cualquier nivel del SNC, aunque son más frecuentes en la sustancia blanca periventricular, con disposición perivenular, y de tamaño variable, aunque generalmente no mayor a 1.5 cm. Aunque tradicionalmente se ha propuesto la EM como una enfermedad exclusivamente de la sustancia blanca, también se ha puesto de manifiesto la presencia de lesiones en sustancia gris, bien a nivel de la corteza cerebral o también a nivel de núcleos profundos, lo cual puede contribuir a algunas de las manifestaciones clínicas que se señalan más adelante, como determinados aspectos de disfunción cognitiva. Las placas tienen una fase aguda en la cual predomina el proceso inflamatorio, así como una fase crónica en la cual la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis juegan un papel más activo.

La lesión inflamatoria aguda muestra un infiltrado de linfocitos T y B, macrófagos y microglía activada, con restos de mielina en diferentes fases de digestión. Se pierden los oligodendrocitos, y en consecuencia las vainas de mielina, con cierto grado de degeneración axonal, más tarde se desarrollará gliosis astrocitaria reactiva.

En cambio, en la lesión crónica destaca la pérdida de oligodendrocitos y la vaina de mielina como hallazgo más destacable, los axones incluso pueden degenerar, mientras que la actividad inflamatoria es un proceso menor en esta fase.

Se han descrito cuatro patrones anatomopatológicos de desmielinización (I-IV), según el grado de pérdida de mielina, localización y extensión de las placas, patrón de destrucción de los oligodendrocitos y la evidencia de remielinización y activación del complemento. El patrón más frecuente es el tipo II, que se caracteriza por el depósito de inmunoglobulinas, preferentemente de tipo IgG, en el seno de las placas.

Sin embargo, aunque las lesiones desmielinizantes focales son el carácter distintivo de la EM, existe también un proceso neurodegenerativo más difuso independiente de la inflamación

localizada, y ya presente desde los estadios iniciales de la enfermedad, en lo que se ha dado a conocer como “sustancia blanca y gris aparentemente normales”.

### **Características clínicas de la esclerosis múltiple** (37,95–97)

La EM muestra gran variabilidad en sus manifestaciones clínicas. La EMRR característicamente debuta en forma de sintomatología neurológica negativa de origen central, de instauración aguda o subaguda, en forma de brote, y que mejora espontáneamente de forma total o parcial en el transcurso de semanas. Puede comenzar a cualquier edad, siendo infrecuente el inicio por debajo de los 10 años y por encima de 60 años. La edad de presentación es variable, dependiendo de la forma clínica de la enfermedad, siendo pacientes de mayor edad aquellos con formas primarias progresivas. El síntoma de inicio más frecuente es la alteración sensitiva por compromiso de la vía espinotalámica, aunque también pueden encontrarse involucrados los cordones medulares posteriores. De este modo, es frecuente encontrar diferentes combinaciones de disfunción sensitiva táctil, térmica, algésica, posicional y vibratoria. La clínica motora también es frecuente en las fases iniciales. Algo menos frecuente es el compromiso troncoencefálico que se manifiesta en forma de diplopía, disartria, disfagia, vértigo, oscilopsia o parálisis facial nuclear. Se considera que la presencia de una oftalmoparesia internuclear bilateral en pacientes jóvenes, es prácticamente patognomónica de esclerosis múltiple.

Los síntomas visuales por neuritis óptica o quiasmitis son característicos de la enfermedad, la manifestación más común es un escotoma central con pérdida variable de agudeza visual, la exploración neurológica puede mostrar una pérdida de reflejo pupilar o una pupila de Marcus-Gunn, sugerentes de un defecto pupilar aferente. La funduscopia puede revelar una papilitis o ser normal en caso de neuritis óptica retrobulbar. Con el paso del tiempo se puede producir una atrofia de nervio óptico que se manifiesta en el examen del fondo de ojo mediante una palidez a nivel de la papila óptica. Puede existir un empeoramiento transitorio de la agudeza visual en relación con el calor y ejercicio (fenómeno de Uthoff).

El compromiso cerebeloso puede manifestarse en forma de disartria, incoordinación motora (dismetría, disdiadococinesia), marcha inestable por ataxia axial y/o apendicular. La presencia de manifestaciones esfinterianas al inicio de la enfermedad es más infrecuente, y en general indica la presencia de focos de desmielinización a nivel medular.

Los síntomas de inicio más frecuentes varían dependiendo de la fuente, aunque existe consenso en que los sensitivos y motores son los más frecuentes, mientras que las alteraciones esfinterianas/sexuales y troncoencefálicas muestran menor incidencia como primera

manifestación de la enfermedad. Sin embargo, en el curso evolutivo de la misma terminan por verse comprometidos la mayor parte de los sistemas funcionales neurológicos.

Por otra parte, existen otros síntomas y signos, en muchos casos infravalorados, pero que influyen en la calidad de vida de los pacientes. Se reseñan a continuación algunos de ellos:

- **Síntomas paroxísticos:** incluye la neuralgia del trigémino, dolor, crisis tónicas, parestesias, ataxia, diplopía y otros.
- **Signo de Lhermitte:** sensación eléctrica que desciende por la espalda tras la flexión del cuello, no es específica de esclerosis múltiple aunque bastante sugerente en pacientes jóvenes en ausencia de otra causa. Suele ser consecuencia de la presencia de placas desmielinizantes en la médula cervical.
- **Fatiga:** es uno de los síntomas más frecuentes, aunque su fisiopatología aún no ha sido completamente aclarada.
- **Dolor:** puede manifestarse en forma de síntomas paroxísticos (neuralgia del trigémino, disestesias dolorosas paroxísticas en extremidades, signo de Lhermitte doloroso...), aunque también de forma más continuada en forma de disestesias dolorosas o lumbalgias.
- **Trastornos afectivos:** la alteración más frecuente es la depresión.
- **Trastornos cognitivos:** es frecuente, aunque el patrón de deterioro no es uniforme. Las pruebas neuropsicológicas más alteradas son las que hacen referencia a la memoria reciente, atención mantenida, fluencia verbal, razonamiento conceptual, percepción visuoespacial y habilidades ejecutivas de decodificación semántica.
- **Epilepsia:** pueden aparecer crisis epilépticas en la evolución de la enfermedad, sobre todo parciales motoras simples, con mayor frecuencia que en la población general.

### **Patrones evolutivos de la esclerosis múltiple (37,98)**

La mayor parte de los pacientes presenta una forma en brotes que se conoce como esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los brotes consisten en episodios de disfunción neurológica de al menos 24 horas de duración, secundario a una lesión desmielinizante del SNC, más o menos reversibles, que pueden repetirse cada cierto tiempo. A medida que se repiten pueden ir acumulando secuelas funcionales neurológicas. La expresión clínica puede estar circunscrita a una región única del SNC (síntomas monofocales) o producir síntomas correspondientes a diferentes localizaciones anatómicas (síntomas multifocales o multirregionales).

La recurrencia de los brotes es variable, se puede considerar como media una cifra de 0.9 brotes anuales en pacientes con EMRR. El intervalo entre los síntomas iniciales y el siguiente

brote también es muy variable, con el paso de los años suele descender la tasa anualizada de brotes, siendo un dato de mal pronóstico la recurrencia precoz.

Se han considerado diversos factores como indicativos de recurrencia de brotes. Algunos de ellos incluyen las infecciones virales, vacunas, calor y baños de agua caliente, y el empleo concomitante de fármacos antiTNF $\alpha$ . Otros factores con relación más cuestionable y no demostrada, hacen referencia a intervenciones quirúrgicas, punciones lumbares, traumatismos, estrés emocional y anticonceptivos orales. El embarazo es un factor protector frente a los brotes de la enfermedad, sin embargo, el riesgo de recurrencia es mayor durante los tres primeros meses postparto.

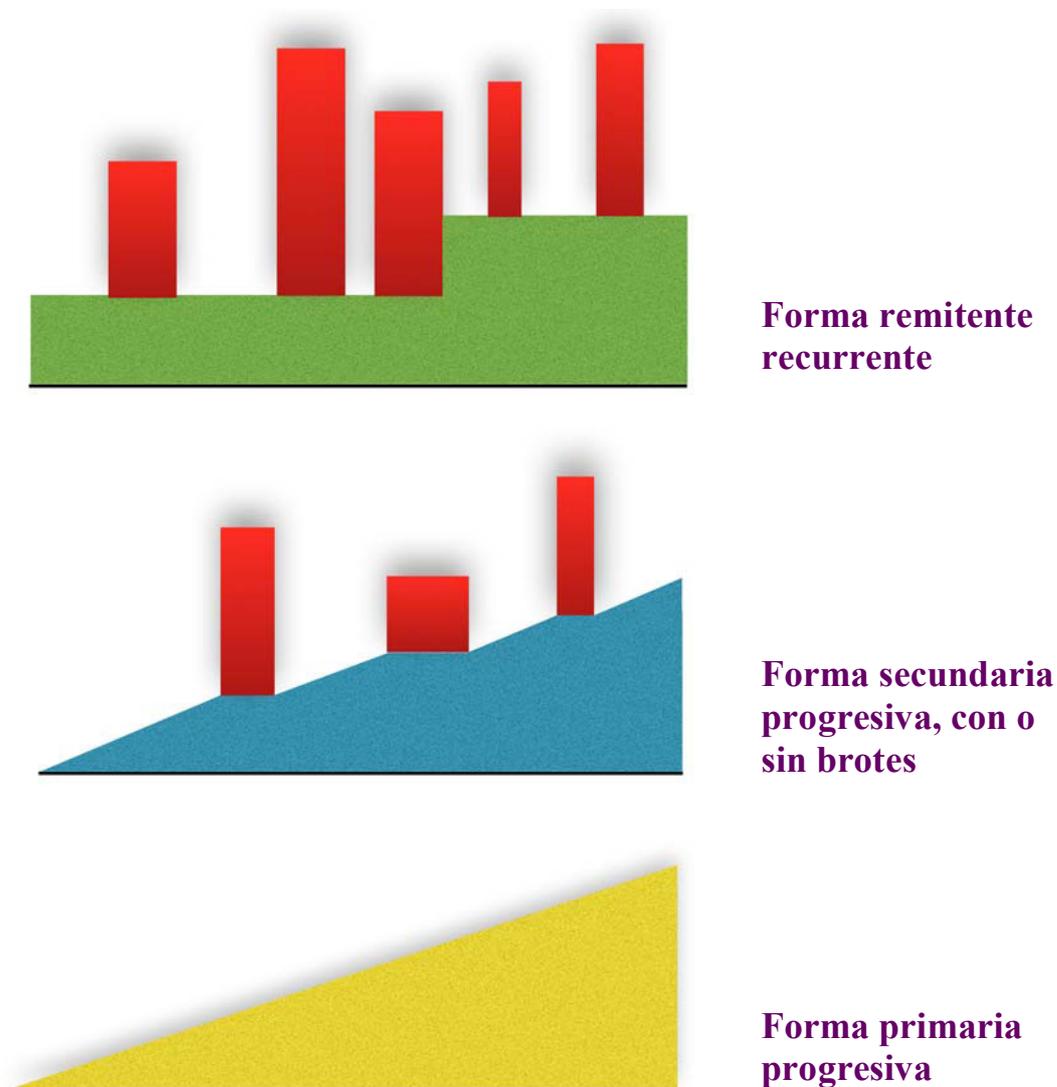
Muchos pacientes, transcurridos unos años desde el inicio de la enfermedad en forma de brotes, comienzan a mostrar una evolución lentamente progresiva de discapacidad neurológica, reduciéndose significativamente la tasa de brotes incluso hasta su desaparición. Se trata de la forma secundaria progresiva de esclerosis múltiple (EMSP), que como se ha reflejado, puede cursar con o sin brotes, siendo ésta la forma más frecuente. El tiempo medio transcurrido para el inicio de esta fase es de aproximadamente 20 años, según indican diferentes autores. Además, la esperanza de vida es entre 6 y 10 años menor que en la población general.

El concepto de síndrome neurológico/desmielinizante aislado o síndrome clínico aislado (*clinically isolated syndrome*, CIS) (99) hace referencia a aquellos pacientes que debutan con una primera manifestación de enfermedad desmielinizante del SNC, pero que no alcanzan a cumplir criterios para esclerosis múltiple. Se incluyen como parte del espectro clínico de la esclerosis múltiple debido a que un número importante de ellos (40-70% en el caso de neuritis ópticas) desarrollarán una esclerosis múltiple clínicamente definida. Existen características clínicas, radiológicas y licuorales que ayudan a predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir conversión a esclerosis múltiple. Las estructuras más comúnmente afectas son los nervios ópticos, médula espinal, troncoencéfalo y cerebelo.

Por otra parte, tenemos que hacer referencia a un porcentaje menor de pacientes que desde el inicio muestra un deterioro neurológico progresivo, sin evidencia de brotes, y que se conoce como esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). La edad de inicio es mayor que en la forma en brotes, y la manifestación inicial más frecuente es la paraparesia espástica progresiva. Asimismo, los criterios diagnósticos son diferentes respecto a la EMRR. Resulta

frecuente la confusión entre formas progresivas primarias, sin brote inicial ni en su curso, con formas secundarias progresivas evolucionadas que consultan de forma tardía y no refieren episodios previos claros de disfunción neurológica.

Por último se hace referencia a pacientes que presentan un síndrome radiológico aislado (*radiologically isolated syndrome*, RIS). Se trata de pacientes en los cuales se detectan en neuroimagen lesiones desmielinizantes de forma casual, las cuales no deben confundirse con otras lesiones de sustancia blanca no desmielinizantes, como en el caso de pacientes con migraña o patología cerebrovascular microangiopática. Aproximadamente un tercio de los sujetos con RIS evoluciona en 5 años para experimentar un primer evento clínico agudo o progresivo relacionado con la desmielinización del SNC (100).



**Figura nº 5.** Representación gráfica de los principales patrones evolutivos de la EM.

## **Diagnóstico de la esclerosis múltiple** (101–104)

El diagnóstico de esclerosis múltiple es complejo, y en el momento actual, la sospecha se basa en características clínicas que son apoyadas por pruebas paraclínicas en las que juega un papel fundamental la resonancia magnética (RMN) cerebral. No menos importante resulta la exclusión de otras múltiples enfermedades que forman parte del abanico del diagnóstico diferencial.

En este punto, resulta de interés realizar una breve reseña histórica con respecto a los criterios diagnósticos previamente utilizados.

La primera descripción clínica de un caso de esclerosis múltiple data del siglo XIV, aunque no es hasta el siglo XIX, de la mano de Jean Martin Charcot, cuando se describe como una entidad con características propias, que recibió el nombre de *sclérose en plaques disséminée*. Los primeros criterios diagnósticos formales fueron introducidos en 1965 por Schumacher *et al*, y se trataba de criterios exclusivamente clínicos, en una época en la que los descubrimientos sobre los principios físicos de la resonancia magnética aún no habían sido introducidos en el campo de la medicina. Según estos criterios, se establecieron las categorías de EM clínicamente definida, EM probable y EM posible. En 1983, Poser *et al* desarrollan unos nuevos criterios que incluyen hallazgos de neuroimagen, potenciales evocados multimodales y determinación de parámetros en LCR, como las bandas oligoclonales y el aumento de IgG. De este modo, las categorías de certeza que fueron formuladas fueron las siguientes: EM clínicamente definida, EM clínicamente definida apoyada por laboratorio, EM clínicamente probable y EM probable apoyada por laboratorio, siendo éstos los criterios vigentes durante muchos años. Tras demostrarse la elevada sensibilidad de la resonancia magnética para detectar placas desmielinizantes en el SNC, en el año 2000 se formulan los criterios de McDonald, autor que lideró el *International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*, y cuyas conclusiones fueron publicadas en el año 2001. En estos criterios, si bien la clínica continúa siendo determinante, cobra mayor importancia el papel de la neuroimagen y la posibilidad de establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un síndrome clínico aislado, al poder demostrar diseminación espacial y temporal de las lesiones desmielinizantes. En 2005 se revisan los criterios, de modo que se simplifica la demostración de diseminación temporal y se establece el papel de las lesiones medulares en la demostración de diseminación espacial. En 2010 se realiza una nueva revisión de los criterios de McDonald, aunque actualmente se encuentran vigentes los de 2017, en los cuales se simplifican los criterios de diseminación espacial y temporal. Estas nuevas modificaciones contribuyen a

facilitar y difundir el empleo de los mismos con el fin de promover diagnósticos más precoces e iniciar la terapia modificadora de la enfermedad a la mayor brevedad posible.

Mención aparte requieren los conceptos de diseminación espacial (DIS) y temporal (DIT) previamente referidos.

**Diseminación espacial:** los criterios de McDonald de 2001 y 2005 se apoyan en los criterios de Barkhof de diseminación espacial por resonancia magnética, en concreto deben cumplirse 3 de los 4 criterios (fueron elegidos en contraposición a los de Paty y Fazekas por su alta especificidad y aceptable sensibilidad). Se considera que si una RMN cerebral no cumple al menos 3 criterios de Barkhof, un criterio alternativo sería la presencia de alteraciones licuorales. Posteriormente se establece que una lesión medular es equivalente a una lesión cerebral infratentorial, para alcanzar 3 de los 4 criterios de Barkhof. Otros estudios han propuesto diferentes criterios radiológicos para demostrar DIS, son los criterios MAGNIMS (Swanton).

**Diseminación temporal:** los criterios de McDonald de 2001 y 2005 permitían establecer el diagnóstico de EM mediante RMN cerebral sin llegar a esperar a un segundo brote clínico, lo cual posibilitaba un diagnóstico más precoz. En los criterios de McDonald de 2010 se simplifica aún más el concepto de DIT, de modo que ésta se puede establecer si se demuestra una nueva lesión T2 en una segunda RMN cerebral sin tener en cuenta cuándo fue realizada, incluso puede sentarse en diagnóstico de EM con una única RMN cerebral realizada en cualquier momento, que cumpla criterios de DIS, y que de forma simultánea presente lesiones con y sin realce de gadolinio.

Finalmente, en 2017 se adoptaron los actuales criterios de McDonald, incluyendo nuevas consideraciones:

- En un paciente con cuadro típico de CIS, que cumpla criterios de DIS (ya sea por criterios clínicos o radiológicos), se puede alcanzar el diagnóstico de EM si presenta BOC en LCR.
- Las lesiones radiológicas sintomáticas y asintomáticas pueden ser consideradas en la determinación de DIS y DIT.
- Las lesiones corticales pueden demostrar DIS.

Todas estas consideraciones hacen referencia al diagnóstico de las formas remitentes-recurrentes de EM, las más frecuentes, mientras que para las formas primarias progresivas se utilizan criterios diferentes.

## **Pruebas paraclínicas para el diagnóstico de esclerosis múltiple**

### **1. Resonancia magnética cerebral** (105)

En el momento actual constituye la prueba complementaria de elección para el diagnóstico, habiendo ganado terreno frente a otros estudios como el de LCR, y constituye un pilar fundamental en los criterios diagnósticos de McDonald. Según los criterios de 2017, como se ha referido previamente, permite establecer la presencia de DIS y DIT.

Las placas desmielinizantes, independientemente de su fase evolutiva, se muestran hiperintensas en secuencias ponderadas en densidad protónica y T2, sin embargo resulta poco específico. Las lesiones suelen ser múltiples, y de pequeño tamaño (menos de 25 mm en general), aunque en ocasiones confluyen placas y pueden producir lesiones pseudotumorales. Pueden ser nodulares u ovoideas, con disposición perivenular (eje mayor perpendicular a ventrículos laterales). La topografía más frecuente es la sustancia blanca periventricular, cuerpo caloso y sustancia blanca yuxtacortical, así como sustancia blanca infratentorial. Las lesiones en el cuerpo caloso pueden situarse en su superficie subependimaria o en su periferia, configurando una disposición radial, identificable en secuencias sagitales. Por su parte, las lesiones yuxtacorticales comprometen las fibras en U y pueden producir clínica a nivel neuropsicológico. Las secuencias DIR (doble inversión-recuperación) incrementan la sensibilidad en su detección. Aproximadamente el 10-20% de las lesiones visibles en DP (densidad protónica)/T2 se identifican en secuencias ponderadas en T1 en forma de hipointensidad: en las placas agudas traduce inflamación/desmielinización, y su hiposeñal puede reducirse e incluso desaparecer. En cambio, en las lesiones crónicas, la hipointensidad es persistente y traduce la existencia de destrucción tisular y daño axonal, se conocen como “agujeros negros”. Por otra parte, las secuencias T1 con gadolinio permiten identificar lesiones con actividad inflamatoria, en forma de hiperintensidad, que pueden adoptar diferentes patrones (nodular, anillo concéntrico completo o incompleto). El realce periférico incompleto es muy específico de lesiones desmielinizantes y resulta de ayuda en el diagnóstico diferencial. El realce con gadolinio refleja la disrupción de la BHE, y puede preceder en horas o días a las lesiones visualizadas en T2. La mayoría de las lesiones nuevas atraviesan una fase de realce que por lo general persiste durante 2-6 semanas. Es muy inusual que una lesión mantenga realce de gadolinio más allá de los 6 meses. Aproximadamente el 65-80% de las lesiones captantes de gadolinio tienen una correspondiente hipointensidad en T1. Estas lesiones hipointensas pueden volverse isointensas o desarrollar agujeros negros persistentes (106).

Debemos hacer referencia a la escasa correlación que existe entre la evolución clínica de la EM y los hallazgos radiológicos (disociación clínico-radiológica), y su origen es multifactorial. A este respecto, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para detectar la destrucción axonal, que muestra mejor correlación con la discapacidad clínica. Cabe destacar la espectroscopía, la transferencia de magnetización, la difusión, la perfusión y la RMN cerebral funcional. En este sentido, queremos hacer referencia a la capacidad de las técnicas de transferencia de magnetización para estudiar no sólo las lesiones, sino también la sustancia blanca aparentemente normal, mediante la cuantificación de la relación de transferencia de magnetización (RTM) en todo el parénquima encefálico, y su representación en forma de histograma normalizado con relación al volumen encefálico total.

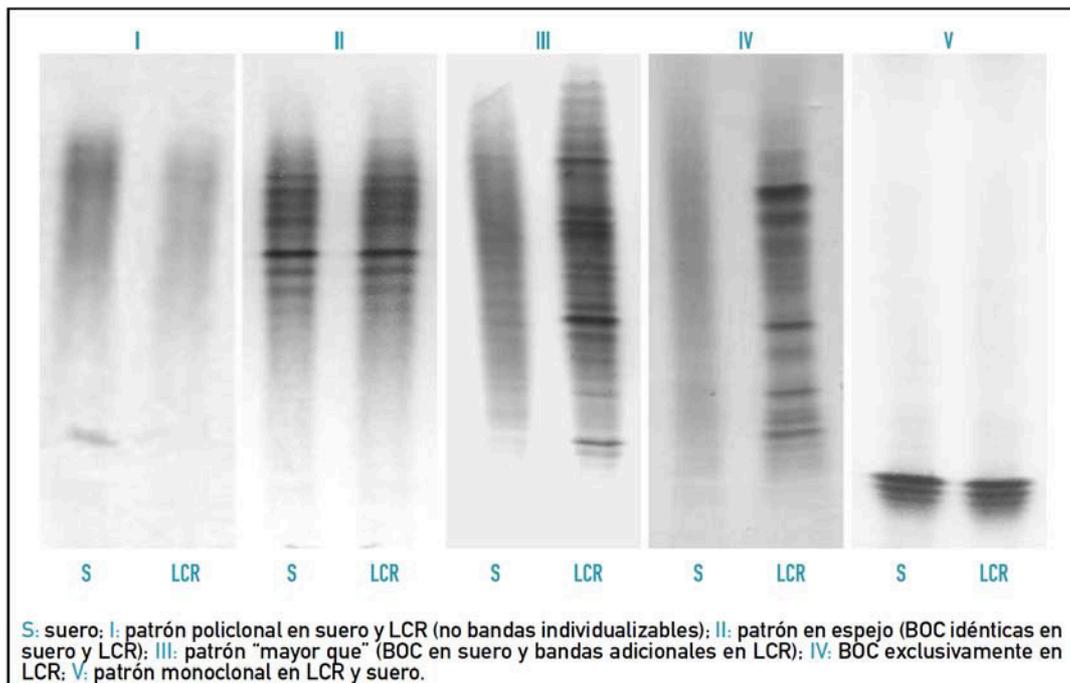
## **2. Líquido cefalorraquídeo:**

El LCR refleja las alteraciones patológicas de las enfermedades inflamatorias del SNC y permite demostrar el carácter autoinmune de la EM. Además, resulta de interés en el diagnóstico diferencial. Por ello es importante su estudio desde el punto de vista bioquímico, inmunológico, microbiológico y citológico. El LCR en la EM característicamente se obtiene con una presión de apertura normal y es incoloro. El análisis bioquímico muestra celularidad normal, aunque ocasionalmente existe una pleocitosis linfocitaria que raramente es superior a 15 células/ $\mu$ L. Cifras mayores a 50 células/ $\mu$ L deben hacer dudar del diagnóstico. La glucorraquia es normal y su descenso apunta hacia procesos infecciosos. La proteinorraquia suele ser normal, aunque en ocasiones se incrementa, no más de 100 mg/dL. El índice de albúmina (albúmina en LCR/albúmina en suero) es el método más sensible para evaluar la función de la BHE, de modo que un aumento patológico de la permeabilidad de la misma se traducirá en un aumento de la albúmina en LCR, y por tanto, del índice de albúmina. En la EM suele ser normal en la mayoría de los pacientes.

El estudio inmunológico resulta de especial interés de cara a demostrar el carácter autoinmune del cuadro, y es necesario para el diagnóstico de formas primarias progresivas. Para su detección se emplean métodos cuantitativos y cualitativos. En el primer caso se calcula la producción local de IgG a través de diferentes fórmulas que separan el componente de síntesis intratecal y el procedente del suero, el cual varía según la permeabilidad de la BHE, evaluada mediante el índice de albúmina. Uno de los índices más representativos es el de Tibbling y Link o índice de IgG, de modo que cifras superiores a 0.8 resultan patológicas, y se detecta en aproximadamente el 85% de pacientes con esclerosis múltiple.

Por otra parte, hacemos referencia a los métodos cualitativos, que se basan en la detección de bandas oligoclonales en LCR. La técnica empleada es el isoelectroenfoque seguido de una tinción inmunoespecífica para IgG, y se considera que existe síntesis intratecal en caso de presentar al menos dos bandas más en LCR que en suero. Por tanto, es importante estudiar el LCR en conjunción con el suero, y pueden producirse diferentes patrones:

- **Patrón policlonal en suero y LCR:** no existen bandas en LCR ni suero. Aparece en sujetos sanos.
- **Patrón en espejo:** existen bandas diferenciadas del fondo policlonal, de manera idéntica en LCR y suero. Representa una respuesta oligoclonal sistémica con paso de IgG a LCR. Se detecta fundamentalmente en enfermedades autoinmunes sistémicas.
- **Patrón “mayor que”:** existen bandas oligoclonales en LCR y suero aunque en mayor medida en el primer caso. Traduce una respuesta sistémica e intratecal. Se observa exclusivamente en la EM y en infecciones del SNC.
- **Patrón de bandas exclusivamente en LCR:** respuesta intratecal aislada. Es la forma más característica en pacientes con EM.
- **Patrón monoclonal en suero y LCR:** presencia de 3-5 bandas en suero y LCR, no existe síntesis intratecal, y es típico de las paraproteinemias.



**Figura nº 6.** Patrones de bandas oligoclonales IgG en suero (S) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Tomado de: Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Esclerosis múltiple en estadios iniciales. Madrid: Grupo Acción Médica; 2005.

Resulta importante realizar la extracción de LCR habiendo transcurrido un tiempo prudencial desde la finalización de un tratamiento esteroideo (2-3 meses), debido a que la corticoterapia, y en especial los pulsos intravenosos de metilprednisolona, pueden enmascarar su detección.

### **3. Potenciales evocados (107–111)**

Los potenciales evocados (PE) son técnicas complementarias en el diagnóstico de EM en cuanto pueden detectar lesiones silentes en el SNC, confirmando la multifocalidad lesional. La alteración más frecuente es el enlentecimiento en la conducción nerviosa con prolongación de las latencias, lo cual supone un reflejo de la desmielinización característica de la enfermedad. Las modalidades más empleadas son los potenciales evocados visuales (PEV), somatosensoriales (PESS), auditivos troncoencefálicos (PEATC) y motores (PEM). Los potenciales más sensibles son los PEV, seguido de los PESS y los PEATC. Hay que destacar que mientras que en los criterios diagnósticos de EM de Poser se incluye cualquier modalidad de potenciales evocados como evidencia paraclínica de DIS, en los criterios de McDonald únicamente se aceptan los PEV.

### **Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple**

El diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple es muy amplio e incluye otras patologías con compromiso multifocal de la sustancia blanca o monofocal con curso recidivante o progresivo. Hacemos referencia a otras enfermedades autoinmunes, infecciosas, vasculares, metabólicas, tumorales y genéticas. La resonancia magnética sigue siendo la técnica diagnóstica de elección, pero el patrón de afectación de la sustancia blanca en raras ocasiones resulta específico de una entidad concreta, por lo que las características clínicas, epidemiológicas y resultados de otros estudios continúan siendo determinantes para una correcta caracterización. Sin embargo, las técnicas más avanzadas de neuroimagen están ganando terreno en los últimos tiempos con respecto a otras pruebas que pueden resultar más invasivas, como en el caso de la biopsia cerebral.

El Grupo Europeo de Resonancia Magnética en Esclerosis Múltiple (MAGNIMS) definió en el año 2005 una serie de datos a valorar en los estudios de RMN cerebral, que obligan a descartar otras posibilidades diagnósticas al no ser característicos de EM. Resulta de interés definir la localización de las lesiones, incluyendo una posible afectación medular o del nervio óptico, el compromiso de sustancia blanca, gris o ambas, definir si existe captación de contraste paramagnético, y el tipo de realce. Los equipos más modernos de resonancia

magnética poseen un imán de 3 teslas que contribuye a una mejor resolución espacial del parénquima cerebral y las lesiones, con una mejor relación señal/ruido.

En cuanto a otro tipo de estudios complementarios diferentes a la resonancia magnética, se encontrarían fundamentalmente los analíticos, aunque, a modo de ejemplo, puede tener utilidad la arteriografía en el diagnóstico de malformaciones vasculares, la TAC torácica para la sarcoidosis, o los potenciales evocados para el diagnóstico diferencial de las posibles etiologías de una neuropatía óptica. Los estudios analíticos en sangre incluyen determinaciones variadas en función de la sospecha diagnóstica, como los anticuerpos antiacuaporina 4 en el caso de la NMO, otros anticuerpos (Anti Ro, anti La, anti DNA nativo, ANA, ANCA, etc.) ante otras enfermedades autoinmunes, serologías para diferentes agentes bacterianos o víricos, o incluso exámenes genéticos en el caso de leucodistrofias. La biopsia cerebral en algunos casos puede llegar a ser necesaria cuando el diagnóstico no ha podido ser aclarado con los estudios previos. A continuación se enumeran algunas de las patologías que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

**Tabla nº 2.** Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple.

<p style="text-align: center;"><b><u>Enfermedades inflamatorias</u></b></p> <p>Lupus eritematoso sistémico  Síndrome de Sjögren  Enfermedad de Behçet  Panarteritis nodosa  Enfermedad de Wegener  Sarcoidosis  Enfermedad de Eales  Enfermedad de Devic (NMO)  Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM)</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Enfermedades infecciosas</u></b></p> <p>Enfermedad de Lyme  Enfermedad de Whipple  Neurolúes  Infección por VIH  Leucoencefalopatía multifocal progresiva  Paraparesia espástica tropical  Mielitis transversa infecciosa  Panencefalitis esclerosante subaguda</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>Enfermedades vasculares</u></b></p> <p>Enfermedad cerebrovascular  Síndrome antifosfolípido primario  Embolismos múltiples  CADASIL  Enfermedad de Binswanger  Encefalopatía hipertensiva  Malformaciones vasc. cerebrales - espinales  Vasculitis primaria del SNC  Síndrome de Susac  Neuropatía óptica isquémica  Mielopatía isquémica</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Enfermedades metabólicas</u></b></p> <p>Degeneración combinada subaguda medular  Leucodistrofias  Encefalopatía de Wernicke  Citopatías mitocondriales  Déficit de cobre  Enfermedad de Fabry  Mielinólisis central pontina</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>Lesiones tumorales/compresivas</u></b></p> <p>Linfoma cerebral primario  Tumores medulares  Quiste aracnoideo de cisterna magna  Tumores epidermoides de cuarto ventrículo  Tumores extramedulares de foramen magno  Mielopatía cervical compresiva  Síndrome de Arnold-Chiari  Neuropatía óptica compresiva  Gliomatosis cerebri</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Enfermedades degenerativas genéticas</u></b></p> <p>Ataxia y paraplejía hereditarias  Atrofia óptica de Leber</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Otras entidades</u></b></p> <p>Síndromes paraneoplásicos  Migraña  Enfermedad axonal difusa  PRES  Radioterapia y quimioterapia  Agentes tóxicos - drogas</p>

## **Tratamiento de la esclerosis múltiple** (112–116)

Podemos distinguir un tratamiento de fondo de la enfermedad mediante fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, y por otra parte un tratamiento sintomático para los principales síntomas de la EM y el tratamiento de los brotes. Haremos especial hincapié en el tratamiento de fondo. En los últimos años se ha venido insistiendo en la necesidad de iniciar de forma precoz el tratamiento en pacientes con EM y en caso de síndromes clínicos aislados, con el fin de disminuir el número de brotes, evolución de la discapacidad, y progresión de la carga lesional radiológica en T2. En los últimos años hemos asistido a la aparición de un número creciente de terapias, cada una con sus ventajas e inconvenientes, que han venido a ampliar considerablemente el arsenal terapéutico del que disponemos para tratar a nuestros pacientes con EM. A continuación reseñamos algunas de las características más destacables de los principales fármacos empleados hoy en día:

### **- Interferón beta** (117–119)

Existen formulaciones subcutáneas e intramusculares de interferón beta1a, y una formulación subcutánea para el interferón beta 1b. El mecanismo de acción no es del todo conocido aunque se cree que es multifactorial, con reducción de la migración leucocitaria hacia el foco inflamatorio, apoptosis de linfocitos T autorreactivos, inhibición de la presentación antigénica y otros. La posología se describe en tabla siguiente. Los principales efectos secundarios son los síntomas pseudogripales y alteraciones cutáneas que pueden cursar desde síntomas leves a corto plazo como eritema y prurito en el punto de inyección, hasta graves complicaciones con el tratamiento a largo plazo, como las úlceras y la necrosis cutánea.

### **- Acetato de glatirámico/copolímero 1** (120,121)

Al igual que para los interferones, su mecanismo de acción no es bien conocido y probablemente es multifactorial, entre ellos consta la polarización de la diferenciación linfocitaria hacia un perfil Th2 que produce liberación de citocinas antiinflamatorias. Su administración es subcutánea, una vez al día, para la presentación de 20 mg, y subcutánea 3 veces a la semana para la presentación de 40 mg. Entre los principales efectos adversos reportados señalamos la sensación de opresión precordial con las primeras dosis, así como las mismas consideraciones referidas en el apartado previo en cuanto a manifestaciones cutáneas.

### **- Fingolimod** (122,123)

Es el primer fármaco aprobado para la EM con vía de administración oral. Su mecanismo de acción está mejor descrito, y consiste en el secuestro de linfocitos en los órganos linfoides a través de complejos mecanismos bioquímicos. Dado que uno de sus principales efectos adversos son las bradiarritmias, la primera dosis debe administrarse en régimen hospitalario y

bajo estrecha monitorización cardíaca. También resulta importante realizar controles oftalmológicos periódicos para descartar la posibilidad de edema macular, y entre las posibles alteraciones analíticas, debe monitorizarse la posibilidad de linfopenia teniendo en cuenta el mecanismo de acción previamente descrito. Se administra mediante una cápsula diaria.

#### - **Natalizumab** (123–126)

Se trata del primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la EM, su diana es la integrina  $\alpha 4\beta 1$  (VLA4), que se expresa en la superficie de los leucocitos, de modo que se impide su unión a VCAM1 presente en la superficie de las células endoteliales vasculares, y por tanto se impide la diapédesis hacia el SNC. Se administra en forma de pulsos intravenosos mensuales. Aunque los efectos adversos más comunes son los derivados de la infusión (cefalea, mareos, náuseas...), la complicación más temida es la posibilidad de desarrollar una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), por lo que se debe realizar previamente determinación de virus JC en sangre, y estratificar el riesgo mediante un algoritmo que incluye la presencia/ausencia de infección por virus JC y si el paciente ha recibido tratamiento inmunosupresor previo. Con el tiempo debe repetirse la estratificación e incluir el tiempo que el paciente lleva recibiendo natalizumab. Hoy en día se dispone además del índice de anticuerpos antiJC, que ayuda a determinar qué pacientes presentan más riesgo de desarrollar LMP, y por tanto ayuda a tomar decisiones terapéuticas.

#### - **Teriflunomida** (127)

Se trata de un fármaco oral que se administra mediante un comprimido diario, y cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proliferación de los linfocitos activados a través de un bloqueo en la síntesis de pirimidinas. Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales (diarrea, náuseas), así como fragilidad del cabello. Entre los controles analíticos periódicos deben vigilarse con especial atención las PFH. En caso de embarazo, debe realizarse un procedimiento de eliminación acelerada mediante colestiramina o carbón activado.

#### - **Dimetil fumarato (BG12)** (128,129)

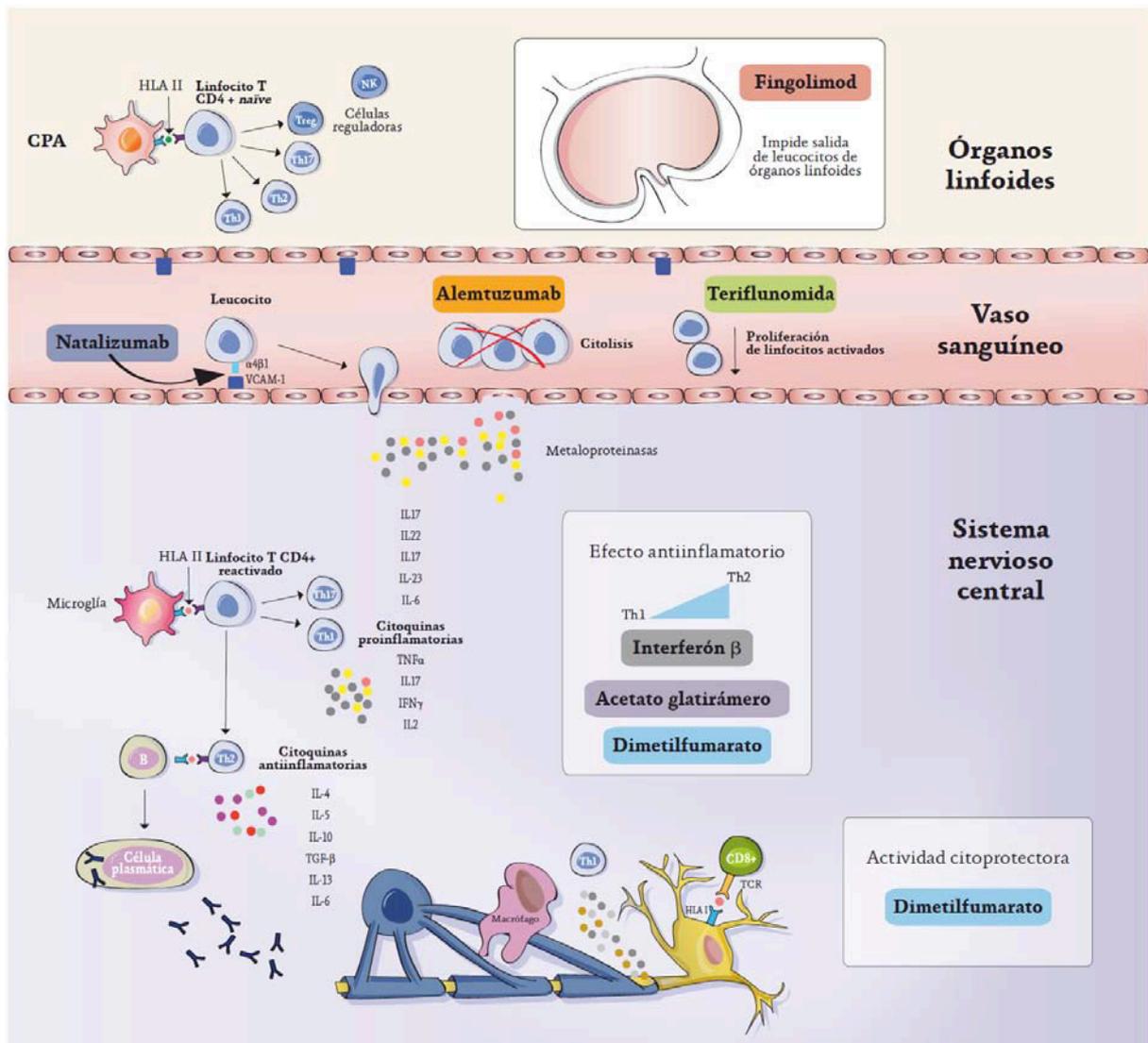
Es otro de los nuevos fármacos orales que se administra mediante dos comprimidos diarios, y su mecanismo de acción aún no es del todo conocido, aunque se apunta hacia un origen multifactorial que incluye la inhibición de citocinas proinflamatorias y la protección frente al estrés oxidativo. Los efectos secundarios más habituales son la rubefacción facial tras la toma, así como síntomas gastrointestinales de manera similar a la Teriflunomida. Los controles analíticos periódicos deben incluir cifras de linfocitos y PFH.

**- Alemtuzumab** (123,130)

Es un anticuerpo monoclonal recientemente aprobado para el tratamiento de la EM. Su diana es la proteína CD52 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T y B, produciendo un rápido efecto citolítico con depleción de las células inmunes, posteriormente se produce una reconstitución inmune con mayor producción de citocinas antiinflamatorias y linfocitos T reguladores. Se administra en cursos anuales de 5 días, en forma intravenosa. Requiere previo al tratamiento detectar posibles infecciones subyacentes que precisen tratamiento, o completar el calendario vacunal según resultados serológicos. Se administra premedicación a base de corticoides, antihistamínicos y antitérmicos para evitar reacciones a la infusión, y durante un mes después del tratamiento, el paciente debe recibir profilaxis frente a infecciones herpéticas. Los efectos secundarios más importantes son las enfermedades autoinmunes, que se manifiestan más a largo plazo, e incluyen la púrpura trombocitopénica autoinmune, nefropatía por anticuerpos anti membrana basal glomerular y membranosa, así como trastornos tiroideos.

La **mitoxantrona** es un fármaco actualmente en desuso en nuestro país debido a los problemas derivados de la toxicidad cardíaca dosis dependiente y el desarrollo de leucemias agudas. Podemos reseñar otros fármacos actualmente en desuso para el tratamiento de la EM como la **azatioprina** o la **ciclofosfamida**. En un futuro próximo se espera la introducción en nuestra comunidad de nuevos fármacos como la **cladribina** y el **ocrelizumab**. Además, existe la opción del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en caso de falta de respuesta a las terapias farmacológicas ensayadas.

En la actualidad se opta por una terapia escalonada de tratamiento de modo que se comienza el tratamiento por un fármaco de primera línea y en caso de fracaso se puede hacer un cambio terapéutico en sentido transversal (hacia otro fármaco de primera línea) o lo que se prefiere actualmente, en sentido vertical (hacia un fármaco de segunda línea). Sin embargo no existe una definición unificada de lo que debemos considerar fracaso terapéutico, de manera habitual se toman en consideración parámetros clínicos y radiológicos (persistencia de brotes, acúmulo de discapacidad, evidencia de nuevas lesiones en T2). No obstante, en casos en que se prevé una mala evolución clínica, puede iniciarse tratamiento directamente con un fármaco de segunda línea.



**Figura nº 7.** Mecanismos de acción de los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad sobre la fisiopatología de la esclerosis múltiple. Tomado de Oliva Nacarino P, Villafani Echazú, WJ. Controversias terapéuticas en Esclerosis Múltiple. 1ª ed. Barcelona: EdikaMed; 2015.

**Fármacos de primera línea:** interferón beta, acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetilfumarato.

**Fármacos de segunda línea:** fingolimod, natalizumab, alemtuzumab.

- **CIS:** (123) no está claro qué pacientes se benefician de un inicio precoz de tratamiento, aunque lo indicado es iniciarlo en aquéllos con mayor riesgo de conversión hacia EMRR o sospecha de evolución desfavorable. En este sentido se ha aprobado el uso de interferón beta y acetato de glatirámero.
- **EMRR:** puede iniciarse tratamiento con alguno de los fármacos de primera línea previamente descritos, o por una segunda línea en caso de inicio agresivo desde el punto de vista clínico o radiológico, o sospecha de mal pronóstico.
- **EMSP:** en caso de persistencia de brotes o actividad inflamatoria pueden emplearse los diferentes interferones o la mitoxantrona (131).
- **EMPP:** hasta fechas recientes no se disponía de ningún fármaco que hubiese podido demostrar eficacia para esta forma de la enfermedad (132), si bien la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó en 2017 el ocrelizumab como primer tratamiento para la misma (133).
- **RIS:** en general no se recomienda iniciar tratamiento. Se cree que pueden tener una capacidad excepcional de reparación y/o conectividad funcional que explicaría en parte la falta de síntomas, los cuales pueden desarrollar de forma tardía o incluso no desarrollarlos, aunque debería considerarse el tratamiento si se trata de pacientes de alto riesgo de conversión hacia esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) (134).

### Tratamiento del brote de EM

En cuanto al tratamiento de los brotes de la enfermedad se emplean los corticoides como la prednisona oral y la metilprednisolona intravenosa u oral. Según la gravedad del brote se escoge una de las diferentes opciones. Puede emplearse la plasmaféresis en caso de brotes graves y mala respuesta a la terapia esteroidea.

### Tratamiento sintomático de la EM (135–138)

Son numerosos los fármacos empleados para el tratamiento de los síntomas asociados a la EM, como la espasticidad, dolor, fatiga, síntomas paroxísticos... Para algunas de estas manifestaciones son comúnmente empleados fármacos antiepilépticos y antidepresivos, pero queremos hacer mención expresa a dos fármacos recientemente aprobados para el manejo de pacientes con EM.

-Tetrahidrocannabinol/Cannabidiol (Sativex®): pulverizaciones orales diarias en número variable para el tratamiento de síntomas derivados de la espasticidad.

-Fampridina de liberación prolongada (Fampyra®): comprimidos orales empleados para el tratamiento de trastornos de la marcha en pacientes con EM y puntuación EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) superior a 4 puntos.

**Tabla nº 3.** Principales tratamientos modificadores de la enfermedad disponibles en el momento actual para la esclerosis múltiple. Presentaciones comerciales y régimen posológico.

<b>Fármaco</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Posología</b>
<b>Interferón β1a</b>	<b>Avonex® 30 µg</b>	<b>Intramuscular</b> 1 inyección semanal
<b>Interferón β1a</b>	<b>Rebif® 22 y 44 µg</b>	<b>Subcutáneo</b> 3 inyecciones semanales
<b>Interferón β1b</b>	<b>Betaferon® 250 µg</b> <b>Extavia® 250 µg</b>	<b>Subcutáneo</b> 1 inyección a días alternos
<b>Acetato de glatirámero (Copolímero 1)</b>	<b>Copaxone® 20 y 40 mg</b>	<b>Subcutáneo</b> 20 mg: 1 inyección diaria 40 mg: 3 inyecciones semanales
<b>Fingolimod</b>	<b>Gilenya® 0.5 mg</b>	<b>Oral</b> 1 cápsula diaria
<b>Natalizumab</b>	<b>Tysabri® 300 mg</b>	<b>Intravenoso</b> 1 infusión de 1 hora mensual
<b>Teriflunomida</b>	<b>Aubagio® 14 mg</b>	<b>Oral</b> 1 comprimido diario
<b>Dimetilfumarato</b>	<b>Tecfidera® 120, 240 mg</b>	<b>Oral. Pauta ascendente</b> 1 comp. 240 mg cada 12 horas
<b>Alemtuzumab</b>	<b>Lemtrada® 12 mg</b>	<b>Intravenoso</b> 1 curso anual de 5 días el primer año y 3 días en años sucesivos

## **Factores pronósticos en la esclerosis múltiple** (139–145)

Existen determinadas características clínicas y otras paraclínicas que nos ayudan a determinar la probable evolución de un paciente con EM, y por tanto pueden permitir un seguimiento clínico-radiológico más estrecho, plantear el inicio de una terapia modificadora de la enfermedad mediante un fármaco de segunda línea en caso de presentar factores de mal pronóstico, o incluso cambiar de fármaco durante el seguimiento.

### **- Factores pronósticos clínico-demográficos:**

Podemos comprobar cómo la edad de inicio es un factor de riesgo para la aparición temprana de una fase secundaria progresiva de la enfermedad, de modo que pacientes que debutan a edades más tardías tienen mayor progresión de la discapacidad. Otras variables de mal pronóstico que se señalan en la literatura son el sexo masculino, la persistencia de secuelas tras el primer brote, el inicio de la clínica en forma de síntomas piramidales o cerebelosos, el inicio polirregional, y el breve intervalo de tiempo entre el primer y el segundo brote, así como un mayor número de brotes en las fases iniciales de la enfermedad. Además, la discapacidad evoluciona más rápidamente en las formas de inicio progresivo. En cambio, el debut en forma de neuritis óptica se ha asociado a mejor pronóstico.

### **- Factores pronósticos según neuroimagen:**

No se ha determinado una buena correlación entre la carga lesional en T2 y el grado de discapacidad. Sí que se ha encontrado una correlación entre el grado de atrofia cerebral y medular y el grado de discapacidad, de modo que el incremento en el grado de atrofia cerebral se ha correlacionado con la puntuación en la escala EDSS, pero no con el incremento de la carga lesional en T2 ni con el volumen de nuevas lesiones captantes de gadolinio. También se han encontrado más anomalías en la ratio de transferencia de magnetización en la sustancia blanca aparentemente normal en pacientes con formas progresivas de EM respecto a pacientes con EMRR. Por último, señalamos que se ha encontrado una relación entre el descenso de N-acetilaspártato (NAA) medido por espectroscopía, con el grado de discapacidad.

### **- Factores pronósticos según determinaciones licuorales:**

Se han estudiado diferentes marcadores en sangre y LCR, con resultados en ocasiones variables, aunque podemos reseñar como factores de mal pronóstico la presencia de bandas oligoclonales de IgM en LCR, así como la elevación de neurofilamentos de cadena ligera.

# ANÁLISIS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## Bandas oligoclonales en EM

La presencia de bandas oligoclonales (BOC) en la EM pone de manifiesto que el sistema inmunológico juega un papel determinante en la enfermedad, y sugiere que se produce una expansión clonal de los linfocitos en el SNC de estos pacientes. Las inmunoglobulinas producidas por linfocitos B diferenciados en células plasmáticas son capaces de atravesar la BHE. Hay enfermedades que muestran una reacción inflamatoria tanto en suero como en LCR: neoplasias, infecciones y enfermedades inflamatorias sistémicas.

Al analizar muestras de pacientes con EM, se han encontrado BOC en LCR en más de la mitad de ellos, siendo negativas en suero en más del 90% de los casos, demostrando por tanto la síntesis de IgG a nivel intratecal. El estudio de BOC haciendo una correlación suero-LCR apoya el diagnóstico de EM frente a otras alternativas del diagnóstico diferencial. La presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR hasta en un 95% de pacientes con EM, que no están presentes en suero, se traduce en activación de un número reducido de clones de linfocitos B, con aumento de síntesis intratecal de anticuerpos, sin saber con precisión contra qué antígenos están dirigidos (146). Además, la latitud en la cual reside el paciente parece influir sobre la presencia de BOC (147).

La presencia de BOC en LCR sólo se incluía en los criterios diagnósticos de la EMPP hasta la formulación de los nuevos criterios diagnósticos de McDonald 2017, ya que algunos investigadores han advertido de que la exclusión de la BOC puede conducir a diagnósticos erróneos en algunos casos. Los pacientes con sospecha de EM que presentan factores de riesgo cardiovasculares o migraña, o bien con sintomatología atípica, pueden confundir el diagnóstico debido a la anormalidad de la sustancia blanca que pueden presentar. Dado que las BOC no están presentes en estas condiciones, pueden tener un papel importante en la exclusión de otras causas de lesiones radiológicas de similar apariencia (148).

El término BOC se estableció basándose en la premisa de que en enfermedades neurológicas inflamatorias como la EM, un número altamente restringido de clones de linfocitos B se activan en el LCR y se transforman en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas. Cada clon produce una inmunoglobulina específica que presenta una movilidad electroforética característica. En la actualidad, el método de mayor sensibilidad para la

detección de BOC lo constituye la focalización isoelectrica en agarosa (FIE), útil para separar las especies moleculares sobre la base de su punto isoelectrico, seguida de inmunofijación con el anticuerpo específico siendo en la práctica clínica el método cualitativo de mayor sensibilidad para el diagnóstico inmunológico en LCR (146).

Varios estudios han tratado de identificar antígenos frente a los cuales se dirige la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, aunque sin éxito hasta la fecha (149,150). Las BOC son IgG inespecíficas, su falta de especificidad constituye un amplio horizonte en el estudio inmunológico de la EM, aunque también pueden encontrarse en otras enfermedades (síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico [LES], vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, enfermedades infecciosas...) (146).

Se ha encontrado que los pacientes con EMCD y ausencia de BOC en LCR tienen mejor pronóstico y cursan con un menor grado de déficit neurológico. Las BOC han sido relacionadas con la progresión continua en la puntuación EDSS y con el pronóstico a largo plazo. El riesgo de evolución de pacientes con CIS a EMCD es significativamente mayor en pacientes con BOC positivas y RMN cerebral basal anormal, en comparación con pacientes con negatividad para ambas pruebas o sólo con una de ellas patológica (151). Andreadou *et al* encontraron que los pacientes con presencia de BOC son más jóvenes y tienen mayor frecuencia de lesiones en médula cervical (152).

La presencia de bandas tipo IgM en LCR muestra valor predictivo en pacientes con CIS para evolución hacia EMCD. Son altamente sensibles y específicas para predecir una temprana conversión a EM (146) y predecir un curso agresivo de la enfermedad (153). Además, en pacientes con EMRR, el índice de IgM en LCR se correlaciona con la carga lesional T1 y T2 y la atrofia cerebral central (154). En el estudio llevado a cabo por Ferraro *et al* con pacientes con CIS, la presencia de BOC IgM aumentó el riesgo de recaída y conversión hacia EMCD (155). Por su parte, Beltran *et al* mostraron que los pacientes con EM presentaban niveles significativamente mayores de IgM que aquellos pacientes con NMO y controles sanos, y que mostraban una correlación con la atrofia cerebral (153). Ferreira *et al* encontraron que los pacientes con EM y presencia de bandas IgG mostraban mayor volumen lesional, menor volumen de sustancia gris, ganglios basales, diencéfalo, cerebelo, hipocampo, cuerpo calloso y troncoencéfalo. Los pacientes con ausencia de BOC IgG se caracterizaron por presentar menor atrofia cerebral global y regional (156).

En cuanto a la presencia de BOC IgM en LCR de pacientes con EMPP, puede resultar un biomarcador para un subconjunto de pacientes con enfermedad inflamatoria más activa, que pueden beneficiarse de tratamientos inmunomoduladores (148).

## Los neurofilamentos

La esclerosis múltiple tiene un componente inflamatorio y otro degenerativo, éste ya presente desde los estadios iniciales de la enfermedad. Conforme avanza la misma, la proporción de neurodegeneración se incrementa respecto al componente inflamatorio, que se va reduciendo progresivamente. Los axones que degeneran, liberan sus componentes al medio extracelular, algunos de los cuales muestran una cantidad y estabilidad suficiente como para poder ser detectados mediante técnicas de laboratorio. Los neurofilamentos (NFL) son las principales proteínas estructurales de las neuronas, se concentran en los axones y sobre todo en aquellos más largos, donde juegan un papel en la estabilización axonal (157). Se encuentran exclusivamente en neuronas, y su detección en sangre o LCR refleja daño neuronal y axonal (158). Los individuos sanos no tienen niveles significativos de NFL en LCR, mientras que los pacientes con enfermedades neurológicas (EM, ictus, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica [ELA]...) presentan niveles elevados. (157). Actualmente se puede utilizar también la determinación de NFL en sangre.

Los neurofilamentos pertenecen a la familia de filamentos intermedios, que forman parte del citoesqueleto (formado por microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos). Su estructura se caracteriza por un cuerpo que forma la columna vertebral del filamento, con extensiones terminales N y C variables.

### Los filamentos intermedios se dividen en 5 clases: (159)

**I y II:** incluyen las queratinas epiteliales.

**III:** incluye vimentina, desmina y proteína ácida fibrilar glial.

**IV:** incluye los neurofilamentos de cadena ligera, intermedia y pesada, alfa-internexina y nestina.

**V:** son las proteínas laminadas de la matriz nuclear.

La expresión de filamentos intermedios de clase IV se limita al sistema nervioso, salvo la nestina, cuya expresión es universal.

Los NFL de cadena ligera en LCR tienen valor pronóstico en pacientes con CIS y EMRR temprana, siendo un marcador predictivo de actividad de la enfermedad (160).

Éstos se encuentran elevados de forma temprana tras el inicio de un brote de EM y descienden con el tiempo (157,161).

Además, los niveles de NFL cadena ligera se asocian a recuentos linfocitarios elevados en LCR y síntesis intratecal de IgM contra lípidos, lo cual reforzaría la hipótesis de que las

bandas oligoclonales juegan un papel crucial en el daño axonal de la EM y la progresión de la atrofia cerebral (162).

Se ha encontrado correlación entre los niveles de NFL en LCR con la puntuación EDSS. Además, la conversión de EMRR a EMSP es más probable si la concentración de NFL es elevada (157).

Tortorella *et al* evaluaron los niveles de NFL en LCR así como los volúmenes de sustancia blanca y gris en pacientes con CIS. Por un lado, los niveles fueron mayores en pacientes con CIS respecto a otros pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas no inflamatorias, y por otra parte, se concluyó que los pacientes con volúmenes cerebrales más reducidos presentaban mayores niveles de NFL que aquellos pacientes con CIS y volúmenes mayores (163). En este mismo sentido, Eikelenboom *et al* encontraron correlación significativa entre el índice de antiNFL y la fracción de parénquima cerebral, la carga lesional T1 y T2, y la fracción ventricular, por lo que la producción intratecal de anticuerpos antiNFL puede servir como marcador de pérdida axonal en la EM (161).

En un estudio llevado a cabo por Petzold *et al*, se evidenciaron mayores niveles de NFL en pacientes con NMO en comparación con pacientes con neuritis óptica secundaria a EM y pacientes con neuropatía óptica inflamatoria crónica-recurrente, y se relacionaron con un peor pronóstico visual (164).

### **Otros parámetros licuorales en EM**

En un estudio llevado a cabo por Uher *et al*, se tomó una serie de pacientes con un primer evento clínico sugestivo de EM. El incremento en el cociente de albúmina al inicio de los síntomas se asoció con ensanchamiento de los ventrículos laterales, mayor pérdida de volumen cerebral, de sustancia blanca, cuerpo calloso y tálamo. Niveles mayores en el cociente de albúmina se asociaron con mayor puntuación EDSS a los 48 meses de seguimiento (165).

Por otro lado, Modvig *et al* mostraron cómo los niveles de NFL de cadena ligera y chitinasa-3-like-1 resultaron factores predictores de discapacidad física y cognitiva. Este último marcador bioquímico fue capaz de predecir la evolución hacia EMCD (166).

# **ATROFIA CEREBRAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

## **Aspectos histopatológicos de la atrofia cerebral en la EM**

Las características histopatológicas de la atrofia cerebral son mucho más complejas en la EM respecto a otra clase de trastornos neurodegenerativos, ya que en el cerebro de estos pacientes, además de la neurodegeneración, se suma el proceso inflamatorio y la desmielinización. Además, los mecanismos que subyacen a la atrofia cerebral en la EM no son enteramente conocidos (167). La degeneración axonal desempeña un papel importante en el acúmulo de discapacidad neurológica en tanto en cuanto participa en el avance de la atrofia cerebral, más evidente en fases progresivas, y se ha podido demostrar tanto en estudios anatomopatológicos como imagenológicos (168). Los mecanismos de degeneración axonal son inciertos, pero pueden ser secundarios a la desmielinización y/o daño del citoesqueleto axonal. Los mediadores inflamatorios que participan incluyen las citocinas y enzimas proteolíticas que contribuyen al daño axonal, además del ataque por parte de otros componentes del sistema inmunitario y mecanismos derivados del óxido nítrico (168). El daño axonal conduciría a una neurodegeneración retrógrada responsable de la atrofia cerebral (167). El daño axonal ocurre particularmente en áreas de inflamación aguda y desmielinización, aunque también en las lesiones crónicas (168). Las lesiones tempranas de la enfermedad tienen un alto grado de selectividad por la mielina, produciéndose una remielinización incompleta, perdiéndose de este modo componentes cerebrales como la mielina y las células gliales (167). Mientras tanto, en fases tardías predomina la degeneración axonal, que guarda mayor relación con la progresión de la discapacidad neurológica (168).

Debido a que los tractos corticoespinal y la sustancia blanca periventricular son lugares de asiento preferente para las lesiones de la EM, la patología de la sustancia blanca puede producir una lesión retrógrada selectiva de las regiones corticales frontal, temporal y áreas motoras, lo cual puede explicar el patrón característico de atrofia frontal (167). Curiosamente, aunque una proporción significativa del daño neuroaxonal depende de las alteraciones focales en la sustancia blanca, se puede encontrar adelgazamiento neocortical generalizado y pérdida celular en pacientes con mínima carga lesional cerebral, por lo que las lesiones de sustancia blanca no explican la totalidad de los hallazgos.

Fox *et al* realizaron un estudio mediante morfometría guiada por vóxel (VBM) con el fin de investigar los mecanismos de atrofia cerebral subyacentes a las lesiones focales en los pacientes con EM, de modo que se pueden detectar cambios regionales cerebrales al comparar

dos puntos temporales. Así, la pérdida de volumen en el cuerpo calloso se correlacionó con el número de lesiones en su proximidad, mientras que la pérdida de volumen en el cuerpo geniculado lateral se correlacionó con la presencia de lesiones a lo largo de la radiación óptica, concluyendo de este modo que las lesiones desmielinizantes contribuyen a la reducción del volumen cerebral en la proximidad de las mismas y/o en las áreas cerebrales relacionadas anatómicamente y funcionalmente (169).

Los estudios anatomopatológicos han demostrado que el daño y la pérdida neuroaxonal pueden ocurrir a través de mecanismos independientes de aquellos que causan la desmielinización, y que se encuentran relacionados probablemente con una interacción anormal glía-axón, incluso con niveles de inflamación bajos o ausentes. Es por ello que se ha encontrado muerte neuronal apoptótica no relacionada con disrupción axonal en la corteza cerebral de pacientes con EM. Esto implica la contribución en el desarrollo de atrofia cerebral de factores no relacionados directamente con la formación de lesiones desmielinizantes (167). Sin embargo, la atrofia cerebral en la EM no se debe simplemente a la pérdida axonal sino que refleja un proceso más generalizado que involucra varios componentes del tejido cerebral. Además de la extensión y patología intrínseca de las lesiones macroscópicas de la EM, es importante considerar el daño en el tejido cerebral de aspecto normal dentro del proceso destructivo que conduce a la atrofia cerebral irreversible (170).

La pérdida de volumen cerebral refleja no sólo pérdida neuronal y axonal, sino también pérdida de mielina y células gliales, como consecuencia de la desmielinización e inflamación. La contribución relativa de cada componente a la pérdida de volumen cerebral dependerá de muchos factores como la etapa de la enfermedad, las regiones cerebrales afectadas y otros factores no relacionados con la enfermedad. Los cambios en el contenido de agua del compartimento extracelular pueden causar confusión en las mediciones del volumen cerebral (171).

Finalmente, puesto que en definitiva el daño neuroaxonal constituye un elemento clave en el desarrollo de atrofia cerebral en la EM, se abre la puerta hacia la investigación de una inmunoterapia más dirigida a combatir este aspecto de la enfermedad, frente a las terapias existentes en la actualidad que se basan en la reducción de la actividad inflamatoria (168).

### **Aspectos clínicos generales de la atrofia cerebral en la EM**

La pérdida de volumen cerebral o atrofia cerebral determinada por resonancia magnética es una medida cuantitativa in vivo cada vez más reconocida del componente degenerativo en enfermedades neuroinmunológicas como la esclerosis múltiple (172).

Los estudios existentes hasta el momento actual ponen de manifiesto que en la EM se produce una pérdida significativa de tejido cerebral que es más prominente en pacientes con curso progresivo de la enfermedad (173), aunque su aparición es precoz en el curso de la misma, incluso en la fase de síndrome clínico aislado (174). Más allá, se ha demostrado en pacientes pediátricos con EM que la plasticidad de un SNC inmaduro no es suficiente para proteger a los pacientes de las consecuencias perjudiciales de la enfermedad sobre las redes neuronales cognitivas (175).

Las numerosas evidencias disponibles actualmente señalan la importancia de la atrofia cerebral en la EM, lo cual implica que debe ser un parámetro a tener en cuenta en futuros ensayos clínicos en pacientes con dicha enfermedad.

En este sentido debemos señalar el estudio realizado por De Stefano *et al*, que muestra que la atrofia cerebral progresa de forma implacable a lo largo del curso de la enfermedad en pacientes no tratados (176), de modo que debe considerarse el tratamiento precoz en los pacientes con EM, y surge el interés acerca de la monitorización de la atrofia como forma de valorar la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, en el estudio llevado a cabo por Pérez-Miralles *et al*, se trata de determinar la magnitud y relevancia clínica de la dinámica de volumen cerebral en el primer año después de un síndrome desmielinizante aislado, concluyendo que ocurre pérdida de volumen cerebral global y de sustancia gris en este período de tiempo, y que dicha pérdida fue capaz de predecir la conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida (177).

Otros estudios a largo plazo, como el de Jacobsen *et al*, también pusieron de manifiesto que la atrofia cerebral y cortical se produjo a lo largo de los 10 años de seguimiento de la cohorte de pacientes con EM analizada, además se determinó que la atrofia de la sustancia gris mostró una mejor asociación con la progresión de la enfermedad que la atrofia de la sustancia blanca (178).

En el estudio realizado por Rudick *et al*, se observó que en el grupo de pacientes con EMRR existía una atrofia cerebral significativa que empeoró en cada uno de los dos años del período de observación. En muchos de los pacientes, la atrofia empeoró a pesar de no existir actividad clínica de la enfermedad. El tratamiento con interferón produjo una reducción en la progresión de la atrofia cerebral durante el segundo año del ensayo clínico (179).

Mediante el empleo de diferentes metodologías, Battaglini *et al* muestran una pérdida de tejido en la corteza cerebral de pacientes con EMRR, que progresa con el tiempo, particularmente en la corteza frontoparietal, y aparenta ser parcialmente dependiente del aumento de la carga lesional (180).

En cuanto a la capacidad de la atrofia cerebral para predecir un peor pronóstico en pacientes con fases tempranas de la EM, son muchos los estudios que han investigado si existen correlatos radiológicos robustos para la evolución hacia formas progresivas de la enfermedad. Los resultados en muchos casos han resultado decepcionantes, probablemente debido a que se ha centrado la atención en el daño patológico focal, es decir, en las lesiones de sustancia blanca. Estas lesiones no conducen a la progresión de la discapacidad de una manera simple, y la desmielinización focal por sí misma no es capaz de explicar por completo el proceso patológico que conduce a la discapacidad clínica. Las medidas de atrofia cerebral reflejan pérdida tisular, principalmente daño a la mielina y pérdida axonal, por lo que pueden constituir un mejor reflejo de la discapacidad respecto a las medidas de desmielinización focal o inflamación. Tanto las medidas de pérdida de volumen cerebral global como aquellas selectivas de pérdida de sustancia gris, se han asociado a discapacidad. En general, se observa mayor grado de atrofia en aquellos pacientes con CIS que posteriormente desarrollan EMCD, en comparación con aquellos que no la desarrollan, y en pacientes con EM establecida. Además, la atrofia es mayor en pacientes que muestran una progresión sostenida de la discapacidad frente a aquellos pacientes clínicamente estables. En estudios longitudinales de pacientes con EMRR y formas progresivas, el volumen cerebral en etapas tempranas de la enfermedad es un buen predictor del estado de la discapacidad en el seguimiento, lo cual sugiere que la atrofia es un marcador relevante de progresión de la enfermedad y que incluso puede preceder al desarrollo de la discapacidad (167). Con el fin de identificar predictores volumétricos de conversión de CIS a EMCD, Kalincik *et al* realizaron un estudio que mostró que los pacientes que alcanzaron el estado de EMCD, presentaban una mayor disminución en el área de cuerpo caloso, mayor volumen lesional T2 y mayor cantidad de lesiones captantes de gadolinio, por lo que la atrofia del cuerpo caloso (CC) y el volumen de lesiones T2 pueden ayudar a predecir el riesgo individual de conversión a EMCD (181).

En relación con la evolución hacia la discapacidad y la aparición de deterioro cognitivo en pacientes con EM, se ha relacionado con la pérdida de volumen cerebral, existiendo una correlación más estrecha entre la pérdida de volumen de sustancia gris y las medidas clínicas, en comparación con la sustancia blanca (171). Por tanto, prevenir la pérdida de volumen cerebral puede tener implicaciones clínicas importantes que pueden afectar a las decisiones terapéuticas, con varios ensayos clínicos que han demostrado el efecto de los fármacos modificadores de la enfermedad sobre la reducción de la atrofia cerebral (171). Miller *et al* mostraron por su parte que el volumen cerebral de base fue predictivo del empeoramiento de la discapacidad en pacientes con EMPP (182).

En cuanto al volumen de pérdida de tejido cerebral, Vollmer *et al* realizaron una revisión sistemática de la literatura disponible al respecto entre los años 2003 y 2013, incluyendo aquellos estudios con más de 1 año de seguimiento de los pacientes, y que informan acerca de los algoritmos empleados para la medición del volumen cerebral y los cambios en el mismo. Los pacientes con EM que no recibieron tratamiento modificador de la enfermedad o lo recibieron de primera generación, mostraron una pérdida de 0.7% del volumen cerebral anual, muy por encima de las tasas asociadas con el envejecimiento normal (0.1-0.3% de volumen cerebral anual) (183).

### **Pseudoatrofia en la EM**

Las técnicas basadas en resonancia magnética son métodos sensibles y reproducibles para medir el cambio de volumen cerebral en la EM. Sin embargo, la pérdida de volumen cerebral se relaciona con cambios tanto en los componentes tisulares como en los no tisulares, por lo que se debe tener precaución al interpretar los cambios en las medidas de atrofia, puesto que son numerosos los factores que pueden ejercer un efecto confusor, provocando una sobreestimación o por el contrario una subestimación del volumen cerebral (171).

Un problema añadido al empleo de medidas de atrofia cerebral en los ensayos clínicos con pacientes con EM, es la dinámica del cambio de volumen cerebral tras el inicio de los tratamientos modificadores de la enfermedad. En este sentido, los ensayos controlados con placebo del interferón beta y natalizumab pusieron de manifiesto tasas aceleradas de pérdida de volumen cerebral en el primer año tras el inicio de la terapia antiinflamatoria, seguido de una desaceleración de la atrofia a partir del segundo año. El incremento en la pérdida de volumen en el año inicial tras el inicio del tratamiento es consecuencia de la “pseudoatrofia”, que refleja la reducción en el contenido de agua cerebral relacionado con la resolución del proceso inflamatorio, mientras que la “neuroprotección secundaria” a partir del segundo año es un efecto beneficioso derivado de la reducción del daño inflamatorio tisular. El aparente retraso en el tiempo del efecto del tratamiento sobre la atrofia también puede estar relacionado con el curso temporal de la pérdida de tejido después de la lesión inicial que ocurre durante la fase de inflamación activa. En el primer año, es probable que una parte de la pérdida continua de tejido se deba a la reducción de la actividad inflamatoria existente antes del inicio de la terapia (184). Así pues, las propiedades antiinflamatorias de los tratamientos en la EM, es decir, los esteroides y los fármacos modificadores de la enfermedad, pueden tener un efecto confusor sobre las mediciones del volumen cerebral al haberse demostrado que los fármacos antiinflamatorios reducen significativamente el volumen cerebral en los primeros 6 meses-1

año de tratamiento, estabilizándose a partir del segundo año del mismo. Los estudios han demostrado que el tratamiento esteroideo a corto plazo puede inducir fluctuaciones en el volumen cerebral, que probablemente dependan de la susceptibilidad individual a los efectos del tratamiento. Sin embargo, la pérdida de células gliales a través de una reducción en el reclutamiento y diferenciación, puede representar otra posible interpretación del cambio en el volumen cerebral. Para identificar la pseudoatrofia en un ensayo clínico, el volumen cerebral debe ser cuantificado cada 3-6 meses (171).

### **Factores modificadores del volumen cerebral**

El equipo empleado también puede influir sobre las medidas de atrofia, de modo que se debe tener en cuenta la variabilidad entre dos equipos de adquisición de imágenes cuando se realizan exámenes longitudinales en pacientes con EM. De hecho, dos máquinas del mismo modelo y campo magnético pueden producir resultados significativamente diferentes con respecto al volumen cerebral total y regional. Además del fabricante de la máquina, los aspectos morfométricos del tejido cerebral pueden verse influidos por la intensidad del campo magnético, bobina, número de cortes y modo de procesamiento de los datos. Los artefactos producidos por la posición de la cabeza pueden producir cambios en las medidas volumétricas.

Si el paciente recibe medicación antipsicótica, el volumen cerebral puede reducirse más rápidamente. El SAHOS (síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño) puede relacionarse con pérdida severa de tejido cerebral, reversible con tratamiento.

También el nivel de hidratación influye sobre el volumen cerebral, de modo que una sesión de ejercicio físico sin hidratación puede producir cambios significativos en la morfometría cerebral de sujetos sanos. La hora del día también influye: se deben tener en consideración las fluctuaciones diurnas en la morfometría cerebral. El volumen cerebral es mayor por la mañana, y la fracción de parénquima cerebral (BPF) puede cambiar significativamente en pacientes con EM según la hora del día a la que se realiza el estudio. En cuanto al ciclo menstrual, destacar que las mujeres muestran pérdida de sustancia gris y LCR en el momento de la ovulación (185).

Por otra parte, las moléculas implicadas en la remodelación de la matriz extracelular, como las metaloproteinasas, pueden producir una reducción en el volumen cerebral. Dado que estas moléculas son componentes bien reconocidos de la inmunopatogenia de la EM, no debe pasarse por alto su implicación en los cambios de volumen cerebral en los pacientes con esta

enfermedad. Además, la expresión de metaloproteinasas puede diferir entre los pacientes con EM, y el interferón beta puede regularlas (171).

Además de los cambios específicos de la enfermedad, factores tales como el estilo de vida (hábito alcohólico, tabáquico, deshidratación), la genética (expresión de apolipoproteína E), y las condiciones patológicas concomitantes (presencia de factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes mellitus) pueden afectar negativamente la precisión en las mediciones de volumen cerebral (171).

### **Atrofia de la sustancia blanca y la sustancia gris en la EM**

Los pacientes con EM tienen atrofia significativa tanto de sustancia blanca como de sustancia gris, siendo mayor en pacientes con EMSP respecto a pacientes con EMRR, además la carga lesional es significativamente mayor en el primer grupo de pacientes. Como señalan Tedeschi *et al*, la carga lesional está relacionada con la atrofia de sustancia blanca, y aún más con la atrofia de sustancia gris. La carga lesional y la atrofia de sustancia blanca y gris están relacionadas con la puntuación EDSS y la edad de inicio, sugiriendo que a menor edad de inicio de la enfermedad, mayor es la carga lesional y la atrofia cerebral. Además, la atrofia de sustancia gris es la variable radiológica más significativa para determinar la discapacidad final (186).

Al igual que Tedeschi *et al*, Roosendal *et al* señalan que el volumen de sustancia gris es menor en la EMSP con respecto a la EMRR, explicando mejor el deterioro físico y cognitivo que el volumen de sustancia blanca (187).

Por su parte, Tiberio *et al* apuntan hacia una mayor atrofia de sustancia gris pero no de sustancia blanca al inicio del curso clínico de la EMRR (188)

Shiee *et al* también mostraron que los volúmenes normalizados de estructuras de sustancia gris cortical y subcortical resultaron anormalmente bajos en el grupo con EM, no encontrando anomalías en el volumen de la sustancia blanca cerebral. La alta discapacidad física se relacionó con reducciones en los volúmenes de sustancia blanca, tálamo y troncoencéfalo, aunque no con la sustancia gris cortical, y los volúmenes talámicos se relacionaron inversamente con la carga lesional (189).

Así, los pacientes con EM tienen un menor volumen de sustancia gris, aunque sólo una tendencia hacia un menor volumen de sustancia blanca en relación con sujetos sanos. Sanfilippo *et al* determinaron que la atrofia de la sustancia gris estuvo relacionada con el estado clínico (EDSS, 25FTW y duración de la enfermedad), carga lesional en T1 y FLAIR, y atrofia cerebral central (ancho de tercer ventrículo y ratio bicaudado), mientras que la atrofia

de la sustancia blanca se relacionó con la atrofia cerebral central, sugiriendo estos hallazgos que la pérdida de sustancia gris se relaciona con otros aspectos de la fisiopatología cerebral y tiene mayor relevancia que la atrofia de la sustancia blanca en la EM (190).

Además de la puntuación EDSS al inicio del estudio, la atrofia de la sustancia gris a corto plazo predice la progresión EDSS en pacientes con EMRR tratados y no tratados, por lo que un objetivo debería ser el desarrollo de mediciones de atrofia para el asesoramiento del riesgo individual y la evaluación de la respuesta al tratamiento (191).

Se considera que la medición de la atrofia cerebral en las exploraciones T2-FLAIR es factible, precisa, confiable y se relaciona con los resultados clínicos (192).

### **Papel de la atrofia de la sustancia gris en la EM**

La EM ha sido clásicamente considerada una enfermedad de la sustancia blanca, sin embargo, estudios histopatológicos recientes han puesto de manifiesto que existe una importante afectación de la sustancia gris (193). Al igual que en la sustancia blanca, los axones de la sustancia gris también se encuentran mielinizados, pudiendo observar desmielinización axonal en la sustancia gris en los estudios postmortem (193). Dado que la sustancia gris constituye aproximadamente el 65% del tejido parenquimatoso cerebral, su atrofia produce en gran medida atrofia cerebral global. Las lesiones de sustancia gris ocurren en todos los fenotipos de EM, incluyendo CIS y RIS. Incluso, en algunos casos, las lesiones de sustancia gris pueden preceder a la aparición de lesiones de sustancia blanca. Las lesiones corticales pueden identificarse en fases clínicas tempranas de la EM, y son evidentes en el 35-40% de los pacientes con CIS (194). La presencia de una lesión cortical se asocia a mayor riesgo de conversión de CIS o RIS a EMCD (193).

Las lesiones corticales en la EM se puede clasificar del modo siguiente (193):

**Tipo I:** se extienden a través de la sustancia blanca y gris.

**Tipo II:** se localizan exclusivamente en la corteza, sin afectar la sustancia blanca subcortical o la superficie pial del cerebro.

**Tipo III:** se extienden hacia en profundidad desde la superficie pial y se detienen antes de llegar al límite entre sustancia blanca y gris.

**Tipo IV:** cubren todo el espesor de la corteza, sin extenderse a la sustancia blanca subcortical. Típicamente respeta el límite entre sustancia gris y blanca.

Hasta la fecha, poco se conoce acerca de la relación espacio-temporal entre los cambios en la sustancia blanca regional y los cambios en la sustancia gris (195). En la literatura se notifica con menos frecuencia decrementos en el volumen de la sustancia blanca con respecto a la disminución del volumen de sustancia gris (167).

El inicio de la atrofia de la sustancia gris es precoz y compromete el funcionamiento funcional-cognitivo (196). El desarrollo temprano de EM se asocia con atrofia progresiva de la sustancia gris en pacientes con CIS. La atrofia progresiva de la sustancia gris, pero no la blanca, aparece en fases precoces de la EMRR y se correlaciona de forma moderada con el acúmulo de lesiones (197).

Además, la atrofia de sustancia gris, tanto cortical como central (sustancia gris profunda), se relaciona no sólo con la evolución hacia deterioro cognitivo, sino también con la evolución hacia la discapacidad, en este caso, sobre todo por compromiso de la sustancia gris profunda (198). El adelgazamiento cortical también es un fenómeno temprano en la enfermedad, parcialmente dependiente de la patología inflamatoria de la sustancia blanca (199). Los estudios de RMN cerebral funcional (RMNf) sugieren que la adaptación cortical puede ser importante en pacientes con EM para limitar el deterioro funcional, particularmente en las primeras etapas de la enfermedad, por lo tanto, la afectación extensa de la sustancia gris cortical en pacientes con EMSP puede contribuir a la progresión sostenida de la enfermedad, y, debido a la plasticidad cortical limitada, a consecuencias funcionales graves en estos pacientes (200). Existe una asociación entre la carga lesional de la sustancia gris y la discapacidad física y cognitiva en todos los fenotipos de EM, aunque la carga lesional de la sustancia blanca no explica de forma completa la severidad del deterioro cognitivo. Se ha asociado el recuento lesional cortical e hipocampal con el deterioro de memoria visuoespacial y velocidad de procesamiento (193).

En el momento actual, las causas del daño de la sustancia gris en la EM no se conocen con exactitud (196). Los mecanismos patogénicos pueden ser diferentes de aquellos que conducen al daño de la sustancia blanca. Se conoce que las características histopatológicas e inmunológicas de las lesiones corticales difieren significativamente de las lesiones ubicadas en la sustancia blanca, lo cual sugiere una expresión del proceso inmunopatológico de la EM dependiente de la ubicación (194).

La inflamación meníngea como posible causa de desmielinización cortical subpial es una de las nuevas hipótesis que se están desarrollando actualmente, de hecho, los pacientes con EM temprana muy activa pueden incluso mostrar inflamación cortical (196). Por otra parte, la patología que surge de la sustancia blanca puede afectar a la sustancia gris: la combinación de

una redistribución de los canales de sodio a lo largo de los axones tras la desmielinización axonal y las anomalías mitocondriales axonales podrían generar un desequilibrio entre el suministro y la demanda de energía celular, que conduciría a la muerte axonal y en último término a la atrofia de la sustancia gris (196). Aún no ha sido aclarado si la degeneración de la sustancia gris es consecuencia de la destrucción tisular de la sustancia blanca subcortical, tampoco si la atrofia cortical depende más de la transección axonal de la sustancia blanca y la neurodegeneración retrógrada, o depende más bien de fenómenos inflamatorios locales (194). Aún no se ha dilucidado tampoco si la desmielinización de diferentes regiones de la sustancia gris, como la neocorteza, cerebelo, médula espinal, núcleos de la base e hipocampo, pueden responder a vías causales similares, y en qué medida los diferentes mecanismos patogénicos tienen una contribución significativa en esta desmielinización (196).

Se cree que en la EM, la sustancia gris cortical, además de presentar una atrofia difusa, puede mostrar diferentes patrones anatómicos, es decir, existe una distribución de adelgazamientos focales de la corteza (201). Steenwijk *et al* han encontrado varios patrones de atrofia cortical en la EM, lo cual sugiere que la atrofia cortical de la EM ocurre en gran parte de forma no aleatoria y se desarrolla, al menos parcialmente, de acuerdo a diferentes patrones anatómicos, los cuales mostraron una mejor asociación con la disfunción clínica (sobre todo cognitiva) respecto a la atrofia cortical global (202). Los estudios de grosor cortical regional han demostrado que la atrofia se encuentra predominantemente en las áreas corticales frontales y temporales, lo cual abriría la puerta hacia nuevas hipótesis sobre vulnerabilidad selectiva de las subpoblaciones neuronales en la EM, como se ha demostrado con otras enfermedades neurodegenerativas (196).

El estudio mediante VBM de Audoin *et al* muestra cómo durante el seguimiento de pacientes con EM se produce una atrofia significativamente mayor en tálamo y corteza prefrontal derecha en relación con los controles sanos (203).

Ceccarelli *et al* también valoraron los cambios en la sustancia gris regional en pacientes con EM a través de VBM. Los pacientes con EMRR mostraron una significativa pérdida de sustancia gris en circunvoluciones pre y postcentrales derechas respecto a pacientes con CIS. En cambio, los pacientes con EMSP presentaron una pérdida significativa de sustancia gris en varias regiones de los lóbulos frontotemporoparietooccipitales, cerebelo, colículos superiores e inferiores y estructuras profundas, en comparación con pacientes EMRR. En relación a pacientes con EMPP, los pacientes con EMSP presentaban atrofia significativa de sustancia gris a nivel de circunvolución postcentral, cuneus, circunvolución occipital media, tálamo, cerebelo y colículos superiores e inferiores. Además, en todos los grupos de EM, la pérdida

regional de sustancia gris se correlacionó de forma moderada-fuerte con el volumen lesional T2. En pacientes con formas progresivas (EMSP y EMPP), se observó una correlación entre la pérdida de sustancia gris cortical regional y el volumen de lesiones T2 en los lóbulos cerebrales correspondientes. Se concluye por tanto que en pacientes con EM, la pérdida de volumen de sustancia gris sigue diferentes patrones de distribución regional de acuerdo con el fenotipo clínico de la enfermedad, es probablemente secundaria a la presencia y topografía de las lesiones inflamatorias y la desmielinización focal, y más evidente en las formas progresivas de la enfermedad (204).

También Sepulcre *et al* investigaron la distribución regional de atrofia de la sustancia gris en la EMPP temprana, observando al inicio del estudio atrofia talámica bilateral en relación con sujetos sanos. Se encontró una asociación significativa entre la carga lesional y la atrofia talámica. Tras un año de seguimiento, se advirtió pérdida de sustancia gris en putamen, caudado, tálamo y áreas corticales e infratentoriales. Se concluyó que la atrofia de sustancia gris más profunda se encuentra presente en estadios iniciales de la EMPP, lo cual puede evidenciar mayor sensibilidad de estas regiones al proceso neurodegenerativo, desarrollando atrofia cortical e infratentorial conforme avanza la enfermedad (205).

Por último, señalar que Giorgio *et al* muestran cómo el volumen normalizado de los núcleos caudados es menor en pacientes con EM respecto a controles sanos, sin correlación con la atrofia cerebral global o volumen lesional, lo cual proporciona evidencia adicional acerca de la patología de la sustancia gris en las primeras etapas de la EM (167).

La detección de lesiones en sustancia gris cortical mediante técnicas convencionales de RMN cerebral puede ser un desafío, siendo necesarias técnicas más avanzadas (193). Gracias a la introducción de secuencias más sensibles como la doble inversión-recuperación (DIR), se pueden detectar hasta 5 veces más lesiones corticales que con una secuencia convencional T2. Sin embargo, el 80% de las lesiones de sustancia gris observadas con microscopía pueden pasar desapercibidas incluso con DIR, en particular las lesiones corticales subpiales. La desventaja de DIR es su baja relación señal-ruido, lo cual produce una baja concordancia entre observadores. La combinación de DIR con otras secuencias (*phase-sensitive inversion recovery*, *T1 weighted three dimensional spoiled gradient recalled echo*), así como la introducción de la resonancia magnética de campo ultraelevado (7 o más teslas, actualmente escasamente disponibles), ha mejorado sustancialmente la detección de lesiones corticales, especialmente las subpiales (193). Se pueden usar varios métodos para cuantificar la pérdida de sustancia gris. La aproximación más común consiste en emplear *software* para el análisis

de imágenes y segmentar la sustancia gris total (cortical y profunda), sólo la sustancia gris cortical o bien estructuras específicas como el tálamo o el hipocampo. El volumen total de sustancia gris puede expresarse como un volumen absoluto o como una fracción normalizada del volumen intracraneal. Es importante reseñar que las lesiones de sustancia blanca de la EM pueden mostrar una intensidad de señal semejante a la sustancia gris normal, lo cual puede dificultar la segmentación y conducir a falsos resultados (193). La infraestimación de las lesiones corticales puede conducir a una asociación deficiente entre los hallazgos clínicos y radiológicos (200).

Otra aproximación sería estimar los cambios en el grosor cortical (193).

### **Principales áreas cerebrales afectas**

En sujetos sanos y mediante tecnología VBM, se ha encontrado reducción con la edad en el volumen global de sustancia gris y determinadas áreas regionales. La sustancia blanca global no disminuyó con la edad, aunque sí a nivel de ciertas áreas focales, en el estudio de Good *et al* (206).

En pacientes con EM, la pérdida de tejido cerebral no sólo afecta a la sustancia blanca, de hecho en ocasiones es difícil apreciar reducción en el volumen de sustancia blanca, sino que también afecta a la sustancia gris. Por tanto, y en base a estudios de atrofia regional, se puede concluir que la atrofia cerebral es global, encontrando compromiso tanto de estructuras subcorticales, como la corteza cerebral, de forma difusa, si bien afecta en mayor grado a la corteza frontal y temporal. En cuanto a las estructuras subcorticales afectas, se ha encontrado pérdida de volumen en tálamo, núcleos de la base, hipocampo, cuerpo calloso y cerebelo (173).

Existe una marcada heterogeneidad entre los subtipos de lesión inmunopatológica subyacente a la EM, lo cual se manifiesta en características clínicas heterogéneas, siendo difícil predecir la progresión clínica y la respuesta al tratamiento en casos individuales. Del mismo modo, existe una falta de ajuste de los cambios estructurales cerebrales a determinados patrones topográficos (207).

Jäncke *et al* estudiaron la influencia del tamaño cerebral sobre los volúmenes corticales, subcorticales y cerebelosos, revelando que el tamaño cerebral y la edad ejercen influencias estadísticamente sustanciales en casi todos los volúmenes compartimentales (208).

Destacamos el estudio de Pagani *et al* en el que trataron de caracterizar la evolución espacial de la atrofia en los diferentes fenotipos de EM: durante el seguimiento, los pacientes con

EMRR presentaron una atrofia significativa alrededor del sistema ventricular, espacios pericerebelosos, putamen, cuerpo caloso, surco cingulado, hipocampo, fisura parietooccipital, fisura lateral y corteza frontal, parietal, temporal y occipital. Los pacientes con EMSP desarrollaron una atrofia significativa del surco cingulado, pulvinar, núcleo caudado, circunvolución orbital anterior, cuerpo mamilar, cuarto ventrículo y regiones de la corteza frontal, parietal, temporal y occipital. Los pacientes con EMPP desarrollaron una atrofia significativa del surco central bilateral, núcleo caudado, cisternas prepontina y cuadrigeminal, ventrículo lateral y regiones de la corteza frontal, parietal, temporal y occipital. En todos los fenotipos, el desarrollo de atrofia en algunas regiones se correlacionó significativamente con el acúmulo de lesiones visibles T2 y T1, y con la discapacidad clínica.

Por tanto, en la EM, la atrofia cerebral se desarrolla involucrando diferentes estructuras en los diferentes fenotipos. Si bien el ensanchamiento ventricular es predominante en la EMRR, la atrofia cortical parece ser más importante en las formas progresivas (209).

### **Relación entre la carga lesional y la atrofia cerebral**

El curso de la atrofia cerebral en la EM parece estar influido por la actividad de la enfermedad inflamatoria previa (210). Así, existen datos que apuntan hacia una asociación entre el volumen de lesiones en la sustancia blanca y la atrofia cerebral global (173).

El estudio de Bendfeldt *et al* realizado mediante VBM muestra cómo la progresión de la atrofia de la sustancia gris regional está asociada con la progresión de las lesiones desmielinizantes y ocurre predominantemente en áreas corticales fronto-temporales (195).

Sin embargo hay datos discordantes en la literatura. De este modo, Taylor *et al* investigaron la relación entre la atrofia cerebral global y los volúmenes lesionales en T1 y T2, observando que se produjo atrofia cerebral en el 91% de los pacientes, y que fue independiente de los cambios en el volumen de las lesiones (211).

En este mismo sentido, Paolillo *et al* reportaron que el volumen cerebral supratentorial mostró correlación con el área de cuerpo caloso y carga de hipointensidades T1, pero no con la carga lesional T2. Este estudio muestra cómo la atrofia cerebral es un hallazgo temprano en la EMRR y se encuentra estrechamente relacionado con la carga de “agujeros negros” (212).

Por su parte, Bermel *et al* muestran cómo la progresión de la discapacidad en la EM se predice de forma poco fiable mediante los cambios en la carga lesional en secuencias T2 y post contraste. Las lesiones hipointensas en T1 han mostrado mejor especificidad patológica que las lesiones T2 con respecto a la destrucción focal del tejido cerebral y la discapacidad física concomitante, sin embargo, algunas lesiones T1 son transitorias, además tienen un valor

limitado para comprender los efectos globales de la enfermedad, puesto que existe un proceso patológico a nivel cerebral global, que se extiende más allá de la formación de placas desmielinizantes, que incluye la sustancia blanca aparentemente normal y la sustancia gris (213).

Por último, Zivadinov *et al* evaluaron diferentes patrones de realce de las lesiones desmielinizantes como predictores de atrofia cerebral, determinando que el patrón de realce en anillo puede contribuir a una pérdida más severa de tejido cerebral a corto plazo, y que no existe relación entre la presencia y duración de la actividad captante de gadolinio y los cambios en el volumen cerebral a corto plazo (214).

### **Relación entre atrofia cerebral y discapacidad en la EM**

En general, una mayor atrofia cerebral se asocia a mayores niveles de discapacidad física (173), además, puede proporcionar información pronóstica adicional a la evaluación clínica para monitorizar los efectos del tratamiento sobre la EM (215). Dado que el mecanismo neurodegenerativo de la EM crea daño permanente y se correlaciona con discapacidad física y cognitiva, resulta importante tratar la enfermedad desde sus etapas iniciales para disminuir la pérdida de volumen cerebral y sus consecuencias (216).

En la EMRR, el efecto del tratamiento sobre la atrofia cerebral se correlaciona con el efecto sobre la progresión de la discapacidad en 2 años, y se ha propuesto combinar la medida de las lesiones desmielinizantes con la atrofia cerebral, con el fin de predecir mejor el efecto del tratamiento sobre la discapacidad (217). Son varios los estudios que han demostrado una relación entre la atrofia cerebral y la progresión de la discapacidad: Zivadinov *et al* muestran que el volumen cerebral global y la atrofia cortical, además de la dilatación ventricular, se asocian con progresión de la discapacidad en evaluaciones radiológicas anuales seriadas a lo largo de un período de 10 años (218).

La disminución del volumen cerebral global y de sustancia gris fueron marcadores predictivos en el estudio de Horakova *et al*, mostrando también que la correlación entre la carga lesional T2 y el estado clínico es más débil, disminuyendo con el tiempo. Un mayor número de recaídas se asoció con una disminución más rápida en el volumen cerebral global (219).

En esta línea, Losseff *et al* mostraron que la tasa de desarrollo de atrofia fue significativamente mayor en aquellos pacientes con EM que tuvieron un deterioro sostenido en la puntuación EDSS en comparación con aquéllos que no lo tuvieron. La carga lesional T2 basal y el cambio en la misma durante 18 meses, y el volumen de nuevas lesiones captantes

de gadolinio en exploraciones mensuales durante los primeros 10 meses, no mostraron ninguna correlación con el desarrollo de atrofia (220).

Atendiendo a la forma clínica de la enfermedad, se ha encontrado mejor correlación entre la atrofia cerebral y la puntuación EDSS en pacientes con EMSP con respecto a aquellos con EMRR (221).

En cambio, en los pacientes con EMPP que fueron evaluados por Galego *et al*, no se encontró ninguna relación entre la puntuación EDSS y las estructuras analizadas de sustancia blanca y gris. La carga lesional se correlacionó negativamente con los volúmenes corticales pero no con el volumen total de sustancia blanca, concluyendo así que la discapacidad física en la EMPP no se encuentra directamente relacionada con la atrofia cerebral, y que las lesiones focales inflamatorias de sustancia blanca pueden contribuir a la degeneración neuronal progresiva (222).

Se ha propuesto que existen determinadas estructuras cerebrales que predicen mejor el desarrollo de discapacidad. Así, en el estudio llevado a cabo por Bakshi *et al*, se observó que la atrofia frontal inferior, así como las lesiones pontinas en T2, fueron capaces de predecir deterioro en la puntuación EDSS. Los pacientes que progresaron hacia EMSP se caracterizaron por la atrofia parietal superior e inferior, temporal, frontal superior e inferior, occipital, cerebelosa y mesencefálica. Estos pacientes también se caracterizaron por la atrofia cerebral global y el ensanchamiento del tercer ventrículo, aunque no por la carga lesional T1 y T2 (223).

En cuanto al deterioro específico de la marcha, se ha sugerido que se encuentra relacionado exclusivamente con la atrofia de las regiones centrales del cerebro, mientras que el empeoramiento en las tareas neurológicamente más complejas, como la función coordinada de la mano, se encuentra en relación con la atrofia tanto de regiones cerebrales centrales como periféricas (224).

Nourbakhsh *et al* determinaron la existencia de una disminución estadísticamente significativa en los volúmenes de tálamo, caudado y putamen durante el seguimiento de una cohorte de pacientes con EM, los cuales predijeron cambios posteriores en la prueba de 25FTW (225).

En cuanto a la fatiga, los resultados del estudio llevado a cabo por Tedeschi *et al* sugieren que entre los pacientes con baja discapacidad por EM, aquellos con altos niveles de fatiga muestran mayor atrofia de sustancia blanca y gris, y mayor carga lesional. El sexo femenino y los niveles más altos de educación pueden jugar un papel protector frente a la fatiga. Por todo

ello, se sugiere que la atrofia de sustancia blanca y gris es un factor de riesgo para el desarrollo de fatiga en la EM, independientemente de la discapacidad (226).

### **Relación entre la atrofia cerebral en la EM y la disfunción cognitiva**

Varios estudios han sugerido que a pesar de que la EM es una enfermedad desmielinizante, también existe patología a nivel de la sustancia gris cortical, y que la pérdida de volumen de la sustancia gris se encuentra presente desde las primeras etapas de la enfermedad. Se ha detectado una reducción del volumen de sustancia gris en pacientes CIS que evolucionaron hacia EMCD tres años después, así como pérdida de sustancia gris cortical en pacientes con EMRR temprana (167).

De este modo, varios estudios han relacionado la alteración cognitiva en la EM con la atrofia cerebral, siendo un aspecto cada vez más reconocido de la enfermedad, observado en aproximadamente un 40-60% de los pacientes, incluso en aquéllos con estadios tempranos de la misma. Si bien el empeoramiento cognitivo puede ocurrir en ocasiones de forma paralela al aumento de carga lesional T2, se ha encontrado que la correlación entre las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas y el volumen lesional T2 es débil. Por el contrario, se ha encontrado que el deterioro cognitivo se asocia con medidas de atrofia cerebral, y en varios estudios se ha sugerido la importancia de la disminución del volumen cerebral, más que el aumento de la carga lesional, en el deterioro cognitivo asociado a la EM. En concreto, se ha observado que la atrofia cortical es significativamente más alta en pacientes EMRR con deterioro cognitivo (167).

En esta misma línea se sitúa el trabajo de Sánchez *et al*, que apuntan a que el deterioro cognitivo en pacientes con EMRR leve se explica mejor por los cambios en los volúmenes cerebrales que por la carga lesional total (227).

Calabrese *et al* señalan que la correlación es pobre entre el deterioro cognitivo y la patología subcortical de la sustancia blanca y el volumen cerebral global, siendo primordial el papel de la patología cortical, es decir, las lesiones focales inflamatorias corticales y el grosor cortical (228).

Portaccio *et al* mostraron cómo el volumen cortical resultó significativamente menor en pacientes con puntuaciones más reducidas en un mayor número de pruebas cognitivas, en el grupo de pacientes con EM y afectación cognitiva. Sólo los pacientes con EM y deterioro cognitivo tenían atrofia cortical significativa relacionada con un peor rendimiento neuropsicológico (229).

También en pacientes con CIS se ha observado una correlación entre el volumen de sustancia blanca y puntuaciones en test neuropsicológicos, lo cual apoya la hipótesis de la atrofia cerebral y deterioro neuropsicológico desde las primeras fases de la enfermedad (230).

Si bien se ha estudiado de manera transversal la relación entre atrofia cerebral y deterioro cognitivo, se hace necesario también el estudio longitudinal (173).

Por otro lado, aunque muchos estudios se centran en la atrofia cortical global, también pueden estudiarse los cambios en la corteza cerebral a nivel regional, como en el trabajo de Geisseler *et al*, que muestra adelgazamiento cortical en la corteza cingulada anterior como factor predictor para el rendimiento de la fluidez de forma lateralizada en los pacientes con EM (231).

Daams *et al* trataron de determinar los marcadores de neuroimagen que mejor se correlacionan con la disfunción cognitiva en pacientes con EM de larga evolución. De todos los marcadores analizados, la atrofia de la sustancia gris profunda y el daño difuso de la sustancia blanca surgieron como los mejores predictores de disfunción cognitiva, frente a otros como el volumen cerebral global, volumen de sustancia blanca y gris, volumen lesional, espesor cortical, lesiones yuxtacorticales y cerebelosas (232).

Algunos de los dominios cognitivos que se han asociado a la atrofia cerebral en la EM son la memoria de trabajo, la atención y la velocidad de procesamiento. La relación entre atrofia y deterioro cognitivo también se puede poner de manifiesto cuando se analiza el volumen de la corteza cerebral, tálamo, hipocampo o cuerpo calloso (173). Permanece abierto el debate acerca de si la distribución de las lesiones y la atrofia regional pueden ser elementos críticos para la aparición de patrones específicos de déficit cognitivo (173).

En cuanto a la relación entre la atrofia de determinadas estructuras cerebrales y la aparición de patrones concretos de deterioro cognitivo, podemos señalar el estudio de Debernard *et al*, en el cual se observó una reducción en el volumen de tálamo, hipocampo y putamen en pacientes con EMRR, que se asoció a una modesta reducción en el rendimiento cognitivo, en particular la velocidad de procesamiento de la información (233).

Los déficit cognitivos que afectan la memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información son comunes en la EM (234). Morgen *et al* analizan la asociación entre el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y la atrofia cerebral mediante VBM en un grupo de pacientes con EMRR y leve discapacidad. Los resultados destacan que los pacientes presentaban puntuaciones más bajas que los sujetos control para las pruebas de memoria y funciones ejecutivas, incluyendo PASAT, *Digit Span Backward* y una prueba de memoria verbal a corto plazo (Memo). En los pacientes, pero no en los controles, el rendimiento en la

prueba PASAT (medida integral de la función cognitiva en pacientes con EM) se correlacionó con el volumen global de la sustancia gris y con el volumen de sustancia gris en regiones asociadas con la memoria operativa y la función ejecutiva, incluyendo la corteza prefrontal bilateral, la circunvolución precentral y la corteza parietal superior, así como el cerebelo derecho. En comparación con sujetos sanos, los pacientes mostraron una reducción en el volumen de la corteza prefrontal y temporal izquierda, recientemente identificados como áreas de afectación predominante por la atrofia cerebral difusa en la EM (235).

En cuanto a funciones visoespaciales-visuoconstructivas, sólo el 20-26% de los pacientes con EM presenta déficits a este nivel, a pesar de la frecuente afectación temporo-parieto-occipital en la enfermedad. En un estudio llevado a cabo por Marasescu *et al* se determinó que las medidas de atrofia subcortical parecen relacionarse con tareas de visuoconstrucción, mientras que el volumen lesional regional muestra mejor correlación con tareas visoespaciales (236).

Por último, destacar que Morrow *et al* diseñaron un estudio mediante el cual trataron de determinar si las medidas simples bidimensionales de una RMN cerebral rutinaria, pueden ser utilizadas como potenciales biomarcadores para deterioro cognitivo en pacientes con EM. El ancho bicaudado y de tercer ventrículo mostraron una correlación significativa negativa con el rendimiento de las pruebas cognitivas empleadas, mientras que las medidas de cuerpo calloso mostraron una correlación positiva. El ancho bicaudado fue significativamente diferentes entre pacientes y controles en las medidas de recuerdo inmediato. Tanto la parte anterior como la posterior del cuerpo calloso mostraron diferencias en cuanto a medidas de fluidez verbal, recuerdo inmediato y función ejecutiva, mientras que la parte anterior del CC también arrojó diferencias en cuanto a velocidad de procesamiento. La parte central del CC mostró diferencias en recuerdo inmediato y funciones ejecutivas. Por todo ello, los autores concluyen que las medidas simples de resonancia magnética pueden resultar útiles como biomarcadores de deterioro cognitivo en pacientes con EM (237).

Para finalizar, Calabrese *et al* proponen evaluar la patología cortical en el examen de rutina de pacientes con EM, especialmente en aquéllos con signos iniciales de disfunción cognitiva (228).

### **Efectos del tratamiento de la EM sobre la atrofia cerebral**

En los últimos años se aboga por el inicio temprano de una terapia modificadora del curso de la enfermedad en pacientes con EM de reciente diagnóstico, puesto que la atrofia cerebral ya se encuentra presente en estadios precoces e irremediablemente progresa en ausencia de

tratamiento. En este sentido, son varios los estudios que han puesto de manifiesto una reducción en la progresión de la atrofia cerebral tras el inicio del tratamiento: en cuanto a los fármacos de primera generación, se ha observado que el tratamiento temprano con interferón beta-1a es eficaz para reducir la conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida y para frenar la pérdida progresiva de tejido cerebral en pacientes con CIS. La modesta correlación entre la formación de nuevas lesiones y la disminución del volumen cerebral sugiere que los procesos inflamatorios y neurodegenerativos están, al menos en parte, disociados en la etapa clínica más temprana de la esclerosis múltiple (238).

Calabrese *et al* muestran cómo los fármacos modificadores de la enfermedad redujeron significativamente el desarrollo de nuevas lesiones corticales y la progresión de la atrofia cortical en comparación con los pacientes no tratados, con efectos más rápidos y pronunciados con IFN (interferón) beta-1a subcutáneo que con IFN beta-1a intramuscular o acetato de glatirámico (239).

En cuanto a las terapias de segunda línea y de nueva generación, podemos citar el estudio de Wilhelm Radue *et al*, que muestran cómo la tasa de pérdida de volumen cerebral en los pacientes con EM durante los ensayos con fingolimod se correlacionó con la gravedad de la enfermedad al inicio del estudio, y se asoció con un empeoramiento de la discapacidad (240).

Algunos estudios recientes han demostrado que la pérdida de volumen cerebral puede reducirse en pacientes con EMRR bajo tratamiento con cladribina oral administrada anualmente durante 2 años en cursos de corta duración (estudio CLARITY), reduciéndose significativamente la atrofia cerebral en comparación con el tratamiento con placebo, con tasas de atrofia en pacientes tratados cercanas a las tasas fisiológicas (241).

En el estudio de Borges *et al*, la terapia con daclizumab disminuyó sustancialmente la tasa de atrofia cerebral en la EMRR en comparación con otras terapias modificadoras de la enfermedad, fundamentalmente interferón  $\beta$  (242).

### **NEDA: No Evidence of Disease Activity**

El concepto NEDA hace referencia a la falta de evidencia de actividad de la enfermedad en EM “No Evidence of Disease Activity” (243). Se define como la ausencia de actividad de la enfermedad según criterios radiológicos (lesiones T2 y/o lesiones T1 captantes de gadolinio) y según criterios clínicos (falta de recaídas de la enfermedad y progresión clínica). Se trata pues, del concepto inicial de NEDA-3, puesto que hace referencia a tres aspectos de la actividad de la enfermedad. Este concepto se utiliza como medida de la respuesta al tratamiento en la EMRR, sin embargo, se encuentra más dirigido hacia la actividad

inflamatoria. Es conocido que en la EM existe una pérdida acelerada del volumen cerebral y que constituye una medida objetiva del empeoramiento y progresión de la discapacidad. Por esta razón, Kappos *et al* sugieren agregar el impacto de la pérdida de volumen cerebral, concluyendo que el concepto NEDA-4 tiene el potencial de determinar el impacto de las terapias modificadoras de la enfermedad tanto en la inflamación como en la neurodegeneración (244). De este modo, puesto que la pérdida de volumen cerebral es una medida útil para evaluar longitudinalmente la progresión de la enfermedad, se ha sugerido incorporar la medición de la atrofia cerebral en el concepto de NEDA, recomendándose una anticipación en la implementación del uso de la evaluación cognitiva y mediciones de atrofia cerebral a nivel regional (245).

# ATROFIA REGIONAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## El cuerpo calloso

### Anatomía del cuerpo calloso y valoración radiológica (246)

El cuerpo calloso es una lámina gruesa de sustancia blanca que se extiende entre ambos hemisferios cerebrales de forma transversal. Su longitud anteroposterior es de 8 cm por término medio, y su ancho se incrementa de delante hacia atrás de modo que en su porción anterior alcanza 1 cm, mientras que en la posterior es de 2 cm. El espesor medio es de 1 cm.

**Cara superior:** convexa anteroposteriormente y aplanada transversalmente. En su línea media se corresponde con la fisura cerebral longitudinal. A los lados con las estrías longitudinales y con el *indusium griseum*.

**Cara inferior:** cóncava anteroposteriormente, convexa transversalmente. Por detrás se une al borde posterior del fórnix. También se une en la línea media con el borde superior del septo pelúcido, desde el borde posterior del fórnix hasta el pico del cuerpo calloso. A cada lado del septo pelúcido, la cara inferior del cuerpo calloso se encuentra libre, formando la bóveda del ventrículo lateral.

**Extremo anterior:** se incurva hacia abajo y hacia atrás para formar la rodilla del cuerpo calloso. La lámina inferior de la rodilla se dirige hacia atrás adelgazándose y termina en la pared anterior del tercer ventrículo a través de un extremo afilado denominado rostro/*rostrum* o pico del cuerpo calloso.

**Extremo posterior:** se conoce como esplenio o rodete del cuerpo calloso. Se extiende transversalmente por encima de los colículos, de los cuales se separa por la parte media de la fisura transversa del cerebro. El esplenio del cuerpo calloso procede de una inflexión posterior del mismo, en este punto, las dos láminas que resultan de dicha inflexión se unen por sus caras opuestas formando una masa compacta redondeada posteriormente.

En un corte sagital del cuerpo calloso, esta estructura puede dividirse de delante hacia atrás en *rostrum*, rodilla, cuerpo, istmo, y esplenio, según se detalla en figura nº 8 . A su vez, y con fines fundamentalmente de investigación, puede dividirse de forma artificial en diferentes segmentos geométricos, si bien la tractografía basada en tensor de difusión en sujetos sanos

sugiere una modificación del esquema de Witelson ampliamente aceptado, y una nueva clasificación de particiones verticales en el CC (247).

Hay que destacar que en pacientes con EM, la forma del CC cambia con la progresión de la enfermedad (248). El estudio de Sigirli *et al* reveló cambios en la forma del CC en la EMRR y sobre todo en la EMSP en comparación con controles, aspecto que aumentaba con el curso de la enfermedad (249). En pacientes con enfermedad de Alzheimer, se ha observado que la forma del CC puede ser un marcador más sensible que su tamaño para controlar la progresión de la enfermedad (250).

En pacientes con depresión mayor se han observado expansiones en aquellas regiones del CC que conectan con regiones frontales, temporales y parietales (251).

El CC se puede valorar *in vivo* mediante ultrasonografía, TAC y RMN cerebrales, siendo esta última la técnica de elección. El CC puede verse comprometido por diferentes tipos de alteraciones patológicas, desde anomalías congénitas, alteraciones tóxico-metabólicas, enfermedades desmielinizantes, tumores, patología traumática, daño axonal difuso y malformaciones vasculares (252).

El análisis mediante imágenes de tensor de difusión ha permitido caracterizar el daño microscópico del CC en la EM. La disfunción neurológica en la EMRR puede verse influida por la desconexión del CC, y los índices de difusión de las imágenes por tensor de difusión son biomarcadores potenciales de discapacidad (253).

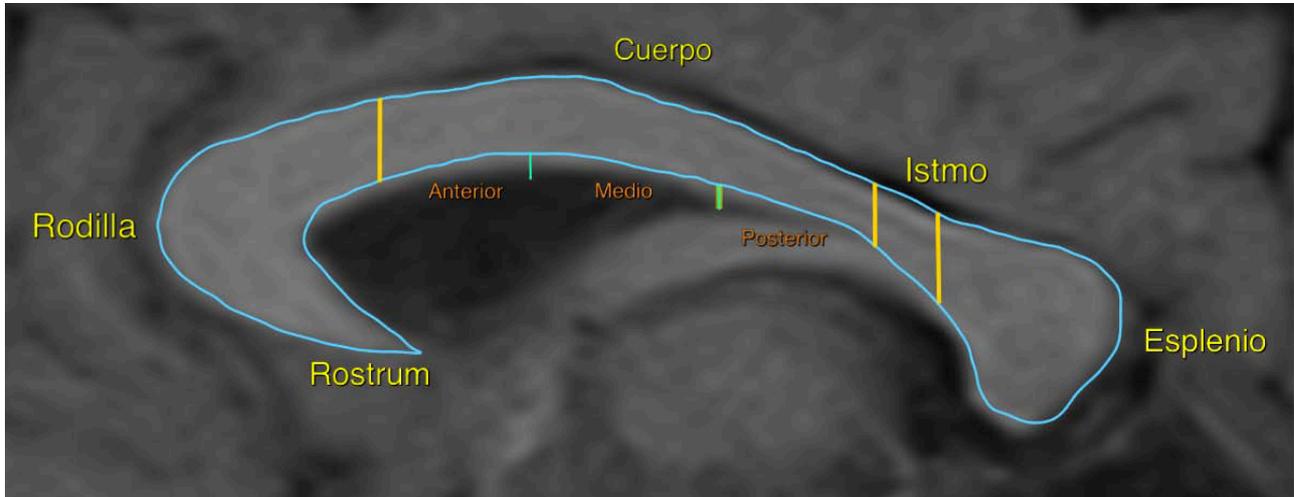
Para los análisis volumétricos del CC pueden emplearse algoritmos automatizados para simplificar el procedimiento y evitar variabilidad, además del ahorro de tiempo que conllevan. Así, el algoritmo C8 descrito en el estudio de Herron *et al*, aísla y mide automáticamente el CC y puede proporcionar mediciones fiables del área del CC y grosor regional (254).

Van Schependom *et al* han presentado un método preciso y automatizado para la segmentación del CC, demostrando su validez en cuanto al cálculo del área, circularidad, índice de cuerpo calloso (ICC) y espesor (255).

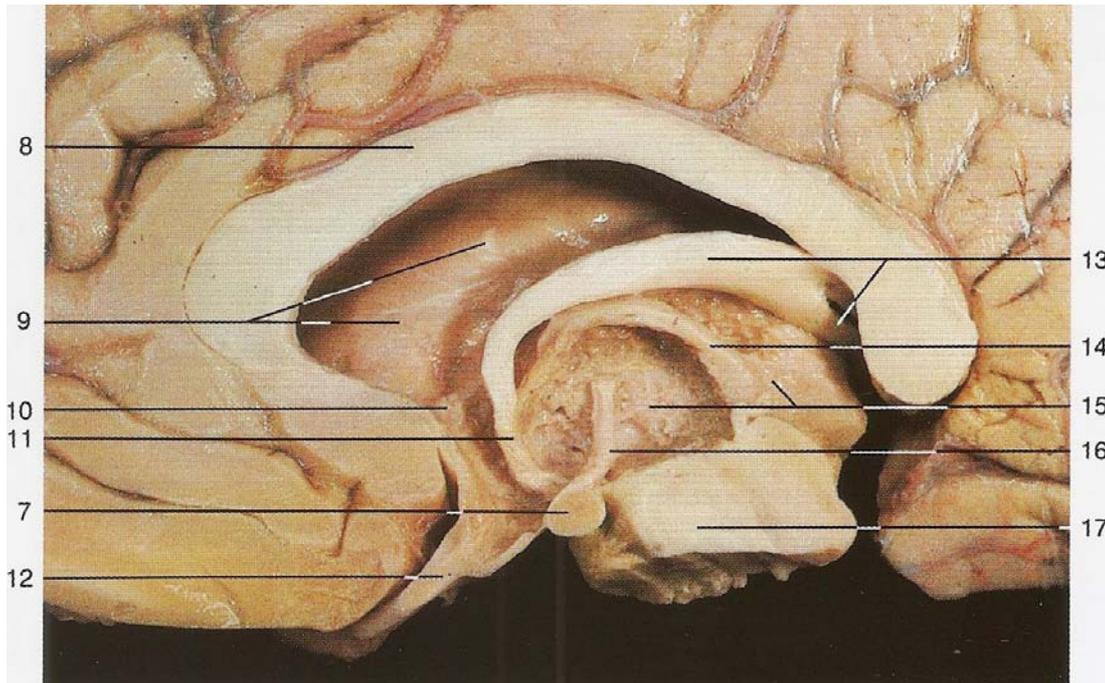
En cuanto a las medidas bidimensionales del CC, si bien el área de cuerpo calloso (ACC) ha sido estudiado en mayor detalle por diferentes autores, recientemente se ha propuesto emplear el índice de cuerpo calloso. Figueira *et al* describen el índice de cuerpo calloso como una medida bidimensional de sencilla aplicación en estudios de RMN cerebral. Para ello diseñaron un estudio prospectivo de 5 años que incluyó pacientes con EMRR y EMSP. Se midió ICC al inicio y una vez al año. Al inicio del estudio, el ICC pudo distinguir pacientes con EMSP de pacientes con EMRR y controles. Durante el seguimiento, se demostró una

reducción progresiva del ICC en ambos grupos de pacientes en comparación con los controles. A partir del tercer año, la diferencia entre el ICC de pacientes con EMRR y EMSP alcanzó significación estadística, por lo que el ICC puede ser una herramienta práctica y sencilla para mostrar cambios morfométricos longitudinales del CC (256). También Erdogan *et al* han propuesto un nuevo índice para los análisis morfométricos del CC: la razón área calloso/área supracaloso (257).

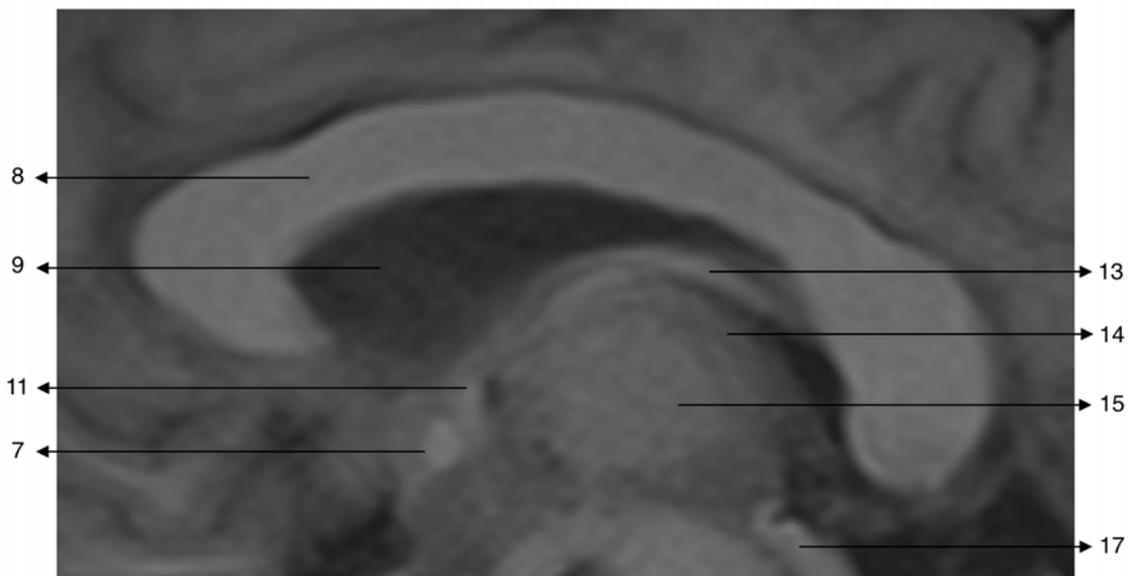
Por otra parte, un análisis mediante ROI (*region of interest*) determinó una tendencia a presentar tiempos de relajación T1 más bajos en la rodilla del CC, y más altos en su región somatomotora. Esta observación separa las regiones dominadas por fibras grandes mielinizadas (área somatomotora) de regiones con haces axonales más pequeños densamente empaquetados y con menor mielina (rodilla), por lo que los tiempos de relajación T1 en el CC pueden proporcionar un medio adicional para controlar diferencias en la anatomía y densidad de las fibras, y por tanto la sustancia gris en las respectivas áreas neocorticales. Un mapeo rápido de T1 permite caracterizar la arquitectura axonal en un cuerpo calloso, con posibles implicaciones en procesos neurodegenerativos (258).



**Figura n° 8.** Nomenclatura de las diferentes secciones del cuerpo calloso.

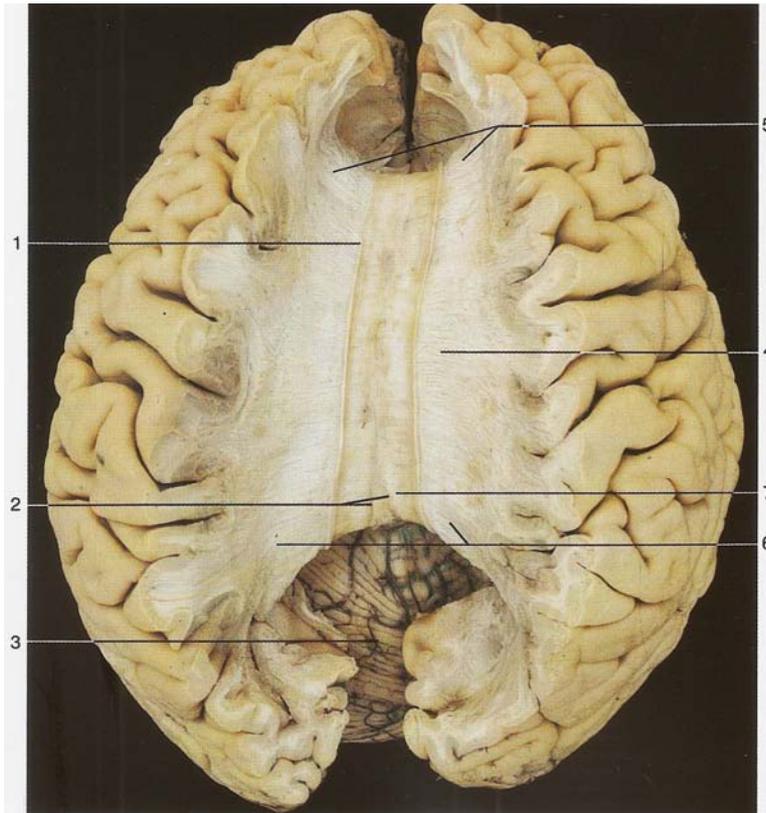


**Figura nº 9.** Preparación anatómica que muestra un corte sagital y medio del diencefalo. Se ha resecado el *septum pellucidum* y la porción medial del tálamo. Tomado de: Yokochi R, Drecoll L. Atlas de Anatomía Humana. Estudio fotográfico del cuerpo humano. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2007.



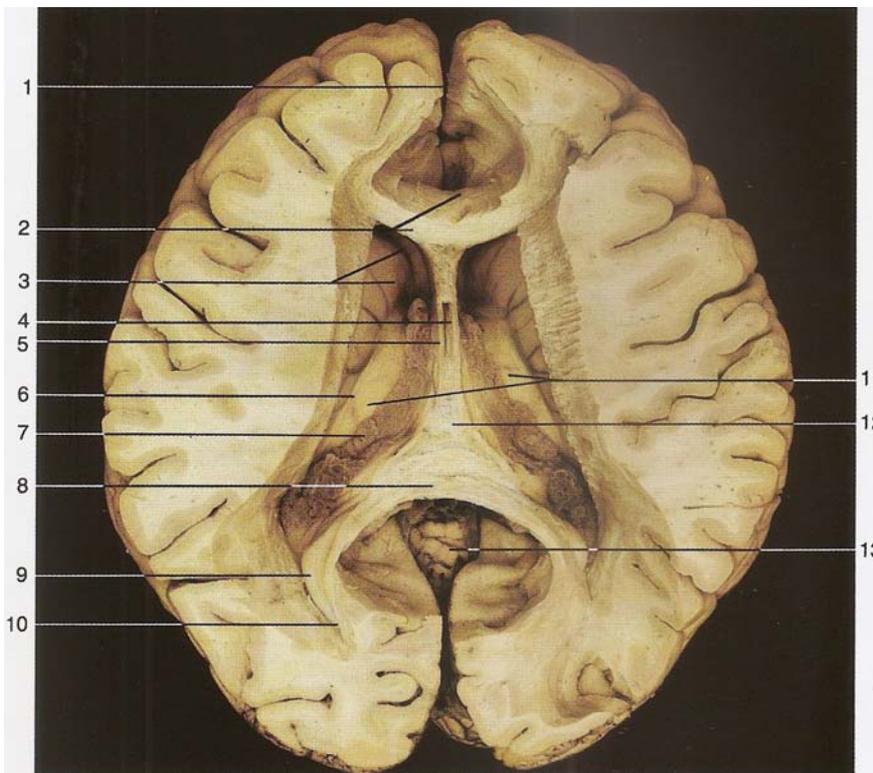
**Figura nº 10.** Corte sagital y medio del diencefalo mediante resonancia magnética. Se pueden apreciar las similitudes entre la imagen radiológica y la preparación anatómica.

- |  |  |
|--|--|
| 7. Tubérculo mamilar                   | 13. Pilar posterior del trígono          |
| 8. Cuerpo calloso                      | 14. Estría medular talámica              |
| 9. Ventrículo lateral y núcleo caudado | 15. Tálamo y comisura gris intertalámica |
| 10. Comisura blanca anterior           | 16. Fascículo mamilotalámico             |
| 11. Pilar anterior del trígono         | 17. Pie del pedúnculo central            |
| 12. Quiasma óptico                     |  |



**Figura nº 11.** Preparación anatómica del encéfalo que muestra las fibras del cuerpo calloso tras eliminar la corteza cerebral suprayacente.

1. Estría longitudinal lateral del *indusium griseum*
2. Estrías longitudinales mediales del *indusium griseum*
3. Cerebelo
4. Radiación del cuerpo calloso
5. Fórceps menor del cuerpo calloso
6. Fórceps mayor del cuerpo calloso
7. Rodete del cuerpo calloso



**Figura nº 12.** Preparación anatómica que muestra una visión del encéfalo tras una resección parcial del cuerpo calloso.

1. Cisura interhemisférica
2. Rodilla del cuerpo calloso
3. Cabeza del n. caudado y asta anterior del ventrículo lateral
4. Cavidad del *septum pellucidum*
5. Lámina del *septum pellucidum*
6. Estría terminal
7. Plexo coroideo del ventrículo lateral
8. Rodete del cuerpo calloso
9. Espolón calcarino
10. Asta superior del ventrículo lateral
11. Tálamo
12. Comisura del triángulo
13. Vermis cerebeloso

Ambas imágenes han sido tomadas de: Yokochi R, Drecoll L. Atlas de Anatomía Humana. Estudio fotográfico del cuerpo humano. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2007.

## **El cuerpo calloso. Histología**

El cuerpo calloso es el mayor tracto de sustancia blanca que comunica ambos hemisferios cerebrales, y se compone de más de 300 millones de fibras nerviosas.

En un corte sagital, puede dividirse en 5 segmentos funcionales que se resumen más adelante en el apartado de fisiología, esta especialización probablemente guarda relación con la composición histológica de los diferentes niveles del cuerpo calloso. Mediante estudios de microscopía se ha podido estudiar la microestructura y composición de las fibras del cuerpo calloso. Así, la rodilla muestra fibras más adelgazadas con un diámetro comprendido entre 0.4 y 1  $\mu\text{m}$ , con gran densidad de empaquetamiento. Se trata de la región I desde el punto de vista funcional. La densidad de las fibras disminuye anteroposteriormente, aunque éstas muestran un mayor tamaño en su sección transversal, especialmente marcado en las regiones III y IV, con un diámetro entre 2 y 7  $\mu\text{m}$ . Más atrás, en la región V, perteneciente al esplenio, la densidad de fibras vuelve a ser mayor, y los diámetros axonales son mixtos en cuanto a su sección transversal. La desigual distribución de los tipos de fibras a lo largo del CC sugiere diferencias funcionales importantes en la comunicación interhemisférica entre diferentes tipos de áreas corticales (259). Además, existen diferencias regionales en la densidad de células gliales que podrían estar relacionadas con el número de axones en el CC y que puede verse afectada en regiones específicas del CC en determinadas enfermedades neurológicas (260). Por otro lado, se ha observado una relación no lineal entre el diámetro axonal y la g-ratio (relación entre el diámetro axonal interno y el diámetro externo total, es ampliamente utilizada como un índice funcional y estructural de la mielinización axonal óptima) (261). El diámetro axonal se correlaciona con la velocidad de conducción, y puede verse comprometido en la EM. El enfoque convencional para obtener valores de diámetro axonal es a través de técnicas histológicas, pero, dado el gran número de axones en una región de interés y la variación en el tamaño, resulta más útil una aproximación estadística para describir el diámetro axonal. La distribución gamma es la función de probabilidad más empleada con este propósito (262).



**Figura nº 13.** Esquema representativo de la distribución de los diferentes tipos de axones a lo largo de la longitud del cuerpo calloso. Tomado de: Hofer S, Wang X, Roeloffs V, Frahm J. Single-shot T1 mapping of the corpus callosum: a rapid characterization of fiber bundle anatomy. *Front Neuroanat.* 2015 May 11;9:57.

### **El cuerpo calloso. Fisiología** (263)

El CC comprende los axones que conectan las cortezas de los dos hemisferios cerebrales, y es el principal haz de fibras de sustancia blanca en el cerebro.

Hasta mediados del siglo XX, se pensaba que su principal función era evitar el colapso entre ambos hemisferios cerebrales, dicha visión clínica se atribuye al fracaso de la cirugía de cerebro dividido para revelar síntomas de desconexión evidentes (264). El CC participa en funciones de “control” de orden superior, como el apoyo de la representación bilateral del lenguaje y la inhibición interhemisférica funcional (265)

A partir de técnicas de resonancia magnética mediante secuencias de tensor de difusión y tractografía, se han conseguido delimitar las principales conexiones axonales entre las diferentes áreas que integran el cuerpo calloso con estructuras corticales, generando mapas del CC y sus conexiones corticales.

Así, se determinó que la corteza prefrontal ventral y partes de la corteza prefrontal dorsal proyectan sus fibras a través de la rodilla y *rostrum*. Las regiones del CC a través de las cuales atraviesa la corteza frontal superior, se extienden hacia el cuerpo posterior. Las fibras que surgen del lóbulo parietal y occipital se extienden principalmente a través del esplenio, crítico para la comunicación interhemisférica entre áreas visuales (266), mientras que las fibras que surgen de la corteza sensitivomotora atraviesan el istmo (267).

A nivel funcional podemos dividir la sección sagital del cuerpo calloso en cinco partes, según **esquema de Witelson**, con las conexiones funcionales que a continuación se expresan:

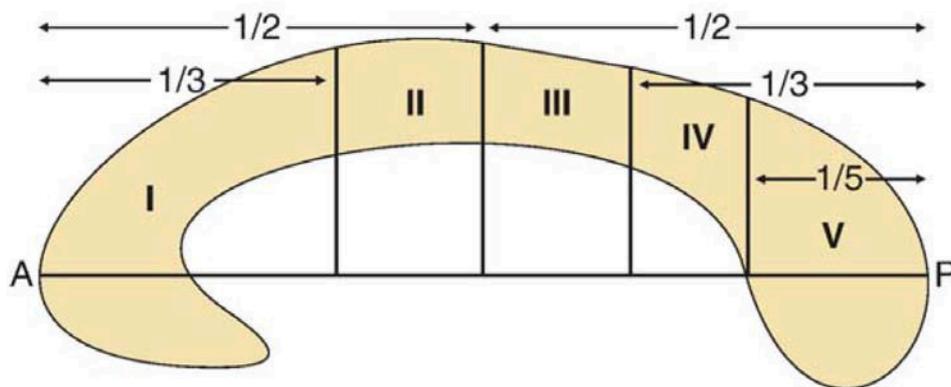
**I:** corteza prefrontal.

**II:** corteza premotora y motora suplementaria.

**III:** corteza motora primaria.

**IV:** corteza primaria sensitiva.

**V:** áreas parieto-temporo-occipitales.



**Figura n° 14.** Esquema de Witelson de división funcional del cuerpo calloso. Las 5 diferentes secciones abarcan respectivamente el 33%, 17%, 17%, 13% y 20% de la longitud anteroposterior del cuerpo calloso. I: *rostrum*, rodilla y cuerpo anterior. II: cuerpo medio. III: cuerpo posterior. IV: istmo. V: esplenio. Tomado de Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Neuroimage. 2006 Sep;32(3):989-94.

En general, los lóbulos corticales dorsal o medial proyectan fibras a través de la región dorsal del CC, mientras que los lóbulos corticales laterales proyectan fibras a través de la región ventral del CC. Sin embargo, la parcelación de la corteza cerebral en combinación con el seguimiento de las fibras del tensor de difusión es un método más robusto que la subdivisión geométrica para evaluar las conexiones del CC con los lóbulos corticales (267).

Un enfoque combinado que utiliza imágenes por tensor de difusión-tractografía y la RMN cerebral funcional, ha permitido la detección en el CC de la activación funcional provocada por tareas motoras o sensoriales específicas, y la reconstrucción de la trayectoria de las fibras que interconectan las áreas corticales primarias activadas por las mismas tareas, lo cual confirma la organización topográfica funcional del CC. Además, respalda la idea de que las señales de la RMNf no necesariamente se restringen a la sustancia gris, sino que se puede

activar la sustancia blanca cuando se utilizan tareas de transferencia interhemisférica (268,269).

También en el estudio de Barkhof *et al*, la desconexión cerebral se correlacionó con la atrofia de las regiones esperadas en el CC, lo que apoya su organización topográfica (270). La atrofia regional del CC en pacientes con enfermedad de Alzheimer puede indicar pérdida de neuronas eferentes callosas en las regiones corticales correspondientes, por lo que se postula que ésta puede ser un marcador de la desconexión neocortical progresiva (271).

### **Dimorfismo sexual en el cuerpo calloso**

La existencia de dimorfismos sexuales en el CC ha sido ampliamente debatida. Muchos grupos han observado un dimorfismo sexual significativo en la sustancia blanca de cerebros humanos, con un CC que muestra una mayor anisotropía fraccional en las mujeres. También se postula un papel esencial del estradiol para producir una mielinización eficaz del CC (272). En general, las mujeres tienen cerebros más pequeños con un CC más bulboso, sin embargo, el CC femenino es inesperadamente grande, por lo que la relación CC/cerebro es en promedio mayor que en los hombres. Pero los hombres con cerebros pequeños también tienen mayores proporciones CC/cerebro, por lo que si las muestras de hombres y mujeres tienen el mismo tamaño cerebral, no debería haber diferencia en el tamaño del CC (273). Holloway *et al* analizaron autopsias de cerebros sin neuropatología subyacente, observando mayor tamaño cerebral en los hombres, aunque mayor área del esplenio en mujeres, esta diferencia se mantuvo significativa tras la corrección del tamaño cerebral, en comparación con otras estructuras cerebrales como el hipocampo y el tálamo, que son mayores en hombres pero se igualan al corregir con el tamaño cerebral (274). Allen *et al* observaron una diferencia entre hombres y mujeres en la forma pero no en el área del CC o en sus subdivisiones, determinando que el esplenio presenta una forma más bulbosa en las mujeres y más tubular en los hombres (275).

Por su parte, Aboitiz *et al* encontraron una correlación negativa entre las asimetrías de las fisuras de Silvio y el número total de fibras en el istmo del CC en machos y en el esplenio anterior en las hembras (276), mientras que Prendergast *et al* encontraron diferentes cambios entre hombres y mujeres asociados a la edad en la rodilla del CC (277). También Mitchell *et al* reportan evidencias anatómicas de las diferencias de sexo en la conectividad interhemisférica (278).

En cambio, Constant *et al* no encontraron ningún dimorfismo sexual significativo en el CC humano, concluyendo que el muestreo inadecuado y los procedimientos de corrección del

tamaño del CC inapropiados pueden haber sido los factores responsables de resultados contradictorios en estudios previos (279).

### **Cuerpo caloso e inteligencia**

Puesto que el cuerpo caloso juega un papel importante en la comunicación interhemisférica y en los procesos cognitivos, se conoce su participación en el procesamiento de la información y en las habilidades intelectuales (inteligencia).

Se cree que la morfología del CC refleja la capacidad de comunicación entre hemisferios, y puede servir como un sustrato neuroanatómico para la capacidad intelectual general. Se han observado correlaciones positivas significativas entre la morfología del CC y las medidas de inteligencia, más pronunciadas en secciones posteriores del CC. Al mismo tiempo, las variaciones regionales en el tamaño del CC pueden reflejar en parte la arquitectura subyacente de las regiones corticales conectadas topográficamente, relevantes para procesar información cognitiva de orden superior (280). Un estudio realizado sobre fotografías del cerebro de Albert Einstein, muestra que su CC era más grueso en la gran mayoría de las subregiones con respecto a controles de similar edad, y a su vez, más grueso en *rostrum*, cuerpo medio, istmo y sobre todo esplenio, comparado con controles más jóvenes, por lo que la conectividad interhemisférica era mejor en Einstein en comparación con controles, lo que sugiere que su capacidad intelectual estaba al menos en parte relacionada con una comunicación coordinada entre ambos hemisferios cerebrales (281).

### **Cuerpo caloso y neuropsicología**

El ACC se ha correlacionado con la flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento, memoria compuesta, funciones ejecutivas, velocidad psicomotora, tiempo de reacción y fluidez verbal fonológica (282), por lo que el daño en el CC puede contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con EM a través de un mecanismo de desconexión (283). Además, la rehabilitación cognitiva puede inducir cambios microestructurales significativos en el CC, que se asocia a una mejora en el rendimiento cognitivo. Mediante secuencias de tensor de difusión se ha observado que existe un aumento en la fracción de anisotropía, que refleja una mayor integridad de los tractos de sustancia blanca (284).

Se han realizado diferentes estudios en pacientes con EM con el fin de buscar relaciones entre el CC y variables neuropsicológicas.

En el estudio de Yaldizli *et al*, el ICC se correlacionó fuertemente con la prueba de fluidez verbal, la prueba de símbolos y dígitos y PASAT. La atrofia del segmento posterior del CC se asoció significativamente con un peor resultado en PASAT, fluidez verbal y test de símbolos y dígitos. Por el contrario, la atrofia del segmento anterior del CC se asoció significativamente con la gravedad de la fatiga y peor puntuación en la prueba de memoria a largo plazo (285).

Granberg *et al* estudiaron el ACC e ICC, y observaron que el ACC mostró las correlaciones más fuertes tanto con el test de símbolos y dígitos como con la puntuación EDSS, además de mostrar mayor precisión para diferenciar pacientes de controles y pacientes con EMRR de pacientes con formas progresivas. El ICC se comportó peor en este sentido. El ACC también superó a las mediciones volumétricas en estos aspectos (286). También Bergendal *et al* reportaron una correlación entre el ACC y el rendimiento en el test de símbolos y dígitos en pacientes con EM. No se encontró asociación entre el resultado de estos test y el volumen cerebral y carga lesional T2 (287). Por último, citamos el trabajo de Caligiuri *et al*, que mostraron cómo el deterioro cognitivo en pacientes con EMRR se explica principalmente por la reducción de la fracción de anisotropía en rodilla y esplenio. Los incrementos en la puntuación EDSS se explicaron mejor por la reducción en el grosor del CC y difusividad media (288).

### **Cuerpo caloso y discapacidad**

La atrofia del CC es un predictor simple y preciso de futura acumulación de discapacidad en pacientes con EM (289). La atrofia del CC se ha asociado con una mayor carga lesional (290), y la mayor reducción de ACC con mayor tasa de recaídas (291). En el trabajo de Ertasoglu Toydemir *et al* con pacientes con EM, el ACC fue más pequeña que en el grupo control, se encontró correlación entre el ACC y la puntuación EDSS, existiendo una correlación negativa entre el ACC y la duración de la enfermedad (292). Klawiter *et al* muestran cómo el ACC fue menor en pacientes respecto a controles y se correlacionó con la BPF y fracción de sustancia gris, pero no con fracción de sustancia blanca. Se detectó una correlación inversa entre ACC y volumen lesional (293), como se ha hecho mención previamente. En estudios a largo plazo se encontró una disminución significativa del ACC durante los 9 años de seguimiento de pacientes con EM, no relacionada con la edad, así como una asociación entre ACC y estado de discapacidad (294). En cuanto al ICC, la atrofia cerebral medida por este parámetro se asocia a progresión de la discapacidad, aunque no resultó un predictor independiente de la discapacidad a largo plazo (295).

Por otro lado, los pacientes con EM y fatiga presentan mayor atrofia de CC medido mediante ICC, por lo que la progresión de la atrofia del CC puede desempeñar un papel en la evolución de la fatiga relacionada con la EM (285).

## **Atrofia de la médula cervical en la EM**

La atrofia de la médula espinal, al igual que la atrofia cerebral, ocurre tempranamente en la EM, incluso en pacientes con CIS (296), y muestra un curso progresivo a lo largo de la enfermedad (297). La mayoría de las lesiones medulares se encuentran en el segmento cervical. Además de focos de desmielinización e inflamación, se encuentra pérdida axonal y degeneración walleriana. El pequeño tamaño de la médula implica que la evaluación de la misma sea especialmente difícil, debido a que las técnicas de resonancia magnética de alta resolución pueden obtener dimensiones de vóxel sólo a un máximo del 10% del diámetro cordonal. La resonancia magnética puede estimar el área en sección transversal mediante trazado manual, o de forma más precisa, mediante algoritmos semiautomatizados o automatizados. Las mediciones tienen su mayor sensibilidad y relevancia clínica a nivel cervical superior, por ejemplo, a nivel C2-C3. Liu *et al* han propuesto realizar las mediciones en sección transversal 2.5 cm por debajo de la protuberancia, ya que no siempre se incluye en los estudios el nivel medular C2-C3, y el área medular en el nivel referido se correlacionó mejor con el área a nivel C2-C3 que con el volumen cerebral (298). Los métodos volumétricos tridimensionales incluyen la medición del área de sección medular en múltiples cortes contiguos. Las secuencias preferidas son T1 eco gradiente, aunque T1 spin echo o T2 también producen buen contraste médula-LCR. Los métodos para la normalización del volumen medular incluyen la cavidad craneal y otras medidas relativas al tamaño de la cabeza (296). Song *et al* mostraron que la medición normalizada del área de médula espinal cervical superior (*medular upper cervical spinal cord area*, MUCCA) se correlaciona mejor con la puntuación EDSS que la medición absoluta. Además, “LECA” (*lumbar enlargement cord area*) parece ser un factor de corrección óptimo para MUCCA (299).

En cuanto a la secuencia empleada para la medición del volumen de médula cervical, las imágenes T2 parecen ser más eficientes, con la ventaja añadida de la detección de lesiones desmielinizantes (300).

Además del volumen absoluto de la médula cervical, se pueden realizar mediciones normalizadas mediante la fracción de médula cervical (volumen absoluto de médula

cervical/volumen absoluto de saco tecal), y la fracción de médula cervical a volumen intracraneal (volumen absoluto de médula cervical/volumen intracraneal) (301).

Existen diferentes técnicas de segmentación automática de la médula cervical. El algoritmo “OPAL” (*Optimized PatchMatch Label Fusion*) localiza y segmenta la médula espinal, mientras que el algoritmo “STEPS” (*Similarity and Truth Estimation for Propagated Segmentations*) segmenta sustancia blanca y gris de forma simultánea (302). “PropSeg” es un método automático de segmentación que muestra elevada reproducibilidad en las mediciones de área de sección transversal en pacientes con EM, y es eficiente en el tiempo (303). *Partial Volume Modeling* (PVM) es otra herramienta de segmentación que proporciona reproducibilidad y buena precisión en la medición de la atrofia medular (304).

La mayoría de pacientes con EM presenta atrofia de la médula espinal, que parece ser un marcador de severidad de la enfermedad (305). Lin *et al* mostraron cómo los cambios en el área medular cervical superior se relacionan con los cambios en la discapacidad clínica (306). Los volúmenes medulares se asocian con discapacidad física en pacientes con EM, con una relación moderada-importante. Los pacientes con atrofia medular tienen puntuaciones EDSS mayores que aquéllos sin atrofia. Esta atrofia es mayor en pacientes con enfermedad progresiva respecto a aquéllos con EMRR. Existe menor relación entre la carga lesional cerebral/medular y la discapacidad (296).

En el estudio llevado a cabo por Daams *et al*, se estudió MUCCA en pacientes con EM de larga evolución, siendo comparado con el grado de discapacidad medido mediante EDSS, 9-HPT y test de los 25 pasos. MUCCA resultó más pequeño en pacientes EM respecto a controles sanos, y se asoció con el volumen cerebral normalizado y el número de lesiones en médula espinal, además se asoció con la puntuación obtenida en los test previamente referidos (305).

En cuanto a la NMO, las lesiones tienden a acumularse en los lugares de expresión de acuaporina 4, como la médula espinal. La atrofia medular parece estar relacionada con la desmielinización de los axones neuronales y necrosis astrocitaria. La atrofia medular en la NMO es consecuencia de reacciones inflamatorias más graves y mayor actividad de la enfermedad (307).

Los pacientes con NMO muestran predominantemente atrofia medular con leve atrofia cerebral, mientras que los pacientes con EM muestran mayor atrofia cerebral, especialmente a nivel de la sustancia gris. El área media de la médula cervical superior es el principal parámetro que explica la discapacidad en NMO y EM (308).

## **Atrofia talámica en la esclerosis múltiple**

Estudios in vivo y postmortem han demostrado lesiones desmielinizantes en los núcleos de sustancia gris, al igual que en corteza cerebral, cerebelo y sustancia gris medular, por lo que se acepta que la esclerosis múltiple no es una enfermedad exclusivamente de la sustancia blanca sino que existe un compromiso difuso cerebral. La afectación talámica es frecuente en la EM, pero se encuentra peor caracterizada que las lesiones de sustancia blanca. El tálamo se compone de varios núcleos de sustancia gris, y tiene gran variedad de funciones: motoras, sensitivas, integrativas, así como funciones corticales superiores. Juega un papel relevante en la regulación del sueño, memoria, emociones, nivel de consciencia y atención. Los axones talámicos transmiten información entre diferentes áreas corticales y subcorticales, y su lesión produce una amplia variedad de manifestaciones neurológicas. La patología talámica se puede encontrar presente en los estadios iniciales de la esclerosis múltiple, incluyendo la fase de CIS (309), y se ha descrito una asociación entre el desarrollo de atrofia talámica y la evolución de pacientes con CIS hacia EMCD (310). También se ha encontrado una reducción del volumen talámico en pacientes con EM respecto a controles tanto en estudios imagenológicos como en estudios postmortem (311).

Así, se ha propuesto utilizar el tálamo para valorar el grado de atrofia de sustancia gris en pacientes con EM, dado que es la estructura de sustancia gris subcortical que se encuentra más implicada en la EM en términos de atrofia y valor pronóstico (312). Keller *et al* han estudiado la fiabilidad de herramientas automáticas como *FreeSurfer* como forma de sustituir a las mediciones manuales, demostrando que además de existir una buena consistencia entre las mismas, el grado de concordancia entre el método manual y *FreeSurfer* es igual a la concordancia entre dos investigadores realizando estimaciones manuales (313).

La atrofia talámica muestra relación tanto con la progresión de la discapacidad física como con el desarrollo de deterioro cognitivo. Zivadinov *et al* encontraron progresión de la atrofia cortical, central y talámica medida mediante *SIENA* y *SIENAX* en el grupo de pacientes con EM y progresión sostenida de la discapacidad, respecto al grupo de pacientes sin progresión de la misma (310).

Papathanasiou *et al* encontraron una fuerte relación entre medidas neuropsicológicas en pacientes con EMRR y medidas de atrofia, siendo leve-moderada la relación con el volumen lesional. El área talámica resultó ser el marcador más sensible para la memoria, velocidad de procesamiento y *trial making test B*, por lo que la atrofia talámica es capaz de predecir deterioro cognitivo significativo en pacientes con EMRR (314). También en el trabajo llevado

a cabo por Benedict *et al* se concluye que los volúmenes talámicos fueron capaces de predecir los test cognitivos, por lo que la atrofia talámica juega un papel relevante en los trastornos cognitivos asociados a la EM (315). En la misma línea opinan Štecková *et al*, que observaron atrofia talámica en pacientes con CIS y EMRR en comparación con controles, encontrando correlación significativa entre ésta y muchos de los déficit cognitivos (316).

### **Atrofia de otras estructuras cerebrales en la esclerosis múltiple**

La atrofia cerebral resultante del proceso neurodegenerativo en la EM afecta no sólo a la sustancia blanca y corteza cerebral, sino que se trata de una atrofia difusa que termina comprometiendo la mayor parte de las estructuras cerebrales. Las herramientas informáticas actualmente permiten segmentar estructuras cerebrales muy concretas.

El estudio de las mismas ha recibido menor atención por parte de los investigadores, que han preferido centrar los estudios en el volumen cerebral global o cortical, en la médula espinal o estructuras profundas de sustancia gris como el tálamo.

Chivers *et al* analizaron el área de la sección transversal del tronco del encéfalo, observando una diferencia media significativa entre pacientes con EM y controles del 9.3% para mesencéfalo, 8.7% para la protuberancia y 6.5% para la médula oblongata (317).

Los núcleos basales participan en el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento en pacientes con EM, al igual que el tálamo y el neocórtex. Batista *et al* mostraron una reducción en el volumen de neocórtex, caudado, putamen, pálido, tálamo y núcleo *accumbens* en estos pacientes. Así, el volumen de la sustancia gris profunda se correlacionó con el test de dígitos y símbolos, siendo mayor la correlación en el caso de putamen y tálamo (318).

El estudio llevado a cabo por Ramasamy *et al* muestra atrofia selectiva de la sustancia gris subcortical (pálido, putamen y especialmente tálamo), y atrofia de la sustancia blanca cerebelosa ya desde estadios tempranos de la EM. La atrofia hipocámpica sólo se observó en estadios avanzados de la enfermedad (319).

Existen diferentes métodos que pueden segmentar la sustancia gris subcortical de forma automática, aunque la mayoría de los estudios se centran en el hipocampo. Perlaki *et al* compararon dos programas para la segmentación de caudado y putamen (*FreeSurfer* y *FIRST*), concluyendo que ambos métodos no resultan equivalentes cuando son comparados con el trazado manual. En el caso del putamen, *FreeSurfer* lo sobreestimó, mientras que *FIRST* no demostró diferencia significativa respecto al trazado manual. Para el caudado, ambos métodos mostraron resultados más similares (320).

Para la amígdala e hipocampo se ha comparado *FreeSurfer* y *VB8*, encontrando una buena correlación entre la segmentación automática y la manual para el hipocampo, y menor para la amígdala (321). Estas dos estructuras también fueron valoradas en otro estudio mediante *FreeSurfer* y *FIRST*, concluyendo que no es fuerte la concordancia entre los volúmenes de amígdala e hipocampo obtenidos con ambos métodos automáticos, y aquéllos obtenidos con segmentación manual (322)

El hipocampo también sufre el proceso neurodegenerativo de la EM, aunque la atrofia del mismo ha sido mejor estudiado en otros campos como en las demencias y en la epilepsia. En el trabajo llevado a cabo por Mulder *et al* en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, se concluyó que los valores de reproducibilidad cuantitativa del volumen hipocámpico y el porcentaje de cambio fueron similares entre el trazado manual, *FreeSurfer* y *FIRST* (323). Suk Tae *et al* estudiaron los volúmenes hipocámpicos mediante *FreeSurfer* e *IBASPM* (*Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping software*) en pacientes con trastorno depresivo mayor. Los métodos volumétricos mostraron una buena concordancia con el volumen del hipocampo realizado de manera manual, pero con *FreeSurfer* el volumen fue un 35% mayor, y la concordancia con *IBASPM* cuestionable. Los autores concluyen por ello que aunque los métodos automáticos pueden detectar atrofia de hipocampo en pacientes con trastorno depresivo mayor, la medida manual sigue siendo el *gold standard*, siendo necesaria una mejora en los métodos volumétricos (324). Para la medición de la atrofia temporal medial a través de un método sencillo bidimensional, Menéndez *et al* proponen el índice de atrofia temporal medial (325).

## **Los ventrículos cerebrales y la atrofia cerebral en la EM**

Conforme avanza la atrofia cerebral en los pacientes con EM, se va produciendo un incremento en el tamaño de los ventrículos cerebrales, más acelerado en las formas EMSP, aunque ya existente desde las fases iniciales de la EMRR (326). Un incremento significativo en los volúmenes ventriculares en pacientes con CIS puede ser un factor de riesgo para evolución hacia EMCD. Además, existe una correlación significativa, aunque modesta, entre las mediciones de la carga lesional y el ensanchamiento ventricular (326). Por otro lado, el patrón de ensanchamiento ventricular puede ser diferente según el tipo de enfermedad neurodegenerativa subyacente (327).

Existen diferentes medidas lineales bidimensionales que pueden reflejar el grado de atrofia cerebral, como el ancho del tercer ventrículo, el ancho de las astas frontales y el índice

bifrontal, la distancia intercaudados y el índice bicaudado, así como el índice de Evans. El ancho del tercer ventrículo es probablemente la más estudiada. Algunas de estas medidas, como el índice bifrontal, el índice bicaudado y el de Evans, muestran una correlación significativa con la edad según ha sido estudiado por Vargas López *et al* (328).

En algunos estudios se ha propuesto el estudio del ancho del tercer ventrículo mediante técnicas ultrasonográficas. Müller *et al* observaron un ancho del tercer ventrículo significativamente mayor en los pacientes con EMRR estudiados mediante dúplex transcraneal (DTC) (329). También Schminke *et al* concluyó que el DTC puede resultar útil para determinar el grado de atrofia cerebral en un momento determinado, aunque al menos en fases iniciales de la enfermedad no resulta útil para monitorizar la progresión de la misma (330). Kallman *et al* estudiaron de forma longitudinal una serie de pacientes con EM mediante DTC y RMN cerebral, determinando que las mediciones del tercer ventrículo calculadas mediante ambas técnicas resultaron muy similares, y al finalizar el estudio se determinó un incremento en las medidas del tercer ventrículo. Estas medidas mostraron una correlación significativa con el grado de discapacidad (331). Müller *et al* mostraron una correlación significativa entre el ensanchamiento del tercer ventrículo medido por DTC, y el empeoramiento de los déficit motores y variables neuropsicológicas (332).

Otros trabajos analizan conjuntamente el ancho del tercer ventrículo con otras medidas lineales bidimensionales previamente referidas. A continuación se citan algunos de ellos, con los resultados más relevantes reportados:

En el estudio de Turner *et al* se analizó la ratio bifrontal, índice de Evans, diámetro anteroposterior del asta temporal del ventrículo lateral y diámetro oblicuo anterior de ambas astas frontales (distancia mayor de la línea perpendicular a la que corta los extremos anterior y posterior del asta frontal en el plano axial). El volumen del tercer ventrículo resultó significativamente mayor en pacientes respecto a controles, y en pacientes EMSP respecto a pacientes EMRR. Las medidas lineales fueron mayores en pacientes respecto a controles, salvo en el caso del índice bifrontal, no habiendo detectado diferencias entre ambos subtipos de EM para ninguna de las medidas lineales (333). Martola *et al* reportaron progresión radiológica durante el seguimiento de una serie de pacientes con EM, de modo que el incremento medio anual del ancho del tercer ventrículo fue de 0.20 mm, 0.32 mm en el caso del ancho de las astas frontales, y 0.26 mm en el caso de la distancia intercaudados (334). En el trabajo de Butzkueven *et al*, el ancho del tercer ventrículo y la distancia intercaudados fueron capaces de distinguir pacientes con EM de controles. La ratio intercaudado y la ratio

del tercer ventrículo (ancho del tercer ventrículo/ancho cerebral) se correlacionaron con el volumen de parénquima cerebral. Longitudinalmente, la pérdida de volumen del parénquima cerebral se correlacionó de manera inversa con incrementos en la distancia intercaudados y ancho del tercer ventrículo (335). Aylward *et al* señalan que la ratio bicaudado y el cociente distancia bifrontal/distancia bicaudado son buenas mediciones de atrofia del núcleo caudado, aunque son pobres en cuanto al análisis de dicho núcleo cuando no existe atrofia (336).

Por otro lado, se ha encontrado una correlación entre la ratio intercaudado y la discapacidad medida a través de la puntuación EDSS. También el índice de Evans y el índice bifrontal se han asociado con el desarrollo de discapacidad (337).

Estas medidas también se han visto asociadas a capacidades cognitivas, como así muestra Benedict *et al*, que observaron que la medida directa del tercer ventrículo mostró ser un predictor valioso del estado neuropsicológico de los pacientes con EM, no observando este hecho con otras medidas (338). En el estudio llevado a cabo por Bermel *et al*, se muestra cómo la ratio bicaudado fue predictiva de la puntuación en el test de símbolos y dígitos, aunque no así la atrofia cerebral global, volumen lesional T1 o T2, ni el volumen de los núcleos caudados (339).

Radomski *et al* examinaron la relación entre la capacidad para la toma de decisiones en pacientes con EM y medidas ventriculares, observando que los pacientes presentaban un rendimiento alterado en el test neuropsicológico (tarea de juego de dados), que se correlacionó de forma inversa y significativa con la ratio intercaudado y del tercer ventrículo (340).

Por último, señalar en cuanto a la reproducibilidad de estas medidas, el trabajo llevado a cabo por Reinard *et al*, que encontraron una correlación casi perfecta entre diferentes observadores para el índice de Evans, ancho del tercer ventrículo, ancho de asta ventricular frontal y ángulo calloso a nivel de comisura posterior. La correlación fue sustancial para el ancho del asta ventricular temporal y ángulo calloso a nivel del agujero de Monro, y fue moderada para la altura del tercer ventrículo. En el mismo estudio se realizó un análisis volumétrico ventricular mediante *FreeSurfer*, observando una relación lineal significativa para todas las medidas lineales excepto para la altura del tercer ventrículo. La relación fue negativa para el ángulo del cuerpo calloso, y positiva para el resto de medidas (341).

# ANÁLISIS VOLUMÉTRICO CEREBRAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## Generalidades sobre el análisis volumétrico en la EM

En los últimos años se ha producido una serie de aproximaciones a la medición de los cambios en el volumen cerebral a través de imágenes de resonancia magnética, y se ha empleado en ensayos clínicos dado el creciente interés de la evaluación y seguimiento de la atrofia en la EM (171).

Existen varias plataformas y herramientas actualmente disponibles para determinar el volumen cerebral global o regional a partir de imágenes de RMN cerebral.

La atrofia cerebral puede ser identificada de forma cualitativa mediante el reconocimiento de un aumento en los espacios de LCR, o bien una reducción en el tamaño de estructuras parenquimatosas, en comparación con el aspecto normal para la edad del paciente. Tras la revisión de estudios en serie, la atrofia cerebral progresiva puede ser detectada comparando las imágenes de forma consecutiva. Estas apreciaciones cualitativas son sencillas de implementar en la atención rutinaria al paciente y pueden ayudar a evaluar la agresividad de la enfermedad y su progresión.

Aunque debido a la limitada reproducibilidad y precisión de la estimación de la atrofia cerebral basada en medidas visuales, se puede hacer uso de medidas cuantitativas, que pueden ser bidimensionales o tridimensionales. Las primeras incluyen medidas lineales, las cuales pueden ser cuantificadas en una única imagen mediante una herramienta de distancia en un equipo informático, o incluso con ayuda de una regla en estudios realizados sobre placa impresa tradicional. Tienen la ventaja de una relativa facilidad de uso en la práctica clínica, sin embargo la principal desventaja es la ausencia de reproducibilidad en comparación con medidas tridimensionales, obtenidas mediante métodos automatizados o semiautomatizados, que se han convertido en las herramientas más potentes para evaluar pacientes con EM a lo largo del tiempo, debido a su sensibilidad y reproducibilidad (342).

Una primera forma de clasificar las técnicas de medición cuantitativa sería en: métodos transversales (como por ejemplo la fracción de parénquima cerebral y *SIENAX*), y longitudinales (por ejemplo, *SIENA*) (171). Las técnicas transversales utilizan una única

exploración radiológica para segmentar tejidos o estructuras específicas (343). Los métodos longitudinales tienen en cuenta dos exploraciones radiológicas del mismo sujeto desde diferentes puntos temporales, con el fin de calcular cambios en el volumen cerebral. Los estudios longitudinales son más potentes que los de corte transversal para determinar atrofia cerebral (344).

Para la realización de estudios longitudinales se precisa alinear dos estudios seriados del mismo paciente y buscar áreas de cambio de intensidad de señal tras corregir los cambios en la posición cefálica y plano de corte. El resultado final es el cambio porcentual de volumen cerebral (342).

Una segunda aproximación a la clasificación de estas técnicas sería mediante su división en métodos manuales, automatizados y semiautomatizados. Hay que destacar que las medidas tomadas a través de diferentes enfoques no resultan directamente comparables, y que la sensibilidad a los cambios en los volúmenes cerebrales pueden variar entre técnicas (345).

Las medidas manuales de atrofia cerebral se basan en medidas lineales indirectas como el ancho cerebral, medidas sobre cuerpo calloso, núcleos caudados, tercer ventrículo y ventrículos laterales. Se trata de mediciones simples y pueden ser realizadas sobre imágenes no alteradas, sin embargo, son poco reproducibles debido a la incertidumbre inherente al posicionamiento de los marcadores lineales entre exploraciones repetidas o entre diferentes observadores, incluso con aquellos exploradores con alta experiencia en el manejo e interpretación de imágenes radiológicas.

La principal ventaja de los métodos automatizados es que son sensibles a los cambios longitudinales y precisan escasa intervención y tiempo del operador (345).

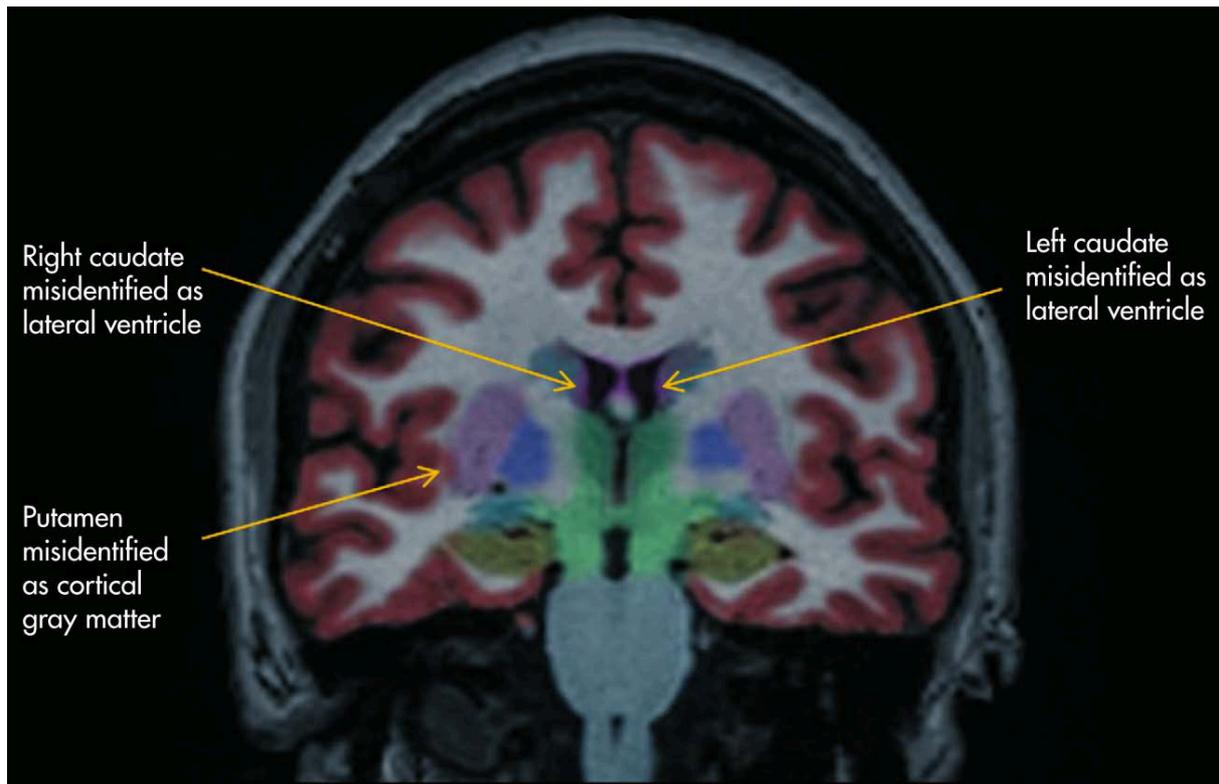
Sin embargo, los métodos totalmente automatizados ocultan una serie de complejidades que deben ser reseñadas para entender las posibles fuentes de error en la medición, es por esta razón por la cual es frecuente que se usen con cierto grado de supervisión manual, ya que en algunas circunstancias, los límites cerebrales y de determinadas estructuras cerebrales podrían no definirse con precisión, como por ejemplo en determinadas formas del cerebro y contraste de la imagen (345). Además, la edición manual reduce la sobreestimación del volumen cerebral normalizado (346). A pesar de que son métodos precisos, válidos y reproducibles, estas herramientas tridimensionales totalmente automatizadas aún muestran disponibilidad limitada (213).

Son varios los obstáculos que dificultan la implementación de las técnicas volumétricas en la práctica clínica habitual: existe una falta de protocolos estandarizados en la adquisición de imágenes de resonancia magnética, la existencia de distorsiones espaciales en las imágenes, la falta de rangos de normalidad y la dificultad para integrar el análisis volumétrico en el flujo de trabajo clínico habitual (347).

No obstante, los procedimientos automatizados han reducido la dependencia de personal entrenado y con conocimientos anatómicos, al tiempo que son capaces de proporcionar una rápida respuesta compatible con la práctica clínica. Estos avances facilitarán en gran medida el empleo de la volumetría más allá del ámbito académico (347).

**Podemos citar como principales fuentes de variabilidad:**

- 1. Error de reposicionamiento del paciente.**
- 2. Errores específicos del algoritmo** (por ejemplo, algoritmos estocásticos, variabilidad intra e inter-evaluadores de los componentes de análisis de imágenes controlados por expertos).
- 3. Variabilidad del instrumento** (por ejemplo, bobina de imán y/o receptor).
- 4. Variaciones fisiológicas:** causadas por eventos no relacionados con los procesos de la enfermedad.
- 5. Cambios patológicos no degenerativos:** por ejemplo, fluctuaciones en el BPF que ocurren debido a eventos relacionados con la enfermedad, como la formación de nuevas lesiones y edema asociado, o pseudoatrofia debido a la administración de esteroides) (348).



**Figura nº 15.** Ejemplos de segmentación incorrecta llevada a cabo por la herramienta automatizada *NeuroQuant* (349).

Resulta interesante conocer la variabilidad intra e interscaner de una técnica volumétrica (350). Sin embargo, se ha demostrado que incluso en estudios multicéntricos con similar fabricante e intensidad de campo del equipo de adquisición de imágenes, con mismo protocolo de armonización, las diferencias sistemáticas pueden conducir a graves sesgos en los análisis volumétricos (351).

Por otra parte, para poder interpretar los valores volumétricos, debemos previamente conocer el rango normal de valores para cada biomarcador en un grupo comparable de sujetos sanos (347). Por último, destacar que las medidas normalizadas de atrofia parenquimatosa cerebral global y regional son preferibles a las medidas absolutas en los estudios transversales (352). Resulta importante corregir las medidas directas de las diferentes estructuras cerebrales según la estimación del tamaño cerebral de cada sujeto (353).

## **Segmentación de imágenes de resonancia magnética (354)**

El análisis inicial de una resonancia magnética es cualitativo, por lo que requiere un postprocesamiento para obtener información cuantitativa de valor clínico. Una de las técnicas de postprocesamiento que ha mostrado un mayor desarrollo en los últimos años es la segmentación de imágenes.

La segmentación es el proceso de dividir una imagen digital en varias partes o grupos de píxeles, es decir, la subdivisión de una imagen en sus partes constituyentes.

La segmentación de una imagen médica o de una serie de imágenes proporciona medidas cuantitativas de la extensión y volumen de distintas estructuras anatómicas o patológicas (355). El paso inicial de las técnicas basadas en la segmentación se basa en la separación del contenido intracraneal en tejidos parenquimatosos y no parenquimatosos, mostrando así la proporción de espacio que ocupa el tejido cerebral dentro de la cavidad craneal (fracción de parénquima cerebral). Un paso más consistiría en separar el volumen de sustancia blanca, sustancia gris y compartimento de LCR. Hay que tener en cuenta que las lesiones de EM pueden ser clasificadas erróneamente como sustancia gris, de modo que las áreas mal clasificadas deben ser corregidas con el fin de evitar correlaciones clínicas confusas (342).

La segmentación se emplea con el fin de encontrar los límites de las estructuras dentro de una imagen cerebral. En este proceso, se asigna una etiqueta a cada píxel de la imagen, de modo que aquellos que comparten la misma etiqueta tendrán características visuales similares, como el color, intensidad o textura. Las regiones adyacentes serán significativamente diferentes con respecto a la misma característica. La segmentación puede ser concebida como la consecución de dos tareas complementarias: reconocimiento (determinar ubicación de la estructura) y delineación (determinación precisa de la extensión espacial de la estructura).

### **Los algoritmos de reconocimiento se pueden dividir en dos grandes grupos:**

- Aproximación basada en conocimiento.
- Aproximación basada en atlas.

No obstante siempre será necesaria la supervisión de algún técnico que compruebe que no se han producido errores en el reconocimiento.

### **Con respecto a la delineación, existen dos tipos de algoritmo:**

- Basados en los bordes.
- Basados en regiones.

### **Los pasos para la segmentación pueden ser los siguientes:**

1. Eliminación de tejidos extracraneales.
2. Clasificación de tejidos.
3. Separación de hemisferios.
4. Selección de estructuras concretas.

El primer paso en muchos métodos de segmentación cerebrales es la segmentación intracraneal, es decir, eliminar hueso, grasa y piel. Entre los diferentes métodos de segmentación intracraneal podemos citar *BET (Brain Extraction Tool)*, *BSE (Brain Surface Extraction)*, *McStrip (Minneapolis Consensus Strip)*.

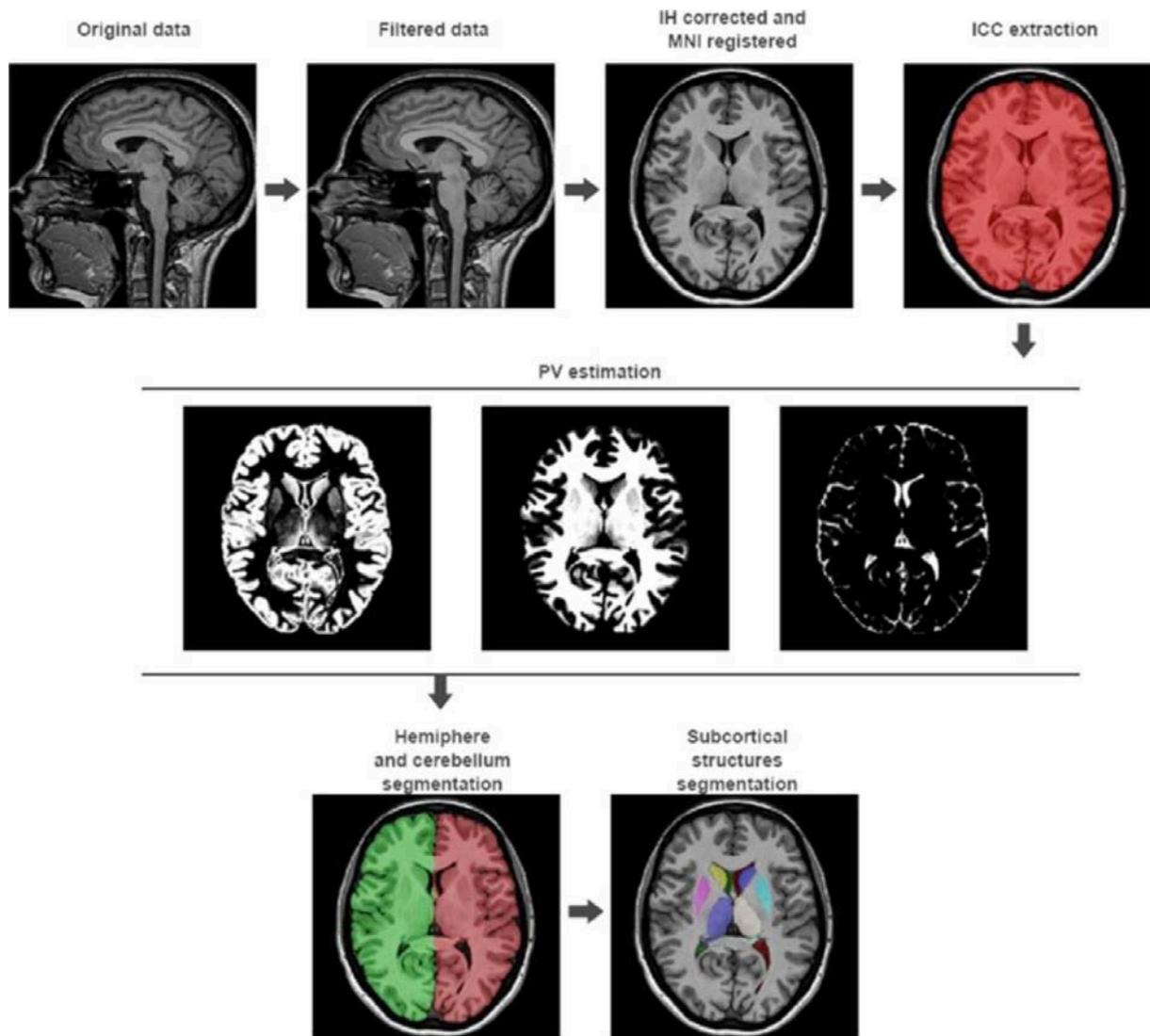
Una vez extraído el espacio extracraneal, el problema de la segmentación de imágenes cerebrales se convierte en un problema de segmentación de tejidos. Entre los algoritmos empleados con esta función podemos citar *FCM (fuzzy c-means)* y *EM (Expectation-Maximization)*.

Existen diferentes formas de clasificar los métodos de segmentación, pues son muchos los factores y técnicas que se han empleado. Una de las clasificaciones los divide en métodos monoespectrales (una sola modalidad de imagen) y multispectrales (una o varias imágenes con características diferentes, pero con correspondencia geométrica para un mismo volumen anatómico). Otra clasificación consiste en dividir los métodos de segmentación según la propiedad de la imagen en la que se basan: la mayoría se basan en la intensidad de las imágenes, otros en los contornos, y otros en ambos. En cuanto al grado de interacción del usuario se pueden dividir en automáticas, semiautomáticas y manuales.

### **En general, los métodos de segmentación pueden ser divididos en los siguientes grupos:**

- 1) Segmentación manual.
- 2) Umbralización.
- 3) Detección de contornos.
- 4) Crecimiento de regiones.
- 5) Clasificadores o métodos de clustering.
- 6) Campos aleatorios de Markov.
- 7) Redes neuronales artificiales.
- 8) Modelos deformables.
- 9) Métodos basados en atlas neuroanatómicos.

El análisis de las imágenes se basa fundamentalmente en la intensidad de señal de los píxeles y su disposición geométrica en la imagen. La intensidad es la más empleada, junto con la información de los contornos. No siempre es posible segmentar mediante intensidad puesto que no es totalmente cierto que un tejido siempre tenga un brillo característico y propio, será necesario un postprocesamiento con el fin de eliminar regiones diferentes aunque de similar intensidad.



**Figura nº 16.** Ejemplo de segmentación cerebral llevada a cabo mediante *VolBrain*. Tomado de Manjón JV, Coupé P. *VolBrain*: an online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform*. 2016 Jul 27;10:30.

La segmentación manual requiere un operador entrenado y con conocimientos anatómicos. Tiene el inconveniente de una alta variabilidad al realizar mediciones repetidas, tanto intra como sobre todo interobservador, y que requiere mucho tiempo para su realización, lo cual no resulta práctico cuando se ha de evaluar un elevado número de pacientes. Sin embargo, a pesar de los problemas derivados de la baja eficiencia y reproducibilidad, sigue siendo el método más fiable, se emplea como referencia cuando se desea determinar la calidad de otro método de segmentación. Debido a las desventajas señaladas, en los últimos años se han desarrollado técnicas automáticas que requieren poca intervención del usuario. Pueden clasificarse en métodos basados en regiones o basados en bordes, los cuales emplean la intensidad de la imagen o el gradiente, respectivamente, para distinguir diferentes tejidos dentro de las imágenes.

#### **Los problemas más comunes en la segmentación son los siguientes:**

- **Efecto de volumen parcial:** algunos de los vóxeles de la imagen pueden contener una mezcla de diversos tipos de tejidos como consecuencia de la resolución limitada de la imagen.
- **Inhomogeneidad de intensidad:** falta de homogeneidad en las imágenes adquiridas, puesto que un mismo tejido no siempre contiene la misma intensidad en toda la imagen.
- **Inclusión de información a priori:** no es suficiente la información sobre la intensidad de los píxeles de una estructura para delimitarla, se necesita información adicional, ya que distintas estructuras en la misma imagen pueden brillar de la misma manera, y la única diferencia es su localización geométrica. Un radiólogo es capaz de reconocer diferentes regiones cerebrales e identificar sus anomalías. Los métodos basados en atlas y otras técnicas pretenden incluir en la segmentación parte de este conocimiento a priori, imitando dicho comportamiento.

Se han desarrollado diferentes estrategias para tratar de solventar en la medida de lo posible estos problemas en la segmentación.

Existe una página *web* “Internet Analysis Tools Registry”. El objetivo de dicho sitio es proporcionar una lista de todas las herramientas de análisis de imagen que se encuentran disponibles en la comunidad científica. También persigue que los desarrolladores de estas herramientas puedan llevarlas a una comunidad de usuarios más amplia y reducir la redundancia en la creación de nuevas herramientas, es decir, optimizar el diseño de las

mismas. Además permite a los usuarios a identificar las herramientas más apropiadas para problemas específicos.

#### Algunos de las herramientas más utilizadas son las siguientes:

- **BPF:** emplea algoritmos de segmentación automáticos. Hay pocos estudios que reporten datos en pacientes con EM, y habitualmente se dispone de un número limitado de casos.

En relación con la EM se están estudiando herramientas de *software* completamente automatizadas como *SyMap*, con principios similares a los de BPF.

- **FreeSurfer:** herramienta de acceso libre que puede valorar el volumen cerebral de forma transversal o longitudinal. Se ha empleado en una amplia muestra de pacientes con EM. Sin embargo se trata de una herramienta difícil de aprender y de usar en la práctica diaria, y la carga de datos en la plataforma consume excesivo tiempo. Generalmente se usa en investigación.

- **NeuroQuant:** se ha usado en muchos estudios en demencias aunque hay pocos datos publicados con respecto a EM.

- **SIENA:** es el *software* que se ha usado en mayor medida para valorar volúmenes cerebrales en la EM. *SIENA* estima el porcentaje de cambio de volumen cerebral entre dos imágenes de un mismo sujeto producidas en diferentes momentos, mientras que *SIENAX* puede valorar datos transversales.

- **MSmetrix:** Es un método automatizado para la segmentación lesional. No requiere intervención manual ni entrenamiento. Requiere una licencia privada de uso. Hay pocos estudios de volumen cerebral en EM con esta herramienta (185).

Parece no existir ningún *software* de segmentación que se adapte de forma completa a la práctica clínica, por lo que suelen ser de empleo únicamente en el campo de la investigación, y muy poco usados de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. La mayoría de los métodos de segmentación no se han validado en ambientes clínicos, sólo unos pocos se han aplicado de forma más amplia en la práctica médica, y al hacerlo han puesto de manifiesto sus carencias y limitaciones.

Además, es necesario diseñar métodos orientados a la patología específica, puesto que un método para segmentar imágenes de pacientes con esclerosis múltiple puede no servir para pacientes con enfermedad de Alzheimer u otras patologías.

## Herramientas disponibles para el análisis volumétrico cerebral

Existen diferentes herramientas que han sido diseñadas con el fin de facilitar las técnicas de segmentación, y en muchos casos se trata de algoritmos que forman parte de paquetes de *software* más amplios. La tendencia actual pasa por desarrollar herramientas que progresivamente disminuyan la dependencia de operadores externos que supervisen la segmentación. Se citan a continuación algunas de estas aplicaciones presentadas y validadas en la literatura en relación al análisis de diferentes estructuras cerebrales:

En primer lugar, se hace referencia a BPF (*brain parenchymal fraction*, fracción de parénquima cerebral): con el fin de disminuir el impacto de la variación interindividual en la cantidad de parénquima cerebral, el volumen del mismo se puede normalizar al tamaño de la cavidad intracraneal, la cual permanece estable durante la vida adulta. Esta normalización se calcula como el cociente entre el volumen de parénquima cerebral y el volumen intracraneal (185).

$$\frac{\text{volumen sustancia gris} + \text{volumen sustancia blanca}}{\text{volumen sustancia gris} + \text{volumen sustancia blanca} + \text{volumen LCR}}$$

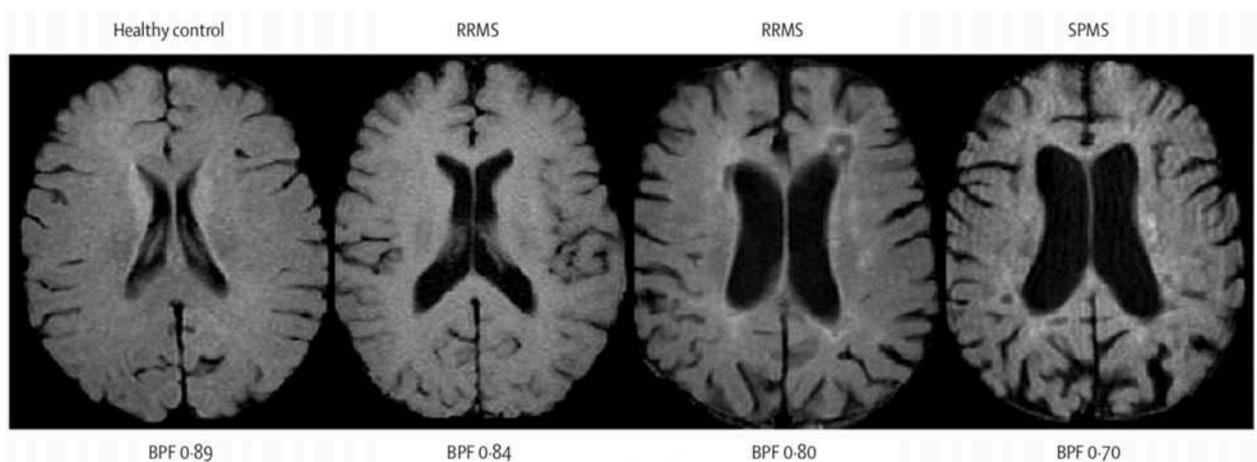
El numerador de la fórmula es equivalente al volumen de parénquima cerebral, mientras que el denominador se corresponde con el volumen intracraneal total (volumen total contenido en el contorno de la superficie del cerebro). Por tanto, este método requiere una segmentación precisa del LCR, sustancia gris y sustancia blanca.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con EM muestran un BPF significativamente más bajo en comparación con controles sanos. El cálculo de BPF requiere la diferenciación entre parénquima cerebral y LCR, con este fin se pueden usar varias técnicas diferentes basadas en resonancia magnética, ya sean manuales, semiautomatizadas o automatizadas. Las técnicas manuales requieren un trabajo postprocesamiento que puede limitar la viabilidad del uso clínico y puede introducir errores dependientes del operador, haciendo las técnicas automatizadas una alternativa preferible. Los métodos automatizados generalmente se basan en histogramas de intensidad de señal sobre imágenes convencionales de resonancia magnética.

Vågberg *et al* estudiaron con este propósito la herramienta *SyMap* (*synthetic tissue mapping*), que proporciona de forma totalmente automática el BPF dentro de un tiempo de adquisición de 6 minutos y un tiempo de postprocesamiento de 2 minutos. Los resultados fueron congruentes con los valores de la literatura y con el método de referencia manual utilizado. La

prueba de reproducibilidad mostró un coeficiente de variación comparable con el de otros métodos automatizados. En base a esto, *SyMap* se presenta como un método válido, reproducible y rápido para determinar BPF (356).

También en relación con el cálculo de BPF, Horsfield *et al* compararon la reproducibilidad de dos métodos de análisis para obtener BPF: uno totalmente automatizado y otro semiautomatizado, concluyendo que la medición de BPF se ve afectada por el método de segmentación, de modo que la medición automatizada tiene alta reproducibilidad, especialmente cuando se utilizan secuencias bidimensionales, mientras que la medición semiautomática puede aumentar la precisión, pero con una disminución de eficiencia y reproducibilidad al introducir la intervención de un operador (357).



**Figura n° 17.** Corte transversal de RMN cerebral de diferentes sujetos en los cuales puede comprobarse cómo una reducción en BPF se manifiesta en forma de dilatación de los espacios ventriculares y descenso en el volumen de parénquima cerebral. Los cuatro sujetos presentan la misma edad. El primero se encuentra sano, el segundo presenta una EMRR de 5 años de evolución y puntuación EDSS de 1.5, el tercero tiene una EMRR de 10 años de evolución y puntuación EDSS de 4, mientras que el último presenta una EMSP de 18 años de evolución y puntuación EDSS de 6.5. Tomado de: Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):158-70.

Por otro lado, cuando se requieren análisis volumétricos más exhaustivos que incluyan regiones cerebrales concretas, uno de los pasos iniciales consiste en segmentar las estructuras cerebrales diferenciándolas de las no cerebrales. En este sentido, Smith *et al* proponen *BET* “*Brain Extraction Tool*” como un método automatizado, rápido y sin necesidad de postprocesamiento para la segmentación del cerebro y estructuras no cerebrales (358).

*BET* es un programa informático ampliamente empleado para la separación automática del cerebro de estructuras no cerebrales en las imágenes de resonancia magnética. Es un

procedimiento que se usa en *SIENAX* y *SIENA* (programas para la cuantificación del volumen y cambios en el volumen cerebral, respectivamente, es decir, el estado de la atrofia y la tasa de atrofia). Ocasionalmente *BET* produce resultados imperfectos (por ejemplo, inclusión de estructuras no cerebrales), aunque en general se ignora si las imprecisiones son pequeñas, o también puede corregirse mediante un ajuste manual, lo cual requiere intervención del usuario. Battaglini *et al* proponen una nueva opción automatizada para *BET*, mostrando resultados para *SIENA* y *SIENAX* que son coincidentes con la edición manual, de modo que se trata de una aproximación más fiel al volumen cerebral real (359).

Dade *et al* presentaron una técnica para la extracción semiautomática de la región cerebral (*SABRE*, *SemiAutomatic Brain Region Extraction*), que consigue una parcelación rápida y confiable de regiones cerebrales corticales y subcorticales. Los estudios muestran que *SABRE* es un método semiautomático confiable para evaluar los volúmenes de tejido regional, que proporciona ahorro de tiempo significativo sobre métodos puramente manuales (360).

Por su parte, Datta *et al* presentaron una técnica totalmente automatizada de segmentación para la estimación precisa de la atrofia de sustancia blanca y gris en la EM (361).

Por otro lado, Freeborough *et al* analizan *BSI* (*boundary shift integral*) como una medida precisa y robusta de los cambios de volumen cerebral regionales y globales en RMN cerebrales seriadas (362), la cual ha mostrado una correspondencia y sensibilidad similar a *SIENA* y *SIENAX* (363).

Existen muchos algoritmos para la segmentación de la sustancia gris, pero existen pocos datos acerca de protocolos diseñados de forma específica para su estudio en la EM. Nakamura *et al* han desarrollado específicamente un algoritmo de segmentación de la sustancia gris para pacientes con EM (364).

La medición de los cambios en el grosor de la corteza cerebral resulta de interés para la evaluación de la atrofia regional de la sustancia gris en condiciones de neurodegeneración. Se ha desarrollado un nuevo método longitudinal, llamado *CLADA* (*cortical longitudinal atrophy detection algorithm*), que persigue la medición de los cambios en el grosor cortical. *CLADA* detectó en dos años una mayor tasa de adelgazamiento cortical en pacientes con EM en comparación con controles sanos, de modo que se puede utilizar para la medición de la atrofia cortical en estudios longitudinales (365).

Popescu *et al* analizaron la correlación entre el grosor y volumen cortical en RMN cerebral postmortem con el grosor cortical medido en secciones histológicas, obteniendo una correlación significativa entre el volumen obtenido con *SIENAX* y *FreeSurfer* con edición manual, también se observó una correlación significativa entre el grosor cortical de

*FreeSurfer* y el grosor cortical histológico. Ninguno de los métodos resultó significativo en el modo automático (366).

También Popescu *et al* estudiaron la consistencia de varias herramientas para medir la atrofia de la sustancia gris, obteniendo el mayor grado de correlación entre *SPM* y *FreeSurfer* para la sustancia gris cortical, mientras que la menor correlación se obtuvo entre estas mismas herramientas para la sustancia gris profunda (367).

*TBM (Tensor Based Morphometry)* es una técnica utilizada por Tao *et al* con el fin de determinar la atrofia de estructuras de sustancia gris profunda en pacientes con EM, pudiendo así demostrar atrofia significativa en tálamo, núcleo caudado y putamen, incluso en pacientes con escasa discapacidad clínica. Se observó además una correlación significativa entre la atrofia de determinadas estructuras cerebrales y la puntuación EDSS, siendo la correlación más potente la correspondiente al tálamo (368).

También el análisis de los volúmenes ventriculares proporciona información adicional indirecta para la determinación del grado de atrofia cerebral central.

Vrenken *et al* analizaron el método automático *VIENA*, como una extensión de *SIENA*, que mide el porcentaje de cambio de volumen ventricular entre dos exploraciones, concluyendo que se trata de un método útil, robusto, preciso y completamente automático para medir el cambio de volumen ventricular en grandes conjuntos de datos (369).

No sólo es importante el análisis de la atrofia cerebral global o regional, sino también la evaluación del cambio de volumen lesional con el fin de controlar la progresión de la EM. El cambio de volumen lesional generalmente se mide al segmentar de forma independiente los exámenes de resonancia magnética en serie. Se han propuesto imágenes por sustracción para mejorar la visualización y caracterización de los cambios en las lesiones. Duan *et al* compararon la segmentación de las imágenes de sustracción con la segmentación serial de tiempo único, evaluando la relación de cambio de volumen lesional con la atrofia cerebral y la duración de la enfermedad, así como la reproducibilidad del escaneo y reexploración, y las tasas anuales de acumulación de lesiones. La segmentación serial de tiempo único reveló una relación entre los cambios en volumen lesional T2 y la atrofia cerebral concomitante y demostró una reproducibilidad de medición significativamente más alta. La segmentación serial de tiempo único, una herramienta prometedora que proporciona un análisis detallado de alteraciones sutiles en el tamaño e intensidad de la lesión, puede proporcionar medidas de resultado críticas para ensayos clínicos de nuevos tratamientos, y puede ayudar a una mayor comprensión de los patrones de progresión en la EM (370).

Por otro lado, Uher *et al* estudiaron el *software ScanView*, determinando que existe una correlación relativamente fuerte entre esta herramienta y otras técnicas volumétricas comúnmente utilizadas (*SIENA*) para la evaluación de las lesiones T2 así como los volúmenes cerebrales globales y sus cambios (371).

Por su parte, Wetter *et al* describen un paquete informático para la cuantificación automática de carga lesional T2 que únicamente requiere secuencias T2, mientras que la mayoría de métodos disponibles precisan múltiples imágenes con diferentes contrastes y ajustes manuales (372). Otro algoritmo para la detección automática de lesiones es el propuesto por Schmidt *et al*, que puede simplificar la cuantificación en investigación básica y ensayos clínicos, y minimiza el sesgo de usuario (373).

La automatización de la segmentación es capaz de reducir los errores propios de los métodos manuales y reducir la variabilidad. Valverde *et al* analizaron el porcentaje de error introducido al automatizar la segmentación de las lesiones de EM de pacientes con CIS. Las imágenes se procesaron utilizando las herramientas *LST (Lesion Segmentation Tool)* y *SLS (Salem Lesion Segmentation)*, y los resultados muestran que la segmentación automatizada de las lesiones redujo significativamente el porcentaje de error en el volumen de sustancia blanca y gris en imágenes de pacientes con EM. Estos resultados sugieren que las herramientas *LST* y *SLS* permiten el análisis de mediciones precisas del volumen de tejido cerebral sin ningún tipo de intervención manual, que puede ser conveniente no solo en términos de tiempo y coste económico, sino también para evitar la variabilidad intra/interobservador inherente a las mediciones manuales (374).

En esta misma línea, Wei *et al* trataron de estimar el error de medición de un algoritmo automático para la cuantificación del tejido cerebral, y determinaron los umbrales para cambios estadísticamente significativos de volumen lesional T2 y atrofia cerebral. Para las exploraciones de resonancia magnética seriadas, los cambios en la carga lesional T2 de menos de 0,65 ml de magnitud se pueden explicar con seguridad (con un 95% de certeza) sólo mediante la variabilidad de la medición. Los cambios en la fracción de parénquima cerebral menores de 0.0056 pueden explicarse de manera segura sólo mediante la variabilidad de la medición (375).

**Tabla n° 4.** Ejemplo de algoritmos y herramientas informáticas utilizados para la segmentación de estructuras cerebrales y análisis volumétrico.

<b>Aplicación</b>	
<b>BPF</b>	Normalización del tamaño cerebral respecto al tamaño de la cavidad intracraneal
<b>SyMAP</b>	Cálculo automático de BPF
<b>BET, BSE, McStrip</b>	Segmentación de estructuras cerebrales y no cerebrales
<b>SABRE</b>	Segmentación de regiones cerebrales corticales y subcorticales
<b>BSI</b>	Análisis de cambios en el volumen cerebral global y regional de forma longitudinal
<b>CLADA</b>	Análisis de cambios en el espesor cortical de forma longitudinal
<b>VIENA</b>	Análisis del cambio de volumen ventricular de forma longitudinal
<b>ScanView</b>	Análisis del volumen lesional, volumen cerebral global, BPF y volumen de CC

### **Morfometría basada en vóxel (*Voxel Based Morphometry, VBM*)**

La morfometría basada en vóxel es una técnica de análisis en neuroimagen que permite investigar diferencias focales en la anatomía cerebral, usando una aproximación estadística paramétrica.

Las imágenes cerebrales mediante resonancia magnética estructural pueden diferir de varias maneras entre sujetos. Una medida útil de la diferencia estructural entre diversas poblaciones deriva de la comparación de la composición local de diferentes tipos de tejidos cerebrales como la sustancia blanca y la sustancia gris. VBM es sensible a estas diferencias, a la vez que descarta diferencias posicionales y otras diferencias en los volúmenes a gran escala en la anatomía macroscópica (376).

La importancia del enfoque VBM es que no está sesgado a una estructura particular, y ofrece una evaluación equilibrada e imparcial de las diferencias anatómicas en todo el cerebro (377). Es la herramienta más adecuada para la detección de diferencias en la densidad de sustancia gris de estructuras que forman parte de redes neuronales.

En la morfometría tradicional, el volumen de todo el cerebro o sus partes se mide dibujando regiones de interés en las imágenes y calculando el volumen que encierran. Sin embargo conlleva un elevado consumo de tiempo y sólo puede proporcionar medidas de áreas bastante grandes, ya que pequeñas diferencias en el volumen pueden ser pasadas por alto. VBM registra cada cerebro en una plantilla, que elimina la mayoría de las grandes diferencias en la

anatomía del cerebro entre las personas. Luego, las imágenes del cerebro se suavizan para que cada vóxel represente el promedio de sí mismo y sus vecinos. Finalmente, el volumen de la imagen se compara entre cerebros en cada vóxel.

Por lo general, la VBM se emplea para examinar las diferencias entre los sujetos, pero también se puede usar para examinar las diferencias anatómicas entre los hemisferios detectando así la asimetría cerebral. Una de las principales ventajas es que el procesamiento de los datos es casi completamente independiente del usuario, evitando así variabilidad intra e interobservador. Además permite el análisis conjunto de todo el cerebro, mientras que el uso de ROIs centra el análisis en regiones específicas.

### ***FMRIB'S Software Library (FSL)***

La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo por el grupo de análisis *FMRIB* (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain*) de la Universidad de Oxford (Reino Unido) se han puesto a disposición de la comunidad general como un único paquete de *software* integrado conocido como *FSL* (*FMRIB's Software Library*). *FSL* es una completa biblioteca de herramientas de análisis para imágenes de resonancia magnética, funcional y tensor de difusión. Funciona en Mac y PC (*Linux* y *Windows*)

Se encuentra disponible gratuitamente para uso académico (no comercial). El primer lanzamiento de *FSL* fue en el año 2000 y ha habido aproximadamente un nuevo lanzamiento importante cada año hasta la fecha.

*FMRIB* es una instalación de investigación de neuroimagen multidisciplinaria, que se centra en el uso de imágenes de resonancia magnética para la investigación de la neurociencia, junto con tecnologías relacionadas como el electroencefalograma (EEG) y la estimulación cerebral no invasiva.

Algunas de las herramientas que incluye *FSL* son las siguientes:

**RMN cerebral funcional:** *FEAT, MELODIC, FABBER, BASIL, VERBENA.*

**RMN cerebral estructural:** *BET, FAST, FIRST, FLIRT, FNIRT, FSLVBM, SIENA, SIENAX, MIST, BIANCA, MSM, ANAT.*

**RMN cerebral-difusión:** *FDT, TBSS, eddy, topup.*

**GLM/Stats:** *GLM general advice, Randomise, Cluster, FDR, Dual regression, Mm, FLOBS.*

**Otros:** *FSLeyes, FSLView, Fslutils, Atlases, Atlasquery, SUSAN, FUGUE, MCFLIRT, Miscvis, POSSUM, BayCEST.*

## Software semiautomatizado para el análisis de la atrofia cerebral: *FreeSurfer* y *SIENA/SIENAX*

### *FreeSurfer*

Es un paquete de *software* morfométrico de procesamiento de imágenes cerebrales desarrollado por el Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos en el Hospital General de Massachusetts. Se trata de un potente método totalmente automático que facilita el mapeo cerebral funcional y contiene herramientas para realizar análisis basados en el volumen y en la superficie. Se trata de un conjunto de herramientas que proporcionan algoritmos para cuantificar propiedades estructurales, funcionales y de conectividad del cerebro humano. Funciona con los sistemas operativos *MacOs* y *Linux*. El registro es gratuito, aunque se necesita una clave de licencia para ejecutar los archivos binarios de *FreeSurfer*.

Entre sus funciones permite realizar segmentación y análisis volumétrico de estructuras subcorticales y corticales, estimar el grosor y el área cortical (378), análisis de imágenes de RMN cerebral funcional y tractografía. Puede además interactuar fácilmente con *FSL*.

*FreeSurfer* fue diseñado alrededor de un flujo de trabajo automatizado que abarca varios pasos de procesamiento de imágenes estándar necesarios para lograr una parcelación cerebral final, sin embargo, se permite la edición manual de imágenes después de cada etapa para garantizar el control de calidad. La primera etapa realiza la corrección del artefacto de movimiento del cráneo, la segunda segmenta la materia gris-blanca, y la tercera segmenta 34 ROIs basadas en marcas anatómicas. Otra función importante que proporciona *FreeSurfer* es la capacidad de construir representaciones de la corteza en la superficie, a partir de las cuales se puede investigar el espesor cortical, el volumen cortical y el área de su superficie.

En general, los estudios de validación han demostrado que *FreeSurfer* puede producir medidas comparables a las derivadas del trazado manual de las regiones cerebrales. También se ha demostrado que *FreeSurfer* es un método altamente confiable para mediciones automatizadas de espesor cortical en todas las regiones del cerebro (379). Son varios los estudios que apoyan la fiabilidad de la herramienta, como el de Liem *et al* que analiza el espesor cortical, área de superficie cortical, volumen cortical y subcortical (380). Otros autores concluyen que su rendimiento mejora significativamente al agregar la aprobación del cribado visual, mejorando la precisión de la herramienta (381).

Aunque el uso de *FreeSurfer* es ampliamente aceptado, existen pocos estudios comparando sus resultados con medidas histológicas. Cardinale *et al* compararon los valores de espesor

cortical obtenidos con esta herramienta con mediciones manuales realizadas en muestras histológicas de regiones cerebrales resecadas de los mismos sujetos tras cirugía de la epilepsia. Se encontró una buena concordancia entre las medidas histológicas y los valores de grosor cortical obtenidos mediante *FreeSurfer* (382).

Es destacable que pueden obtenerse diferencias significativas en cuanto a volumen y espesor cortical entre diferentes versiones de *FreeSurfer*, y también según la versión del sistema operativo empleado en el equipo informático. Por esta razón, en el contexto de un estudio en curso, se desaconseja actualizar a una nueva versión de *FreeSurfer* o sistema operativo, o bien cambiar a un tipo diferente de estación de trabajo. Es por ello que algunos autores concluyen que debe realizarse una evaluación formal de la precisión de *FreeSurfer* (383). El mensaje de precaución no sólo se aplica a *FreeSurfer*, sino que probablemente se generalice a otros paquetes de procesamiento complejos en el campo de la neuroimagen, en los cuales pequeñas modificaciones en los algoritmos pueden producir diferentes resultados. Por todo ello, en las publicaciones se aconseja proporcionar información sobre la versión de *FreeSurfer* empleada, así como detalles acerca del sistema operativo y la estación de trabajo utilizados (383).

#### **SIENA (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy) y SIENAX:**

Ambas herramientas forman parte FSL. La diferencia entre *SIENA* y *SIENAX* radica en que en el primer caso se estima el porcentaje de cambio en el volumen cerebral entre dos imágenes de un mismo sujeto en diferentes tiempos, es decir, se trata de una medición longitudinal de la atrofia. En el caso de *SIENAX*, se estima el volumen cerebral total a partir de una única imagen, es una medición “transversal” de la atrofia.

La segmentación de las imágenes parte de secuencias T1, aunque pueden emplearse otras secuencias si no se dispone de estudio T1 (384).

En cuanto a la medición de la tasa de atrofia cerebral en el tiempo, se han desarrollado diferentes métodos de segmentación, pero los resultados dependen de su reproducibilidad, pueden introducirse sesgos y consumir mucho tiempo. Un método alternativo es el que proporciona *SIENA*, que se basa en la sustracción de imágenes y cuantificación directa del cambio de volumen cerebral (385).

Software automatizado para el análisis de la atrofia cerebral: *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*.



**Figura nº 18.** Logotipo de *Icometrix*.

*Icometrix* fue fundado en 2011 por Dirk Loeckx y Wim Van Hecke. Es una empresa *spin off* de las universidades y hospitales universitarios de Lovaina y Amberes (Bélgica). Dispone de un equipo humano de más de 25 personas, y tiene actividad internacional con sede en Lovaina y una oficina en Boston (EEUU). *Icometrix* ha desarrollado la herramienta *MSmetrix*, que cuantifica lesiones desmielinizantes en los estudios de RMN cerebral en pacientes con esclerosis múltiple, y aporta mediciones de volumen cerebral total, sustancia gris y perfil evolutivo de estos parámetros en sucesivos estudios. *MSmetrix* ha recibido la aprobación del mercado en la Unión Europea y en otros países incluyendo Canadá, Brasil y Australia. El informe clínico para el mercado estadounidense se conoce como *Icobrain*, para el cual *Icometrix* ha recibido autorización 510 K de la FDA. Además, *Icometrix* está certificada con ISO9001 e ISO13485 (dispositivos médicos), así como con ISO27001 (seguridad de la información).

Se trata de una herramienta totalmente automatizada que cuantifica la atrofia y volumen cerebral global y de sustancia gris, también el volumen de carga lesional, específicamente diseñado para pacientes con EM, utilizando una base de datos de sujetos sanos como controles para obtener volúmenes cerebrales y de sustancia gris estándar. Permite analizar la atrofia cerebral en pacientes con EM en cualquier fase de la enfermedad, y se compara con el volumen que se consideraría normal para sujetos de la misma edad, sexo y tamaño cefálico.

La población sana empleada para la base de datos contiene en su mayoría pacientes europeos y norteamericanos, si bien Finkelsztejn *et al* concluyen que esta base de datos de sujetos sanos puede ser empleada en diferentes poblaciones, y los resultados de *MSmetrix* no precisan ajustes para diferentes países, dado que la base de datos de normalidad de *Icometrix* puede ser aceptable en al menos dos poblaciones muy diferentes, habiendo tomado pacientes latinoamericanos para el estudio (386).

Dadalti Fragoso *et al* estudiaron la relación entre la discapacidad de pacientes con EM y el número de recaídas con mediciones en el volumen cerebral mediante *MSmetrix*, encontrando una correlación significativa entre mayor discapacidad y reducción del volumen cerebral (total y de sustancia gris). El aumento de la carga lesional y el mayor número de recaídas también se correlacionaron de manera independiente con la disminución del volumen de tejido cerebral y con una mayor discapacidad (387).

Varios trabajos analizan la validez de la herramienta, como el de Jain *et al*, que concluye que la precisión y reproducibilidad de *MSmetrix* es comparable a otros algoritmos de segmentación de acceso libre para lesiones de EM, es independiente del aparato y protocolo de adquisición de las imágenes, y no requiere ningún tipo de entrenamiento (388,389).

También Smeets *et al* apoyan el empleo de *MSmetrix* en la práctica clínica para el seguimiento del tratamiento y progresión de la EM, debido al bajo error de medición de la herramienta (343).

Por su parte, Lysandropoulos *et al* mostraron un porcentaje de error medio en las mediciones de volumen cerebral mediante *MSmetrix* entre 1.5 y 3 teslas de 0.52% para sustancia gris y 0.35% para volumen parenquimatoso, mientras que al comparar los datos del mismo aparato, el error es del orden de 0.06-0.08% (390).

En línea contraria se manifiestan autores como Steenwijk *et al*, que observaron grandes diferencias en las mediciones de atrofia obtenidas mediante *MSmetrix*, *FreeSurfer*, *FSL* y *SPM*, incluso a nivel cerebral global. *MSmetrix* transversal se comportó de manera similar a *SPM*, tanto en términos de diferencia de volumen promedio como de error proporcional, mientras que *MSmetrix* longitudinal se comportó de manera similar a *SIENA*. Estos autores concluyen que la medición y normalización del volumen cerebral sigue siendo un problema aún no resuelto (391).

#### Manejo práctico de *MSmetrix*:

En primer lugar debe obtenerse una secuencia preferentemente tridimensional potenciada en T1 con o sin contraste (puede ser T1 MPRAGE), así como una secuencia T2 FLAIR. Pueden utilizarse estudios realizados con 1.5 o con 3 teslas, siendo este último de mayor calidad a la hora de cuantificar la carga lesional. Deben obtenerse estas dos secuencias en formato *DICOM* y ser comprimidas en un mismo archivo. En la *web* de *Icometrix* se puede cargar esta información arrastrando directamente el archivo hacia la interfaz *web*, o bien seleccionando dicho archivo en el buscador. El proceso de carga de imágenes en el servidor puede demorarse unos pocos minutos en función del tamaño del estudio y de la conexión a la red.

Una vez enviadas las imágenes, serán procesadas, y en un plazo aproximado de 24 horas devuelve un informe completo para lo cual se envía un aviso por correo electrónico. La información personal del paciente es correctamente anonimizada de modo que el informe no contiene datos identificativos del mismo.

**Estructura del informe de MSmetrix:** consta de 6 partes:

**1. Datos del paciente:** en caso de que la información personal del paciente se haya anonimizado, únicamente se identificará cada sujeto por su fecha de nacimiento y fecha de adquisición del estudio de resonancia magnética.

**2. Estado del informe:** nos suministra información acerca de si ha sido aprobado el informe, es decir, si el estudio enviado cumple con los requisitos previamente establecidos y puntualizaciones acerca de la validez de los datos suministrados, así como las razones por las cuales un informe puede tener que ser interpretado con cautela.

Así pues, se identifican los tres siguientes estados:

**Aprobado:** no se han encontrado inconvenientes en el análisis de las imágenes, por lo que todos los valores suministrados pueden ser interpretados.

**Aprobado con observaciones:** alguno de los valores aportados en el informe es poco fiable. Se indican observaciones específicas y aquellos valores informados que siguen siendo utilizables.

**Rechazado:** ninguno de los resultados puede ser considerado fiable. En la mayoría de las ocasiones se debe a severos artefactos en las secuencias.

**3. Resultados visuales:** aporta tres imágenes representativas del estudio en plano axial, coronal y sagital, con la segmentación realizada entre sustancia blanca y gris, así como la determinación de la carga lesional en color rojo.

**4. Información numérica de los volúmenes cerebrales:** incluyendo el volumen cerebral total y de sustancia gris, así como los rangos de normalidad (percentiles 1 y 99) para la edad del sujeto, y el percentil en que éste se encuentra en cuanto a estos dos parámetros cuantificados.

**5. Representación gráfica de los resultados obtenidos:** incluye la evolución de los percentiles por edad tanto para el volumen cerebral total como para el volumen de sustancia gris, y sitúa al sujeto en estudio en la gráfica mediante un aspa.

**6. Información numérica de la carga lesional:** aporta información acerca del volumen total de lesiones en secuencia FLAIR, así como el volumen lesional que realiza con gadolinio.

PATIENT

1. QC

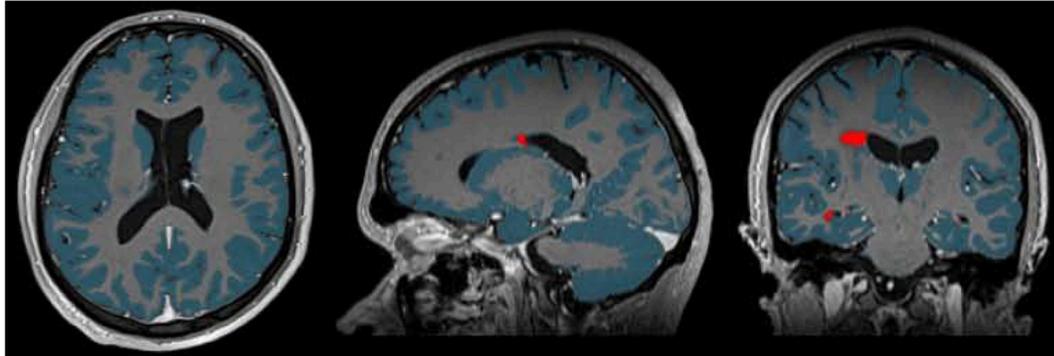
2. VISUAL RESULTS

3. BRAIN VOLUMES

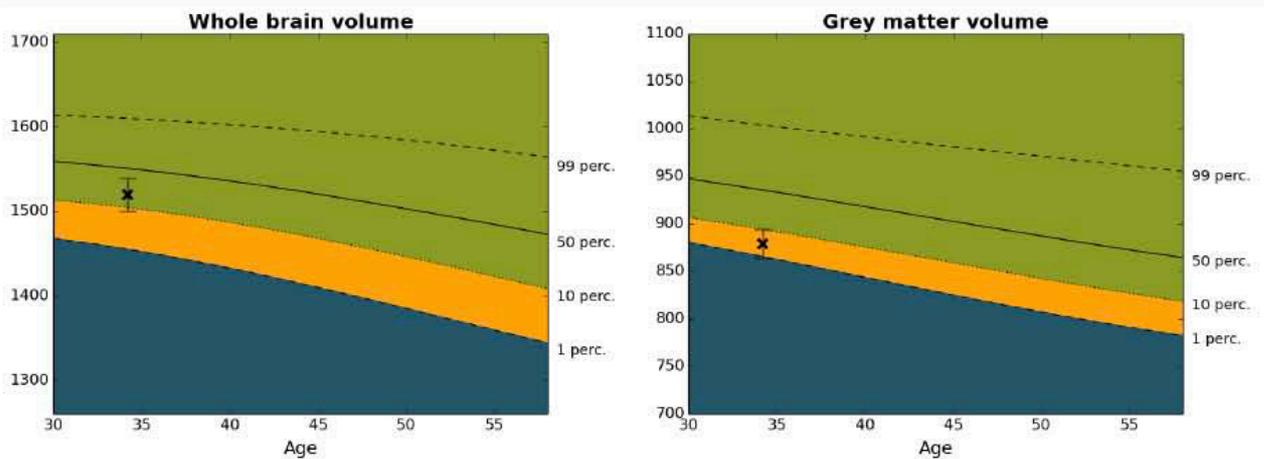
4. LESION LOAD

NAME	ID	DATE OF BIRTH	MRI DATE
		1980-10-10	2015-01-02 16:23:45

QC Status	Remarks
Approved	Subject: IgM058. No remarks.



Brain structure	Volume	Normal range (1st and 99th percentile)	Normative percentile
Whole brain volume	1519 ml*	1455-1609 ml*	19.0
Grey matter volume	879 ml*	865-1004 ml*	3.2



\* Displayed brain volumes are normalised for head size. The normalisation factor for this patient equals 0.90.

Type	Lesion volume
FLAIR lesions	1.2 ml
Gd enhanced lesions	0.1 ml

Figura nº 19. Ejemplo de informe de resultados de MSmetrix previo a última actualización.

INFO	NAME	ID	DATE OF BIRTH	MRI DATE
	IgM260	3011607132	1963-01-01	2016-06-15

QC	STATUS	REMARKS
	Approved	No remarks.

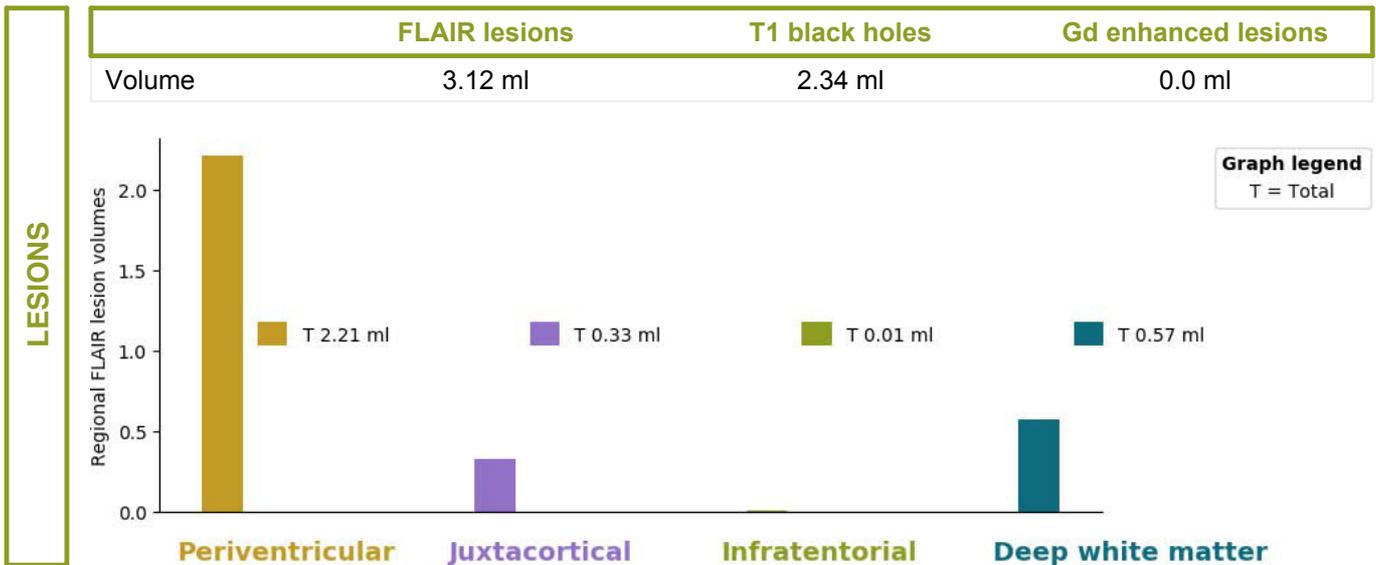
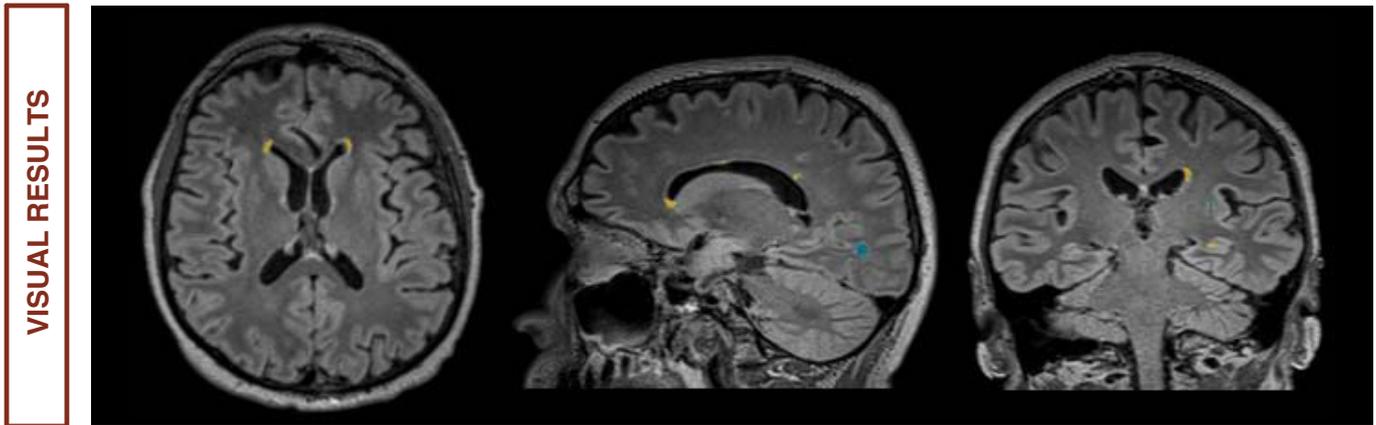


Figura nº 20. Ejemplo de informe de resultados de MSmetrix tras última actualización (anverso)

INFO	NAME	ID	DATE OF BIRTH	MRI DATE
	IgM260	3011607132	1963-01-01	2016-06-15

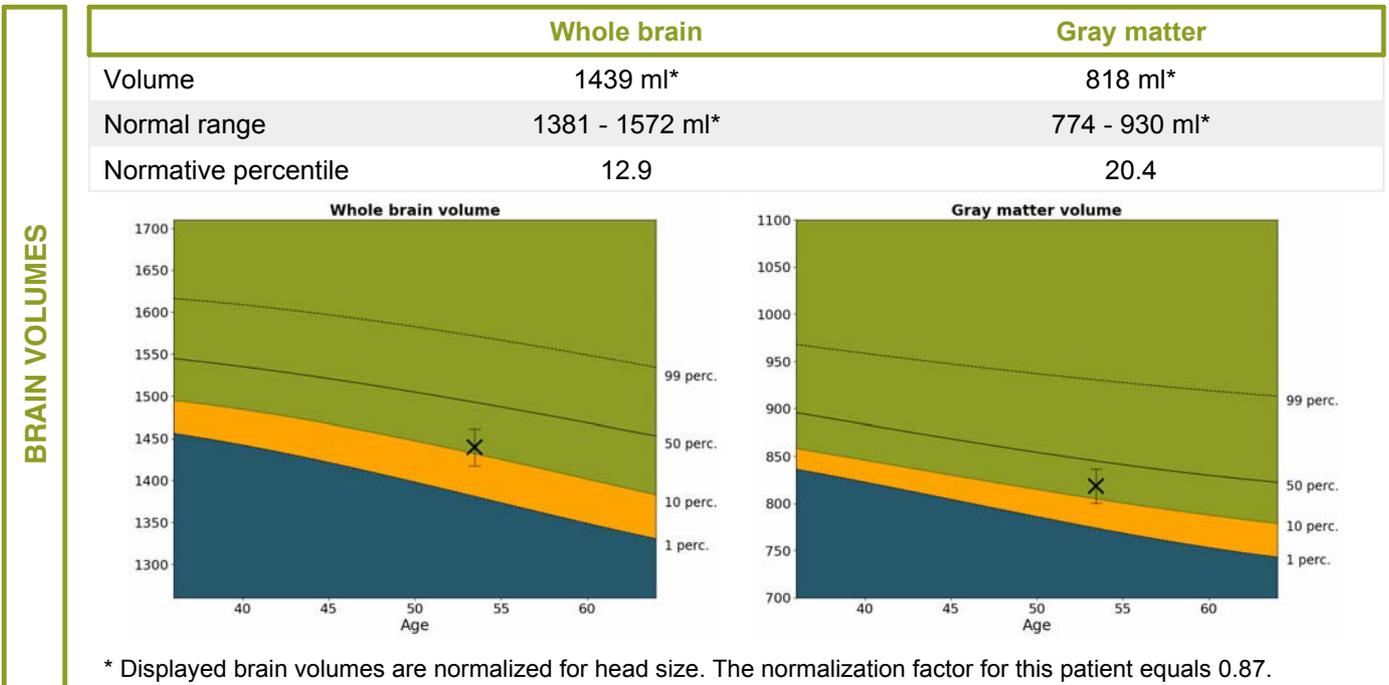
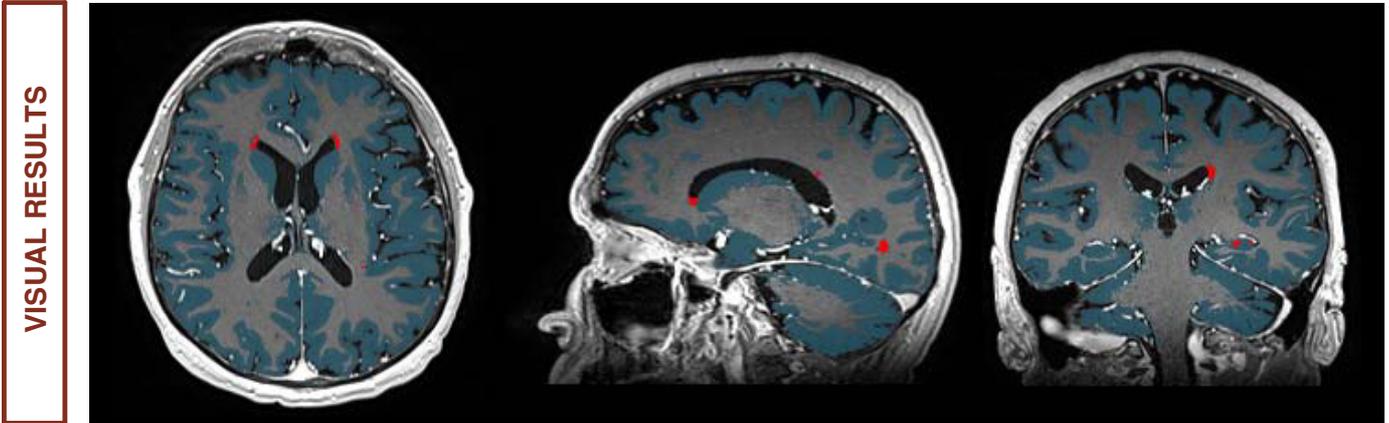


Figura nº 21. Ejemplo de informe de resultados de MSmetrix tras última actualización (reverso)



**Figura nº 22.** Logotipo de *NeuroQuant*.

*NeuroQuant* es una herramienta desarrollada por *CorTechs Labs*, empresa que desarrolla y comercializa soluciones de *software* con fines médicos, y que tiene su sede principal en San Diego (California, EEUU). Es el primer dispositivo médico aprobado por la FDA (510K) (2006) y con marca CE (2014) para detectar y cuantificar la atrofia cerebral en pacientes con enfermedades como la demencia, la esclerosis múltiple y la epilepsia, teniendo interés para fines clínicos y de investigación. Es el primer *software* automatizado de segmentación cerebral que fue comercializado, es utilizado por más de 500 instituciones alrededor del mundo y acumula una experiencia de más de 100.000 estudios procesados.

Es un paquete de *software* que ha cosechado un gran uso clínico desde 2009 cuando se presentaron por primera vez resultados de la validación.

Este paquete de *software* está diseñado para integrarse con un hospital o sistema de archivo y comunicación de imágenes clínicas (PACS). Utilizando imágenes de RMN cerebral ponderadas en T1, se puede realizar una rápida cuantificación automática (8-12 minutos) de las estructuras corticales y subcorticales. Estos datos proporcionan al operador un informe escrito que compara los datos volumétricos individuales del paciente con los datos normalizados de edad, sexo y volumen intracraneal.

Ross *et al* compararon los resultados aportados por *NeuroQuant* con respecto al enfoque tradicional del radiólogo, basado en la inspección visual, en una serie de pacientes con lesión cerebral traumática leve o moderada. De este modo, el radiólogo apreció atrofia en un 10% de los pacientes mientras que *NeuroQuant* lo objetivó en el 50% de los mismos, por lo que resultó más sensible que el enfoque del radiólogo para detectar atrofia cerebral. Sin embargo, el radiólogo detectó en mayor grado anomalías no relacionadas con medidas volumétricas, por lo que ambos enfoques resultan complementarios (349). En una ampliación del estudio previo de Ross *et al*, se compararon los análisis volumétricos de *NeuroQuant* con las interpretaciones de los radiólogos, encontrando tasas significativamente más altas de atrofia (50%), asimetría anormal (83.3%) y atrofia progresiva (70%) en la técnica

automatizada con respecto a los radiólogos (12.5%, 0% y 0% respectivamente), de modo que en general *NeuroQuant* resultó más sensible para detectar al menos un signo de atrofia, asimetría anormal o atrofia progresiva (95.8%) con respecto al enfoque tradicional del radiólogo (12.5%) (344).

En el estudio de Ochs *et al*, las mediciones volumétricas de *NeuroQuant* fueron comparadas con *FreeSurfer*. Se comprobó buena concordancia en la mayoría de las 21 estructuras subcorticales examinadas (excepciones: pálido y sustancia blanca cerebelosa). Sin embargo, hubo diferencias entre muchas mediciones como lo demuestra la estimación de los tamaños con 10 de las 21 estructuras que tienen tamaños medios-grandes. Debido a este hallazgo algo contradictorio (buena correlación pero diferentes volúmenes), los autores finalmente concluyeron que cualquier información volumétrica aportada por alguno de estos programas sólo debe interpretarse después de una inspección visual cuidadosa de los resultados de la segmentación, excluyendo aquellas estructuras que muestran errores visibles en la interpretación (392). En estudios con pacientes con deterioro cognitivo, las medidas obtenidas mediante *NeuroQuant* pudieron diferenciar correctamente pacientes con enfermedad de Alzheimer de sujetos cognitivamente sanos, aunque los resultados fueron más pobres para diferenciar pacientes con enfermedad de Alzheimer de pacientes con otra demencia diferente a la enfermedad de Alzheimer (393). En otros estudios como el de England *et al*, se muestra la utilidad de *NeuroQuant* en el examen volumétrico del hipocampo y ventrículo lateral inferior en pacientes con deterioro cognitivo leve (394).

En el campo de la epilepsia existen estudios que afirman que *NeuroQuant* se compara favorablemente con neurorradiólogos experimentados en la predicción de la esclerosis temporal mesial unilateral (395), así puede ayudar a lateralizar el foco epiléptico en estos pacientes (396). *NeuroQuant* también ha sido estudiado dentro del campo de la patología cerebral traumática, observando una mejor sensibilidad a la atrofia respecto a los informes cualitativos del neurorradiólogo (344).

Por último, reseñar el estudio llevado a cabo por Wang *et al*, que compara la evaluación de imágenes estructurales cerebrales de pacientes con EM de forma transversal mediante *SIENAX* (herramienta de corte transversal bien validada, que se ha empleado ampliamente en estudios clínicos en EM), *NeuroQuant* y *MSmetrix*. La precisión de la estimación del volumen cerebral para *NeuroQuant* y *MSmetrix* frente a *SIENAX* fue de 0.983 y 0.992 respectivamente. *NeuroQuant* y *MSmetrix* mostraron una diferencia de volumen de 5.5% y 1% de forma respectiva, en comparación con *SIENAX*. Se concluye por tanto que ambas herramientas de

reciente introducción muestran un acuerdo estadístico comparable a herramientas con mayor trayectoria, como *SIENAX* (397).

#### **CorTechs Lab comercializa diferentes herramientas:**

***NeuroQuant:*** sus diferentes aplicaciones se describe más adelante.

***LesionQuant:*** enfocado a la esclerosis múltiple, proporciona información acerca de la topografía de las lesiones desmielinizantes, su número y volumen, y permite realizar un seguimiento evolutivo.

***PETQuant:*** es una herramienta adicional en la evaluación de demencias degenerativas, compatibles con trazadores FDG y Florbetapir, actualmente sólo para fines de investigación. Permite identificar la captación del marcador en las diferentes estructuras cerebrales.

***AutoAlign:*** corrige las diferencias en el posicionamiento entre diferentes estudios de resonancia magnética cerebral, la correcta alineación permite mejorar la comparación entre estudios y la detección de cambios evolutivos.

***PowerScribe 360 Integration:*** se integra con *NeuroQuant* para eliminar el gasto de tiempo en el dictado de resultados numéricos obtenidos con otras herramientas, y minimizar la posibilidad de errores de transcripción.

***TrendWorks Analytics:*** mejora el análisis de grandes volúmenes de datos obtenidos en *NeuroQuant*, pudiendo observar el comportamiento de los mismos, su tendencia, y profundizar en resultados individuales.

#### **A su vez, NeuroQuant dispone de diferentes productos:**

***Age Related Atrophy Report:*** de utilidad en pacientes con deterioro cognitivo, proporciona información cuantitativa sobre medidas volumétricas en el hipocampo y ventrículos laterales.

***Hippocampal Asymmetry Report:*** proporciona información sobre el volumen de ambos hipocampos y su asimetría mostrando utilidad en la epilepsia del lóbulo temporal.

***Multi Structure Atrophy Report:*** aporta mediciones volumétricas en nueve estructuras cerebrales, y tiene interés en la monitorización y seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas.

***Triage Brain Atrophy Report:*** ayuda a detectar cambios volumétricos en diferentes estructuras cerebrales (39 estructuras, en hemisferio izquierdo y derecho, dividido por lóbulos y regiones), siendo de utilidad en la evaluación y seguimiento de enfermedades neurodegenerativas.

***Brain Development Report:*** presenta información volumétrica acerca de ambos hemisferios cerebrales y ventrículos laterales. Ayuda en la evaluación de pacientes pediátricos.

***General Morphometry Report:*** se incluye en cada uno de los informes volumétricos de *NeuroQuant*, y proporciona información adicional sobre el análisis volumétrico de once estructuras cerebrales, así como el índice de asimetría y el valor del volumen intracraneal.

*NeuroQuant* es compatible con aparatos de resonancia magnética de 1.5 y de 3 teslas de las marcas *Siemens, Philips, Toshiba, GE Healthcare* e *Hitachi*.

## NeuroQuant / Siemens 3D T1 Settings

FIELD STRENGTH	1.5 T	3.0 T	3.0 T (PARALLEL IMAGING)*
ORIENTATION	Sagittal	Sagittal	Sagittal
MODE	3D	3D	3D
SEQUENCE	MPRAGE	MPRAGE	MPRAGE
GRADIENT MODE	Fast	Fast	Fast
MAGN. PREPARATION	Non-Sel. IR	Non-Sel. IR	Non-Sel. IR
RF PULSE TYPE	Fast	Fast	Fast
EXCITATION	Non-Sel.	Non-Sel.	Non-Sel.
TR	2400 ms	2300 ms	2300 ms
TE	minimum	minimum	minimum
TI	1000 ms	900 ms	900 ms
FLIP ANGLE	8 deg	9 deg	9 deg
BANDWIDTH	180 HZ/pix	240 HZ/pix	240 HZ/pix
BASE RESOLUTION	192	192	192
AVERAGES	1	1	1
CONCATENTATIONS	1	1	1
PHASE OVERSAMPLING	0 %	0 %	0 %
SLICE OVERSAMPLING	0 %	0 %	0 %
FOV PHASE	100 %	100 %	100 %
FOV READ	240 – 256 mm	240 – 256 mm	240 – 256 mm
SLICE THICKNESS	1.2 mm	1.2 mm	1.2 mm
SLICES PER SLAB (NUMBER OF SLICES)	160 - 170	160 - 170	160 - 170
FILTER	Non	Non	Non
PARALLEL ACQUISITION TECHNIQUE (iPAT)	Off	Off	On
PARALLEL IMAGING METHOD	N/A	N/A	GRAPPA
MAXIMUM PARALLEL IMAGING ACCELERATION FACTOR	N/A	N/A	2.0
PRESCAN NORMALIZE	On	On	On

## NeuroQuant / GE 3D T1 Settings

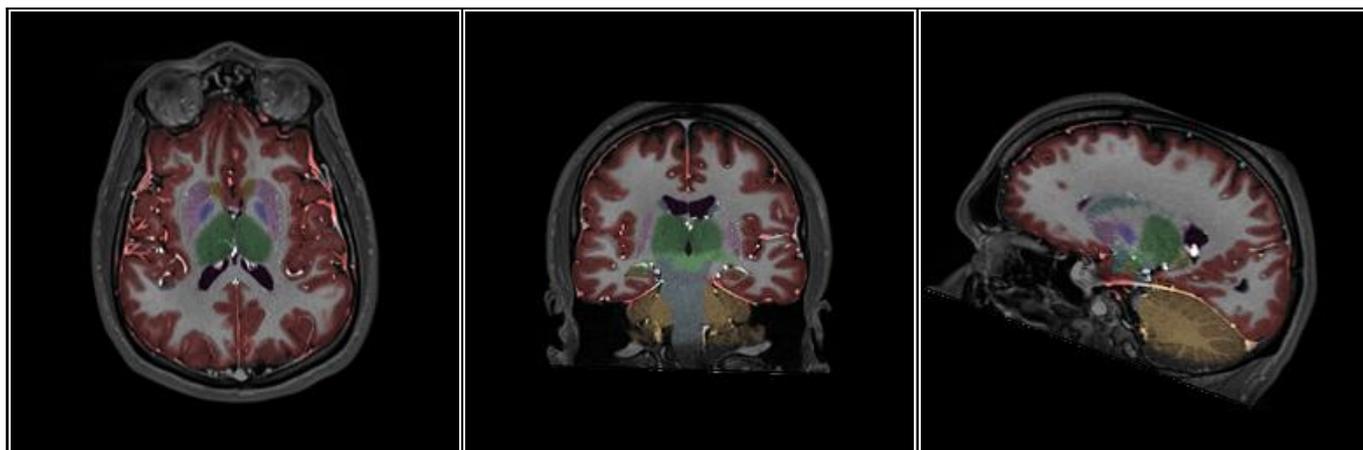
FIELD STRENGTH	1.5 T	3.0 T	3.0 T (PARALLEL IMAGING)*
PLANE	Sagittal	Sagittal	Sagittal
MODE	3D	3D	3D
PULSE SEQUENCE	SPGR	SPGR	SPGR
GRAD MODE	Zoom	Zoom	Zoom
IMAGING OPTIONS	EDR, IrP	EDR, IrP	EDR, IrP
TE	M in Full	M in Full	M in Full
PREP TIME	500 ms	600 ms	600 ms
FLIP ANGLE	10 deg	8 deg	8 deg
BANDWIDTH	~16 kHz	~31 kHz	~31 kHz
FREQUENCY	192	192	192
PHASE	192	192	192
FREQUENCY DIRECTION	S/I	S/I	S/I
NEX (AVERAGES)	1	1	1
PHASE FOV	1	1	1
SHIM	Auto	Auto	Auto
FOV	24.0 – 25.6 cm	24.0 – 25.6 cm	24.0 – 25.6 cm
SLICE THICKNESS	1.2 mm	1.2 mm	1.2 mm
SPACING BETWEEN SLICES	1.2 mm	1.2 mm	1.2 mm
LOCS PER SLAB (NUMBER OF SLICES)	160 - 170	160 - 170	160 - 170
PHASED ARRAY UNIFORMITY ENHANCEMENT (PURE)	On	On	On
PARALLEL IMAGING METHOD	N/A	N/A	ASSET
MAXIMUM PARALLEL IMAGING ACCELERATION FACTOR	N/A	N/A	1.8
SURFACE COIL INTENSITY CORRECTION (SCIC) <sup>1</sup>	Off	Off	Off

**Figura nº 23.** Ejemplo de características técnicas requeridas por *NeuroQuant* para secuencias tridimensionales T1 en equipos *Siemens* y *General Electric*.

### PATIENT INFORMATION

<b>Patient ID:</b> HUCA830365	ÁNGEL IGNACIO PÉREZ ÁLVAREZ	<b>Sex:</b> M	<b>Age:</b> 31
<b>Accession Number:</b> HCA04278284	<b>Referring Physician:</b> NRL	<b>Exam Date:</b> 2015/02/02 10:13:14 AM	

### MORPHOMETRY RESULTS



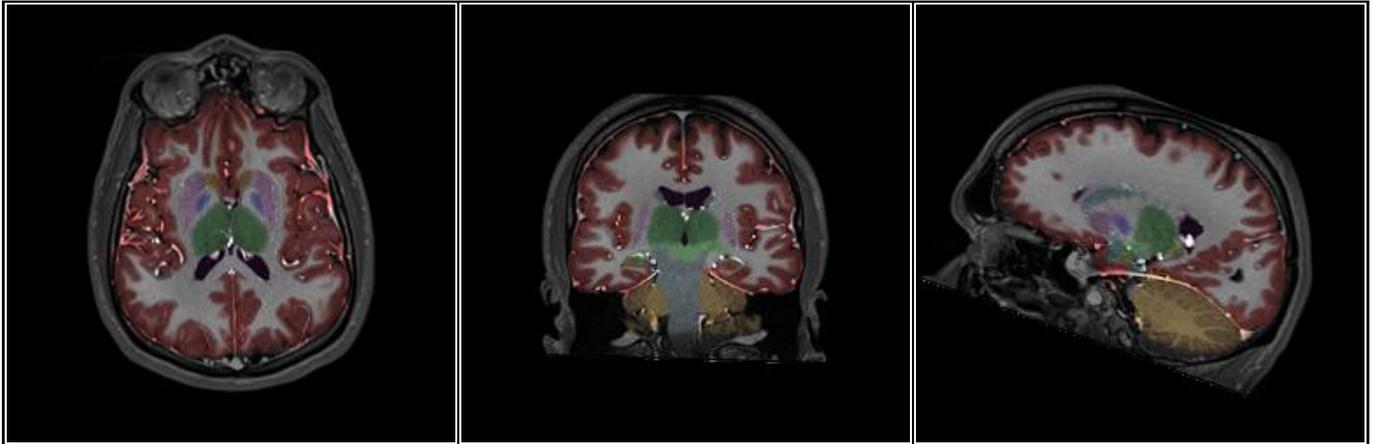
<b>Intracranial Volume (ICV) (cm<sup>3</sup>)</b>	1678.37				
Brain Structure	LH Volume (cm <sup>3</sup> )	LH Volume (% of ICV)	RH Volume (cm <sup>3</sup> )	RH Volume (% of ICV)	Asymmetry Index (%)*
Forebrain Parenchyma	621.96	37.06	617.58	36.80	0.71
Cortical Gray Matter	348.07	20.74	339.80	20.25	2.40
Lateral Ventricle	12.40	0.74	10.09	0.60	20.59
Inferior Lateral Ventricle	0.29	0.02	0.21	0.01	30.28
Hippocampus	2.61	0.16	3.07	0.18	-16.30
Amygdala	1.60	0.10	1.54	0.09	4.14
Caudate	3.11	0.19	3.52	0.21	-12.44
Putamen	4.30	0.26	5.01	0.30	-15.31
Pallidum	0.45	0.03	0.55	0.03	-20.36
Thalamus	8.14	0.49	10.91	0.65	-29.01
Cerebellum	72.42	4.31	72.17	4.30	0.34

\*The Asymmetry Index is defined as the percentage difference between left and right volumes divided by their mean.

### PATIENT INFORMATION

<b>Patient ID:</b> HUCA830365	ÁNGEL IGNACIO PÉREZ ÁLVAREZ	<b>Sex:</b> M	<b>Age:</b> 31
<b>Accession Number:</b> HCAT04278284	<b>Referring Physician:</b> NRL	<b>Exam Date:</b> 2015/02/02 10:13:14 AM	

### MORPHOMETRY RESULTS (1 of 2)



Brain Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	% of ICV (5%-95% Normative Percentile)	Normative Percentile
Whole Brain	1408.72	83.93 ( 74.56 - 82.26 )	> 99
Lateral Ventricles	22.48	1.34 ( 0.71 - 2.21 )	63
Thalami	19.05	1.13 ( 0.85 - 1.04 )	> 99

### AGE-MATCHED REFERENCE CHARTS

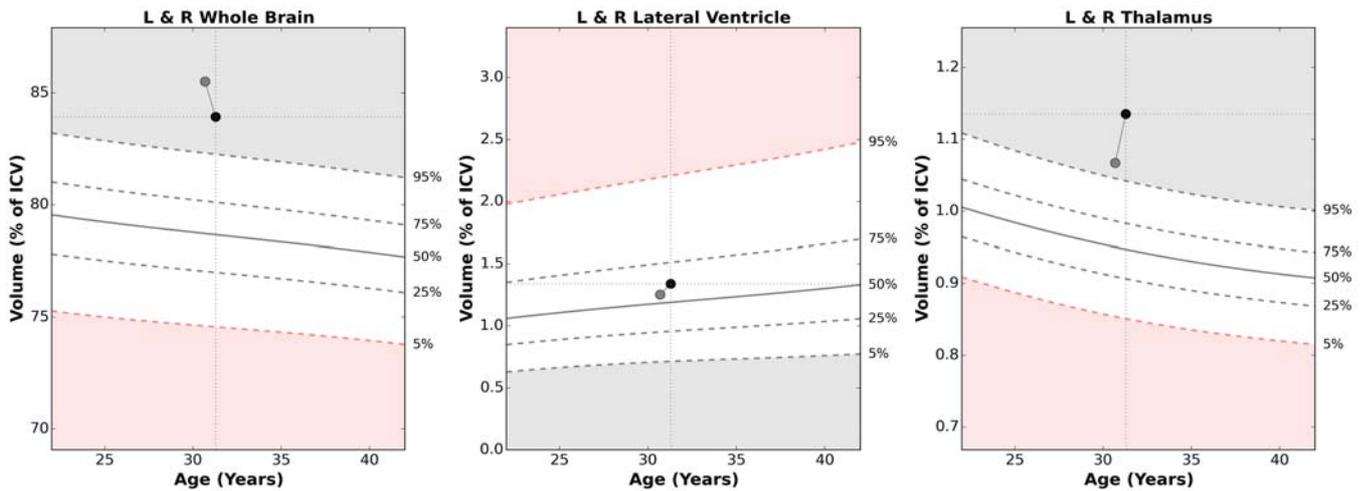


Figura nº 25. Ejemplo de informe de resultados de *NeuroQuant* (parte 2).

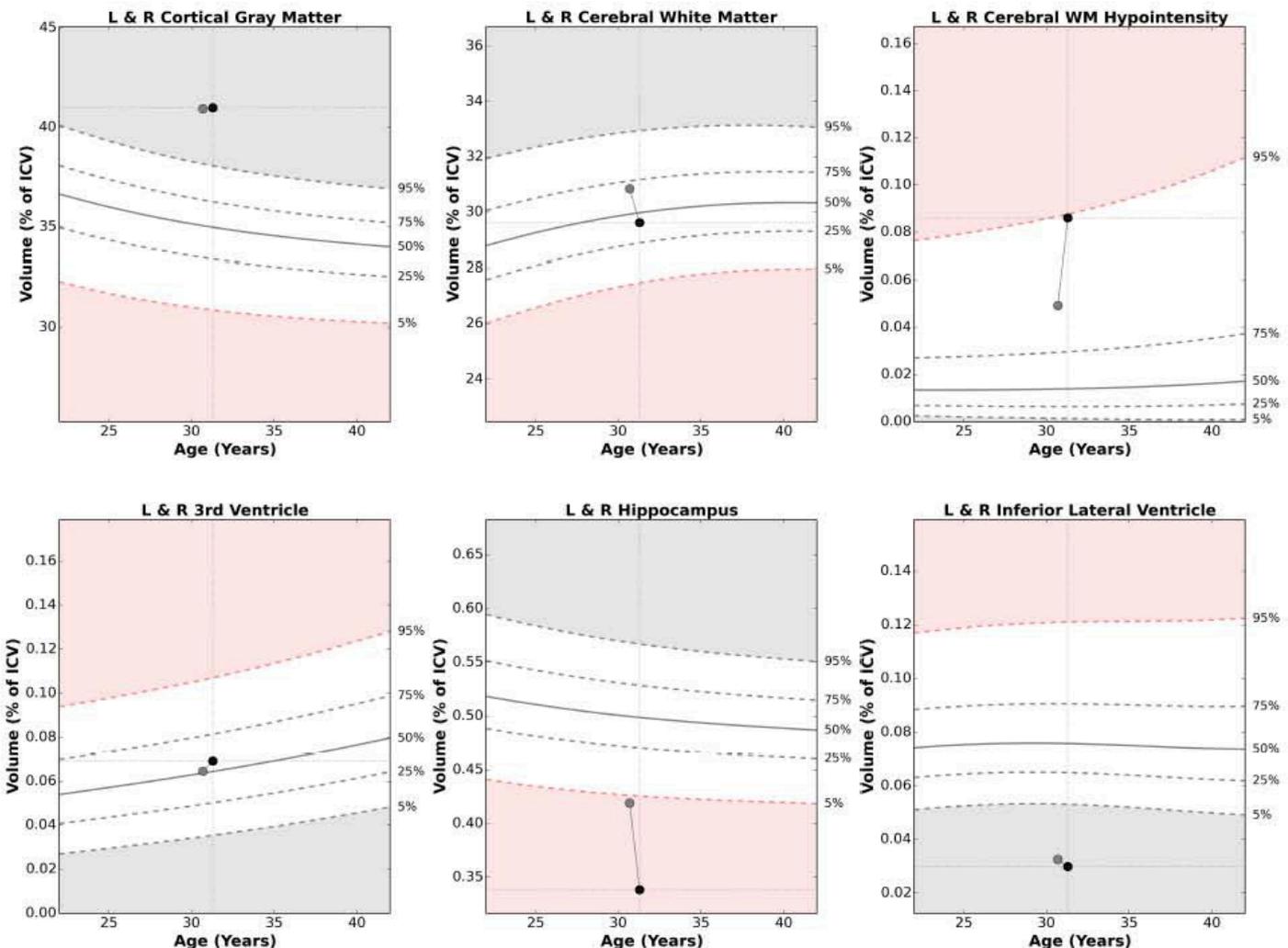
### PATIENT INFORMATION

<b>Patient ID:</b> HUCA830365	<b>ÁNGEL IGNACIO PÉREZ ÁLVAREZ</b>	<b>Sex:</b> M	<b>Age:</b> 31
----------------------------------	------------------------------------	------------------	-------------------

### MORPHOMETRY RESULTS (2 of 2)

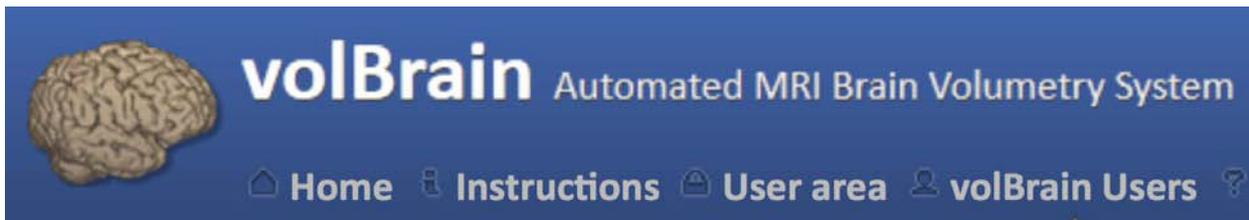
Brain Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	% of ICV (5%-95% Normative Percentile)	Normative Percentile
Cortical Gray Matter	687.88	40.98 ( 30.87 - 38.07 )	> 99
Cerebral White Matter	497.05	29.62 ( 27.47 - 32.94 )	42
White Matter Hypointensities*	1.44	0.09 ( 0.00 - 0.09 )	95
Third Ventricle	1.16	0.07 ( 0.04 - 0.11 )	58
Hippocampi	5.68	0.34 ( 0.43 - 0.57 )	< 1
Inferior Lateral Ventricles	0.50	0.03 ( 0.05 - 0.12 )	< 1

### AGE-MATCHED REFERENCE CHARTS



\*White matter hypointensities are abnormally low signal intensity regions within white matter as observed on a T1-weighted MRI scan.

Figura nº 26. Ejemplo de informe de resultados de *NeuroQuant* (parte 3).



**Figura nº 27.** Logotipo de *VolBrain*.

*VolBrain* ha sido desarrollado como una plataforma online por parte de investigadores de la Universidad Politécnica de Valencia y del Centro Nacional para la Investigación Científica de Francia. Es una herramienta de acceso libre que ofrece información volumétrica de los hemisferios cerebrales y cerebelosos, tronco del encéfalo y algunas estructuras de sustancia gris subcorticales como el tálamo, hipocampo, caudado, putamen, pálido, amígdala y núcleo *accumbens*. La plataforma fue presentada en la conferencia internacional “Human Brain Mapping” (Honolulu, 2015). Junto a *VolBrain*, la plataforma incluye una segunda herramienta conocida como *CERES*, que permite la segmentación automática de los lóbulos cerebelosos. A principios de 2018 se introdujo la herramienta *LesionBrain*, que ofrece la posibilidad de segmentar de forma automática las lesiones de sustancia blanca en la esclerosis múltiple. *VolBrain* es una potente herramienta para el procesamiento de neuroimágenes que ha sido comparada con resultados favorables con dos de los *software* más utilizados actualmente para el análisis de imágenes cerebrales, *FreeSurfer* y *FSL-FIRST* (398). Destaca la facilidad de empleo y velocidad de procesamiento, obteniendo informes volumétricos en aproximadamente 10-15 minutos.

# volBrain Volumetry Report version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job65351	Male	51	17-Jan-2018

Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> /%)		Image information	
White Matter (WM)	490.29 (32.01%)	[32.51, 44.74]	Orientation	radiological
Grey Matter (GM)	796.72 (52.01%)	[41.37, 52.65]	Scale factor	0.86
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	244.90 (15.99%)	[9.06, 19.67]	SNR	30.28
Brain (WM + GM)	1287.00 (84.01%)	[80.33, 90.94]		
Intracranial Cavity (IC)	1531.90 (100.00%)			

## Structure

Cerebrum	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym.(%)
	1120.90 (73.17%)	561.44 (36.65%)	559.46 (36.52%)	0.3523
	[69.39, 79.48]	[34.70, 39.90]	[34.65, 39.63]	[-1.28, 2.11]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
674.59	446.31	337.65	223.78	336.93	222.53
(44.04%)	(29.13%)	(22.04%)	(14.61%)	(21.99%)	(14.53%)
[34.93, 44.44]	[29.36, 40.14]	[17.47, 22.25]	[14.68, 20.19]	[17.44, 22.21]	[14.66, 19.97]

Cerebellum	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym.(%)
	140.53 (9.17%)	71.17 (4.65%)	69.36 (4.53%)	2.5718
	[8.20, 10.75]	[4.07, 5.39]	[4.11, 5.38]	[-5.23, 4.56]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
112.82	27.71	56.64	14.53	56.18	13.18
(7.36%)	(1.81%)	(3.70%)	(0.95%)	(3.67%)	(0.86%)
[5.68, 8.34]	[1.61, 3.32]	[2.78, 4.15]	[0.82, 1.72]	[2.89, 4.21]	[0.79, 1.61]

Brainstem	Total (cm <sup>3</sup> /%)
	25.45 (1.66%) [1.48, 1.98]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	39.77 (2.60%)	19.61 (1.28%)	20.16 (1.32%)	-2.7442
	[0.00, 2.30]	[0.00, 1.16]	[0.00, 1.19]	[-69.4683, 54.42]
Caudate	6.49 (0.42%)	3.25 (0.21%)	3.24 (0.21%)	0.1862
	[0.38, 0.57]	[0.19, 0.29]	[0.18, 0.28]	[-5.4029, 9.56]
Putamen	6.86 (0.45%)	3.21 (0.21%)	3.65 (0.24%)	-13.0145
	[0.45, 0.66]	[0.22, 0.33]	[0.23, 0.33]	[-7.6165, 4.90]
Thalamus	6.23 (0.41%)	3.02 (0.20%)	3.21 (0.21%)	-6.1261
	[0.66, 0.86]	[0.33, 0.43]	[0.33, 0.44]	[-8.7670, 5.52]
Globus Pallidus	2.31 (0.15%)	1.24 (0.08%)	1.08 (0.07%)	13.9604
	[0.13, 0.20]	[0.06, 0.10]	[0.06, 0.10]	[-11.4994, 13.20]
Hippocampus	6.31 (0.41%)	3.10 (0.20%)	3.21 (0.21%)	-3.3685
	[0.46, 0.65]	[0.23, 0.33]	[0.23, 0.32]	[-8.8784, 13.15]
Amygdala	1.40 (0.09%)	0.62 (0.04%)	0.78 (0.05%)	-23.8125
	[0.09, 0.14]	[0.05, 0.07]	[0.05, 0.07]	[-16.3038, 18.73]
Accumbens	0.63 (0.04%)	0.30 (0.02%)	0.33 (0.02%)	-8.5517
	[0.03, 0.06]	[0.01, 0.03]	[0.01, 0.03]	[-40.5657, 12.87]

\*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm<sup>3</sup>) and in relative value (measured in relation to the ICV).

\*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

\*Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose.

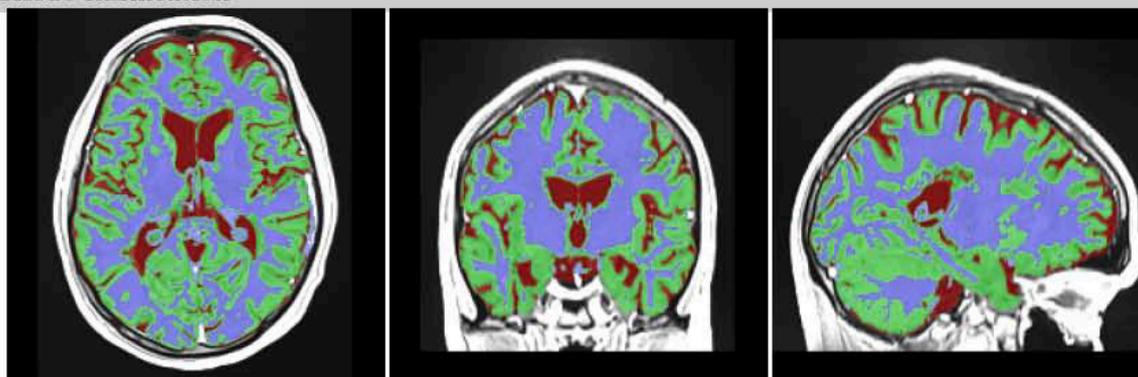
\*Green and red values indicate that the volume is above or under the expected volume limits respectively.

**Figura n° 28.** Ejemplo de informe de resultados de VolBrain (anverso).

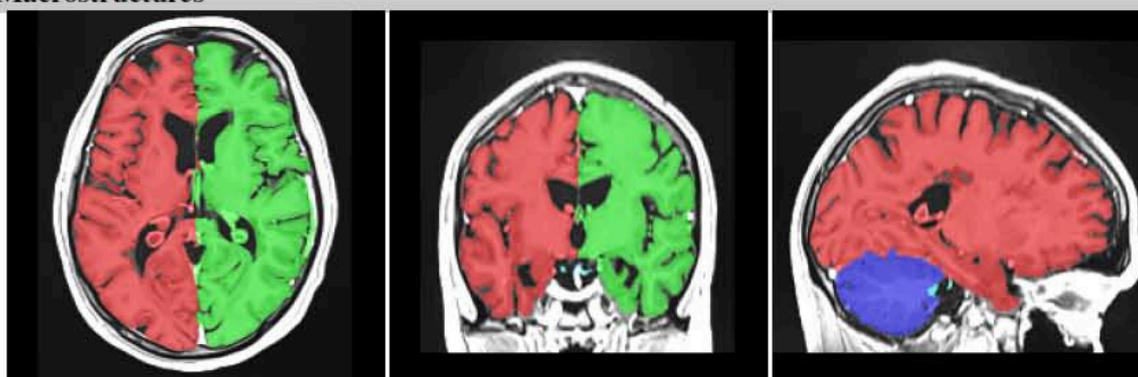
### Intracranial cavity extraction



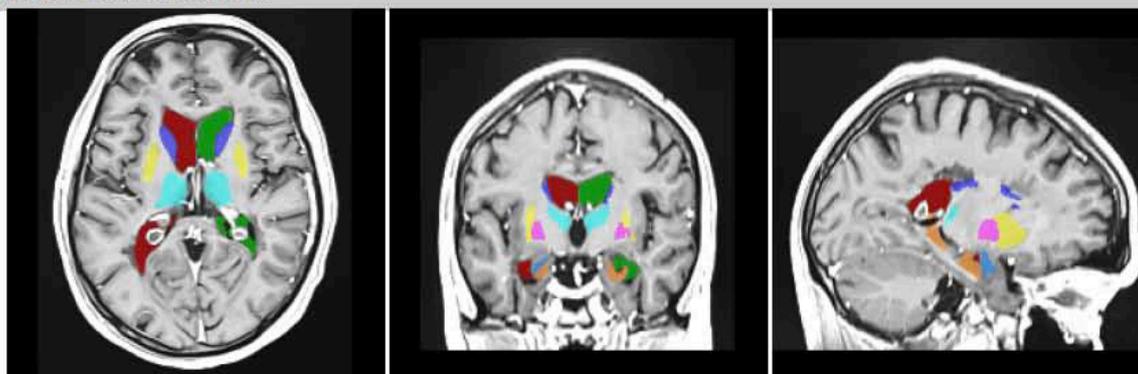
### Tissue classification



### Macrostructures



### Subcortical structures



*all images are located in the MNI space (neurological orientation, i.e. right is right).*

**Figura n° 29.** Ejemplo de informe de resultados de *VolBrain* (reverso).

## Análisis comparativo entre los tres *software* automatizados

Tabla nº 5. Análisis comparativo entre *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*.

<b>Estructura</b>	<b><i>MSmetrix</i></b>	<b><i>NeuroQuant</i></b>	<b><i>VolBrain</i></b>
<b>Volumen intracraneal</b>		✓	✓
<b>Volumen cerebral global</b>	✓	✓	✓
<b>Volumen sustancia blanca</b>		✓	✓
<b>Volumen sustancia gris</b>	✓		✓
<b>Sustancia gris cortical</b>		✓	
<b>Volumen LCR</b>			✓
<b>Cerebro anterior</b>		✓	
<b>Lesiones FLAIR</b>	✓		
<b>Lesiones captantes de gadolinio</b>	✓		
<b>Hipointensidades sustancia blanca</b>		✓	
<b>Ventrículo lateral</b>		✓	✓
<b>Ventrículo lateral inferior</b>		✓	
<b>Tercer ventrículo</b>		✓	
<b>Volumen cerebelo</b>		✓	✓
<b>Volumen sustancia blanca cerebelo</b>			✓
<b>Volumen sustancia gris cerebelo</b>			✓
<b>Volumen troncoencéfalo</b>			✓
<b>Núcleo caudado</b>		✓	✓
<b>Putamen</b>		✓	✓
<b>Tálamo</b>		✓	✓
<b>Globo pálido</b>		✓	✓
<b>Amígdala</b>		✓	✓
<b>Hipocampo</b>		✓	✓
<b>Núcleo <i>accumbens</i></b>			✓

**Tabla nº 6.** Ventajas y desventajas de *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*.

	<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
<b><u>MSmetrix</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dirigido a pacientes con EM</li> <li>-Gráficos con percentiles</li> <li>-Aporta valores de normalidad</li> <li>-Identificación en clave del paciente</li> <li>-Descarga de imágenes segmentadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Precisa dos secuencias radiológicas</li> <li>-Tiempo de carga prolongado</li> <li>-Interrupciones en la carga de imágenes</li> <li>-Evalúa pocas estructuras cerebrales</li> <li>-Informe de resultados en 24 horas</li> </ul>
<b><u>NeuroQuant</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Carga rápida de imágenes</li> <li>-Aporta valores de normalidad</li> <li>-Gráficos con percentiles</li> <li>-Informe de resultados en 7-10 minutos</li> <li>-Evalúa muchas estructuras cerebrales</li> <li>-Descarga de imágenes segmentadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Precio</li> <li>-No evalúa lesiones de EM</li> </ul>
<b><u>VolBrain</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Acceso libre y gratuito</li> <li>-Carga de imágenes muy rápida</li> <li>-Requiere una sola secuencia radiológica</li> <li>-Informe de resultados en 10 minutos</li> <li>-Evalúa muchas estructuras cerebrales</li> <li>-Aporta valores de normalidad</li> <li>-Señala estructuras alteradas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No aporta gráficos</li> <li>-No evalúa lesiones de EM</li> <li>-Requiere imágenes <i>NIfTI</i> (no <i>DICOM</i>)</li> </ul>

## **Técnicas de imagen no convencionales en EM**

La RMN cerebral es el examen paraclínico más importante para monitorizar los cambios patológicos implicados en el inicio y progresión de la EM. Sin embargo, las secuencias convencionales (T1, T2) no aportan detalles sobre el grado de inflamación y cambios neurodegenerativos subyacentes, es decir, tienen una capacidad limitada para demostrar con precisión el alcance total de los cambios patológicos característicos de la EM (399). Los parámetros convencionales de resonancia magnética, como el número y la distribución de las lesiones focales T2 y las lesiones captantes de gadolinio, están bien establecidos con fines diagnósticos. Sin embargo, se ha demostrado que estos marcadores radiológicos son bastante inespecíficos para la caracterización de la evolución de la enfermedad (400).

El realce con gadolinio no representa completamente la gravedad de la inflamación y el daño tisular resultante, y, aunque detecta nuevas lesiones clínicamente silenciosas, no es específica para la patología subyacente (401).

Además, las medidas convencionales de resonancia magnética muestran una correlación limitada con las medidas que miden el deterioro físico y cognitivo. Esto también se conoce como la "paradoja clínico-radiológica de la esclerosis múltiple". Por lo tanto, existe la necesidad de más técnicas de imagen centradas en marcadores más específicos, en particular los relacionados con aspectos neurodegenerativos de la patología de la EM (400).

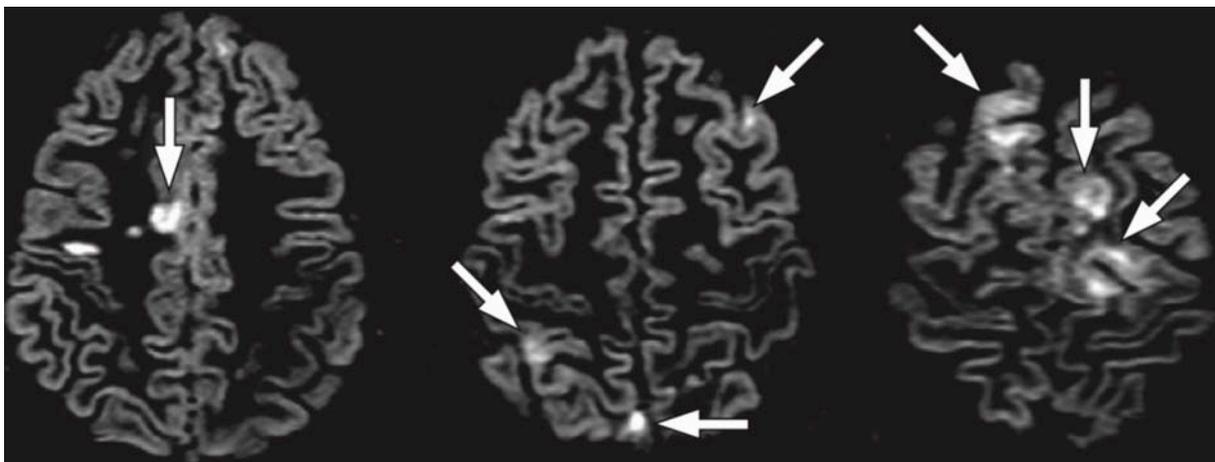
Las lesiones hipointensas en T1 y la atrofia del SNC se han convertido en nuevas herramientas más prometedoras para controlar la fisiopatología destructiva de la EM, demostrando ser potentes predictores del deterioro clínico, progresión de la enfermedad y la acumulación de discapacidad física y neuropsicológica a largo plazo. Las nuevas técnicas no convencionales pueden proporcionar información adicional sobre la patología de la EM y detectar la progresión de la enfermedad, acúmulo de discapacidad y efectos neuroprotectores del tratamiento.

Las herramientas radiológicas más recientes abarcan estudios de alto campo, nuevos agentes de contraste específicos de células, y técnicas de resonancia magnética no convencionales: medición de lesiones hipointensas en T1, atrofia del sistema nervioso central, imagen de transferencia de magnetización, fracción de agua de mielina, imágenes de tensor de difusión, espectroscopía de resonancia magnética e imagen de susceptibilidad magnética (399,401).

Las imágenes T1 pueden revelar agujeros negros hipointensos, reflejo de la neurodegeneración crónica. Las secuencias de inversión-recuperación permiten una mejor identificación de lesiones corticales. La resonancia magnética de alto campo permite detectar lesiones corticales subpiales y de sustancia gris profunda. Las imágenes por transferencia de

magnetización permiten caracterizar la evolución de las lesiones propias de la EM y el tejido cerebral aparentemente normal. Los cambios en esta secuencia reflejan el grado de desmielinización y remielinización. La espectroscopía mide el desequilibrio de los metabolitos celulares y podría ayudar a desentrañar la patogénesis de la neurodegeneración en la EM y revelar mecanismos neuroprotectores. Las imágenes de tensor de difusión pueden aportar información sobre la orientación, tamaño y geometría del daño tisular en la sustancia blanca y gris al describir la difusión tridimensional del agua, y son prometedoras en la caracterización de la neurodegeneración y las supuestas terapias neuro protectoras. La RMN cerebral funcional puede ayudar a aclarar las consecuencias funcionales de las lesiones de la EM, incluyendo el impacto sobre la función cortical, y los mecanismos compensatorios dependientes de la plasticidad cerebral.

La microautoradiografía de alta resolución y los nuevos agentes de contraste están demostrando ser medios sensibles para caracterizar marcadores moleculares de la actividad de la enfermedad, como la microglía y los macrófagos activados. La tomografía de coherencia óptica permite investigar los sistemas fisiológicos relevantes que proporcionan medidas precisas de los cambios del tejido secundarios al proceso de la EM. Si bien la detección de la integridad neuronal mediante técnicas de resonancia magnética continúa mejorando, aún no se ha establecido un modelo *gold standard* (399).



**Figura n° 30.** Imágenes de RMN cerebral mediante secuencias de doble inversión-recuperación que muestra lesiones desmielinizantes corticales. Tomado de Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1082-92.

### **Sustancia blanca aparentemente normal (SBAN)**

Se conoce que buena parte del daño en la EM reside en la sustancia blanca y la sustancia gris aparentemente normales (402).

Las estimaciones en la carga lesional no brindan una imagen completa de la carga de la enfermedad. Los estudios anatomopatológicos han demostrado que existen alteraciones en el tejido cerebral más allá de las lesiones macroscópicas de EM, lo cual incluye hiperplasia astrocítica, edema parcheado, infiltración celular perivascular, daño axonal y adelgazamiento de la mielina (403).

Dentro de la SBAN, puede predominar la patología inflamatoria microglial, en lugar de la inflamación linfocítica que es característica de las lesiones focales. Además de la patología glial, también se observa en la SBAN pérdida axonal y pérdida o alteración de la mielina (402).

Estas anomalías pueden ser detectadas mediante técnicas avanzadas de resonancia magnética. Se observan más fácilmente en pacientes con EMSP y EMPP respecto a pacientes con EMRR (402).

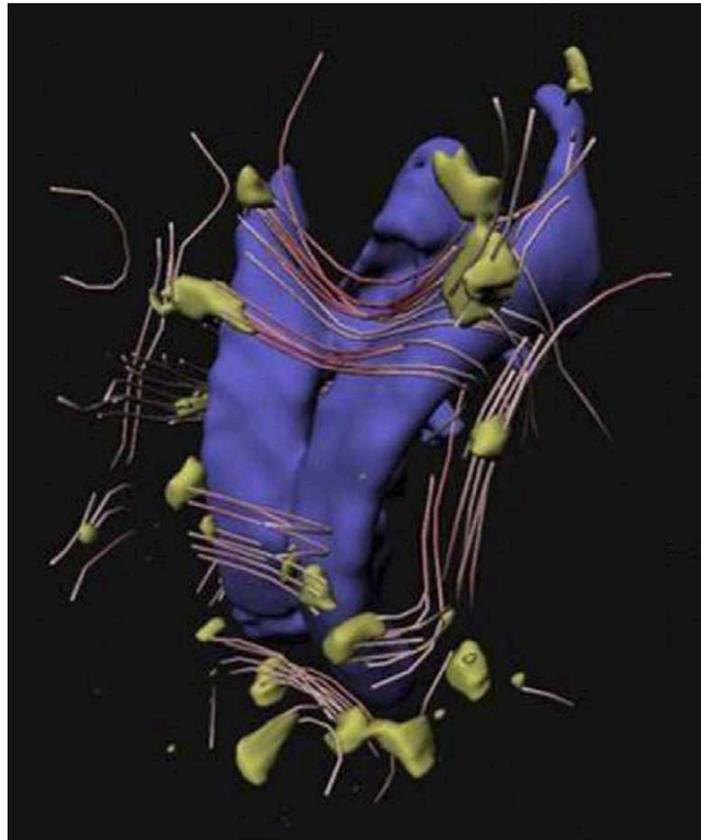
El trabajo de Filippi *et al* trata de determinar si los cambios en la sustancia blanca aparentemente normal (transferencia de magnetización) se correlacionan con disfunción cognitiva en pacientes con EM, y la contribución de estos cambios en comparación con las lesiones visibles en RMN cerebral convencional. En los pacientes con déficit cognitivo, la carga lesional T1 y T2 fue significativamente mayor, y menor el tamaño cerebral y el parámetro *average lesion MT ratio*, concluyendo que el alcance de las anomalías que no se detectan cuando se utiliza la resonancia magnética convencional es relevante para determinar el deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple (403).

### **Difusión**

La imagen por difusión es una técnica cuantitativa potencialmente útil para el estudio de la EM, debido a su mayor especificidad patológica sobre la resonancia magnética convencional, y su capacidad para evaluar in vivo la presencia del daño tisular que ocurre fuera de las lesiones visibles en T2, es decir, en la sustancia blanca y gris aparentemente normales. Varias pruebas sugieren que la RMN cerebral con tensor de difusión y la difusión son sensibles al daño de la EM, y es capaz de detectar su evolución en períodos de tiempo relativamente cortos (404). Los cambios en las imágenes por tensor de difusión muestran cambios progresivos microestructurales en la sustancia gris aparentemente normal de pacientes con EM no tratados (405). Aunque en los primeros estudios no se encontró una relación

significativa entre los hallazgos de resonancia magnética ponderados por difusión y la discapacidad clínica de la EM, con la mejora de las tecnologías de imagen de difusión actualmente están surgiendo correlaciones entre las anomalías de la difusión y los aspectos clínicos de la EM. Aunque los cambios en los índices de resonancia magnética de difusión reflejan una pérdida neta de organización estructural, en este momento sólo podemos especular sobre sus posibles sustratos patológicos en el cerebro con EM (404).

Las imágenes por difusión son la base para la construcción de imágenes de tractografía.



**Figura n° 31.** Imagen cerebral por tractografía en un paciente con EM. Se puede determinar qué fibras se ven comprometidas por las lesiones desmielinizantes focales. En azul se representan los ventrículos y en amarillo las lesiones inflamatorias. Tomado de Simon JH. MRI in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005 May;16(2):383-409.

### **Transferencia de magnetización**

Una ratio de transferencia de magnetización baja refleja una capacidad reducida de las macromoléculas en el tejido para intercambiar la magnetización con las moléculas de agua circundantes, y se interpreta como un índice de daño a la mielina y a otras estructuras celulares, como las membranas axonales. Los estudios postmortem en la EM han demostrado inequívocamente que la ratio de transferencia de magnetización está fuertemente asociada al porcentaje de axones residuales y al grado de desmielinización de las lesiones visibles en T2 y los tejidos cerebrales de apariencia normal (406).

En el estudio llevado a cabo por Vrenken *et al*, los cambios en la ratio de transferencia de magnetización inducidos por la enfermedad fueron pequeños en la sustancia blanca y gris aparentemente normales de la EM, pero se correlacionaron con el deterioro clínico, el volumen lesional y la atrofia cerebral global (407).

### **Espectroscopía**

La inflamación presente en la EM puede conducir a un daño axonal, y se manifiesta con un descenso de N-acetilaspártato (NAA) en las lesiones y sustancia blanca aparentemente normal, que puede ser detectado mediante espectroscopía (408).

Existen estudios mediante espectroscopía que demuestran cómo el daño neuroaxonal en la EM aparece precozmente, es progresivo y se relaciona al menos parcialmente con el volumen lesional cerebral (409).

Los cambios metabólicos en la espectroscopía son dinámicos y reversibles en algunos pacientes, además pueden aparecer antes que las lesiones observables en secuencias convencionales. Los cambios transitorios en los niveles de NAA se pueden encontrar a veces en las placas agudas, e indican que un nivel reducido de NAA no implica necesariamente una pérdida axonal. Se ha observado una correlación inversa entre el NAA promedio dentro del volumen espectrocópico y el volumen lesional total, por lo que el NAA puede constituir un marcador de carga de la enfermedad. En algunos pacientes se han observado fuertes picos de lípidos en ausencia de realce de gadolinio ni lesiones definidas en secuencias convencionales, lo cual sugiere que la desmielinización puede ocurrir independientemente de los cambios inflamatorios perivenosos, y apoya la presencia de más de un proceso fisiopatológico que conduce a la desmielinización en la EM (410).

### Cinética de LCR

El estudio de cinética de flujo a nivel del acueducto de Silvio proporciona un método cuantitativo para la estimación del flujo de LCR.

El estudio de dinámica de flujo sobre pacientes con EM llevado a cabo por Magnano *et al*, mostró un descenso significativo del flujo de LCR en pacientes con EM respecto a controles sanos. Las medidas de flujo y velocidad del LCR se asociaron en pacientes con CIS y EM con volúmenes más severos de carga lesional T1 y T2, volumen de ventrículos laterales y cuarto ventrículo, así como con el ancho del tercer ventrículo. En pacientes con CIS, la evolución hacia EMCD en el año siguiente se relacionó con la disminución del flujo neto de LCR. En los pacientes con EMRR se determinó una relación entre la alteración en las medidas de flujo/velocidad del LCR y el aumento en la tasa anual de recaídas.

En conclusión, la dinámica de flujo del LCR se encuentra alterada en pacientes con EM, y la mayor progresión clínica y radiológica se relaciona con alteración en las medidas de flujo y velocidad del LCR (411).

# Objetivos

## Objetivos

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica del sistema nervioso central de carácter autoinmune, con inicio característicamente en el adulto joven, y que en su evolución puede ser altamente incapacitante. Considerando que en los últimos años hemos asistido a un importante incremento en el número de terapias disponibles para la enfermedad, resulta prioritario investigar sobre estrategias que permitan conocer precozmente su pronóstico y reevaluar periódicamente su evolución, en busca de la mejor estrategia terapéutica. A la hora de evaluar la evolución de la enfermedad y el impacto que supone el uso de las terapias en cada paciente, se suelen emplear una combinación de variables clínicas (presencia de brotes y progresión de la discapacidad) y de actividad en la resonancia magnética (nuevas lesiones en secuencia T2 o lesiones captantes de gadolinio). Recientemente se ha propuesto incluir la monitorización de la atrofia cerebral como otra medida de actividad de la enfermedad, y es probable que el retraso en su acumulación se considere uno de los objetivos terapéuticos en los próximos años. Es ampliamente conocida la relación de la atrofia cerebral con el grado de discapacidad y con el deterioro cognitivo. Se han descrito diferentes métodos de medida de la atrofia cerebral, si bien el análisis volumétrico continúa siendo el *gold standard*. Esto requiere un postprocesamiento morfológico basado en técnicas de segmentación, por lo que es necesario disponer de un equipo de radiólogos con formación y dedicación específica, por lo que en el momento actual las medidas de atrofia cerebral quedan relegadas al ámbito de la investigación en grandes unidades de referencia de EM. Por este motivo, a pesar del interés que suscita en los clínicos y de la utilidad potencial para el manejo del paciente y en la toma de decisiones terapéuticas, la integración de la atrofia cerebral como variable usual en la práctica clínica habitual dista mucho de ser una realidad.

Se han descrito en la literatura métodos cuantitativos de medición de la atrofia utilizando medidas lineales sobre imágenes convencionales de RMN cerebral. Estos métodos lineales se basan en la medición de diferentes estructuras anatómicas, fundamentalmente relacionadas con los ventrículos cerebrales y con el cuerpo calloso.

Por otra parte, si bien la resonancia magnética sigue siendo la principal técnica en el diagnóstico y seguimiento del paciente con EM, existe una incesante investigación en la búsqueda de marcadores biológicos que nos permitan afianzar el diagnóstico y establecer un pronóstico evolutivo de la enfermedad. Históricamente se ha empleado el estudio de las bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR), reflejo de la síntesis

intratecal de inmunoglobulinas, considerado un factor de impacto medio de conversión hacia EM clínicamente definida en pacientes con un síndrome desmielinizante aislado. En los últimos años se han comenzado a utilizar otros marcadores licuorales como la detección de las bandas oligoclonales de IgM y los neurofilamentos, que están relacionados con pronóstico desfavorable de la EM y menor respuesta a las terapias modificadoras de la enfermedad. Conocer desde los primeros momentos de la enfermedad qué pacientes tienen una mayor probabilidad de tener una mala evolución debe ser un elemento fundamental a la hora de elegir la mejor opción de tratamiento. Por este motivo, la búsqueda de factores pronósticos basados en la combinación de elementos derivados de la clínica, la neuroimagen y de los biomarcadores validados disponibles, debe ser una de las principales metas en los trabajos de investigación en los próximos años.

### **Objetivos específicos:**

1. Analizar diferentes métodos de medida de atrofia cerebral en pacientes con diagnóstico reciente de esclerosis múltiple, empleando tanto secuencias convencionales como avanzadas (tridimensionales) de resonancia magnética. Se correlacionarán los hallazgos con distintos biomarcadores pronósticos licuorales (bandas de IgM y neurofilamentos)
2. Analizar la presencia de atrofia cerebral en pacientes con un síndrome desmielinizante aislado y esclerosis múltiple remitente recidivante de reciente diagnóstico.
3. Investigar la validez y factibilidad del uso de medidas lineales de atrofia cerebral mediante resonancia magnética, de mayor accesibilidad para los clínicos, comparadas con métodos volumétricos.



# Hipótesis de trabajo

## **Hipótesis de trabajo**

Las medidas lineales bidimensionales en resonancia magnética cerebral se encuentran alteradas en pacientes con esclerosis múltiple respecto a controles sanos, y su valor es diferente según la forma clínica de la enfermedad. Pueden constituir una alternativa fiable a los análisis volumétricos tridimensionales para estimar la atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple, y se relacionan con parámetros licuorales con carácter pronóstico, como los neurofilamentos de cadena ligera y las bandas oligoclonales IgG e IgM.

# **Material y métodos**

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

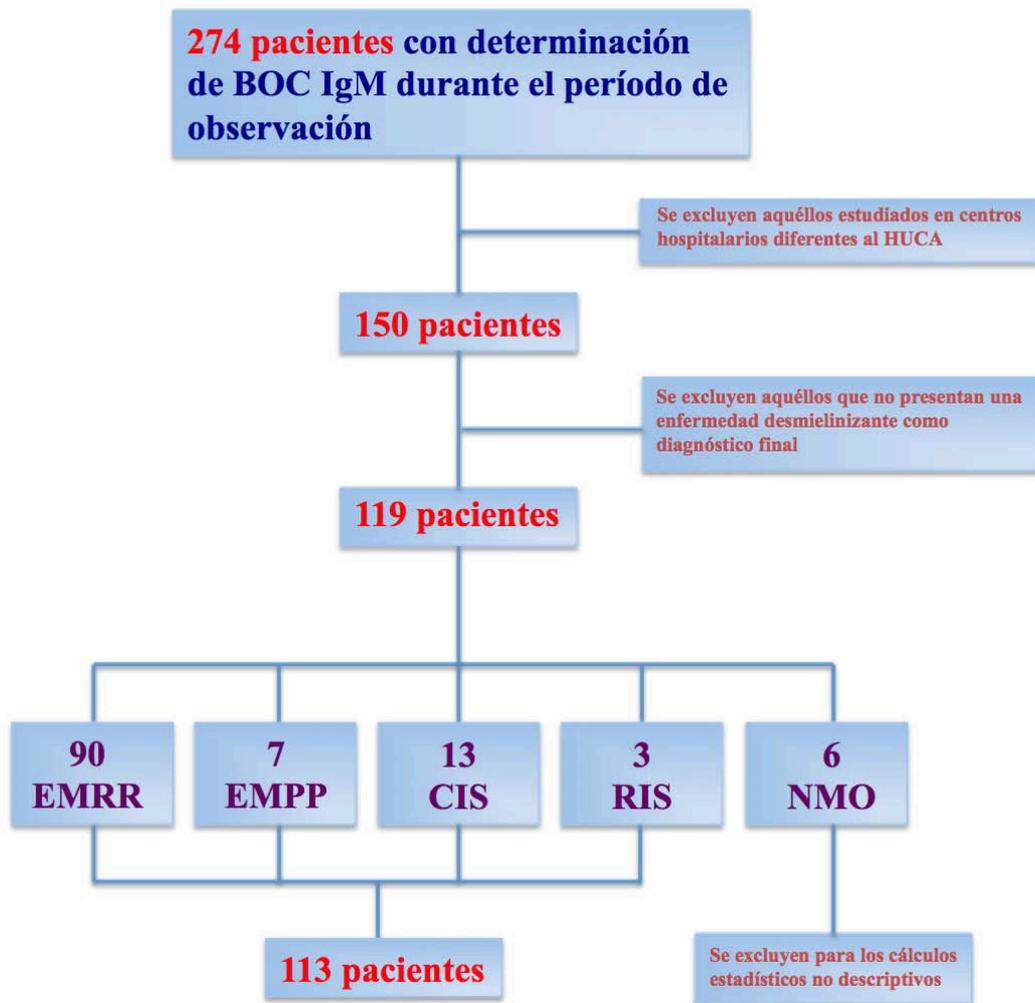
- 1. Comité de Ética**
- 2. Selección de pacientes**
- 3. Obtención de información clínica de los pacientes**
- 4. Selección de muestra control**
- 5. Obtención de muestras biológicas**
  - 5.1. Muestra de LCR**
  - 5.2. Muestra de sangre venosa**
- 6. Procesamiento en laboratorio**
- 7. Obtención de los estudios radiológicos mediante RMN cerebral**
- 8. Características técnicas de los equipos de resonancia magnética**
- 9. Herramienta de gestión de imágenes radiológicas: *OsiriX***
- 10. Cálculo de medidas lineales de atrofia cerebral en resonancia magnética**
  - 10.1. Cálculo del índice de cuerpo caloso**
  - 10.2. Técnica para cálculo del índice de cuerpo caloso mediante soporte informático**
  - 10.3. Técnica para cálculo del índice de cuerpo caloso mediante soporte físico**
  - 10.4. Cálculo del área y circunferencia del cuerpo caloso**
  - 10.5. Cálculo del ancho del tercer ventrículo**
  - 10.6. Cálculo del índice bicaudado**
  - 10.7. Cálculo del índice bifrontal**
  - 10.8. Cálculo del índice de Evans**
- 11. Análisis de la variabilidad intraobservador en las diferentes medidas lineales**
- 12. Análisis de la variabilidad interobservador en las diferentes medidas lineales**
- 13. Realización de estudios volumétricos cerebrales**
  - 13.1. Análisis mediante *MSmetrix***
  - 13.2. Análisis mediante *NeuroQuant***
  - 13.3. Análisis mediante *VolBrain***
- 14. Análisis de la validez interna de herramientas de volumetría cerebral**
- 15. Análisis estadístico**
- 16. Cronograma resumen del estudio**

## **1. Comité de Ética**

El presente trabajo ha sido autorizado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

## **2. Selección de pacientes**

Se reclutan de forma consecutiva todos los pacientes del Principado de Asturias en los cuales se ha realizado determinación de bandas oligoclonales IgM en LCR. La muestra del primer paciente data del 25 de Marzo de 2013, siendo la última del 19 de Agosto de 2016. Se ha prolongado 1 año más el proceso de recogida de datos, estableciéndose por tanto un período máximo de observación de 4 años y 5 meses. En total se contabilizan 274 pacientes, de los cuales se excluyen aquéllos pertenecientes a otros centros sanitarios diferentes al Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), debido a la dificultad para el acceso a su historia clínica completa y estudios realizados. Por otra parte, se excluyen aquellos sujetos que no han recibido el diagnóstico final de una enfermedad desmielinizante, de modo que se cuenta con un total de 119 pacientes de nuevo diagnóstico, entre los que se encuentran diferentes formas clínicas de la enfermedad: esclerosis múltiple remitente-recurrente, esclerosis múltiple primaria progresiva, síndromes desmielinizantes aislados, así como síndromes radiológicos aislados (RIS) y neuromielitis ópticas (NMO). Para el diagnóstico de EM se han empleado los criterios de McDonald de 2010.



**Figura nº 32.** Gráfico descriptivo de pacientes incluidos y excluidos

### **3. Obtención de información clínica de los pacientes**

En cada paciente se recogen datos demográficos, antecedentes personales y familiares relevantes, información clínica que incluye la forma de enfermedad, grado de discapacidad al inicio del cuadro, número de brotes y tratamientos empleados a lo largo del período de seguimiento, así como estudios complementarios realizados, entre los que destacan los neurorradiológicos, neurofisiológicos y licuorales.

#### **4. Selección de muestra control**

Se reclutan 101 sujetos estudiados en el servicio de Neurología del HUCA y que disponen de estudio de RMN cerebral de características normales, en los cuales no se ha evidenciado patología neurológica, y con un rango de edad y proporción entre sexos de características similares al grupo de pacientes.

#### **5. Obtención de muestras biológicas**

##### **Muestra de LCR**

La muestra de LCR en pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante forma parte del estudio rutinario, y se obtiene mediante la técnica de punción lumbar a nivel de espacio interespinoso L4-L5 o bien L3-L4, con paciente colocado en decúbito lateral y posición fetal. Se emplea un trócar de 20G o 22G. En algunos casos se hace uso de anestesia local mediante lidocaína 2%. Todos ellos cuentan con estudio de neuroimagen cerebral previo, que descarta hipertensión intracraneal, así como analítica sanguínea que descarta coagulopatías que pudiesen contraindicar la técnica. En los pacientes evaluados en régimen de hospitalización se realiza la extracción en la propia planta de Neurología, mientras que en pacientes en estudio ambulatorio, se lleva a cabo en el Hospital de Día Médico del HUCA. Se obtienen 4 muestras de LCR. Tres de ellas se envían al laboratorio de bioquímica, inmunología y microbiología del HUCA con el fin de analizar la presencia de bandas oligoclonales IgG, el índice de IgG y la síntesis intratecal de IgG, así como descartar otras posibles patologías que forman parte del diagnóstico diferencial. Otra de las muestras de LCR se dirige al laboratorio del servicio de Neurología del mismo centro con intención de analizar la presencia de bandas oligoclonales IgM.

Al término de la punción lumbar, el paciente permanece en reposo relativo durante las primeras 24 horas y con hidratación oral abundante con el fin de minimizar la posibilidad de cefalea postpunción.

La muestra se obtiene en ausencia de tratamiento corticoideo previo o tras un período intermedio de lavado, con el fin de no alterar los resultados analíticos. Por el mismo motivo, los pacientes no han recibido previamente tratamiento modificador de la enfermedad.

Por razones éticas no se dispone de análisis de LCR en el grupo control.

### **Muestra de sangre venosa**

Tras finalizar la técnica de punción lumbar, se obtiene una muestra de sangre venosa a nivel antebraquial, con el fin de comparar resultado de bandas oligoclonales entre LCR y sangre. A su vez, finalizada la punción lumbar, se toma una muestra de sangre a nivel dactilar para realización *in situ* de glucemia capilar y poder establecer un análisis comparativo entre niveles de glucosa en sangre y LCR.

Una muestra de sangre se envía al laboratorio de Inmunología del HUCA para análisis comparativo de bandas oligoclonales IgG, mientras que la otra muestra se destina al laboratorio del servicio de Neurología del mismo centro.

### **6. Procesamiento en laboratorio de Neurología**

La determinación de bandas oligoclonales IgM se lleva a cabo siguiendo el método descrito por Villar *et al* (Villar LM, González-Porqué P, Masjuán J, Alvarez-Cermeño JC, Bootello A, Keir G. A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. *J Immunol Methods*. 2001 Dec 1;258(1-2):151-5.). La sangre tras coagular, es inmediatamente centrifugada para separar el suero de los elementos formes. El suero se congela a -80 °C, de igual manera que el LCR en alícuotas, hasta su posterior análisis. La presencia de bandas de IgM se estudia mediante la realización de isoelectroenfoque e *immunoblot*. La determinación de neurofilamentos de cadena ligera se llevó a cabo mediante un *ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)* comercial, según las instrucciones del proveedor (*IBL International GmbH*, Hamburgo, Alemania).

### **7. Obtención de los estudios radiológicos mediante RMN cerebral**

La RMN cerebral forma parte del estudio rutinario de pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante, al igual que las determinaciones licuorales.

Los estudios de RMN cerebral han sido obtenidos mediante equipos de 1.5 y de 3 teslas en el HUCA, de la marca *Siemens (Magnetom Skyra*, de 3 teslas, y *Magnetom Aera*, de 1.5 teslas) y *General Electric (Signa HDxt*, de 1.5 teslas).

### **8. Características técnicas de las secuencias de resonancia magnética**

En el anexo, se adjuntan las principales características técnicas de las diferentes secuencias radiológicas empleadas para la determinación del ICC y el análisis volumétrico, con los tres aparatos de resonancia magnética utilizados.

## 9. Herramienta de gestión de imágenes radiológicas: *OsiriX*



**Figura nº 33.**  
Logotipo de *OsiriX*.

Para el análisis de medidas lineales y postprocesamiento de imágenes se ha utilizado la herramienta *OsiriX* de gestión de imágenes en formato *DICOM*, en un equipo *Macintosh* y sistema operativo *OsX Yosemite*, versión 10.10.5. El equipo posee un procesador 3.06 GHz *Intel Core 2 Duo*, gráficos *NVIDIA GeForce 9400*, 256 MB, con una pantalla de 21.5 pulgadas (1920 x 1080).

El proyecto *OsiriX* comenzó en Noviembre de 2003, cuando Antoine Rosset, radiólogo en Ginebra (Suiza), recibió una subvención del Fondo Nacional Suizo para una estancia de un año en UCLA, Los Ángeles, con el fin de investigar sobre técnicas de imagen médica digital. En Junio de 2004 se lanzó la primera versión de *OsiriX* en la página personal de Antoine Rosset. Por aquel entonces, sólo ofrecía una base de datos básica y un sencillo visor de imágenes médicas, sin funciones de postprocesamiento ni herramientas de medición. Ese mismo mes se publicó un artículo sobre el proyecto *OsiriX* en el *Journal of Digital Imaging*, convirtiéndose a partir de entonces en una herramienta de referencia. En Marzo de 2009, Antoine Rosset, Joris Heuberger y Osman Ratib crearon la Fundación *OsiriX* para promover la informática en medicina. Esta fundación sin ánimo de lucro ofrece subvenciones a los estudiantes para el desarrollo de *software* en medicina y organiza premios para estimular el desarrollo de la imagen digital y post-procesamiento. En Febrero de 2010, Antoine Rosset y Joris Heuberger crearon la empresa *Pixmeo* para crear y distribuir una versión certificada (CE, FDA, ANVISA) de *OsiriX: OsiriX MD*.

*OsiriX MD* ha sido aprobado por la FDA como un dispositivo médico de clase II para diagnóstico por imágenes en medicina. El número 510 (k) es K101342 (procedimiento que la FDA solicita a los fabricantes de dispositivos médicos previo a su comercialización).

*OsiriX MD* cumple con la Directiva Europea 93/42 / EEC relativa a los productos sanitarios (con etiqueta CE). En virtud de esta directiva, se considera un producto de la clase IIa.

## **10. Cálculo de medidas lineales de atrofia cerebral en resonancia magnética**

En la mayor parte de los 119 pacientes analizados, se cuenta con más de un estudio de RMN cerebral realizado durante el período de observación descrito de 4 años y 5 meses. Por otra parte, debemos destacar que algunos de estos estudios han sido realizados en otros centros sanitarios, en su mayor parte con carácter privado, lo cual dificulta el acceso a los mismos y la imposibilidad para realizar los cálculos oportunos. Además, en cuanto al cálculo del índice de cuerpo calloso, éste se ha realizado en la totalidad de secuencias sagitales disponibles para cada uno de los estudios, a excepción de secuencias DIR, fundamentalmente secuencias T2 FLAIR y T1 FLAIR, además de secuencias T1 *spin echo* en el caso de adquisición con máquina *General Electric*. En cuanto al resto de medidas lineales, se han obtenido a partir de una única secuencia axial en cada estudio, fundamentalmente T1 *spin echo* en el caso de estudios llevados a cabo mediante aparato *General Electric*, y T1 FLAIR en el caso de estudios realizados mediante máquina *Siemens*. Este hecho supone que el número de medidas obtenidas es diferente a los 119 pacientes en estudio. Las medidas lineales en estudio son las siguientes: índice de cuerpo calloso, área de cuerpo calloso, circunferencia de cuerpo calloso, ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, índice bifrontal, ancho cerebral máximo e índice de Evans.

### **10.1. Cálculo del índice de cuerpo calloso**

Para el cálculo del índice de cuerpo calloso se determina el punto más prominente de la rodilla del cuerpo calloso (A), así como el punto más prominente a nivel posterior del esplenio (B). Se unen ambos puntos definiendo de este modo el eje anteroposterior del cuerpo calloso (AB). Este eje corta la rodilla por su porción interior (A'), definiendo de este modo el segmento AA'. El mismo eje corta el esplenio por su parte interior (B'), definiendo el segmento BB'. En el punto más central del eje anteroposterior se traza un eje perpendicular que corta el cuerpo de la estructura en dos puntos, interior y exterior, denominados respectivamente C y C', formando el segmento C o CC'. El índice de cuerpo calloso viene determinado por el cociente entre la suma de los segmentos A, B, C y la longitud total del segmento AB'.

$$\text{ICC} = \frac{\mathbf{A + B + C}}{\mathbf{\text{Longitud anteroposterior}}}$$

$$\text{ICC} = \frac{\mathbf{AA' + BB' + CC'}}{\mathbf{AB'}}$$

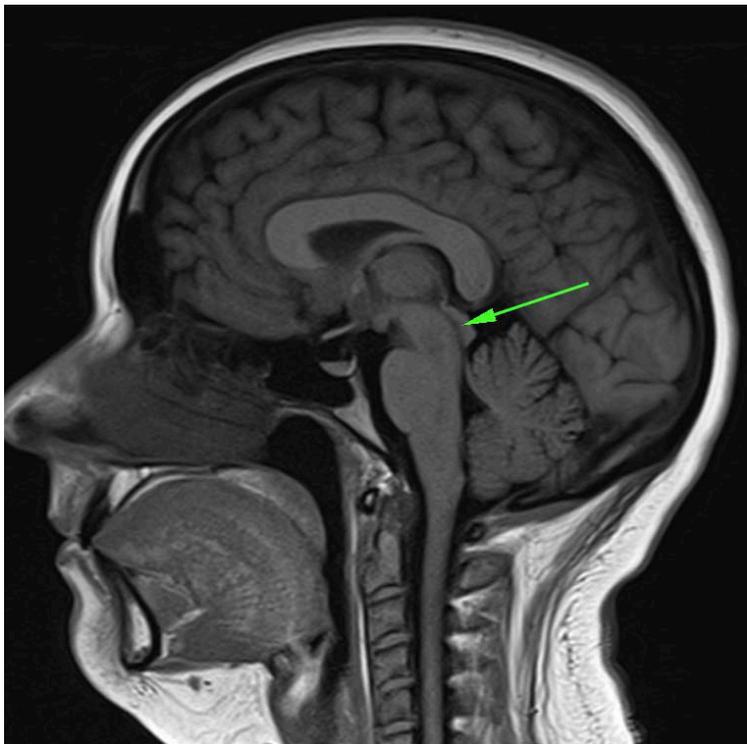
**Figura nº 34.** Diferentes fórmulas para el cálculo del índice de cuerpo calloso.

## 10.2. Técnica para el cálculo del índice de cuerpo calloso mediante soporte informático

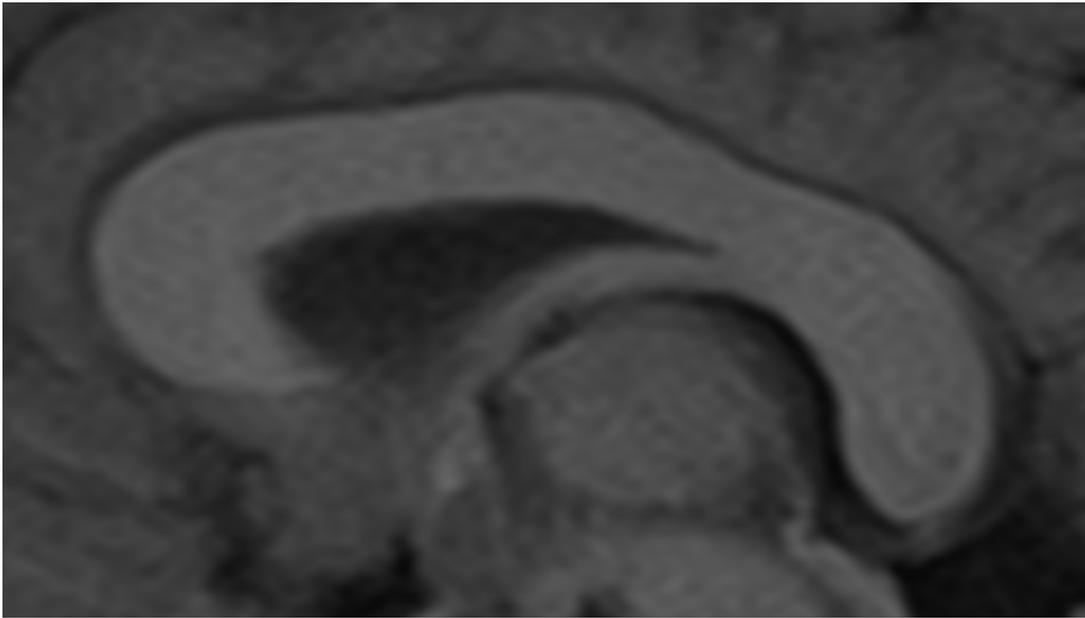
Se puede emplear el gestor de imágenes radiológicas *OsiriX* para el cálculo del índice de cuerpo calloso mediante herramientas informáticas. A continuación se detallan los 10 pasos necesarios para su cálculo de forma manual.



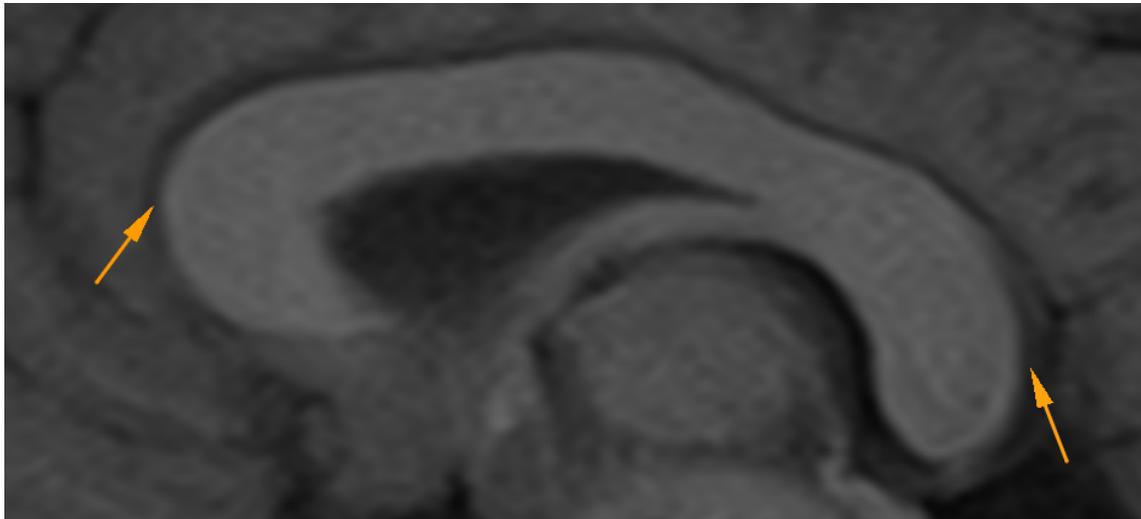
**Figura nº 35. Paso 1:** obtener secuencia sagital en la cual se visualiza de forma nítida la forma y diferentes secciones del cuerpo calloso.



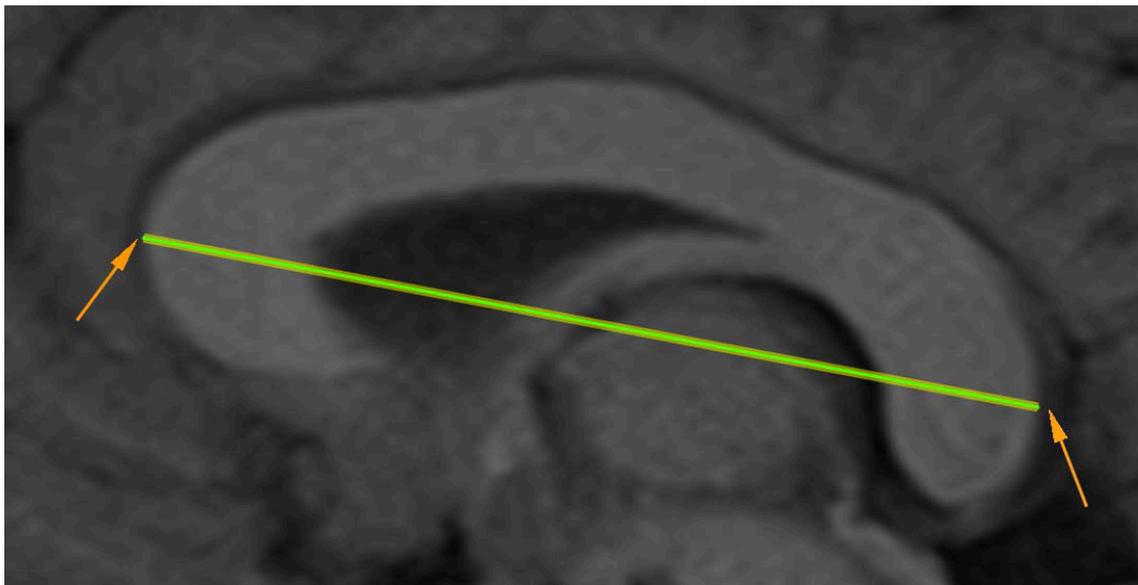
**Figura nº 36. Paso 2:** se selecciona el corte sagital y medio, el cual se identifica por una óptima identificación del acueducto de Silvio en sección longitudinal.



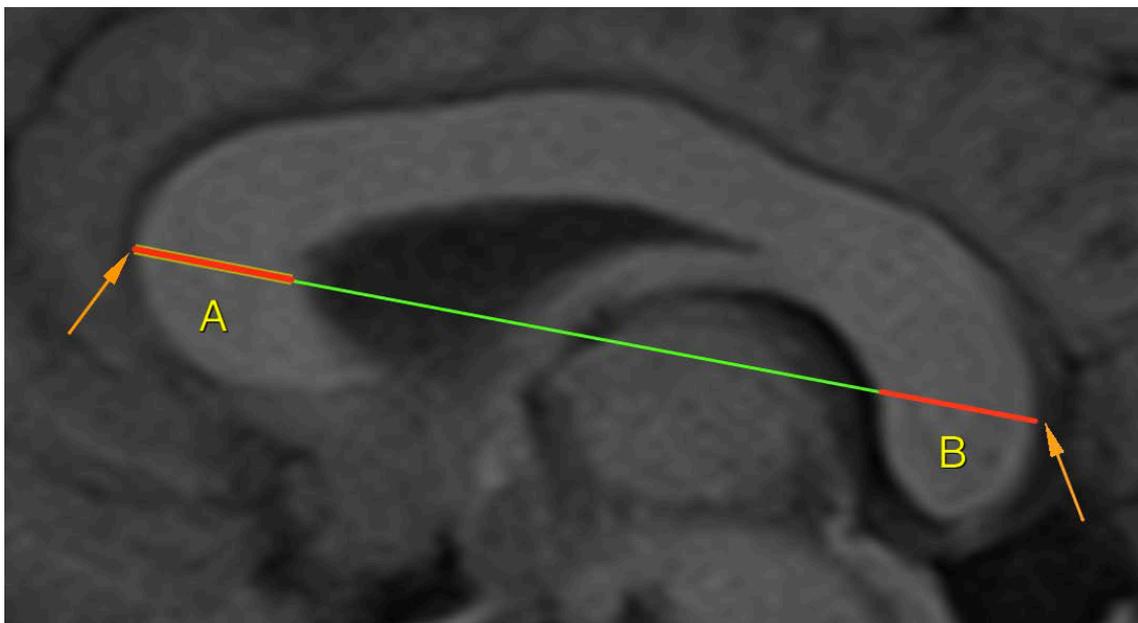
**Figura nº 37. Paso 3:** se amplía la imagen de modo que la totalidad de la pantalla del equipo se encuentre ocupada por el cuerpo calloso. De este modo se consigue una óptima y exacta delimitación de los bordes de la estructura.



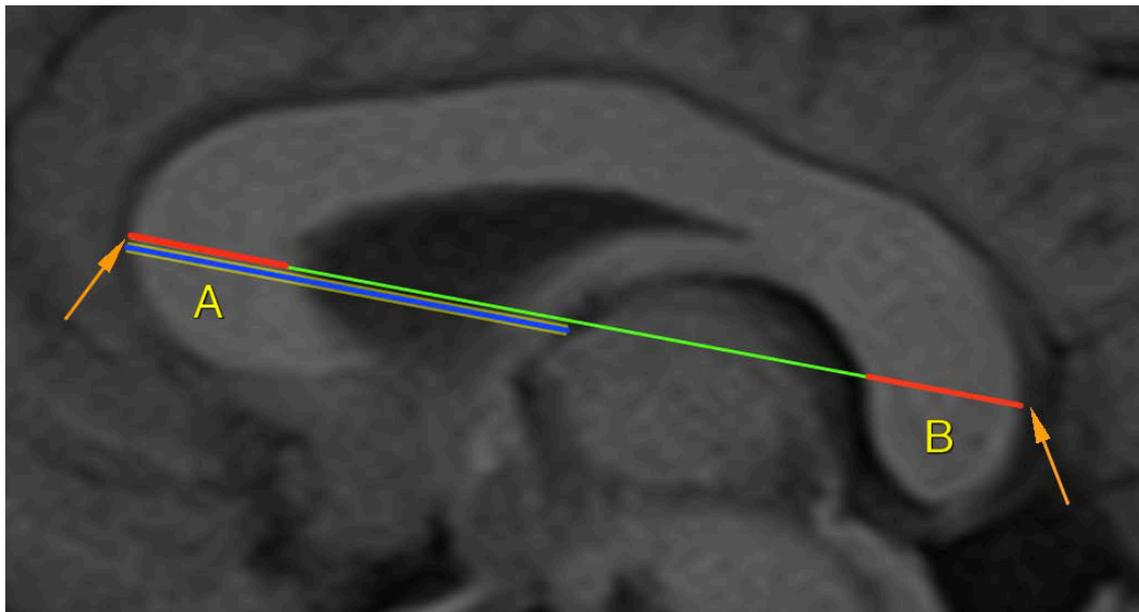
**Figura nº 38. Paso 4:** se seleccionan los puntos más prominentes anterior y posterior del cuerpo calloso, es decir, de la rodilla y del esplenio. Se trata de los puntos A y B', respectivamente.



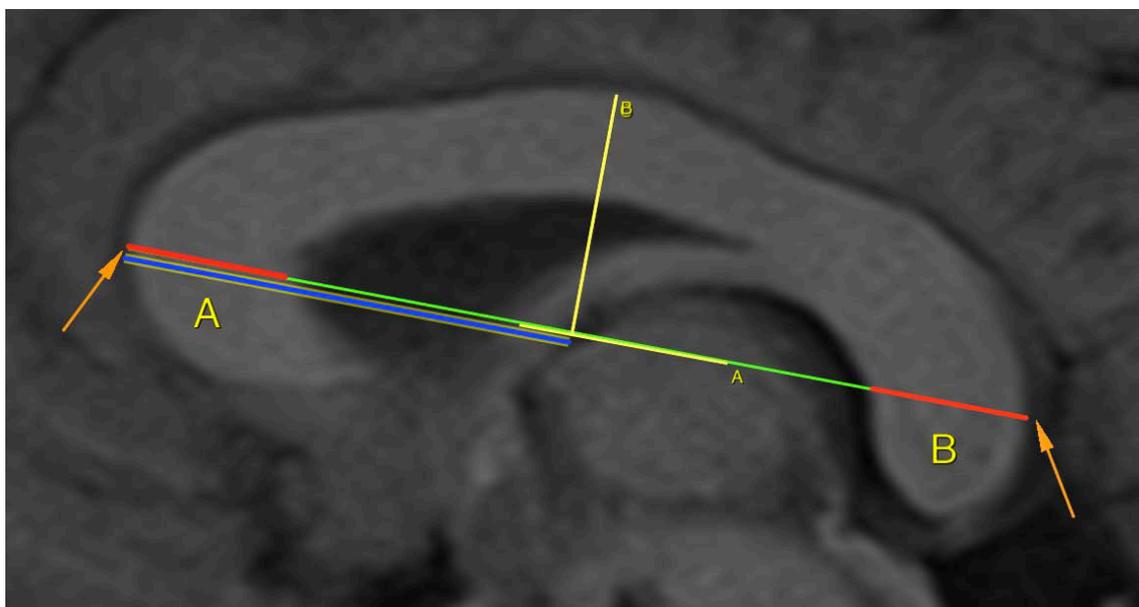
**Figura nº 39. Paso 5:** se traza una recta que una los dos puntos previamente seleccionados, será el eje anteroposterior del cuerpo calloso, y representa el denominador del cociente del índice de cuerpo calloso.



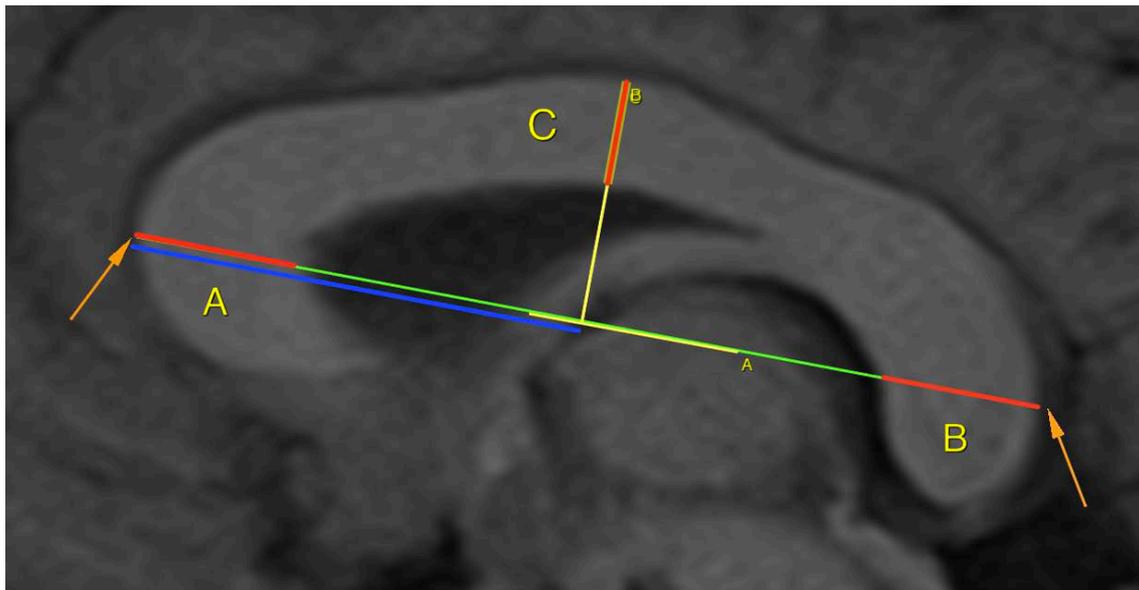
**Figura nº 40. Paso 6:** los segmentos del eje anteroposterior que cortan respectivamente a la rodilla y al esplenio se denominan A y B, o bien AA' y BB'.



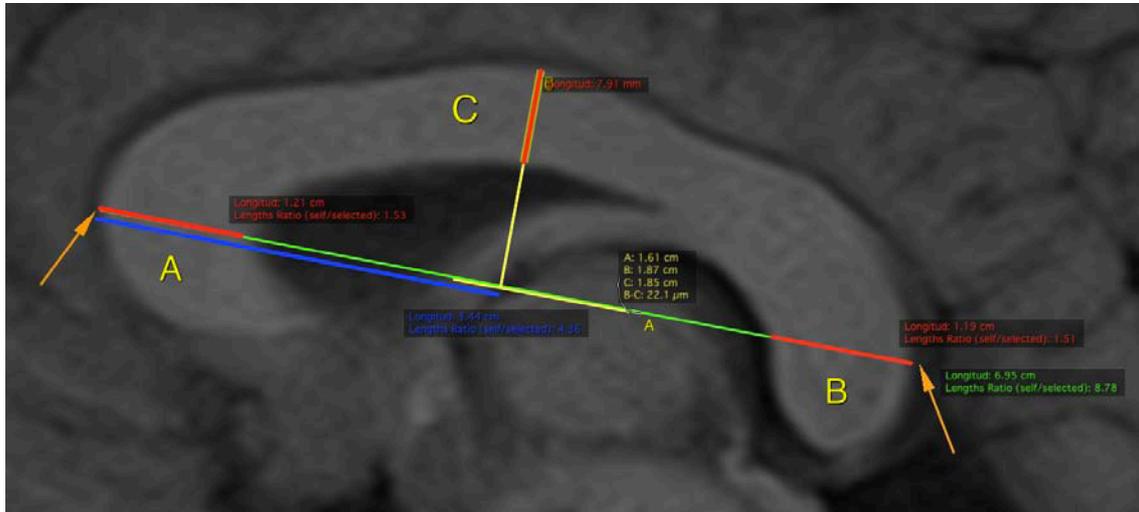
**Figura nº 41. Paso 7:** mediante una nueva recta se determina el punto medio del eje anteroposterior del cuerpo calloso, para ello se divide entre dos la longitud total de dicho eje, que será la medida de la nueva recta.



**Figura nº 42. Paso 8:** a partir del punto medio del eje anteroposterior del cuerpo calloso, se traza una recta perpendicular que corta al cuerpo de dicha estructura.



**Figura nº 43. Paso 9:** el segmento de esta última recta perpendicular que corta al cuerpo de la estructura en estudio, se conoce como C o bien CC'.

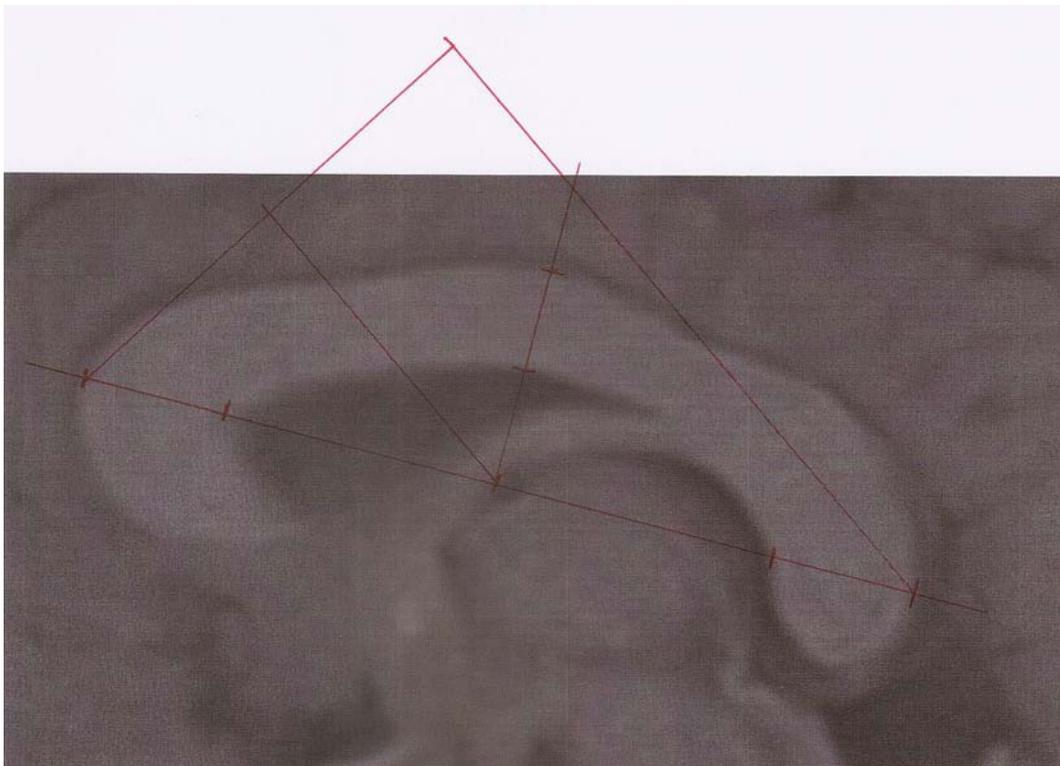


**Figura nº 44. Paso 10:** se obtienen los valores de la longitud de A, B y C. Su suma es el numerador del índice de cuerpo calloso, mientras que el denominador es la longitud total del eje anteroposterior del cuerpo calloso.

### **10.3. Técnica para cálculo del índice de cuerpo calloso mediante soporte físico**

El índice de cuerpo calloso es la única de las medidas lineales que se ha realizado en soporte físico (papel) debido a razones de operatividad, al resultar su cálculo más rápido y sencillo que en soporte informático. Inicialmente debe emplearse un *software* informático de procesamiento de imágenes radiológicas, en este caso *Osirix*. Su cálculo se realiza sobre una sección sagital y media que incluye al cuerpo calloso. La elección del corte concreto que representa la línea media cerebral se realiza atendiendo a la mejor visualización longitudinal del acueducto de Silvio. Una vez seleccionado el corte concreto, se amplía la imagen hasta que la porción del cuerpo calloso abarque la mayor parte de la pantalla del equipo. De este modo, puede realizarse fácilmente una captura de pantalla y guardar dicha imagen en el equipo, la cual se imprime posteriormente en formato físico para realizar los cálculos. El nivel de ampliación es el mismo en todos los casos, con el fin de garantizar análisis comparativos posteriores.

Para dicho análisis se hace uso de regla, así como escuadra y cartabón para trazar líneas paralelas y perpendiculares que serán necesarias para la determinación del punto medio del segmento anteroposterior del cuerpo calloso, que permite la obtención del punto C, como se describe a continuación.



**Figura nº 45.** Ejemplo de la técnica empleada para el cálculo del ICC en soporte físico.

La técnica es similar a la medición sobre soporte informático, aunque se ha empleado un método diferente para la determinación del punto medio del eje anteroposterior del cuerpo calloso, que dará origen a la recta perpendicular que permitirá obtener el valor de C.

#### Las formas de obtener dicho punto medio son varias:

1. Mediante regla.
2. Mediante compás.
3. Mediante escuadra y cartabón: es la que se ha utilizado en el presente estudio.

#### Técnica mediante regla

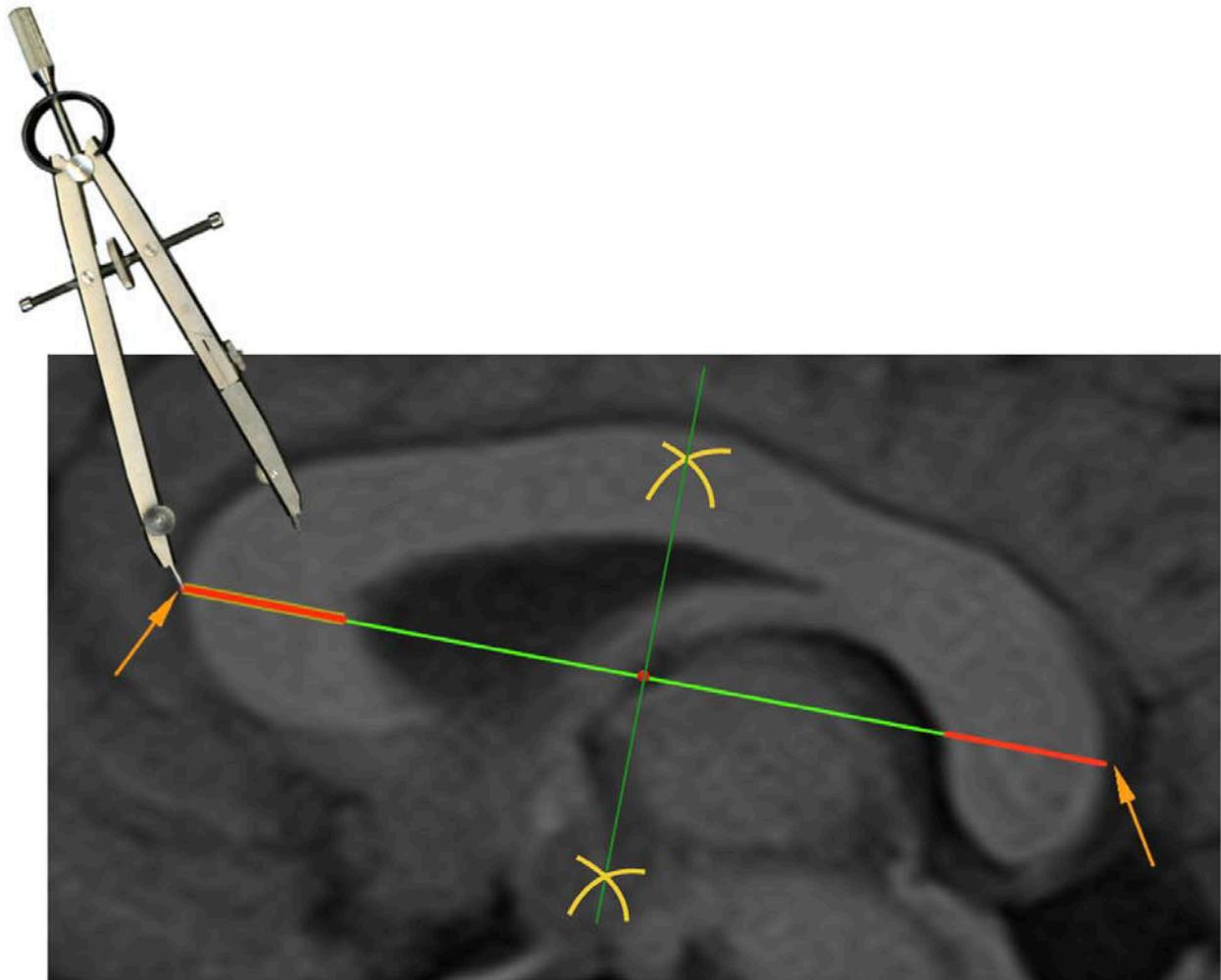
Consiste en medir el eje anteroposterior del cuerpo calloso con ayuda de una regla y dividir dicho valor entre dos. Esta distancia se transporta al eje AB' desde el punto A, el extremo distal se corresponderá con el punto medio de la longitud anteroposterior.

#### Técnica mediante compás

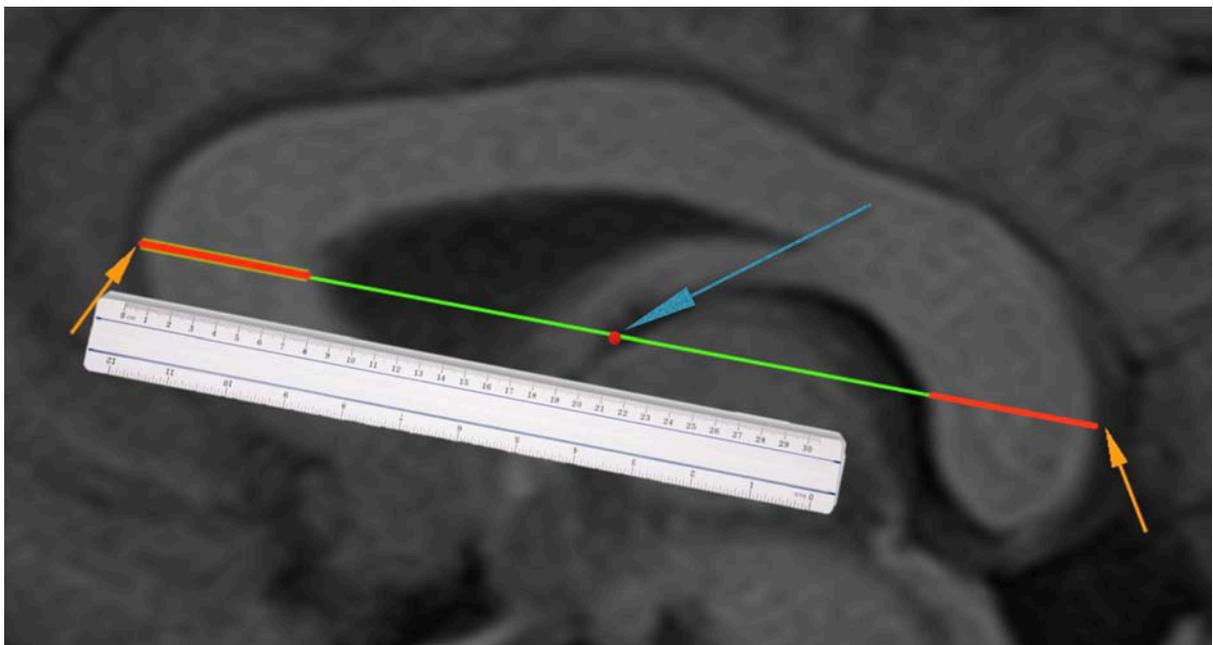
Se coloca el compás sobre el punto A y se toma una distancia que visualmente supere la mitad de la longitud anteroposterior del cuerpo calloso. A continuación se traza un semicírculo que corte el segmento AB'. Se repite la misma operación desde el punto B', de modo que el segundo semicírculo cortará al primero en dos puntos, los cuales se unen mediante una recta que cortará al eje AB' en su punto medio.

#### Técnica mediante escuadra y cartabón

Desde el punto A se traza una recta en dirección superior, siendo indiferente su inclinación, y con una longitud escogida por el explorador. Se señala asimismo el punto medio de dicha recta (en el presente estudio se han empleado rectas de 8 cm y 4 cm como punto medio). El extremo distal de dicha recta se une con el punto B'. Se genera así una nueva recta que se transporta mediante paralelas usando escuadra y cartabón hasta el punto medio de la recta inicial previamente señalado. Esta recta recién transportada corta al segmento AB' en su punto medio.

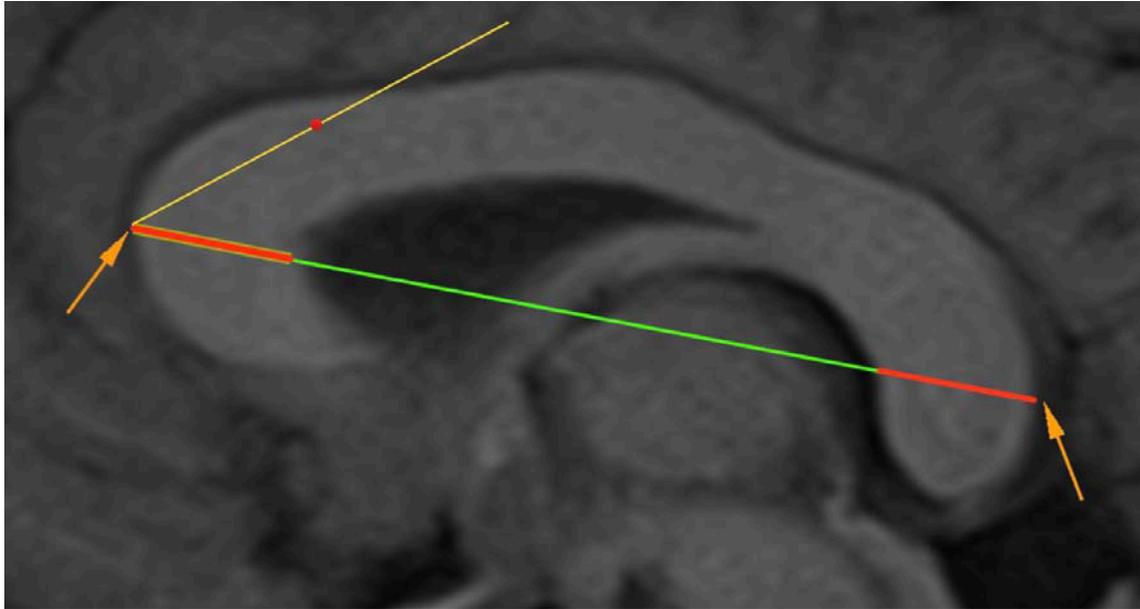


**Figura nº 46.** Técnica para el cálculo del punto medio de  $AB'$  mediante compás.

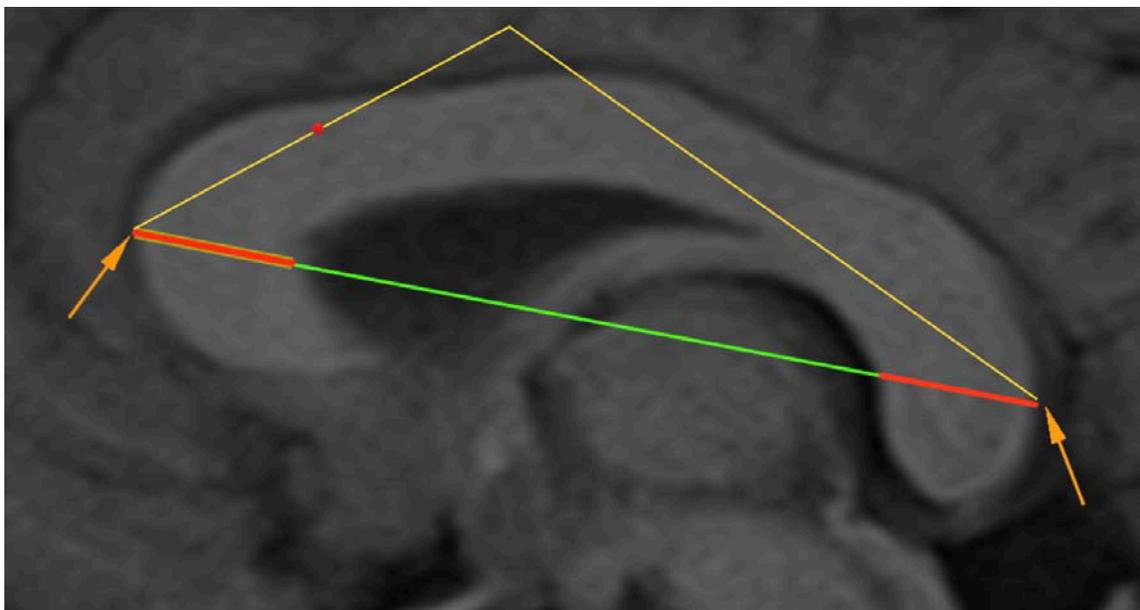


**Figura nº 47.** Técnica para el cálculo del punto medio de  $AB'$  mediante regla.

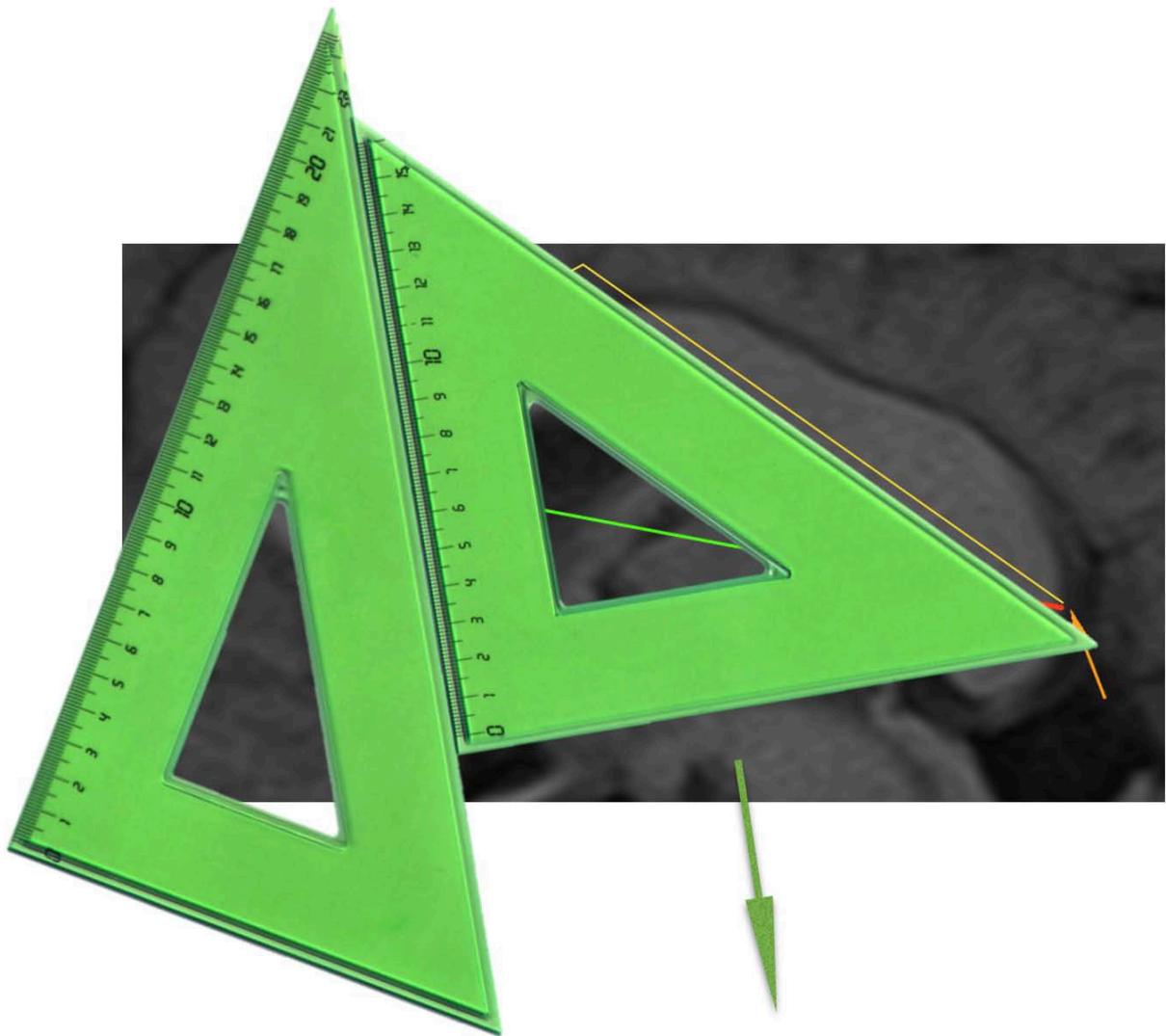
Pasos a seguir para el cálculo del punto medio del eje AB' mediante escuadra y cartabón



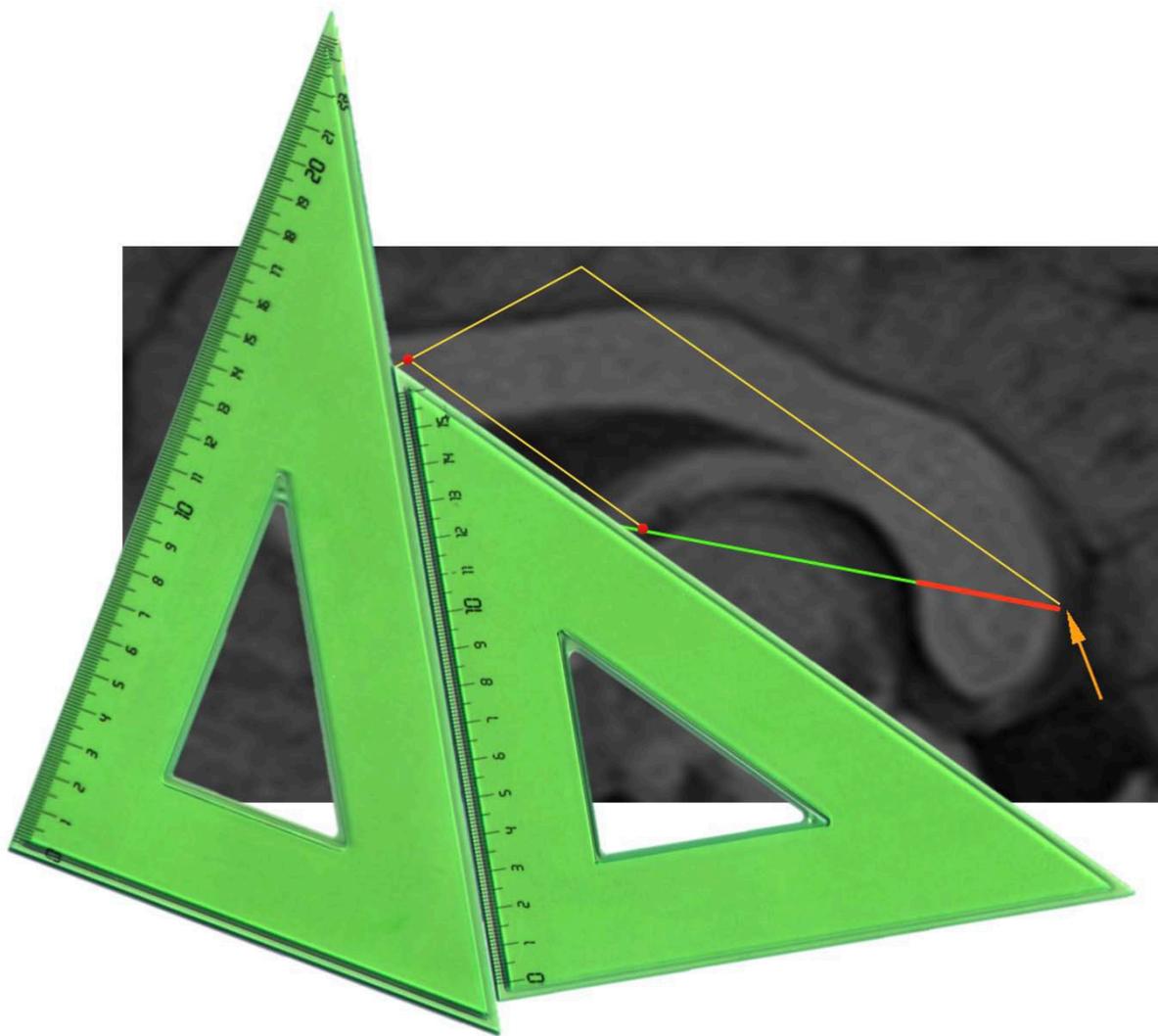
**Figura n° 48. Paso 1:** se traza una recta de longitud determinada e inclinación indiferente desde el punto A, y se señala su punto medio.



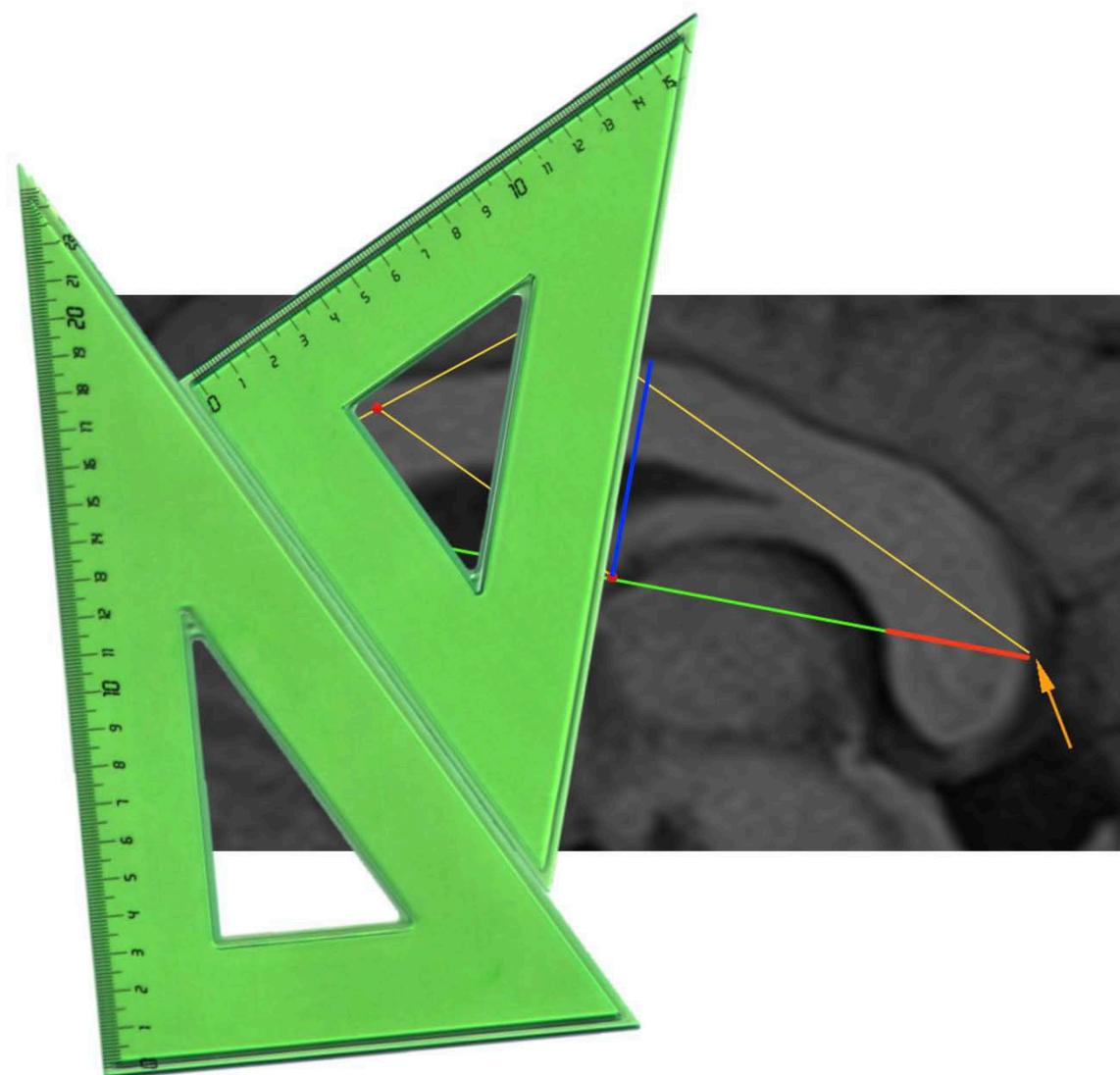
**Figura n° 49. Paso 2:** se traza una nueva recta desde el extremo distal de la previa hasta el punto B'.



**Figura nº 50. Paso 3:** mediante escuadra y cartabón y paralelas se transporta la última recta hasta el punto medio de la recta inicialmente trazada.



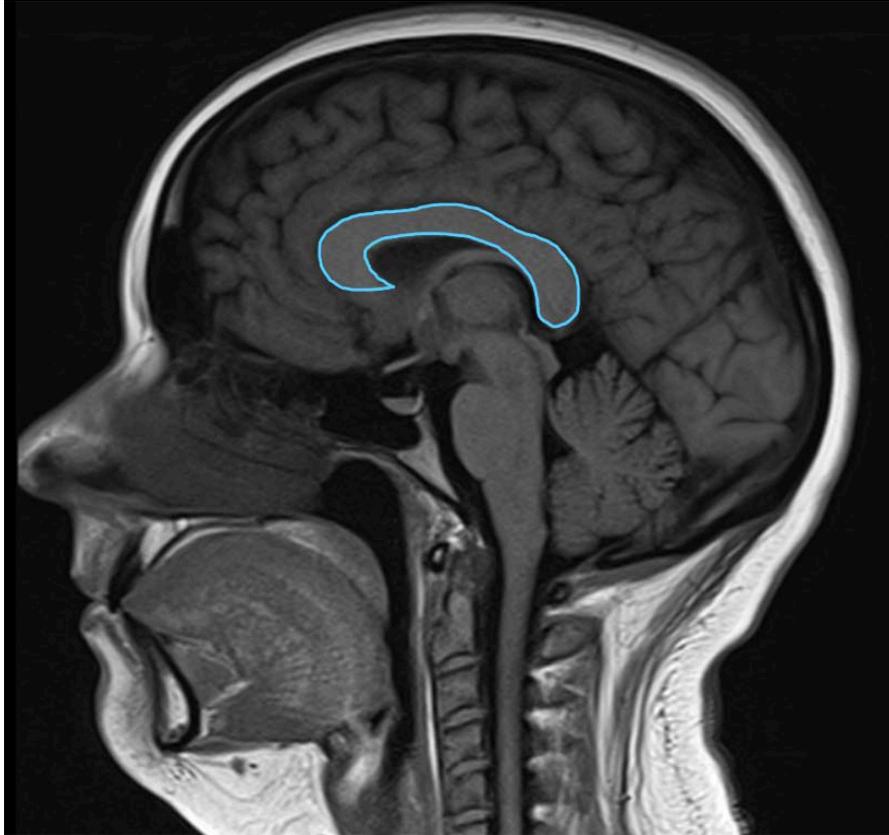
**Figura nº 51. Paso 3 (2):** mediante escuadra y cartabón y paralelas se transporta la última recta hasta el punto medio de la recta inicialmente trazada.



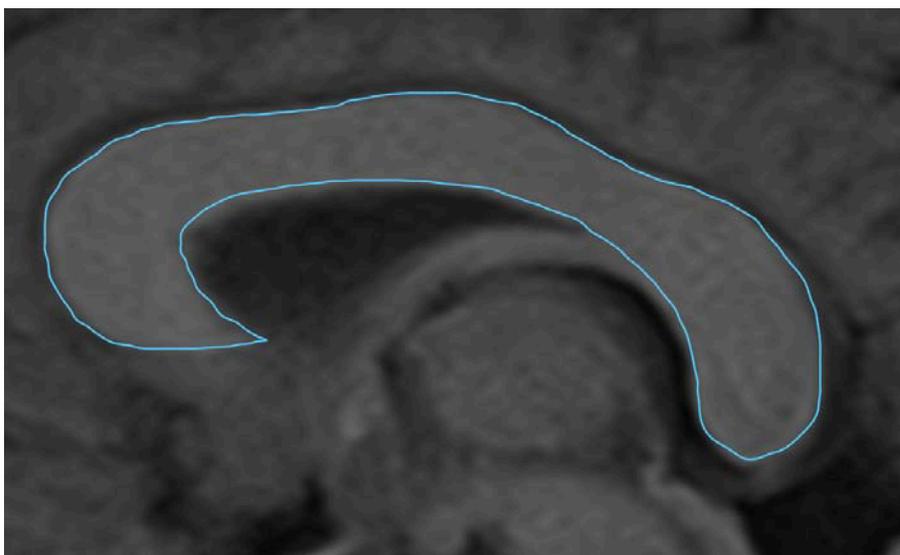
**Figura nº 52. Paso 4:** la última recta corta al segmento  $AB'$  en su punto medio. Mediante inversión de la escuadra se puede trazar una perpendicular desde dicho punto que corte al cuerpo caloso para generar el segmento C.

#### 10.4. Cálculo del área y circunferencia del cuerpo calloso

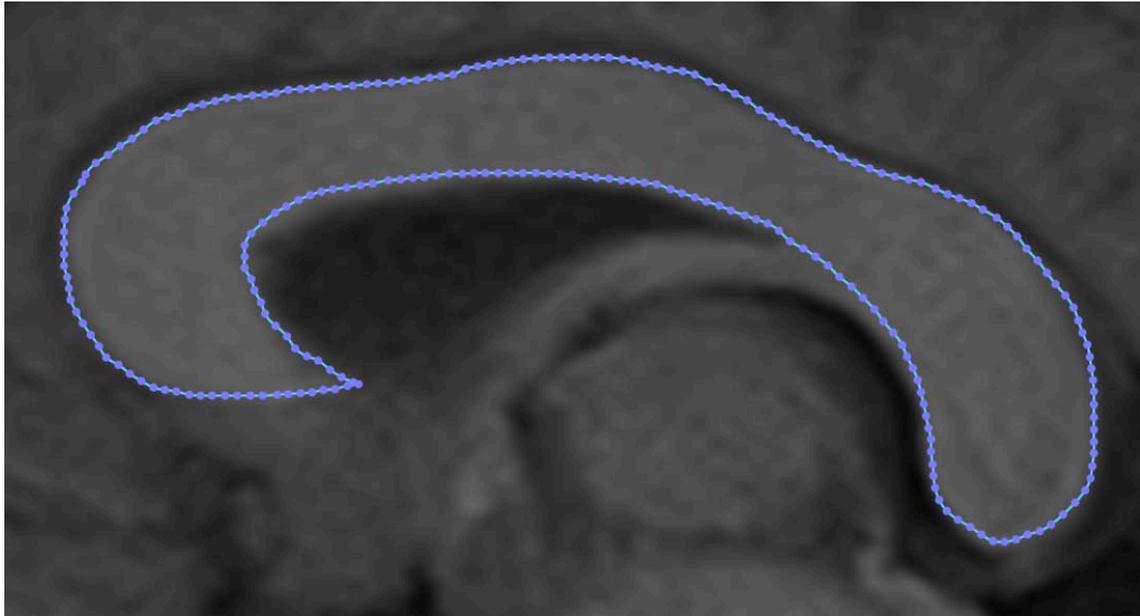
Mediante la herramienta lápiz de *OsiriX* se puede delinear fácilmente el contorno del cuerpo calloso obteniendo de forma automática el área del mismo, así como la medida de su perímetro o circunferencia.



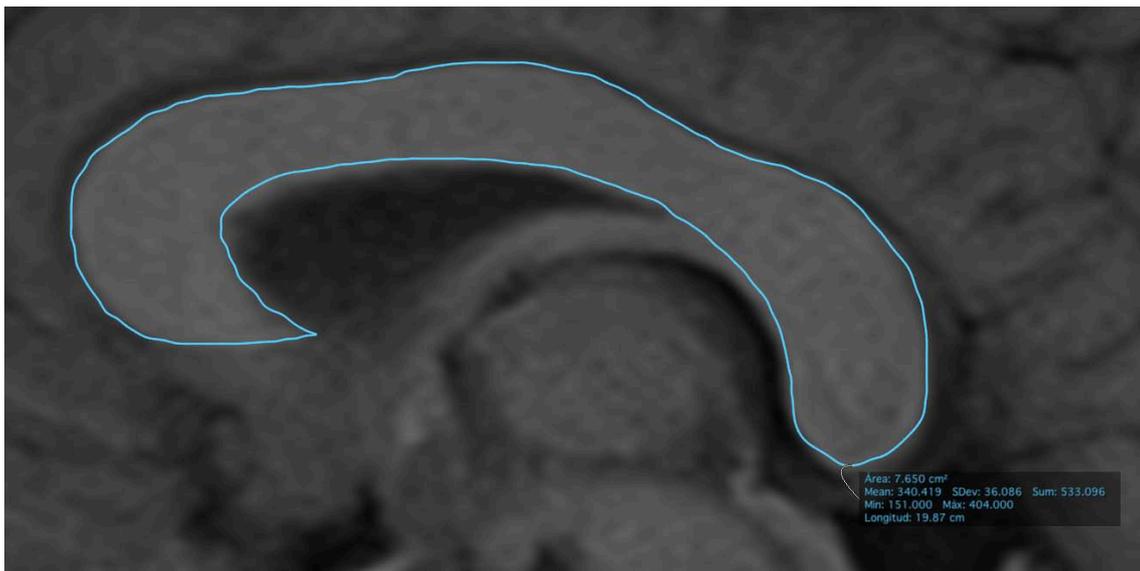
**Figura n° 53.** Selección del corte sagital y medio para una óptima visualización de la silueta del cuerpo calloso.



**Figura n° 54.** Delimitación de la silueta del cuerpo calloso mediante herramienta lápiz de *Osirix*, una vez ampliada la imagen.



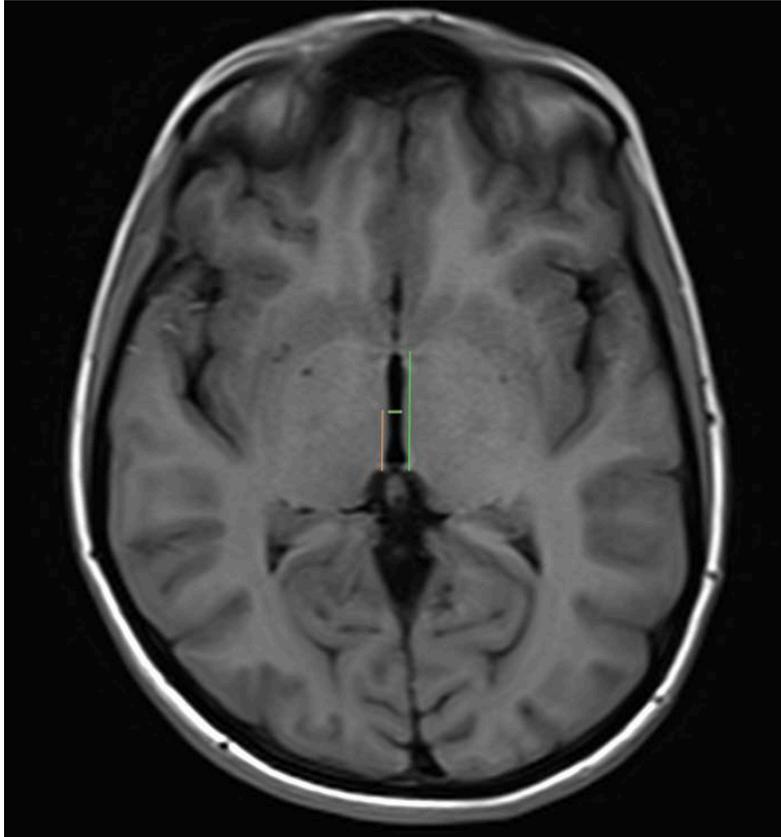
**Figura nº 55.** Delimitación de la silueta del cuerpo calloso punto por punto.



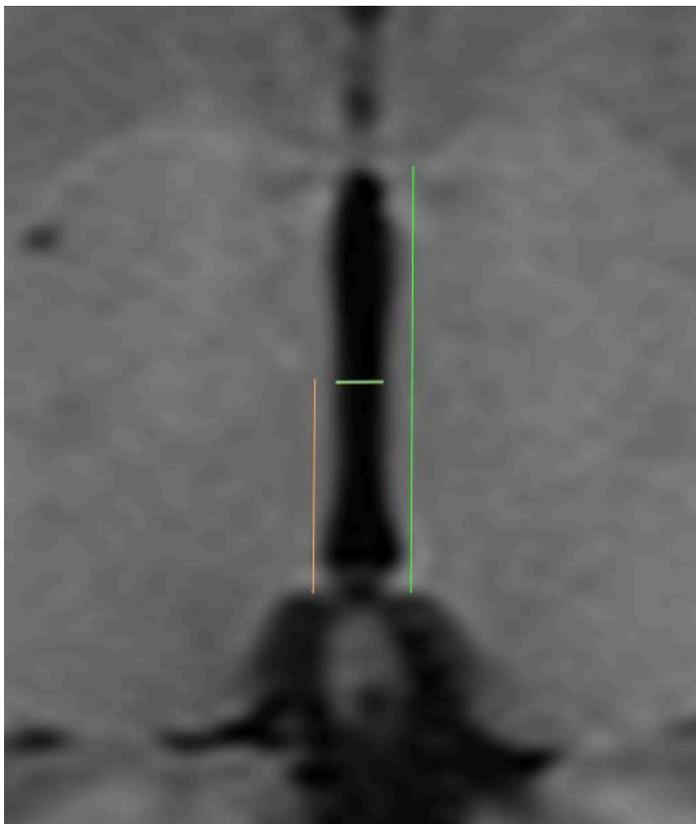
**Figura nº 56.** Obtención de los valores de área y perímetro del cuerpo calloso de forma automática.

*OsiriX* permite la delimitación de estructuras mediante la herramienta lápiz, como se ha realizado en el presente estudio, o bien mediante puntos individuales que posteriormente el *software* une de manera automática. La delimitación mediante lápiz permite posteriormente generar la silueta de puntos con el fin de realizar pequeñas modificaciones en la posición de puntos concretos, como también se ha realizado en el presente trabajo para un mejor ajuste del contorno del cuerpo calloso.

## 10.5. Cálculo del ancho del tercer ventrículo

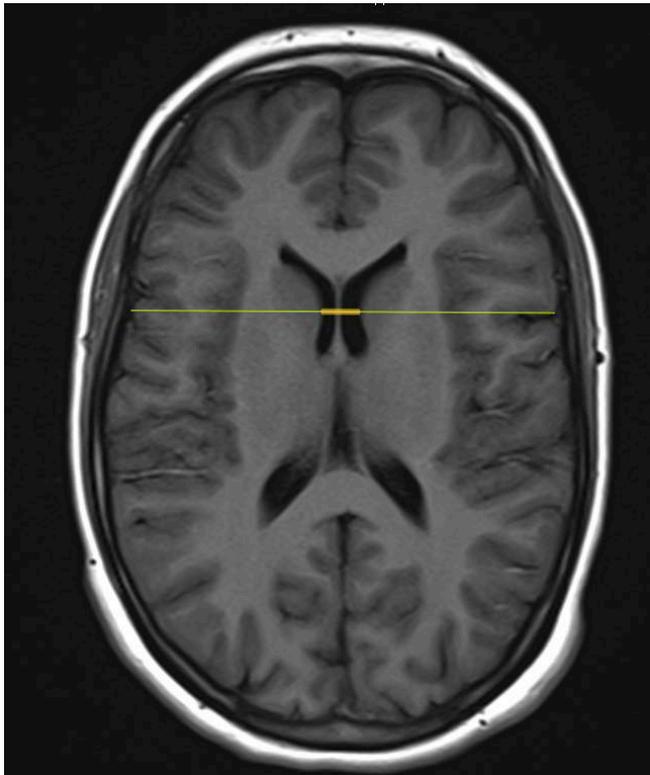


**Figura nº 57.** Cálculo del ancho del tercer ventrículo. Se toma una secuencia T1 *spin echo* axial o bien T1 FLAIR axial, y se selecciona el corte en el cual la visualización del tercer ventrículo resulte óptima, es decir, aquella en la cual se visualice de manera ininterrumpida su segmento anterior, medio y posterior.

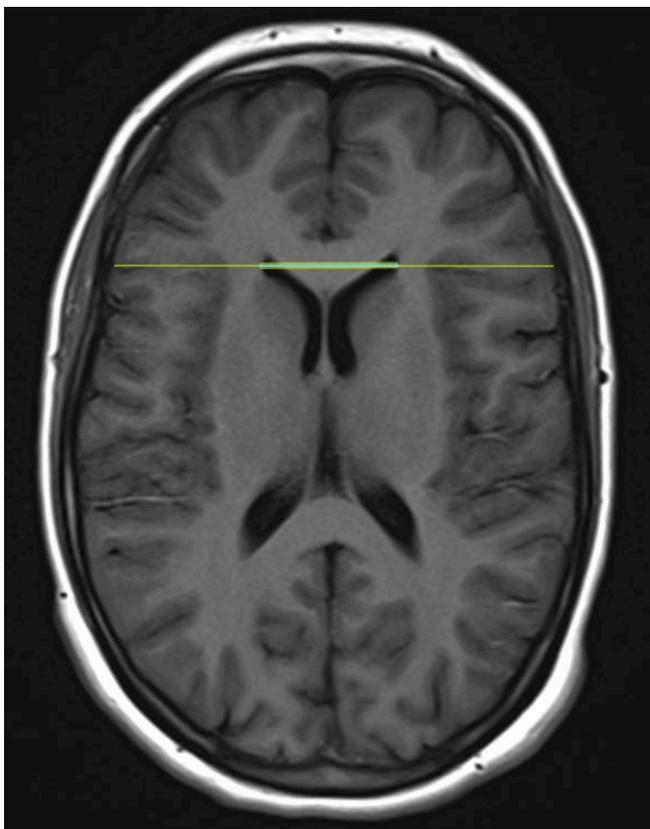


**Figura nº 58.** Cálculo del ancho del tercer ventrículo. El siguiente paso consiste en ampliar la imagen para una óptima visualización de los límites del tercer ventrículo y poder realizar mediciones. Se traza una recta anteroposterior desde el extremo más anterior hasta el extremo más posterior de la estructura. En su punto medio se traza una perpendicular que corte al tercer ventrículo, obteniendo de este modo su ancho.

## 10.6 y 10.7. Cálculo del índice bicaudado y cálculo del índice bifrontal

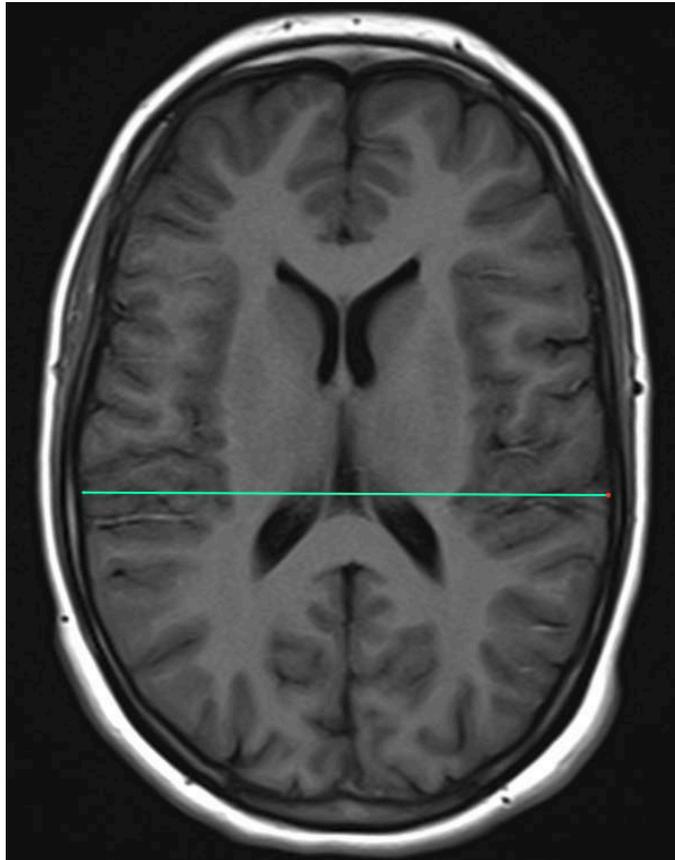


**Figura n° 59.** Cálculo del índice bicaudado. En un corte axial se determina la distancia mínima entre las cabezas de ambos núcleos caudados, y se divide entre el ancho cerebral a ese mismo nivel.



**Figura n° 60.** Cálculo del índice bifrontal. En un corte axial se determina la distancia entre las porciones más externas de las astas frontales de los ventrículos laterales, y se divide entre el ancho cerebral a ese mismo nivel.

## 10.8. Cálculo del índice de Evans



**Figura n° 61.** Cálculo del índice de Evans a través del ancho cerebral máximo.

El índice de Evans se obtiene al dividir el numerador del índice bifrontal entre el ancho cerebral máximo. Éste se calcula en el mismo corte axial empleado para la medición de los índices bicaudado y bifrontal.

## **11. Análisis de la variabilidad intraobservador en las diferentes medidas lineales**

Para analizar la variabilidad intraobservador, se ha tomado la totalidad de medidas lineales de los sujetos control y se han repetido las mediciones meses más tarde por parte del mismo investigador, sin conocer la identidad de cada estudio ni los resultados previos. El ICC, en concreto, se ha repetido tanto para los controles como para los pacientes.

## **12. Análisis de la variabilidad interobservador en las diferentes medidas lineales**

Por otro lado, para el análisis de la variabilidad interobservador, se ha requerido la participación de cuatro médicos residentes de Neurología ajenos al estudio, que han repetido una muestra de 100 estudios radiológicos, entre los que se incluyen 50 pacientes y 50 controles, con diferentes secuencias radiológicas e intensidad de campo magnético. Igualmente, estos cuatro investigadores son ajenos a la identidad de los sujetos en estudio, así como a los resultados obtenidos por el investigador principal.

Cada una de las medidas lineales ha sido repetida en 100 estudios radiológicos diferentes, escogidos al azar, aunque manteniendo una proporcionalidad entre secuencias e intensidad de campo magnético. Los 100 estudios no coinciden en su totalidad entre las diferentes medidas analizadas, lo cual significa que se han utilizado más de 100 imágenes de resonancia magnética para el análisis de la variabilidad intra e interobservador.

El reparto de la tarea ha sido el siguiente:

**Observador nº 1:** índice de cuerpo calloso.

**Observador nº 2:** área y circunferencia del cuerpo calloso.

**Observador nº 3:** ancho del tercer ventrículo.

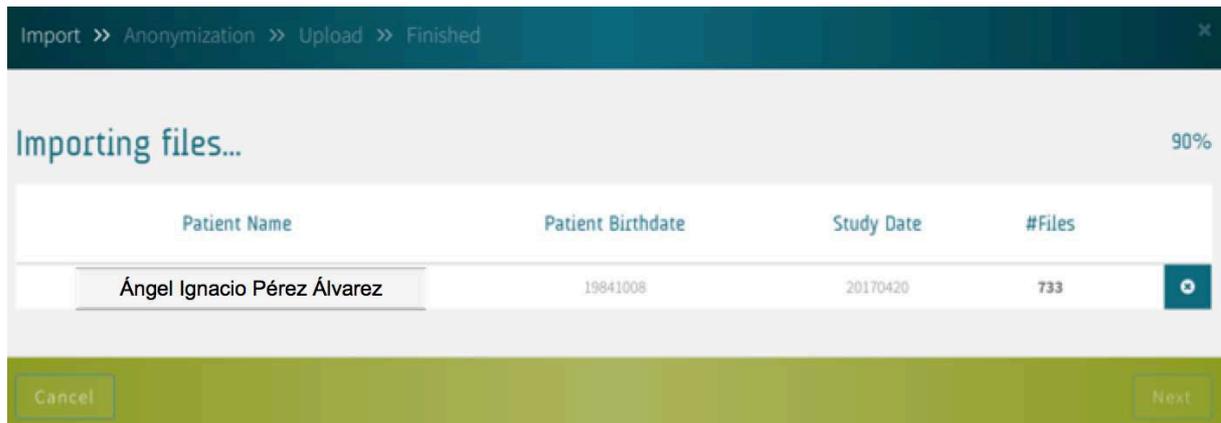
**Observador nº 4:** índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans.

### **13. Realización de estudios volumétricos cerebrales**

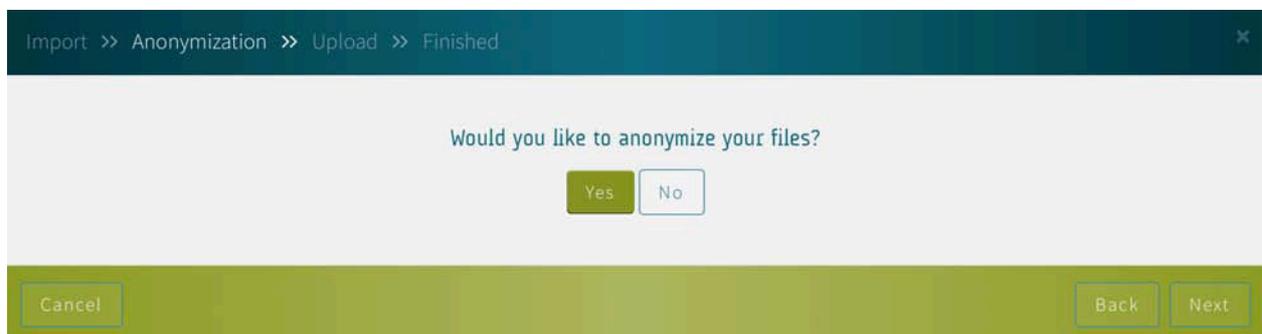
Para el cálculo del volumen cerebral total, volumen de sustancia gris, así como volumen de otras estructuras cerebrales y carga lesional, se han empleado las herramientas informáticas automatizadas *MSmetrix*, *NeuroQuant* y *VolBrain*. Debemos destacar que del total de estudios disponibles de RMN cerebral, no se dispone de información volumétrica con las tres herramientas. En el caso de *VolBrain* sí se dispone de informes volumétricos para la totalidad de estudios, mientras que en el caso de *MSmetrix*, no todos los estudios cumplen los requerimientos para el análisis, o bien no se dispone de las secuencias adecuadas para el procesamiento. En el caso de *NeuroQuant*, no se ha podido realizar un análisis de todos los estudios radiológicos disponibles debido a razones económicas. El sistema *PACS* de visualización de imágenes radiológicas en el HUCA es *Impax* (Agfa HealthCare), que trabaja con imágenes en formato *DICOM* y bajo sistema operativo *Windows*. A través de este programa se descarga cada estudio de imagen completo en soporte CD, desde donde a su vez se transmiten las imágenes al programa *Osirix* en equipo informático con sistema operativo *MacOs X*. En este gestor de imágenes radiológicas se ordenan todos los estudios obtenidos y se realizan las mediciones lineales a excepción del ICC, que se realiza en formato papel según se ha descrito previamente. Desde *Osirix* se seleccionan los estudios candidatos a examen volumétrico, y se exportan las secuencias de interés a una carpeta habilitada a tal efecto en el equipo, comprimiendo posteriormente dicho archivo para su envío a *MSmetrix* y *NeuroQuant*. En el caso de *VolBrain*, se precisa un paso intermedio de conversión desde formato *DICOM* a formato *NIfTI* (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*). En el momento actual, los estudios realizados en el sistema *MSmetrix* y *VolBrain* no llevan parejo un coste económico, sí en el caso de *NeuroQuant*, que ofrece un paquete inicial gratuito de prueba de 15 estudios. En los tres casos debe accederse a través de la página *web* correspondiente y realizar el registro. Se asignará un nombre de usuario y contraseña que permitirá más adelante acceder a las aplicaciones de forma *online*. Los estudios son anonimizados de modo que no se envían datos personales de los pacientes. El envío de las secuencias comprimidas consume un tiempo aproximado de 2-5 minutos, en función del número de secuencias, número de cortes y calidad de los mismos. En *VolBrain* el proceso se lleva a cabo en pocos segundos. De forma automática, se recibe el informe con los resultados a través de correo electrónico, en un plazo aproximado de 24 horas en el caso de *MSmetrix*, 10-12 minutos en *VolBrain* y de escasamente 7 minutos en el caso de *NeuroQuant*.

### 13.1. Análisis mediante *MSmetrix*

Se detallan a continuación los pasos más importantes para el proceso de envío de imágenes a *MSmetrix*. En primer lugar, se emplean dos secuencias radiológicas (T2 FLAIR sagital y T1 MPRAGE axial), que se fusionan en un mismo archivo, el cual se comprime.



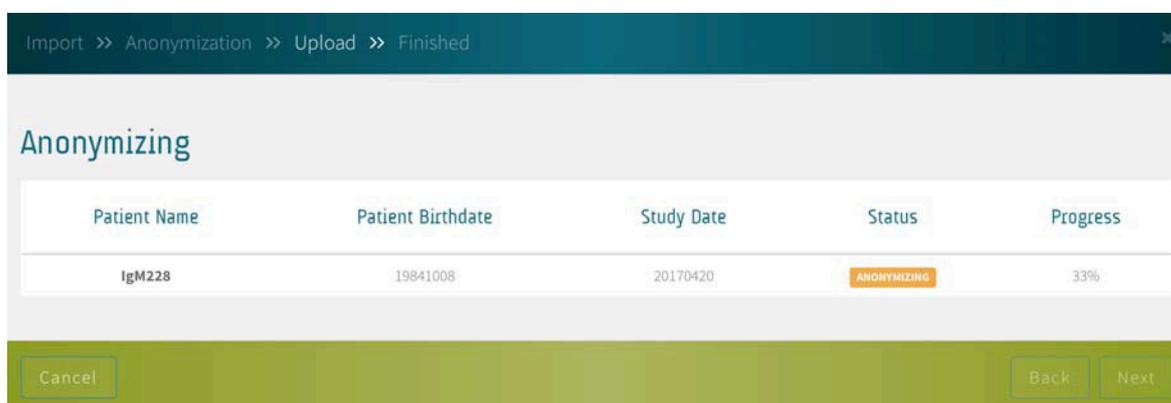
**Figura nº 62. Paso 1.** Carga de archivos en la página *web*.



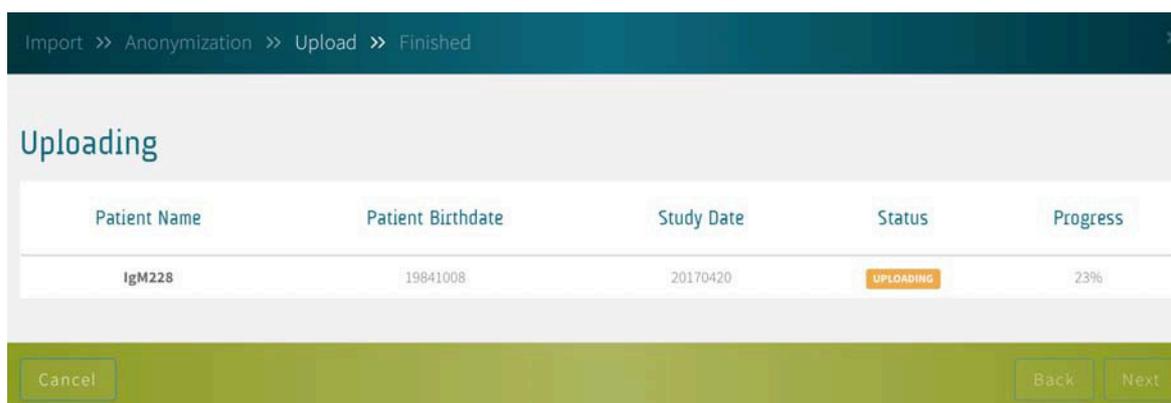
**Figura nº 63. Paso 2.** Posibilidad de anonimizar los datos.



**Figura n° 64. Paso 3.** Asignamos un código a nuestro paciente para su posterior identificación. A su vez, el programa asigna otro código.



**Figura n° 65. Paso 4.** Proceso de anonimización.



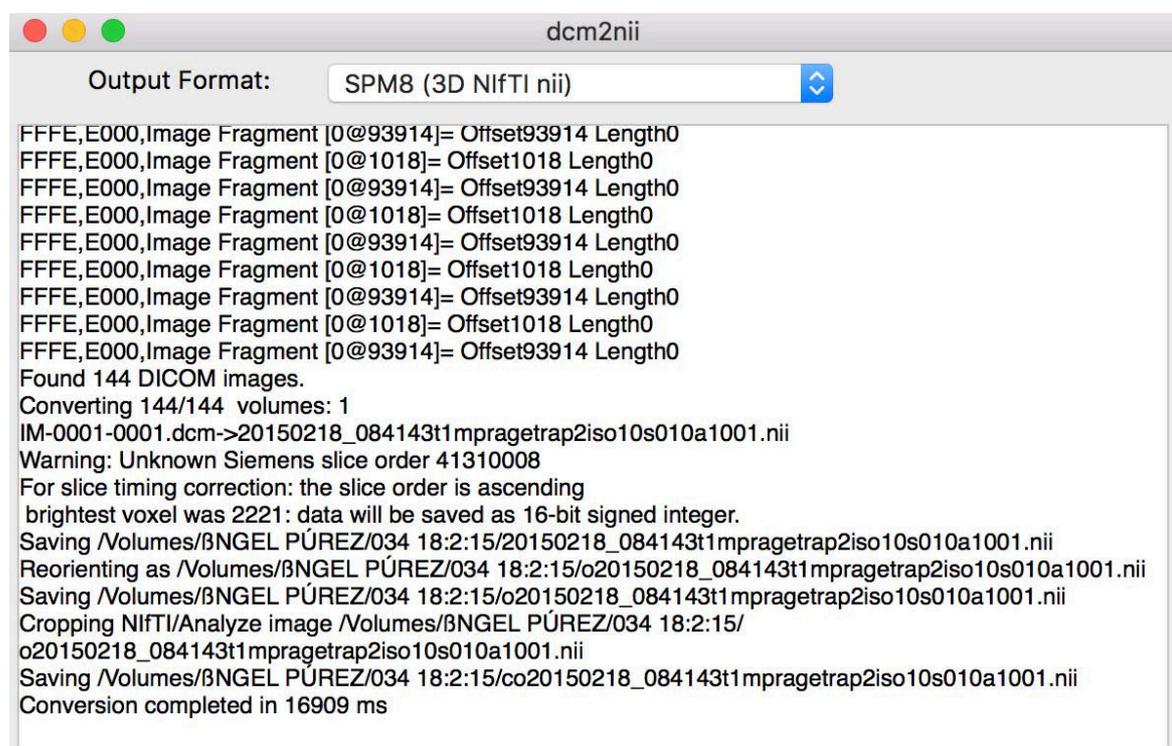
**Figura n° 66. Paso 5.** Proceso de envío de los datos a la plataforma.

### 13.2. Análisis mediante *NeuroQuant*

El proceso es muy similar a *MSmetrix*, se precisan las mismas secuencias radiológicas y se obtienen informes volumétricos en 7 minutos.

### 13.3. Análisis mediante *VolBrain*

La carga de archivos en la plataforma *VolBrain* requiere formato *NIfTI*, por lo que se precisa un *software* conversor de formato, como es el caso de *dcm2nii*, en caso de disponer de archivos en formato *DICOM*.



**Figura n° 67.** Proceso de conversión de imágenes desde formato *DICOM* hacia formato *NIfTI* a través de *software dcm2nii*.

Una vez obtenidas las imágenes radiológicas en el formato aceptado (*NIfTI*), se comprime el archivo y pueden ser cargadas en la página *web*.

El programa nos permite aportar información sobre la edad y el sexo del paciente con el fin de disponer de datos de normalidad con los cuales comparar los resultados obtenidos.

## User area

### Submit a job

You must choose an **anonymized** and **compressed** (zip, rar or gz (no tar)) file containing a **single T1w NIFTI file\*\***.  
Click [here](#) for help.

**1. Select pipeline**

volBrain 1.0  CERES 1.0

**2. Upload a file**

Sex: Male  Age: 35

Optional \*  Optional \*

Seleccionar archivo

✔ Your file has been uploaded successfully.

\* If you supply sex and age, the expected bounds for each tissue/structure measure will be included in the results report.

\*\* volBrain has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPRAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, denoising...). Sub-optimal results and/or pipeline failures can be expected for other image types (Gd-enhanced T1-w, FLAIR, etc).

Figura nº 68. Proceso de carga de imágenes en plataforma online *VolBrain*

### Job list

Number	File	Date	Status
65419	20161210_112623t1mpragetrap...	2018-01-18 17:16:12	
65418	20150211_090921t1mpragetrap...	2018-01-18 17:14:27	
65417	20151111_105110t1mpragetrap...	2018-01-18 17:11:49	
65416	20160829_193434t1mprageTRAp...	2018-01-18 17:09:52	
65415	20150205_091229t1mpragetrap...	2018-01-18 17:07:18	
65414	20160830_193223t1mprageTRAp...	2018-01-18 17:05:28	
65413	20150629_151231t1mpragetrap...	2018-01-18 17:02:37	
65412	20160531_165316t1mpragetrap...	2018-01-18 17:00:16	
65411	20170527_102244t1mpragetrap...	2018-01-18 16:55:57	
65361	20160831_182441t1mprageTRAp...	2018-01-17 18:36:07	
65360	20170701_083316t1mpragetrap...	2018-01-17 18:34:13	
65357	20141128_165251t1mpragetrap...	2018-01-17 16:36:18	
65356	20141003_172554t1mpragetrap...	2018-01-17 16:33:14	
65355	20160525_192103t1mprageTRAp...	2018-01-17 16:30:34	
65354	20141031_161639t1mprageTRAp...	2018-01-17 16:28:34	

First [1] 2 3 Last

Result packages will be available for download during 30 days only.

Legend:

Figura nº 69. Lista de trabajo en *VolBrain* que incluye estudios cargados y fecha, así como el estado del proceso

#### **14. Análisis de la validez interna de herramientas de volumetría cerebral**

Con el fin de determinar la validez interna de las herramientas analizadas, se ha vuelto a enviar a las plataformas *web* una serie de estudios para poder realizar análisis comparativo entre los resultados del primer y el segundo análisis. En el caso de *VolBrain*, como se recordará en el apartado de resultados, se han enviado inicialmente 10 estudios obteniendo resultados prácticamente superponibles en todos los casos, de modo que no se han analizado estudios adicionales. En el caso de *MSmetrix*, se ha repetido un total de 30 estudios.

#### **15. Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se emplea el *software* IBM *SPSS Statistics*, versión 20. Se comprueba el ajuste a la normalidad de las diferentes distribuciones obtenidas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para analizar las diferencias entre las medias de dos muestras independientes se utiliza el estadístico *t* de Student en el caso de verificarse la hipótesis de normalidad, y la *U* de Mann-Whitney en caso de no cumplir con este requisito. A la hora de analizar las medias entre más de dos grupos independientes, se ha empleado ANOVA en caso de cumplir las hipótesis de normalidad y homocedasticidad (la cual se comprueba mediante la prueba de Levene), en caso contrario se emplea la prueba de Kruskal-Wallis. Para los análisis *post hoc* de ANOVA, se emplea la corrección de Bonferroni, mientras que para la prueba de Kruskal-Wallis se utiliza la *U* de Mann-Whitney ajustada mediante la corrección de Bonferroni.

Para el análisis de la asociación entre dos variables cuantitativas continuas se emplea la correlación de Pearson en caso de ajuste de las mismas a la distribución normal, en caso contrario se emplea correlación de Spearman.

Se emplea un modelo lineal múltiple para determinar la influencia de diferentes variables independientes cuantitativas y cualitativas sobre variables dependientes continuas. En el caso de que una variable independiente cualitativa presente varias categorías, se realiza una transformación hacia variables *dummy*.

Para el análisis de la variabilidad intra e interobservador se ha empleado el coeficiente de correlación intraclase.

Se construyeron modelos de efectos mixtos para evaluar las diferentes medidas lineales en función de la duración de la enfermedad y del tipo de EM, llevando a cabo comparaciones *post-hoc* entre medias en caso de existir diferencias significativas. Con este propósito se utilizó el *software* estadístico *R*, versión 3.4.3, y en concreto la librería *ImerTest*.

Se ha tomado un nivel de significación de 0.05 en todo el estudio.

Con el paquete informático *SPSS* se han construido varias de las representaciones gráficas que se adjuntan en el estudio. Otras han sido obtenidas mediante el programa *Excel* de *Microsoft Office* 2011, versión 14.4.7.

## 16. Cronograma resumen del estudio



Figura nº 70. Cronograma resumen del estudio.



# **Resultados**

## **V. RESULTADOS**

### **1. Análisis descriptivo de la población muestral**

### **2. Análisis de la concordancia intraobservador en las diferentes medidas lineales**

### **3. Análisis de la concordancia interobservador en las diferentes medidas lineales**

### **4. Diferencias en las medidas lineales bidimensionales entre pacientes y controles sanos**

### **5. Validez interna de *MSmetrix* y *VolBrain***

### **6. Resultados de los análisis volumétricos mediante *MSmetrix***

### **7. Resultados de los análisis volumétricos mediante *VolBrain***

### **8. Análisis comparativo *MSmetrix-VolBrain***

### **9. Dificultades en la segmentación cerebral y cálculo de medidas lineales**

### **10. Relación entre medidas radiológicas y parámetros licuorales**

#### **10.1** Valores de neurofilamentos según el subtipo de enfermedad

#### **10.2** Relación entre medidas lineales y neurofilamentos

#### **10.3** Relación entre volúmenes (*MSmetrix*) y neurofilamentos

#### **10.4** Relación entre volúmenes (*VolBrain*) y neurofilamentos

#### **10.5** Presencia de bandas oligoclonales según el subtipo de enfermedad

#### **10.6** Diferencias entre medidas lineales en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM

#### **10.7** Diferencias entre volúmenes (*MSmetrix*) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM

#### **10.8** Diferencias entre volúmenes (*VolBrain*) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM

### **11. Relación entre medidas lineales y volumétricas**

#### **11.1** Medidas relativas al cuerpo calloso y *MSmetrix*

#### **11.2** Medidas relativas al cuerpo calloso y *VolBrain*

#### **11.3** Resto de medidas lineales y *MSmetrix*

#### **11.4** Resto de medidas lineales y *VolBrain*

### **12. Medidas lineales como test diagnóstico**

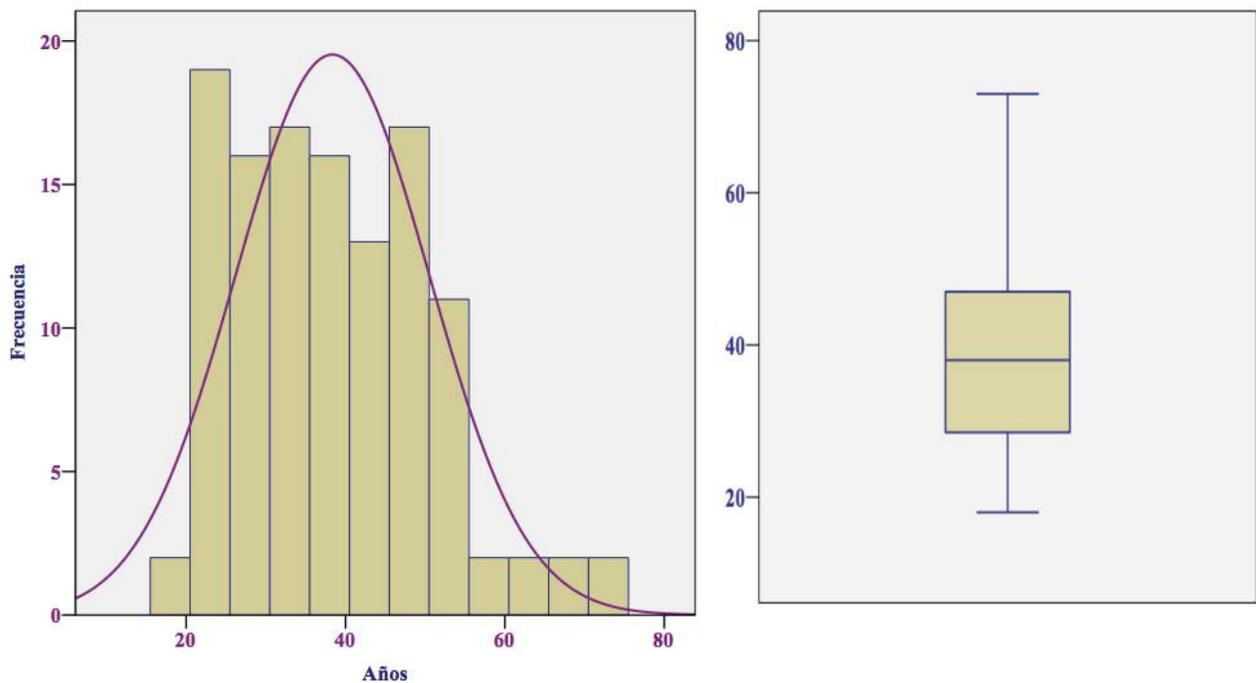
### **13. Seguimiento longitudinal mediante estudios radiológicos**

# **Análisis descriptivo de la población muestral**

La población muestral se compone de 119 pacientes, siendo mayoritario el grupo de mujeres (84 sujetos, 71% del total), respecto a los hombres (35 sujetos, 29% del total). La edad que se ha tomado como referencia es la edad en el momento del diagnóstico. El grupo mayoritario se sitúa entre los 20 y 55 años, siendo el grupo más numeroso el perteneciente al rango de 20-25 años. La media de edad de la muestra se sitúa en 38.36 años, siendo la mediana 38 años. El rango de edades abarca desde los 18 años de una pacientes con EMRR hasta los 73 años de otra paciente con EMPP.

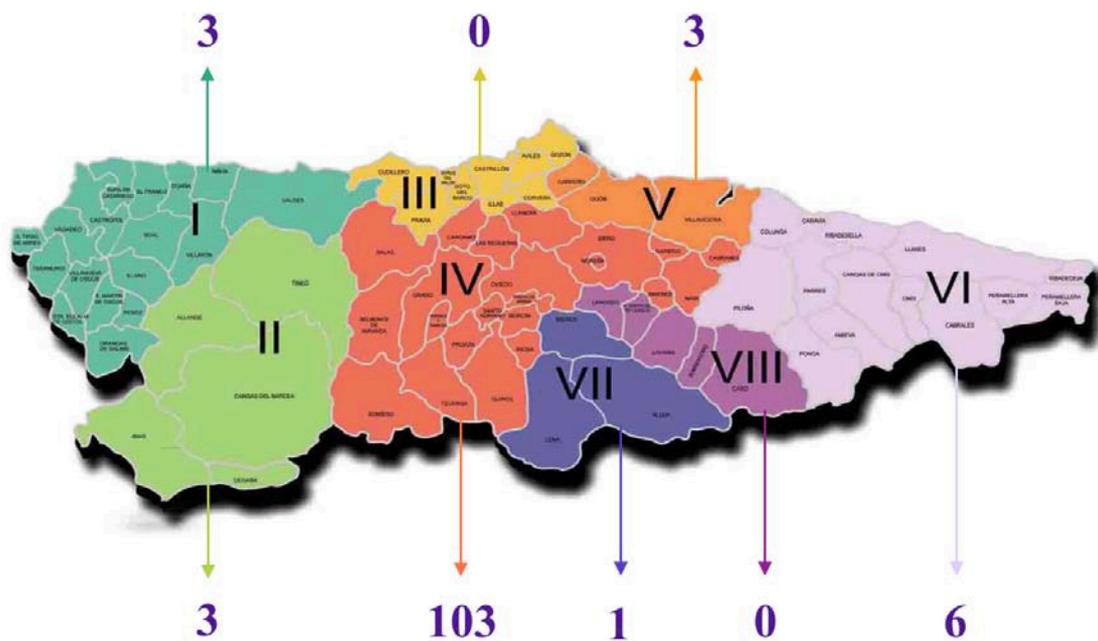


**Figura n° 71.** Diagrama de sectores que representa porcentualmente el sexo de los pacientes.



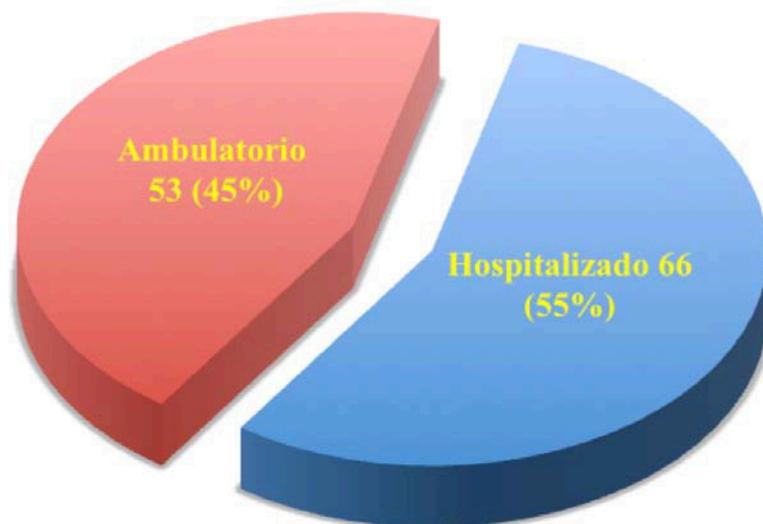
**Figura nº 72.** (izquierda) Histograma que representa la edad de los pacientes según su frecuencia.  
**Figura nº 73.** (derecha) Diagrama de caja que representa la edad de los pacientes en años según su tendencia central.

En cuanto al área de procedencia de los pacientes estudiados, la gran mayoría (103 pacientes) pertenecen al área sanitaria IV del Principado de Asturias, a cuya cabeza se sitúa el HUCA. Puesto que tiene consideración de centro hospitalario de referencia de la región, atiende también a pacientes pertenecientes a otras áreas sanitarias, como Arriondas (área VI, 6 pacientes), Jario (área I, 3 pacientes), Cangas del Narcea (área II, 3 pacientes), Gijón (área V, 3 pacientes) y Mieres (área VII, 1 paciente). La muestra analizada no incluye ningún paciente perteneciente a Avilés (área III) ni Langreo (área VIII).



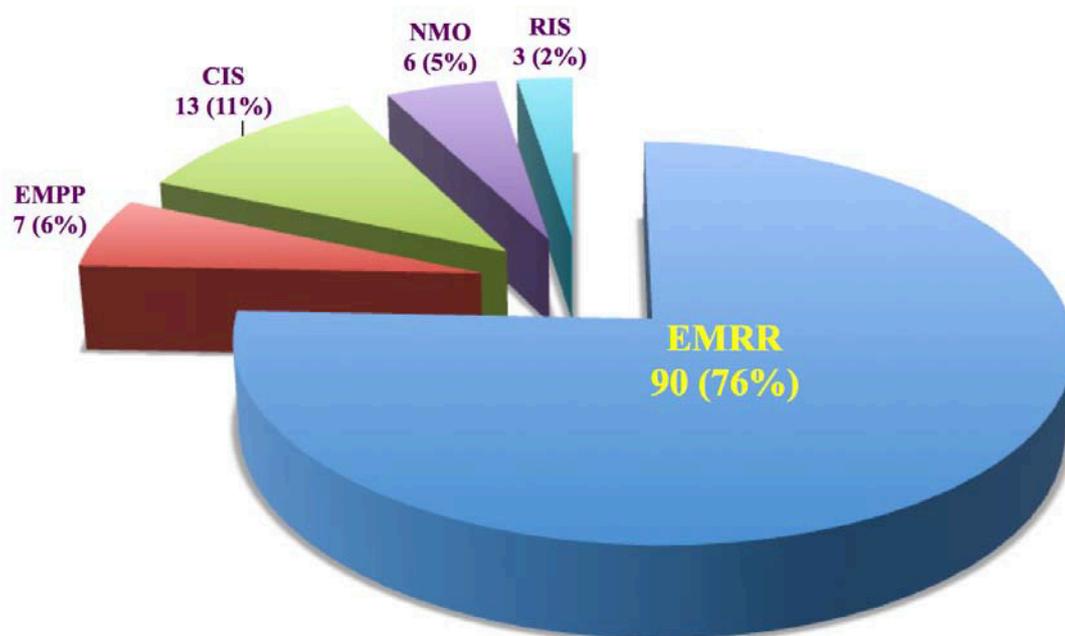
**Figura n° 74.** Área sanitaria de referencia de los pacientes estudiados.

La mayoría de los pacientes han sido estudiados en régimen de hospitalización (66 pacientes, 55%), mientras que el resto (53 pacientes, 45%), se han manejado de modo ambulatorio.



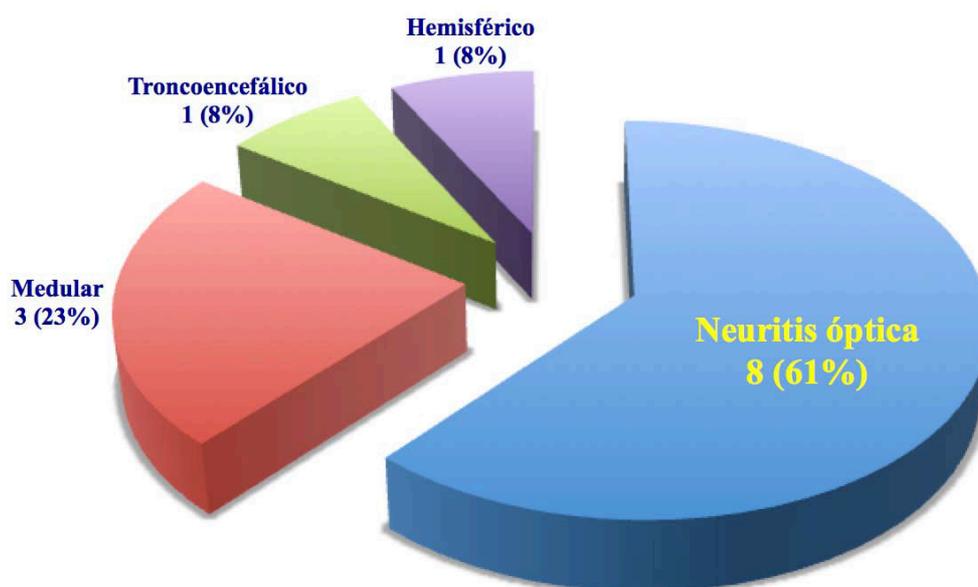
**Figura n° 75.** Diagrama de sectores que muestra el régimen de estudio de los pacientes.

La gran mayoría de los pacientes analizados han sido catalogados como formas EMRR (90 pacientes, 76% del total), les siguen en frecuencia los pacientes con CIS (13 pacientes, 11%), EMPP (7 pacientes, 6%), NMO (6 pacientes, 5%), y RIS (3 pacientes, 2%).



**Figura n° 76.** Diagrama de sectores que muestra la forma clínica de la enfermedad de los pacientes en estudio.

Los pacientes que durante el período de observación mantienen el diagnóstico de CIS (13 pacientes), en su mayoría se presentan en forma de neuritis óptica (8 pacientes, 61%), siendo más infrecuente la presentación en forma de clínica medular (3 pacientes, 23%), troncoencefálica (1 paciente, 8%) y hemisférica cerebral (1 paciente, 8%).



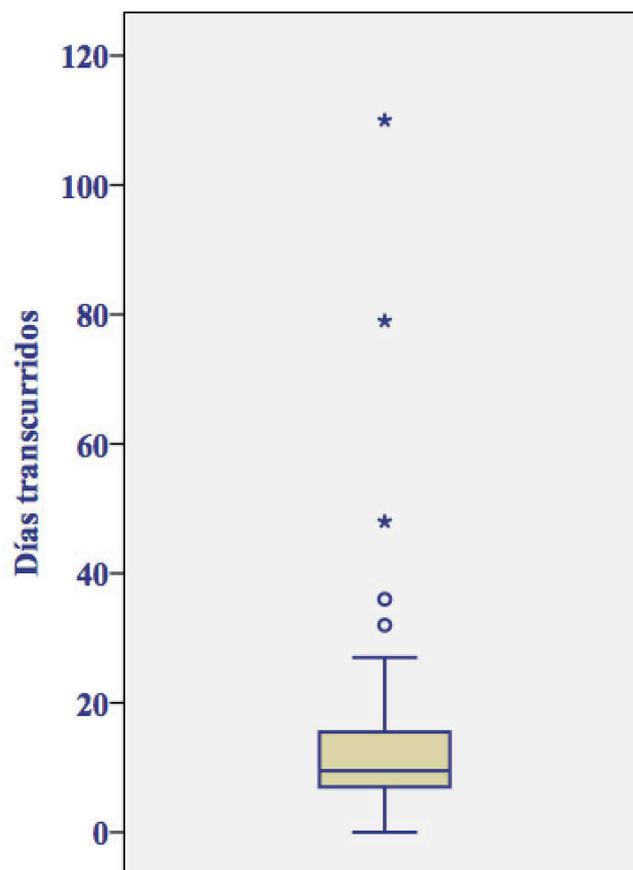
**Figura n° 77.** Diagrama de sectores que muestra la forma de presentación de los pacientes con un síndrome clínico aislado (CIS).

Durante el período de seguimiento, en 6 pacientes se ha producido una evolución desde formas CIS hacia EM clínicamente definida, catalogada como EMRR para posteriores análisis. Le sigue en frecuencia la evolución desde EMRR hacia formas progresivas (EMSP, 3 pacientes), así como la evolución de pacientes con RIS hacia EM clínicamente definida, catalogada como EMRR para ulterior análisis (2 pacientes).

**Tabla n° 7.** Evolución de los pacientes hacia otra forma de EM durante el período de seguimiento.

Evolución	Número casos
EMRR → EMSP	3
CIS → EMRR	6
RIS → EMRR	2

A la hora de analizar el tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico definitivo, hemos de tener en cuenta que de los 119 pacientes, no disponemos en todos los casos de las fechas exactas (se toma como fecha de diagnóstico aquélla en la cual se realizó la RMN cerebral que resultó diagnóstica). Por esta razón, los datos que se exponen hacen referencia a aquellos pacientes en los que disponemos de fecha exacta de inicio de la sintomatología y fecha exacta de diagnóstico. De este modo, analizamos un total de 49 pacientes, y el resultados se expresa en días. La media es de 15.37 días y la mediana de 9.5 días. El mayor retraso se ha registrado en un hombre que finalmente fue diagnosticado de CIS tipo neuritis óptica, tras estudios ambulatorios por pérdida de agudeza visual unilateral.

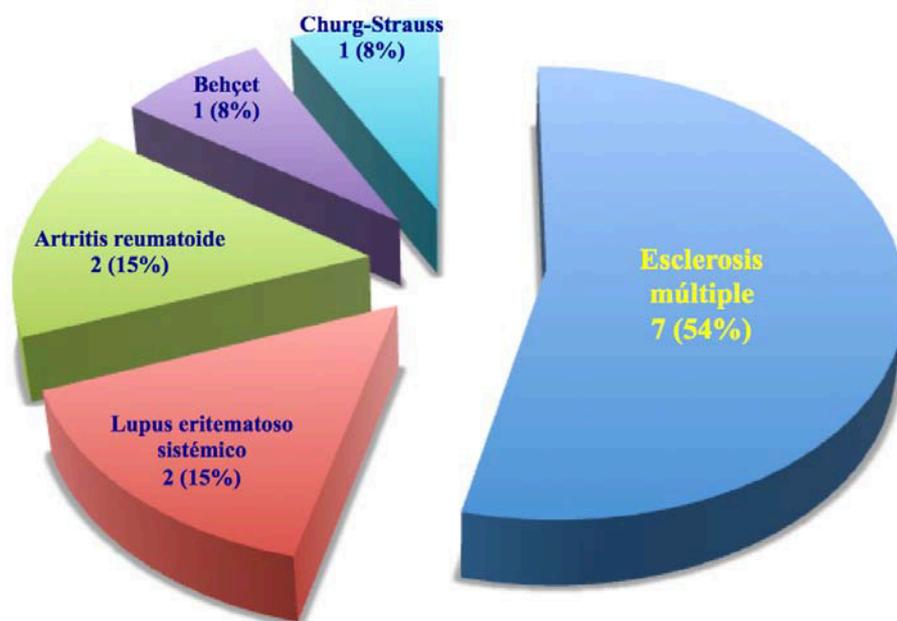


**Figura n° 78.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico mediante resonancia magnética.

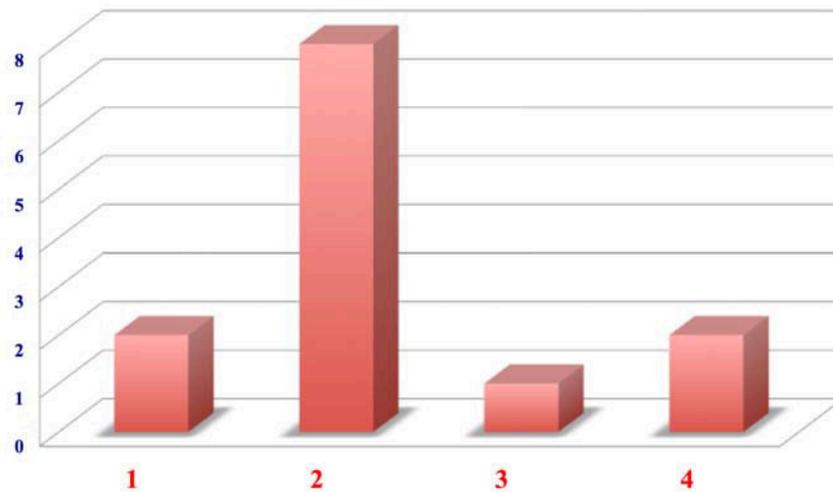
Algunos de los pacientes analizados con enfermedades desmielinizantes (13 pacientes) tienen antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. La más frecuente es la propia esclerosis múltiple, con hasta 7 casos (54% de los casos, 5.9% del total de pacientes). Dos pacientes tienen antecedentes familiares de lupus eritematoso sistémico, otros dos tienen antecedentes de artritis reumatoide, 1 de ellos enfermedad de Behçet, y otro cuenta con un familiar con enfermedad de Churg-Strauss.

Teniendo en cuenta el grado de parentesco, en su mayor parte se trata de familiares de segundo grado (8 de ellos).

Destacamos en una de las pacientes en concreto, la presencia de 3 antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes: dos familiares con segundo grado de parentesco, uno con esclerosis múltiple y otro con artritis reumatoide, y otro familiar de cuarto grado con lupus eritematoso sistémico.



**Figura n° 79.** Diagrama de sectores que muestra los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.



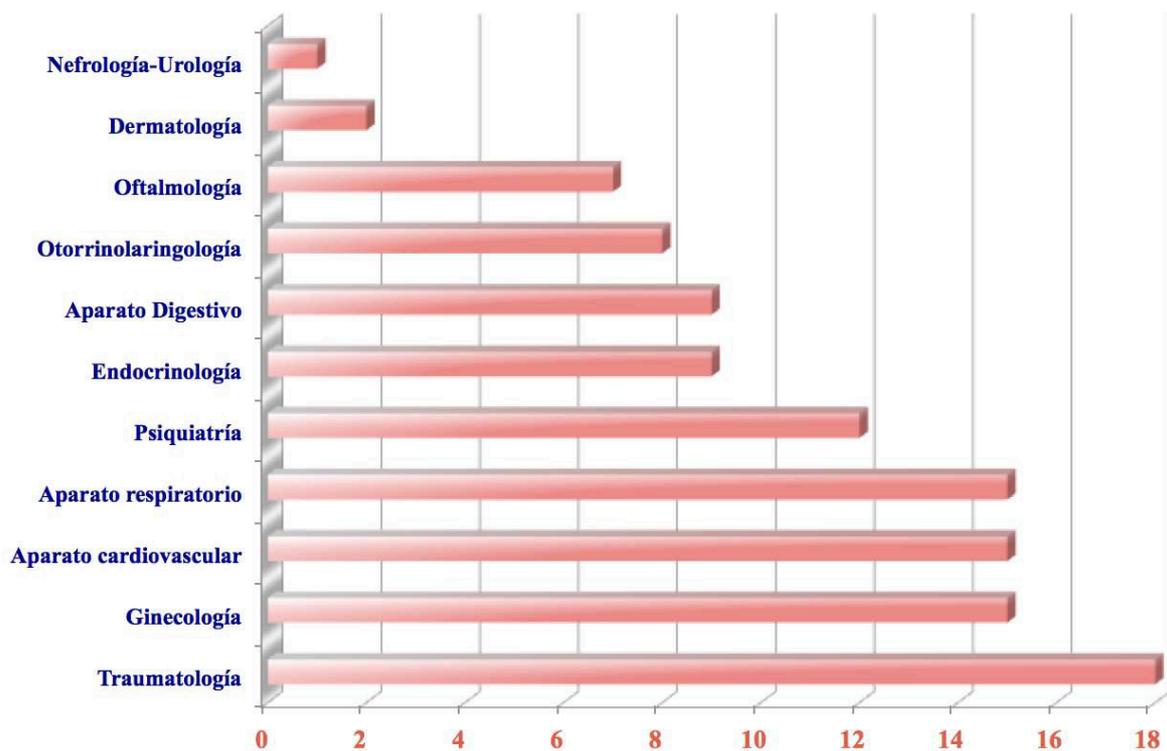
**Figura n° 80.** Diagrama de columnas que muestra el número de pacientes con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes según el grado de parentesco.

La mayoría de las comorbilidades relativas a patologías neurológicas se corresponden con cefaleas primarias, principalmente migraña. Las neuropatías hacen referencia a una polineuropatía incipiente así como un neurinoma del nervio estatoacústico y una parálisis facial periférica. En cuanto a trastornos del movimiento, encontramos un paciente con síndrome de piernas inquietas, un paciente con temblor esencial y un paciente con distonía farmacológica. El antecedente tumoral se refiere a un meningioma a nivel de tubérculo selar.



**Figura n° 81.** Gráfico de barras que muestra los antecedentes personales de los pacientes desde el punto de vista neurológico.

En cuanto a comorbilidades médico-quirúrgicas fuera del ámbito neurológico, lo más frecuente son las patologías traumatológicas, seguidas de las ginecológicas, cardiovasculares (en este sentido se incluyen cuadros sincopales, arritmias, alteraciones vasculares como la insuficiencia venosa, así como la obesidad), respiratorias (asma bronquial la más frecuente), psiquiátricas (combinaciones de ansiedad y depresión en todos los casos, sin enfermedades psicóticas), y a mayor distancia alteraciones a nivel digestivo, área otorrinolaringológica, ocular, piel y faneras, y por último, aparato urinario.



**Figura n° 82.** Gráfico de barras que muestra los antecedentes personales de los pacientes desde el punto de vista de diferentes especialidades médico-quirúrgicas.

La presencia de metabopatías es infrecuente, de modo que no se han detectado pacientes diabéticos ni con dislipemia, mientras que tan sólo 6 pacientes presentan hipertensión arterial.

Metabopatía	Presente	Ausente
Hipertensión arterial	6	113
Diabetes mellitus	0	119
Dislipemia	0	119

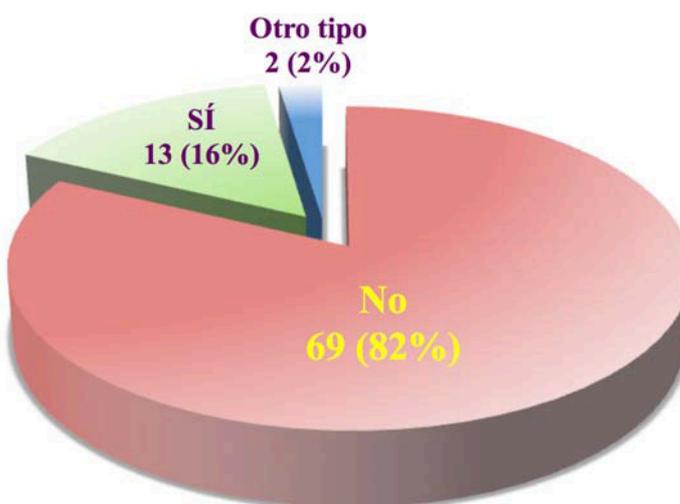
**Tabla n° 8.** Presencia de metabopatías en la muestra analizada.

La mayoría de los pacientes (66%) carece de hábitos tóxicos. 30 de ellos son fumadores activos de tabaco en el momento del diagnóstico de enfermedad desmielinizante (25%), 8 son exfumadores (7%), mientras que dos pacientes son consumidores de otras sustancias (cannabis).



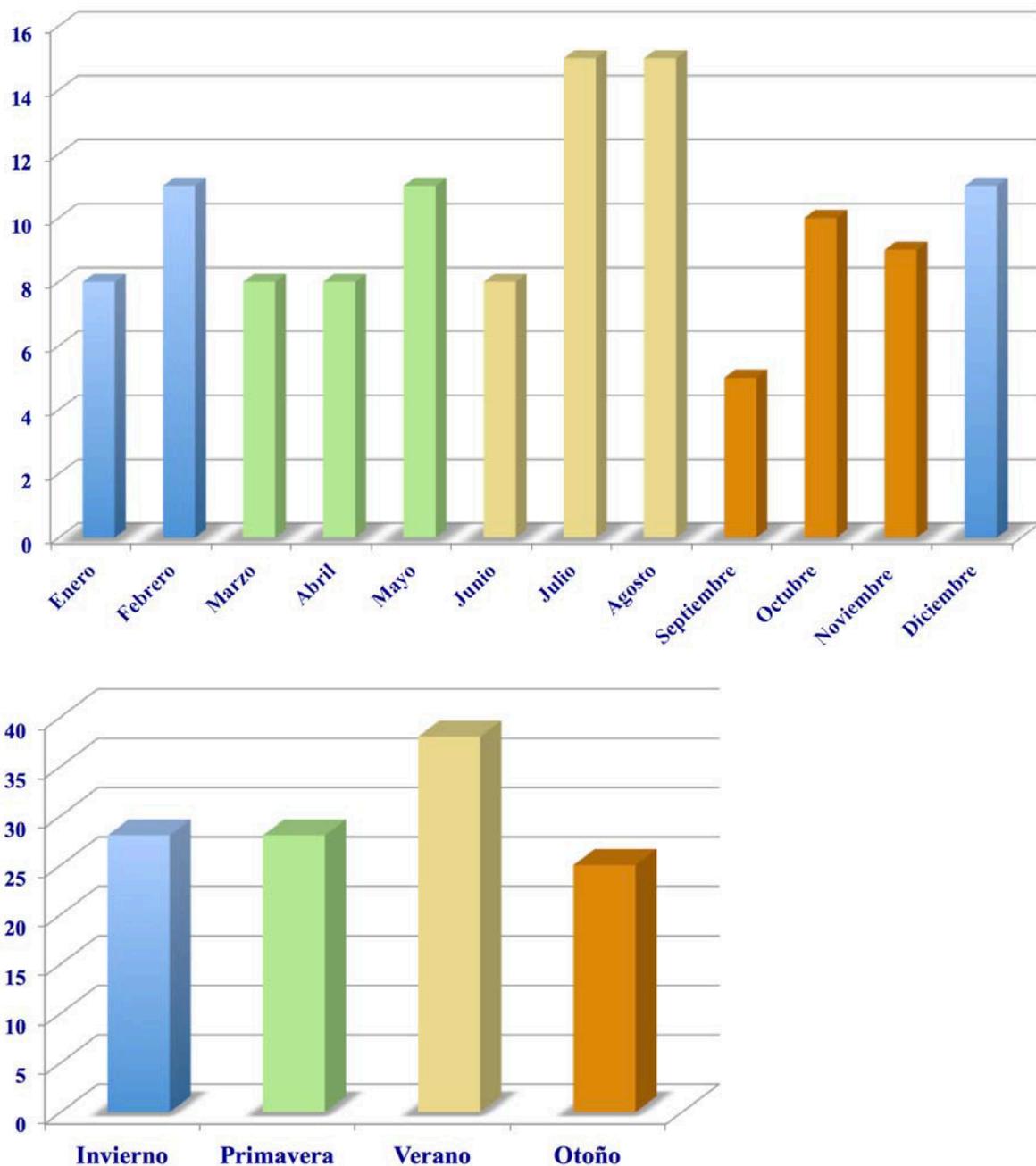
**Figura n° 83.** Gráfico de sectores que representa el consumo de tabaco y otras sustancias tóxicas por parte de los pacientes.

Del total de 84 mujeres, la mayoría de ellas no recibe tratamiento anticonceptivo oral (82%), mientras que sí lo recibe un 16% (13 pacientes). Dos pacientes reciben otra clase de anticoncepción hormonal.



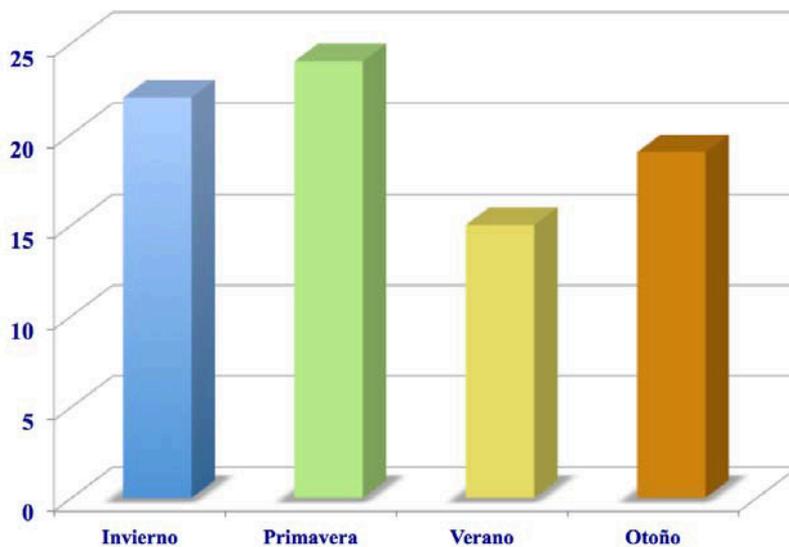
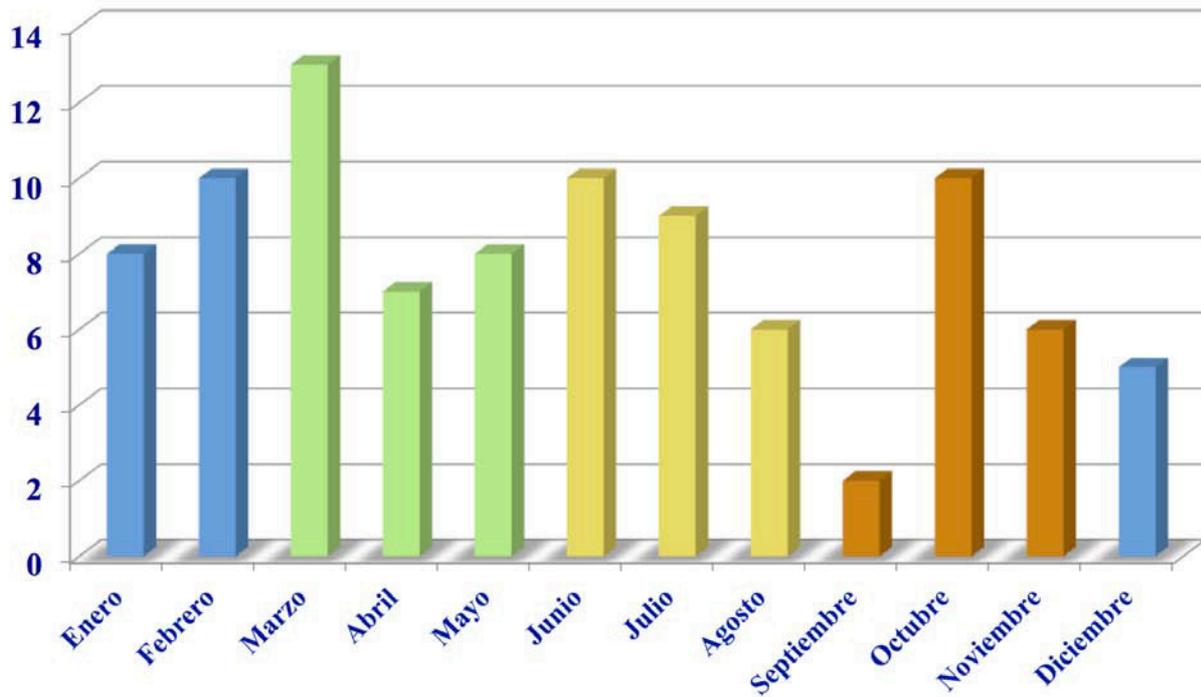
**Figura n° 84.** Gráfico de sectores que representa el empleo de fármacos anticonceptivos orales.

Diferentes autores han especulado acerca de la posibilidad de que la fecha de nacimiento influya sobre la susceptibilidad al desarrollo de esclerosis múltiple. A este respecto se ha analizado en la muestra en estudio estos aspectos, considerando tanto la estación del año como el mes de nacimiento, determinando una cierta tendencia hacia los nacimientos producidos en las estaciones de verano, siendo Julio y Agosto los meses de nacimiento de un mayor número de pacientes.



**Figura nº 85.** (arriba) Gráfico de columnas que muestra la fecha de nacimiento según mes del año.  
**Figura nº 86.** (debajo) Gráfico de columnas que muestra la fecha de nacimiento según estación del año.

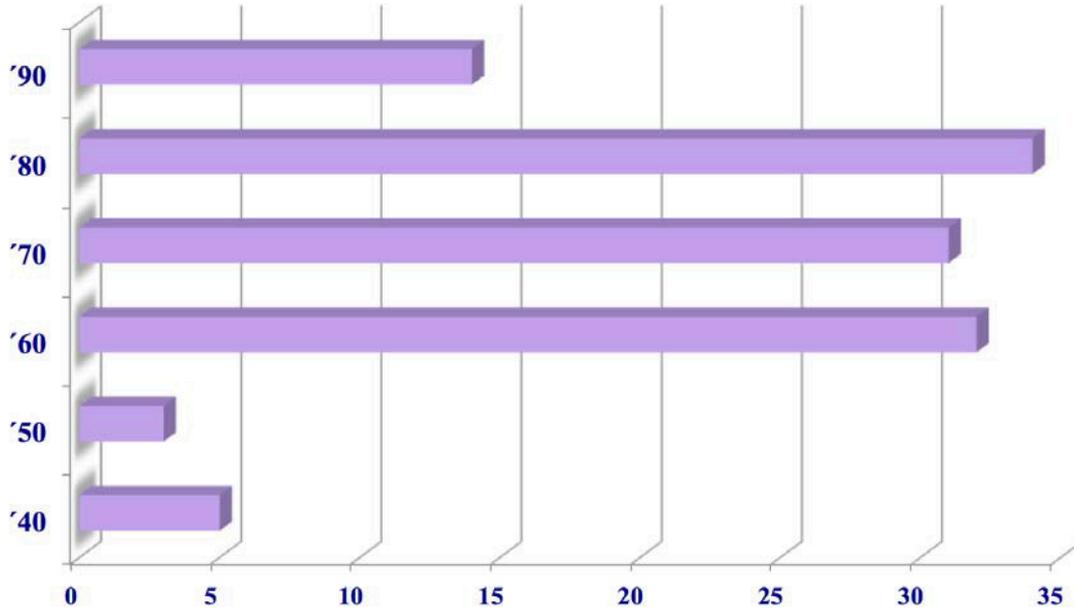
En este mismo sentido se ha analizado la fecha de inicio de los síntomas según el mes y estación del año, observando una tendencia hacia el inicio de la clínica en primavera, en concreto en el mes de Marzo.



**Figura nº 87.** (arriba) Gráfico de columnas que muestra la fecha de inicio de los síntomas según mes del año.

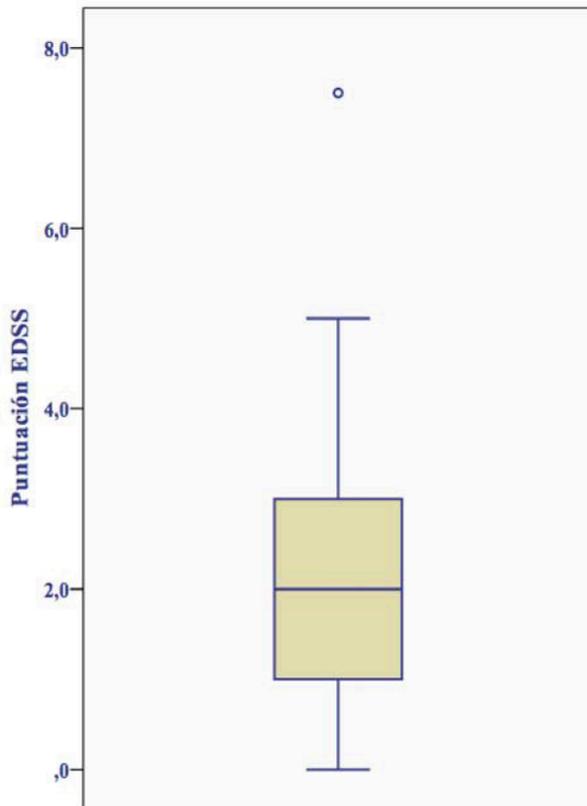
**Figura nº 88.** (debajo) Gráfico de columnas que muestra la fecha de inicio de los síntomas según estación del año.

En cuanto a la década de nacimiento, y teniendo en cuenta la edad previamente referida de la población muestral, encontramos una mayoría de pacientes nacidos entre la década de los años 60 y 80.

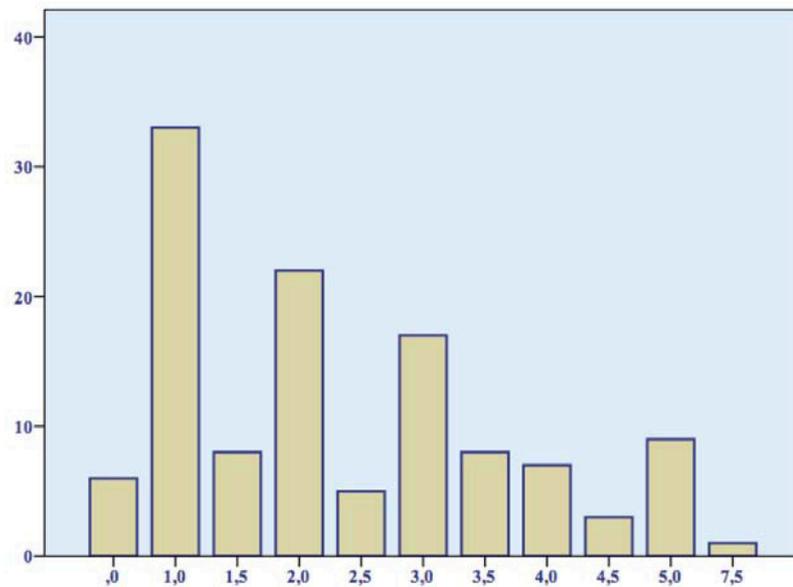


**Figura nº 89.** Gráfico de barras que muestra la década de nacimiento de los pacientes.

La puntuación en la escala EDSS en el momento del diagnóstico muestra valores reducidos, siendo un punto la más frecuente. La media es de 2.30 puntos, y la mediana 2 puntos. El máximo valor observado es de 7.5 puntos.

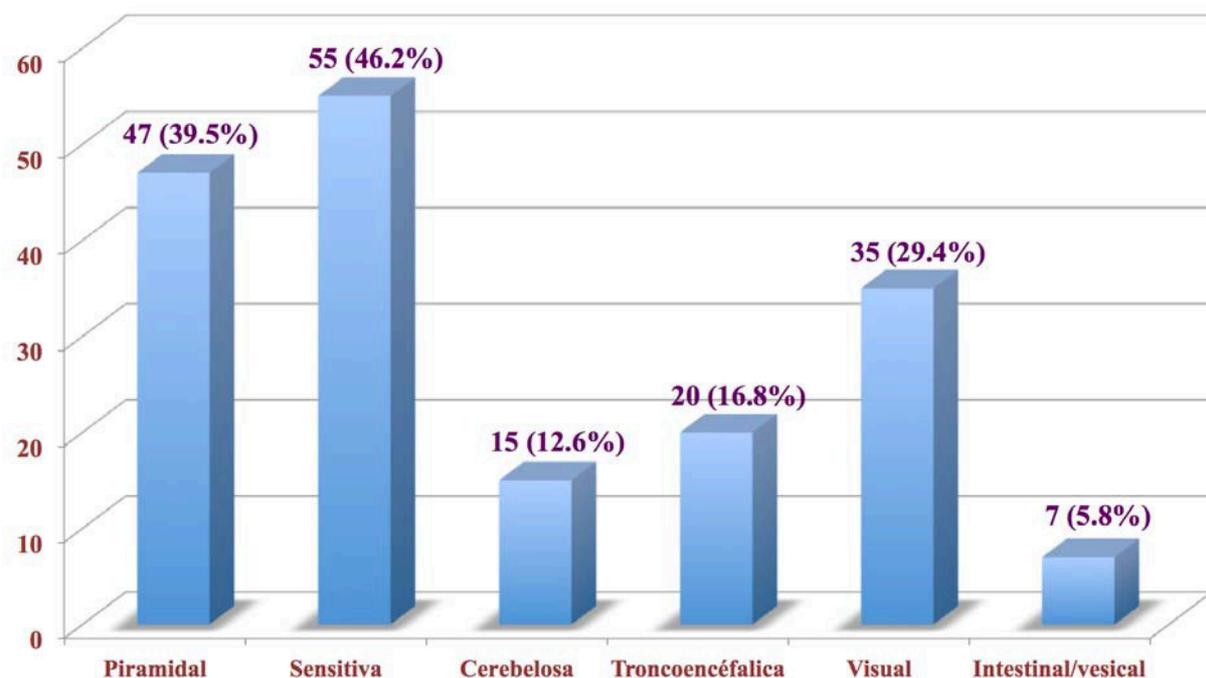


**Figura nº 90.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del valor de la puntuación EDSS en el momento del diagnóstico.

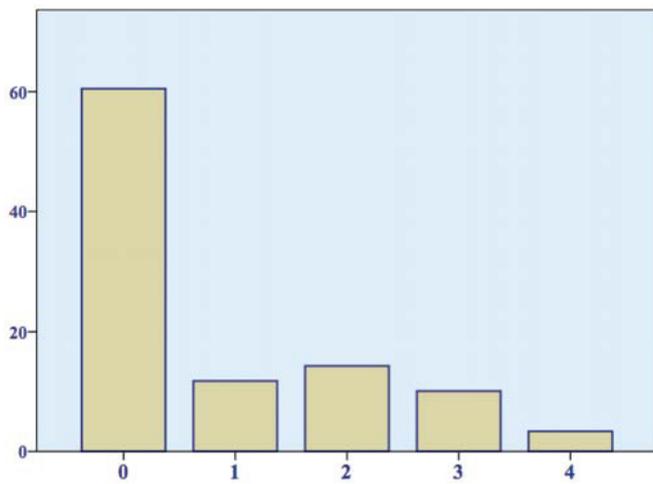


**Figura nº 91.** Diagrama de columnas que muestra la frecuencia de cada puntuación en la escala EDSS en el momento del diagnóstico.

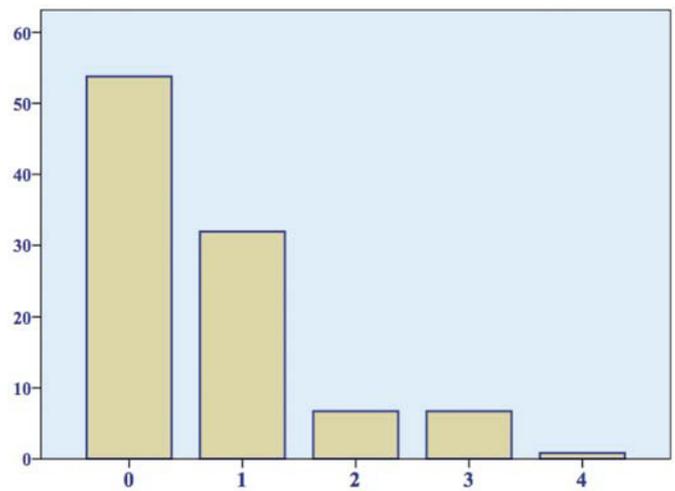
El sistema funcional que se ve comprometido con mayor frecuencia en el momento del diagnóstico es el sensitivo, seguido del piramidal. Posteriormente se encuentra la clínica visual, y con una frecuencia menor se encuentra afectada la función troncoencefálica, cerebelosa e intestinal/vesical. Analizando la puntuación concreta de cada sistema funcional en la escala EDSS, en el momento del brote se observa una tendencia hacia puntuaciones reducidas en el caso de los sistemas piramidal y sensitivo, en cambio, el sistema visual, a pesar de verse comprometido con menor frecuencia, presenta unas puntuaciones mayores, es decir, la clínica visual en caso de presentarse, es más grave que la clínica sensitivomotora.



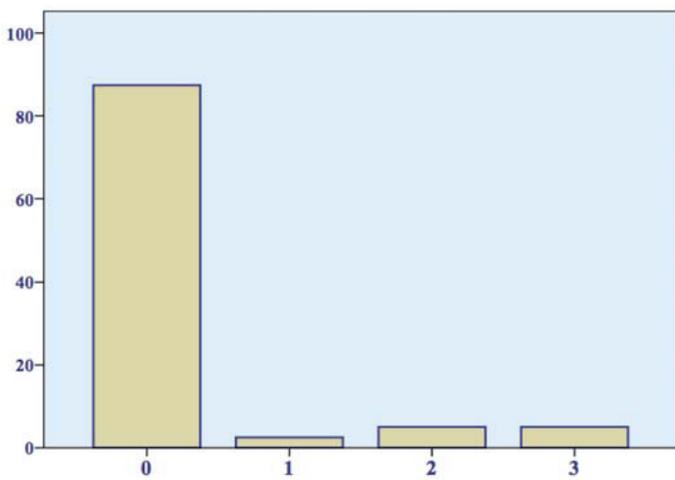
**Figura n° 92.** Diagrama de columnas que muestra el número de pacientes en función del sistema funcional alterado en el momento del diagnóstico.



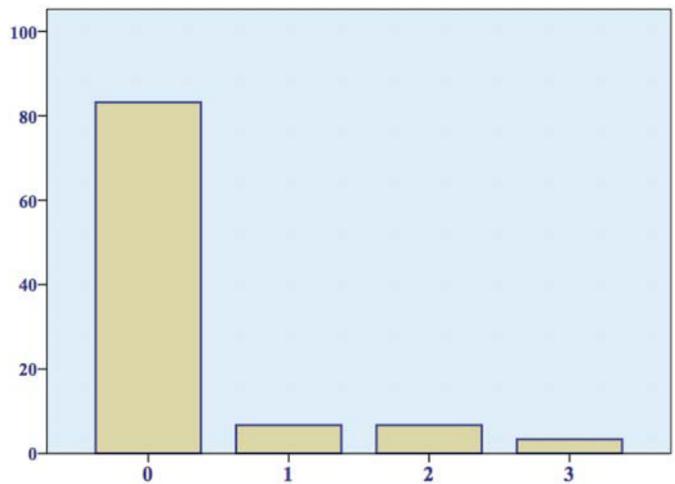
**Sistema piramidal**



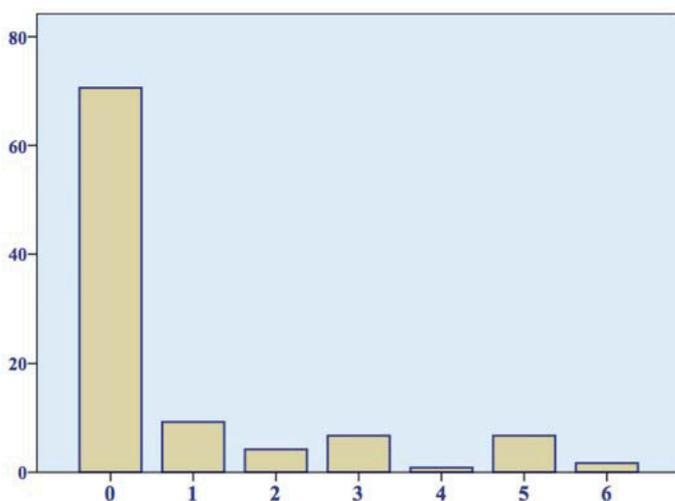
**Sistema sensitivo**



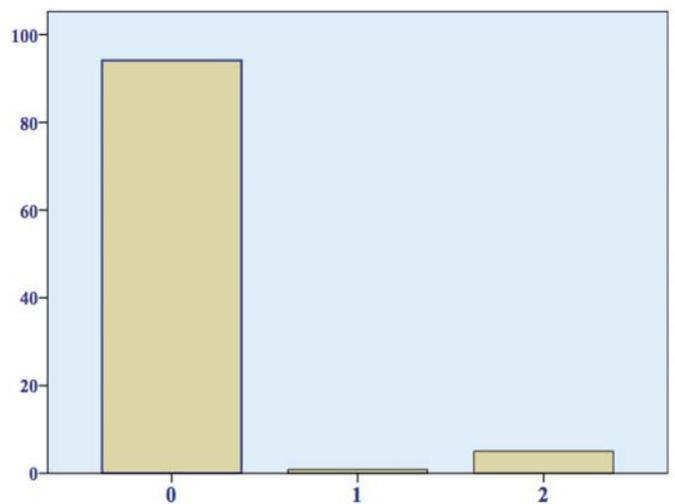
**Sistema cerebeloso**



**Sistema troncoencefálico**



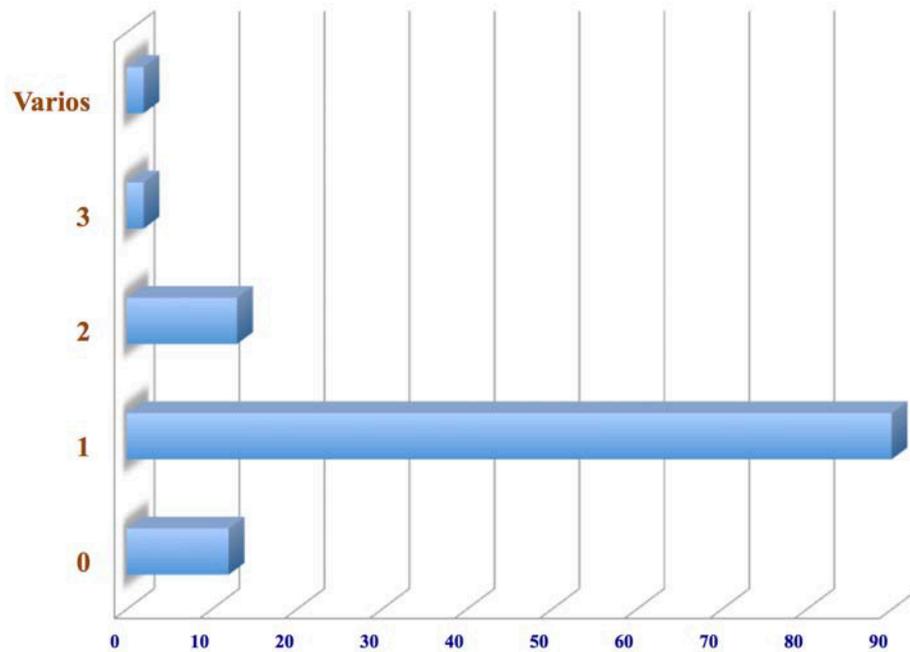
**Sistema visual**



**Sistema esfinteriano**

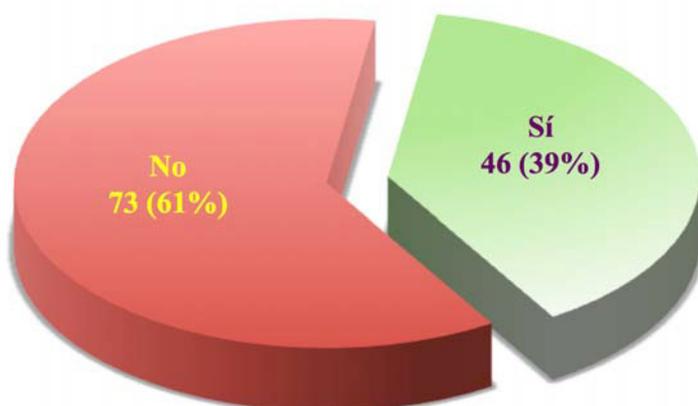
**Figura n° 93.** Diagramas de columnas que expresan la frecuencia en porcentaje de la puntuación de cada uno de los sistemas funcionales en el momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes se diagnostican en el momento del primer brote desmielinizante (90 pacientes), mientras que es más infrecuente el diagnóstico tras dos brotes (13 pacientes), siendo escasos pacientes aquellos que reciben el diagnóstico tras el tercer brote (2 casos) o varios brotes (2 casos), en la mayoría de los casos el diagnóstico se retrasa debido a que los brotes previos han sido sensitivos y autolimitados, y no se solicitó asistencia médica. Dentro del grupo de pacientes considerados como libres de brotes en el momento del diagnóstico, se incluyen aquellos que en un inicio fueron considerados formas EMPP y RIS (12 en total).



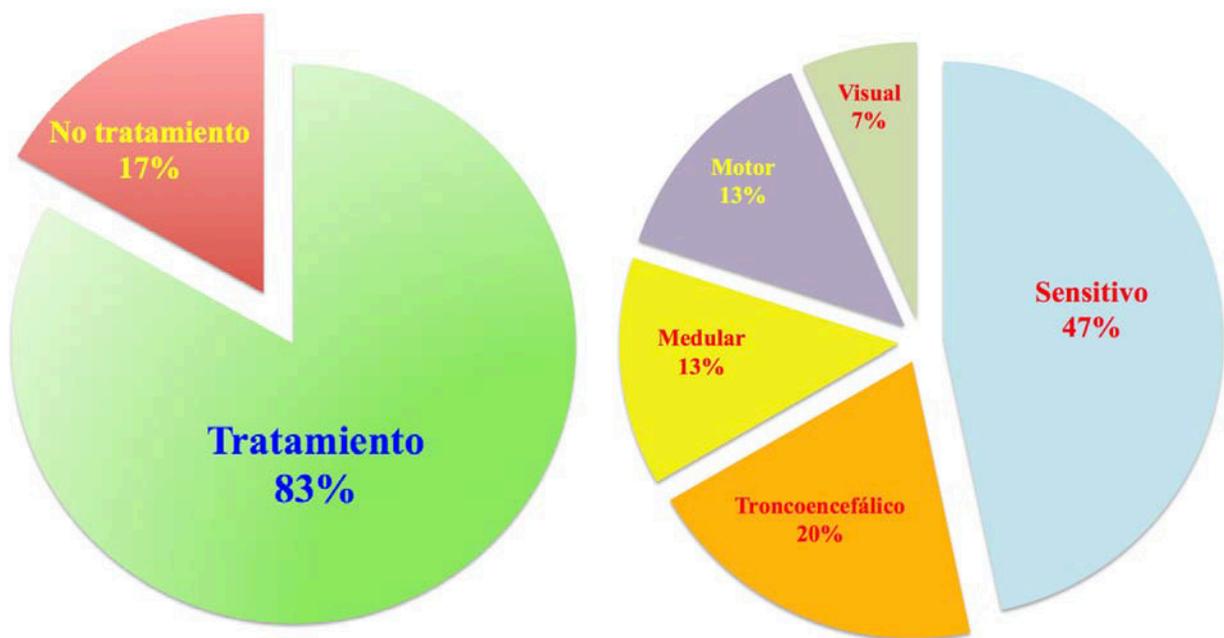
**Figura n° 94.** Diagrama de barras que muestra el valor absoluto de pacientes según el número de brotes padecidos en el momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes (61%) no ha vuelto a presentar brotes tras el diagnóstico, durante el período de seguimiento.



**Figura n° 95.** Diagrama de sectores que muestra el número de pacientes que han sufrido brotes tras el diagnóstico.

Entre los 46 pacientes que sufrieron brotes después del diagnóstico, se contabiliza un total de 89 brotes, 15 de los cuales no fueron tratados (17%), sí el resto (83%). Uno de los brotes combina clínica motora y visual, otro combina clínica motora y sensitiva. En general, la mayoría de los brotes han sido sensitivos (39%), seguidos de los visuales (25%). A mayor distancia se encuentran los brotes motores (12%) y medulares (12%). Por último, los menos frecuentes son los brotes troncoencefálicos (8%) y cerebelosos (4%). En cuanto al tratamiento, la prednisona oral es el más empleado (32%), seguido de la metilprednisolona + prednisona descendente (24%). En tercer lugar se sitúa la metilprednisolona oral a altas dosis de forma aislada (20%), y posteriormente metilprednisolona iv a altas dosis de forma aislada (13%). Los brotes no tratados son fundamentalmente los sensitivos (47%), seguido de los troncoencefálicos (20%), motores (13%), medulares (13%) y visuales (7%), en general debido a su escasa repercusión clínica.



**Figura nº 96.** (izquierda) Diagrama de sectores que muestra porcentualmente los brotes tratados.  
**Figura nº 97.** (derecha) Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el tipo de brote según sistema funcional entre los no tratados.

Paciente 1	4	4	4	2	2	
Paciente 2	0					
Paciente 3	5					
Paciente 4	5					
Paciente 5	0	0	1	2		
Paciente 6	4					
Paciente 7	0					
Paciente 8	0					
Paciente 9	4	0	4			
Paciente 10	2	1	0	1		
Paciente 11	4	4				
Paciente 12	2	3	1	3	3	
Paciente 13	1					
Paciente 14	1					
Paciente 15	4	4	0			
Paciente 16	1					
Paciente 17	0					
Paciente 18	0	5				
Paciente 19	3					
Paciente 20	4	3				
Paciente 21	2	5	5	4		
Paciente 22	0					
Paciente 23	4					
Paciente 24	1	1	1			
Paciente 25	1	3				
Paciente 26	1	5				
Paciente 27	1	3				
Paciente 28	3	3	3	4		
Paciente 29	0	0	5	1		
Paciente 30	0	1				
Paciente 31	1	1				
Paciente 32	1					
Paciente 33	0	2	2	1		
Paciente 34	1					
Paciente 35	2					
Paciente 36	1					
Paciente 37	4					
Paciente 38	4					
Paciente 39	1					
Paciente 40	3	4				
Paciente 41	4	5				
Paciente 42	3					
Paciente 43	3					
Paciente 44	3					
Paciente 45	4	2				
Paciente 46	3	1	1			

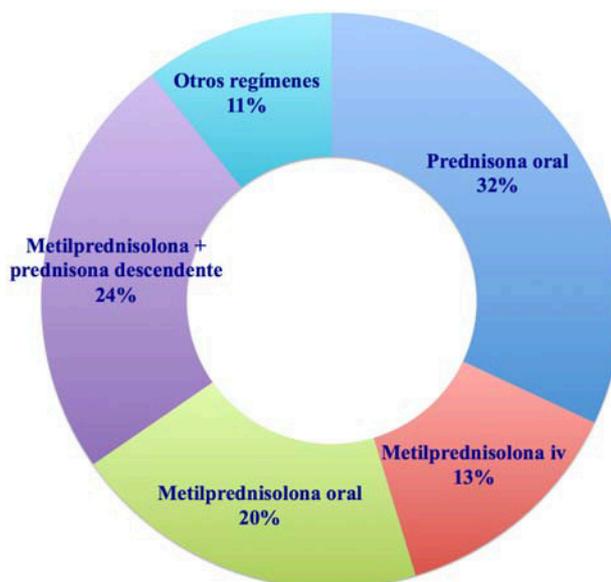
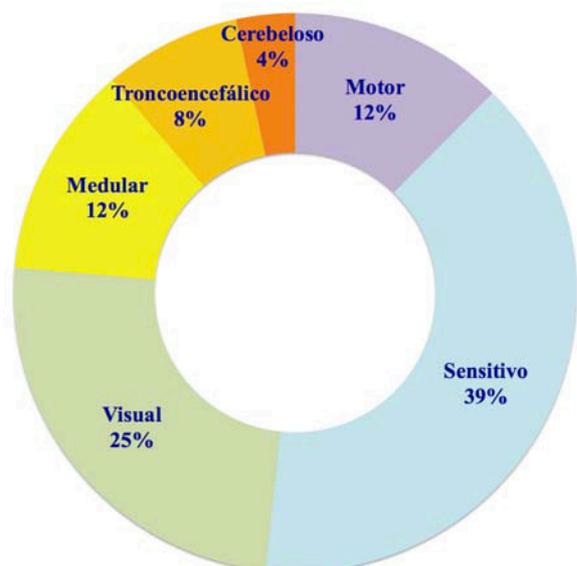
**Tabla nº 9.** La tabla expresa de forma esquemática el número de brotes de los 46 pacientes tras el diagnóstico (columnas), en código de color se expresa el sistema funcional afecto por el brote y de forma numérica el tratamiento empleado (Ver tablas nº 10 y 11).

**Tablas nº 10 y 11.** A la izquierda se expresa el código de colores según el tipo de brote de acuerdo al sistema funcional, referido a la tabla nº 9.

A la derecha se expresa el código numérico según el tipo de tratamiento empleado para el tratamiento del brote, referido a la tabla nº 9.

<b>Motor</b>	
<b>Sensitivo</b>	
<b>Visual</b>	
<b>Medular</b>	
<b>Troncocefálico</b>	
<b>Cerebeloso</b>	

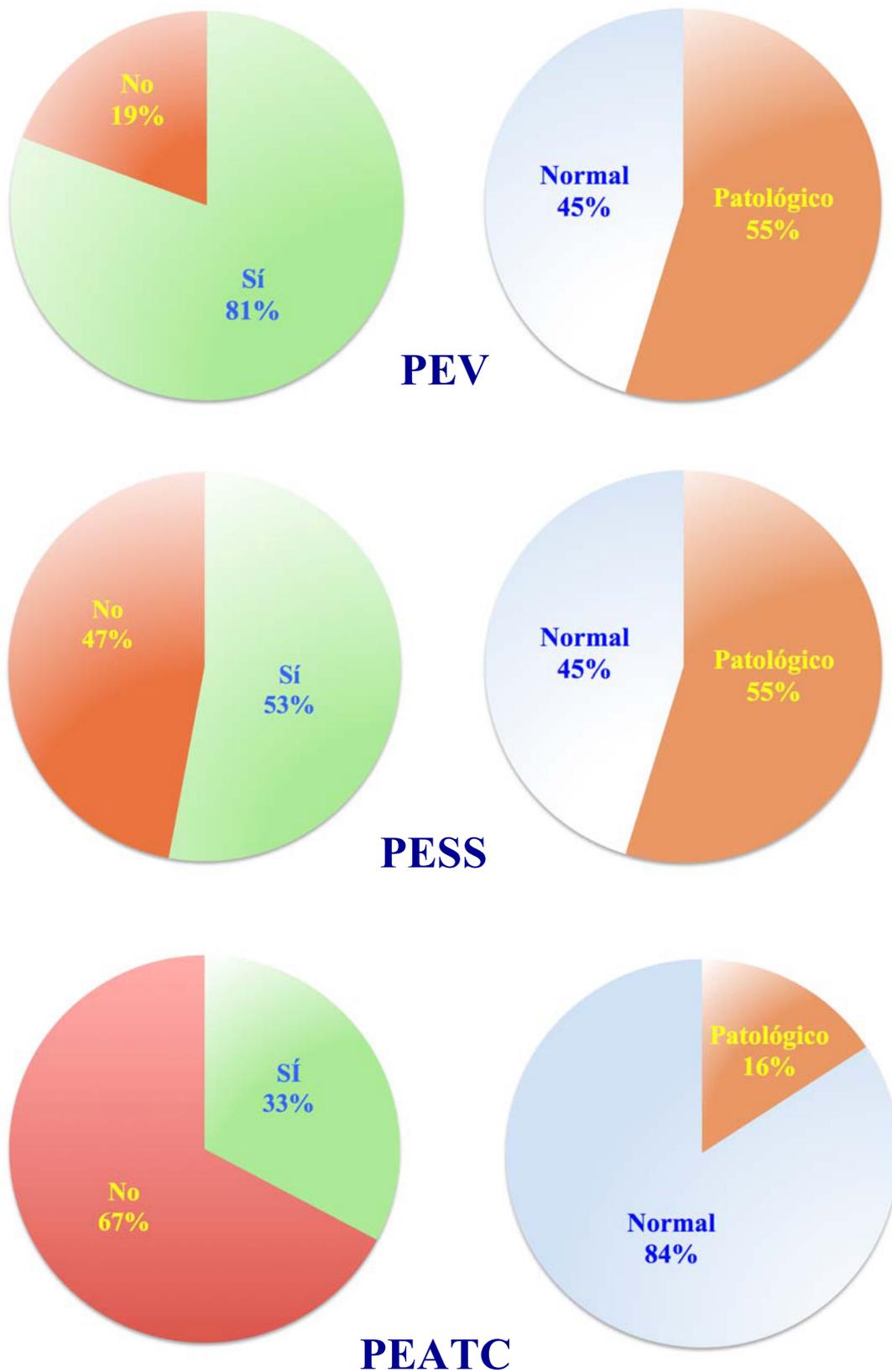
<b>0</b>	<b>Ninguno</b>
<b>1</b>	<b>Prednisona oral</b>
<b>2</b>	<b>Metilprednisolona iv</b>
<b>3</b>	<b>Metilprednisolona oral</b>
<b>4</b>	<b>Metilprednisolona + prednisona descendente</b>
<b>5</b>	<b>Otros regímenes</b>



**Figura nº 98.** (izquierda) Diagrama de sectores que muestra porcentualmente los tipos de brotes según el sistema funcional predominantemente afecto.

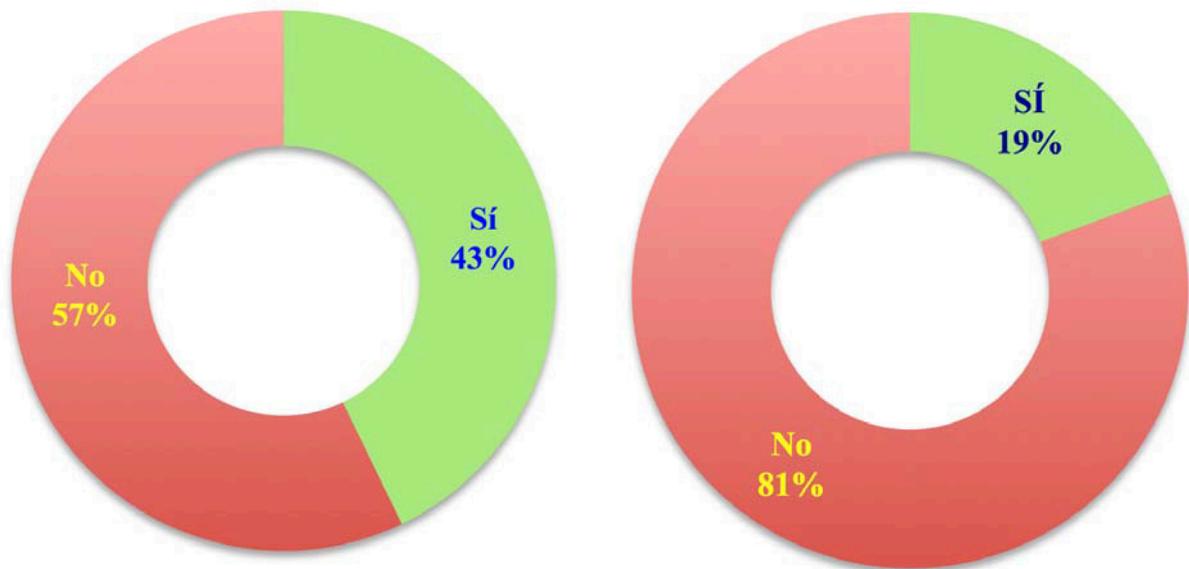
**Figura nº 99.** (derecha) Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el tipo de tratamiento empleado para los brotes, según código referenciado en tabla nº 11.

La mayoría de pacientes han realizado estudio neurofisiológico, fundamentalmente PEV (81% del total). Aproximadamente la mitad de los pacientes han realizado PESS (un 53%), mientras que son minoría aquellos pacientes que han realizado PEATC (33%). La mayoría de los PEV realizados han resultado patológicos (un 55%, en algunos casos sin clínica visual, demostrando un daño subclínico de la vía óptica). En torno a la mitad de los PESS han mostrado alteraciones patológicas (el 55%), mientras que son una minoría los estudios de PEATC patológicos (16%).



**Figura n° 100.** Gráficos de sectores que representan porcentualmente los pacientes que han realizado estudio neurofisiológico así como su carácter normal o patológico (PEV, potenciales evocados visuales; PESS, potenciales evocados somatosensoriales; PEATC, potenciales evocados auditivos de tronco cerebral).

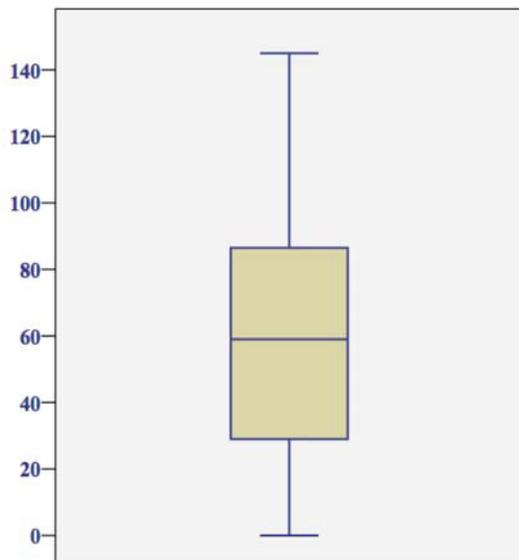
El 57% de los pacientes se encontraba en brote en el momento de la obtención de LCR. Por otro lado, únicamente el 19% de los pacientes recibieron terapia esteroidea previo a la obtención del mismo. La media de tiempo transcurrido entre el fin de la terapia esteroidea y la realización de la punción lumbar fue de 62 días (mediana 59 días), siendo 145 días el máximo tiempo esperado.



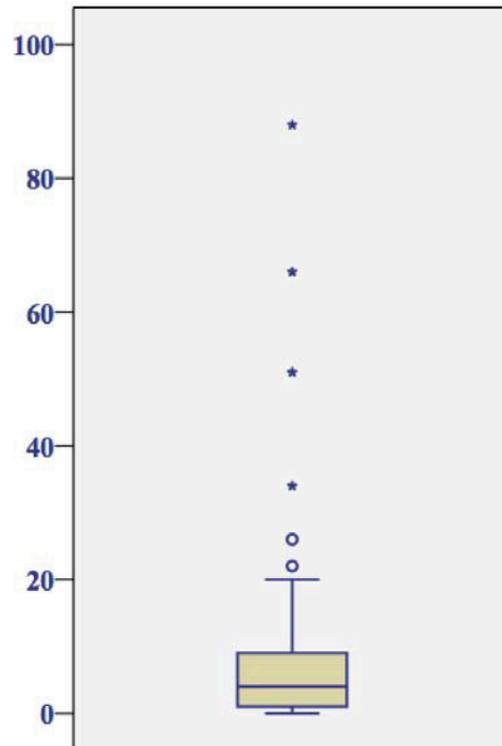
**Figura n° 101.** (arriba) Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes que se encontraba en brote en el momento de la obtención de LCR.

**Figura n° 102.** (debajo) Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes que recibieron terapia esteroidea previo a la obtención de LCR.

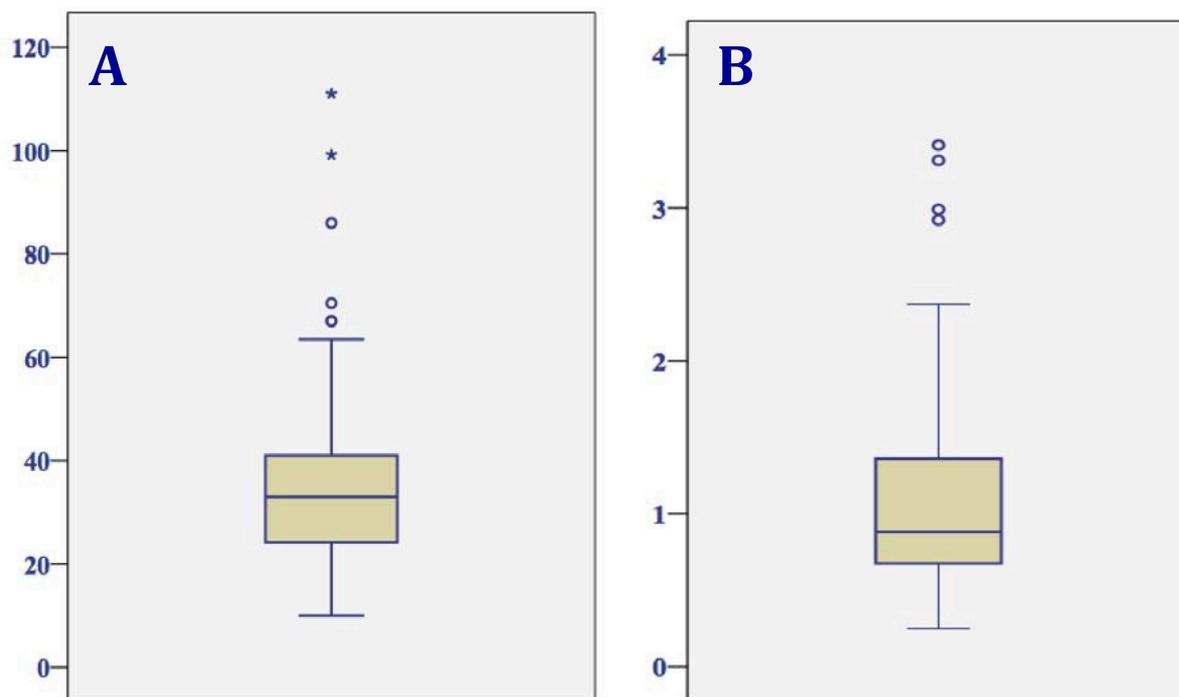
En cuanto a la celularidad del LCR obtenido, la media fue de 7.18 células/ $\mu$ L (mediana 4), con un máximo de 88 células/ $\mu$ L en el caso de un LCR traumático. La proteinorraquia media es de 35.52 mg/dL (mediana 33), con un rango que oscila entre 10 y 111 mg/dL. La media del índice de IgG es de 1.09 (mediana 0.88).



**Figura n° 103.** Diagrama de caja que muestra en días la tendencia central del tiempo transcurrido entre el fin de la terapia esteroidea y la obtención de LCR.

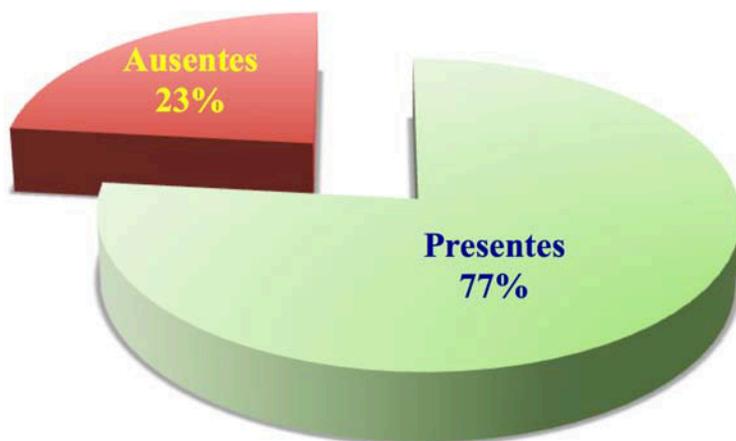


**Figura n° 104.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del número de células/ $\mu$ L obtenidas en LCR.

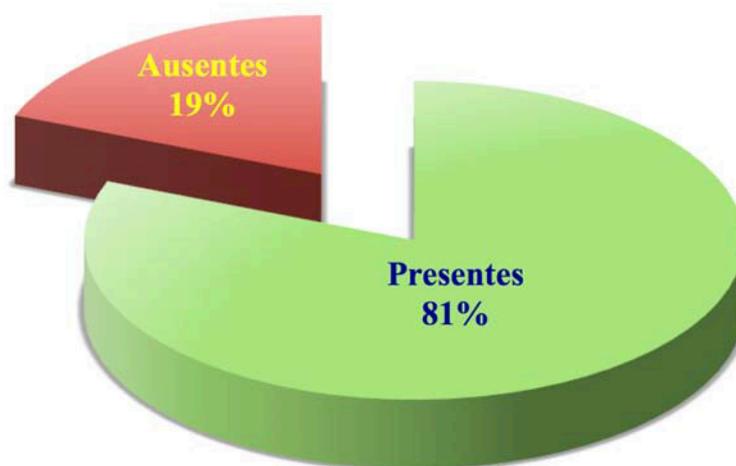


**Figura n° 105.** Diagramas de cajas que muestran la tendencia central de:  
**A.** Proteinorraquia (mg/dL).  
**B.** Índice de IgG en LCR.

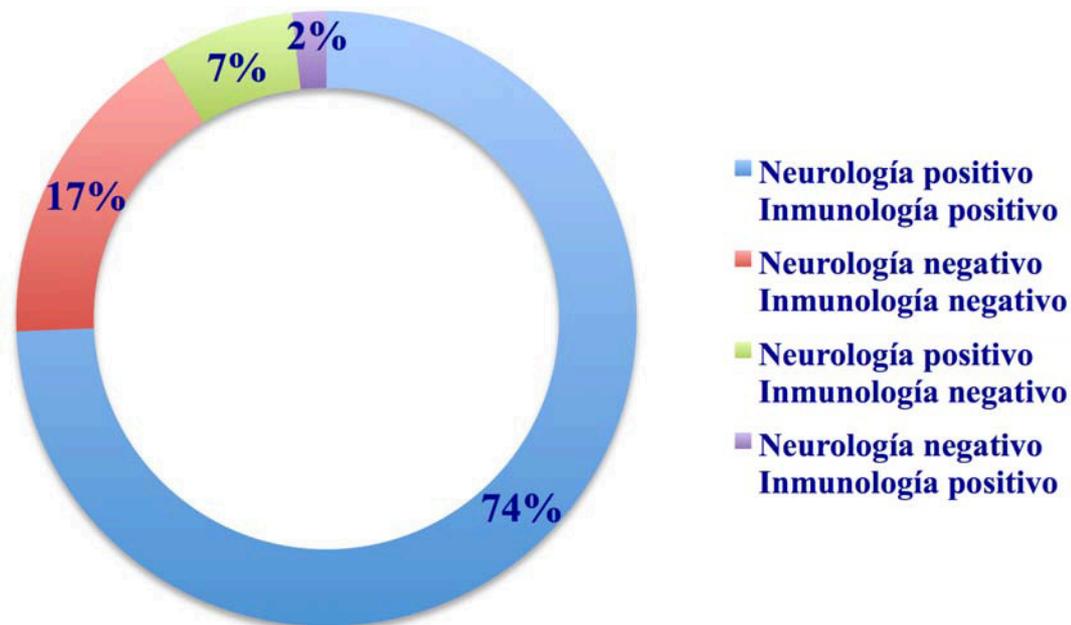
En el laboratorio de Inmunología del HUCA se ha obtenido presencia de bandas oligoclonales en el 77% de los pacientes estudiados, mientras que en el laboratorio de Neurología, el porcentaje de positivos para bandas IgG en LCR alcanza el 81%. En el 91% de los casos se produjo coincidencia entre ambos laboratorios, mientras que en un 7% de los casos la determinación fue negativa en el laboratorio de Inmunología y positiva en el de Neurología.



**Figura nº 106.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR según resultados de laboratorio del HUCA.

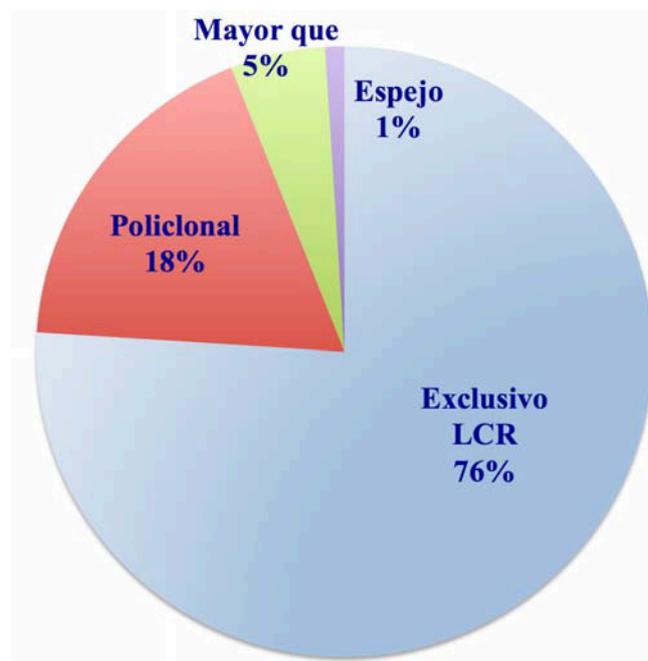


**Figura nº 107.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR según resultados de laboratorio de Neurología.



**Figura nº 108.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR según resultados de laboratorios de Inmunología y Neurología.

Atendiendo al patrón de bandas oligoclonales según determinación en LCR y suero, y considerando los resultados del laboratorio de Neurología, se obtiene que en la mayoría de los casos (76%) es un patrón de bandas exclusivo en LCR, es el característico de la EM. Le sigue en frecuencia el patrón policlonal (18%), es decir, bandas negativas. Con menor frecuencia se encuentra el patrón “mayor que”, en un 5% de los casos (mayor número de bandas en LCR con respecto al suero), y en último lugar el patrón en espejo (1% de los casos, se refiere al mismo número de bandas en LCR y en suero). No se ha obtenido patrón monoclonal en ninguno de los casos.

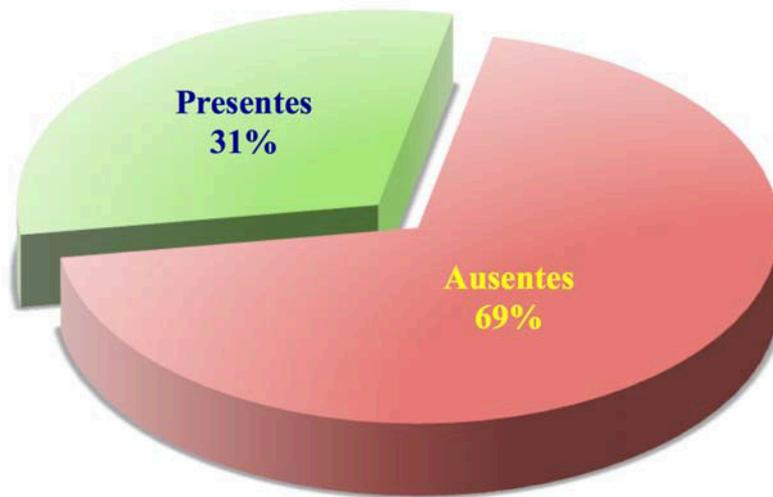


**Figura n° 109.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el patrón de bandas oligoclonales según determinación en LCR y sangre.

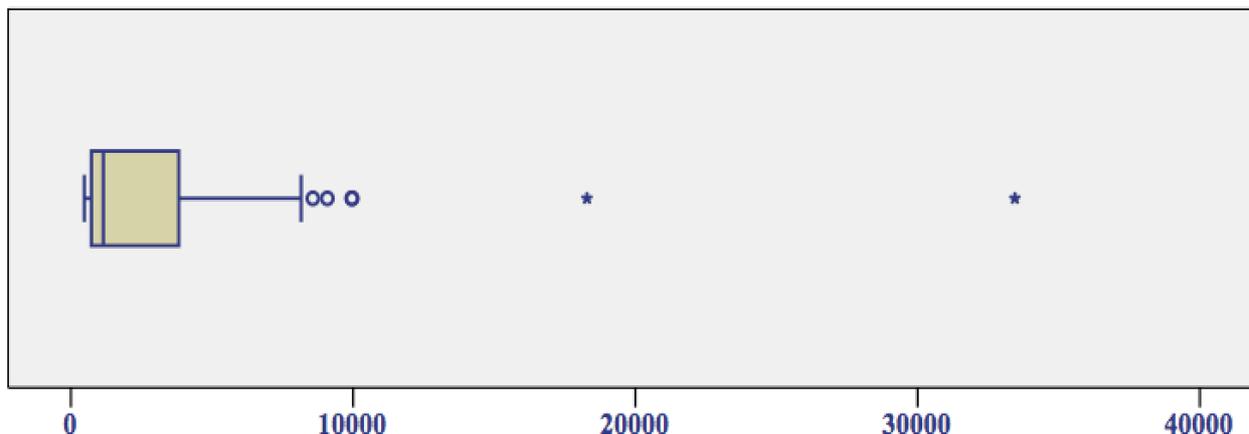
En 27 casos se ha obtenido una determinación de BOC IgG negativa en el laboratorio de Inmunología del HUCA. En 8 de ellos ha resultado positiva en el laboratorio de Neurología, de modo que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con BOC IgG negativas en el HUCA resulta positivo en el análisis llevado a cabo en el laboratorio de Neurología.

Asimismo, hemos observado que en aquellos casos en los que el índice de IgG es superior a 0.7, siempre se obtiene positividad para BOC IgG en el laboratorio de Neurología a pesar de resultar negativas en el laboratorio de Inmunología.

En cuanto a las bandas oligoclonales IgM en LCR, realizadas exclusivamente en el laboratorio de Neurología, se obtiene un 31% de pacientes positivos. En 41 pacientes se ha determinado la concentración de neurofilamentos de cadena ligera, obteniendo un valor medio de 2733 pg/mL (mediana 1147), con un rango que oscila entre 473 y 33448 pg/mL (con dos valores extremos: 18285 y 33448 pg/mL).



**Figura nº 110.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la presencia de bandas oligoclonales IgM en LCR según resultados de laboratorio de Neurología.

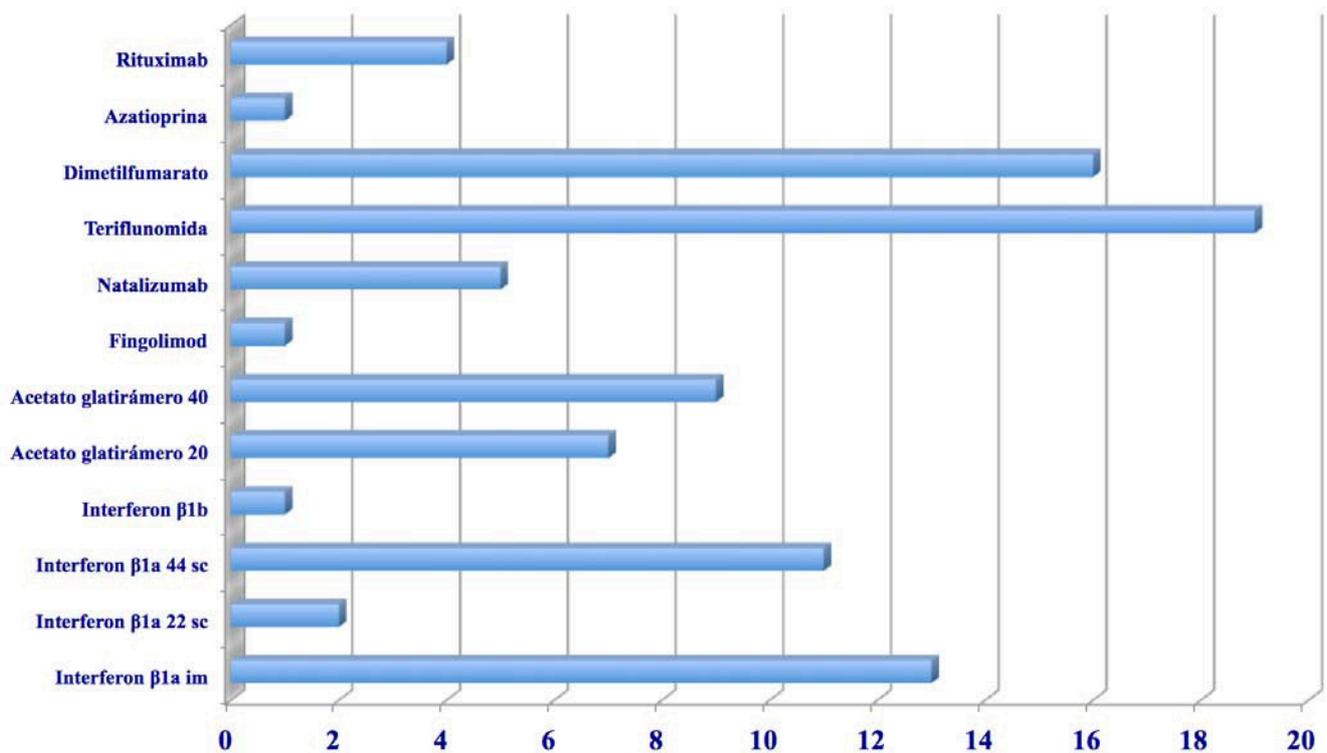


**Figura nº 111.** Diagrama de caja que muestra la tendencia central del valor de neurofilamentos de cadena ligera en el LCR de los pacientes, medido en pg/mL.

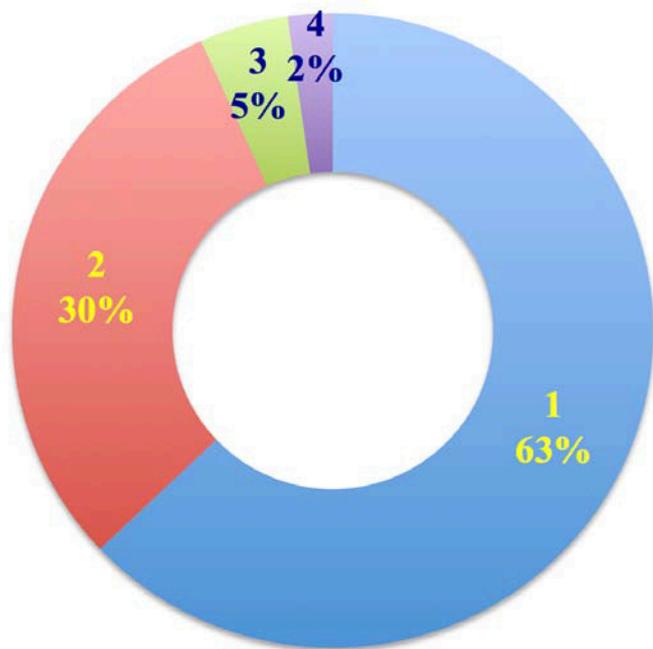
El 75% de los pacientes de la muestra recibieron alguna terapia modificadora de la enfermedad durante el período de observación.

La mayoría de los pacientes comenzaron un tratamiento modificador de la enfermedad mediante un fármaco oral de primera línea (teriflunomida y dimetilfumarato), les sigue en frecuencia el interferón  $\beta$ 1a intramuscular y el interferón  $\beta$ 1a subcutáneo 44  $\mu$ g.

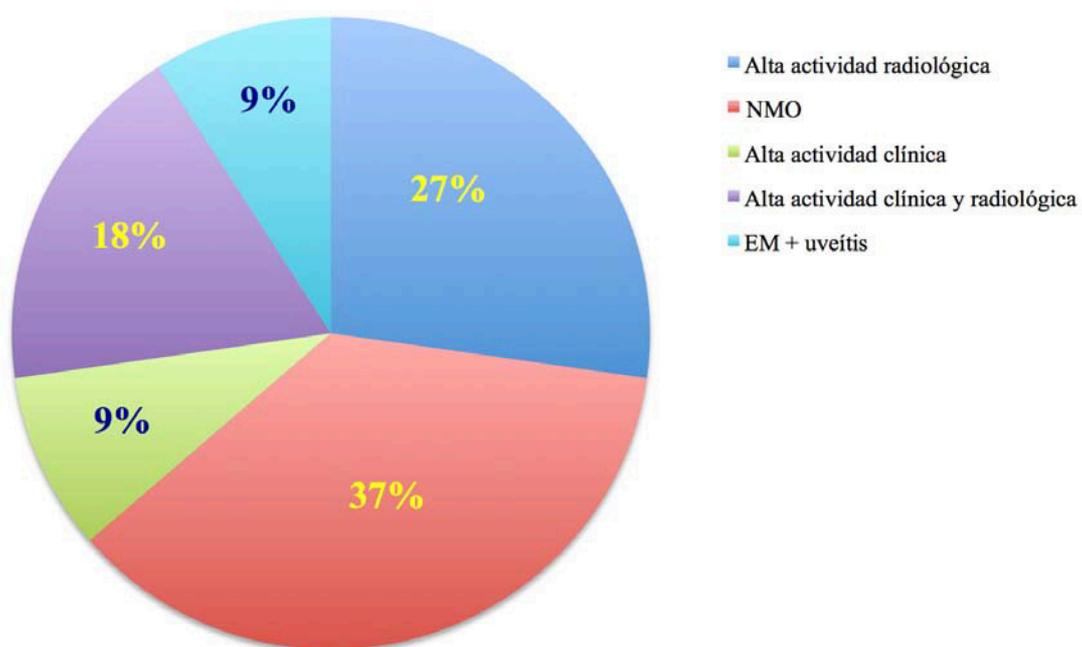
La mayoría de los pacientes (63%) ha recibido un único tratamiento durante el período de seguimiento, seguido por un 30% de pacientes que ha recibido un total de dos tratamientos diferentes. Un pequeño porcentaje de pacientes ha recibido 3 o 4 fármacos (5% y 2% respectivamente). En el grupo de pacientes tratados con dos fármacos, en 4 de ellos el cambio fue posológico (acetato glatirámico 20 mg/mL por acetato glatirámico 40 mg/mL). De los 119 pacientes, durante el período de observación, 8 iniciaron tratamiento sintomático mediante fampridina de liberación prolongada (*Fampyra*), mientras que tan sólo uno de ellos inició tratamiento con tetrahidrocannabinol/cannabidiol (*Sativex*).



**Figura nº 112.** Diagrama de barras que muestra el tratamiento modificador de la enfermedad utilizado de inicio y el número de pacientes.



**Figura nº 113.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente el número de tratamientos recibidos por los pacientes durante el período de seguimiento.



**Figura nº 114.** Diagrama de sectores que muestra porcentualmente la razón de iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad mediante un fármaco de segunda línea.

**Tabla nº 12.** La tabla refleja los pacientes que se vieron sometidos a un cambio de tratamiento modificador de la enfermedad, con las diferentes opciones escogidas y la causa de la modificación del tratamiento, según se refleja en la tabla nº 13.

<b>1º FÁRMACO</b>	<b>CAUSA</b>	<b>2º FÁRMACO</b>	<b>CAUSA</b>	<b>3º FÁRMACO</b>	<b>CAUSA</b>	<b>4º FÁRMACO</b>
Interferon β1a 44 sc	1	A. glatirámero 20	1	Fingolimod	6	Teriflunomida
Interferon β1a 44 sc	1	Dimetilfumarato				
Natalizumab	7	Fingolimod				
Interferon β1a 44 sc	3 y 4	Fingolimod	1	Natalizumab		
A. glatirámero 20	3	Teriflunomida	1	Dimetilfumarato		
Azatioprina	1	Rituximab				
A. glatirámero 20	5	A. glatirámero 40				
A. glatirámero 20	3	Natalizumab				
Interferon β1a 44 sc	4	Natalizumab				
Interferon β1a im	2	Teriflunomida				
Interferon β1a im	1	Dimetilfumarato				
Interferon β1a 44 sc	4	Natalizumab	7	Fingolimod		
Interferon β1a 44 sc	2 y 3	Dimetilfumarato				
Interferon β1a 44 sc	2 y 8	Dimetilfumarato				
Interferon β1a im	2 y 3	Dimetilfumarato				
Interferon β1a 44 sc	4	Natalizumab				
Natalizumab	3 y 4	Alemtuzumab				
A. glatirámero 20	5	A. glatirámero 40				
A. glatirámero 20	5	A. glatirámero 40				
Interferon β1a im	1	Dimetilfumarato				
A. glatirámero 20	1	Teriflunomida				
A. glatirámero 20	5	A. glatirámero 40	1	A. glatirámero 20	1	Teriflunomida
Natalizumab	3, 4 y 7	Alemtuzumab				
Interferon β1a 22 sc	4	Interferon β1a 44	1	Natalizumab		
Interferon β1a im	3	Dimetilfumarato				
Dimetilfumarato	1 y 3	Fingolimod				
Interferon β1a im	3 y 4	A. glatirámero 40				
Teriflunomida	3	Fingolimod				
A. glatirámero 40	1	Dimetilfumarato				
Dimetilfumarato	6	A. glatirámero 40				
Teriflunomida	6	A. glatirámero 40				
Teriflunomida	1	Dimetilfumarato				
A. glatirámero 40	3	Fingolimod				
Teriflunomida	8	A. glatirámero 40				

<b>Causas sustitución de tratamiento</b>
<b>1. Efectos adversos no tolerados</b>
<b>2. Mala tolerancia a inyectables</b>
<b>3. Progresión radiológica</b>
<b>4. Presencia de brotes</b>
<b>5. Comodidad en posología</b>
<b>6. Alteraciones analíticas</b>
<b>7. Incremento en JC <i>index</i></b>
<b>8. Embarazo</b>

**Tabla nº 13.** Relación de causas que han motivado cambio de tratamiento modificador de la enfermedad, según se refiere en tabla nº 12.

La tabla nº 12 refleja las causas de cambiar de uno a otro tratamiento, así como los fármacos empleados. Las causas reconocidas en los pacientes analizados son los efectos adversos al tratamiento, la mala tolerancia a los fármacos inyectables, la progresión radiológica, la persistencia de brotes, las alteraciones analíticas, el incremento en el JC *index* (que condiciona la suspensión de natalizumab), el desarrollo de embarazo, y por último la comodidad posológica (en este caso hace referencia a la sustitución de acetato de glatirámico de 20 mg/mL por el de 40 mg/mL).

A continuación se señala el porcentaje de pacientes tratados según la forma clínica de la enfermedad. En los siguientes gráficos se puede observar cómo la mayoría de los pacientes con EMRR (91%) han iniciado tratamiento durante el período de seguimiento, mientras que por el contrario aún no lo han hecho la mayoría de pacientes con CIS en el momento de concluir el período de observación, así como ninguno de los tres pacientes con RIS. En el caso de pacientes con EMRR, son 8 los sujetos que no han iniciado tratamiento, en la tabla nº 14 se señalan los motivos.

**Tabla nº 14.** Causas de no iniciar tratamiento en pacientes con EMRR durante el período de seguimiento.

<b>CAUSA</b>	<b>Número casos</b>
<b>Decisión del paciente</b>	<b>2 casos</b>
<b>Baja actividad clínica-radiológica</b>	<b>2 casos</b>
<b>Perdido seguimiento</b>	<b>2 casos</b>
<b>Evolución hacia EMSP</b>	<b>1 caso</b>
<b>Pendiente tratamiento patología intercurrente</b>	<b>1 caso</b>



**Figura n° 115.** Diagramas de sectores que muestran el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento modificador de la enfermedad durante el período de seguimiento, según la forma clínica de la misma.





**Análisis de la concordancia  
intraobservador en las  
diferentes medidas lineales**

## **Concordancia intraobservador**

Un aspecto importante de las diferentes medidas bidimensionales analizadas es que deben ser reproducibles tanto por un mismo investigador como por observadores externos, es decir, una misma medición debe producir un resultado similar tanto cuando es repetida por la misma persona tiempo después, como cuando es analizada por otras personas, puesto que en caso contrario, carecería de interés en la práctica. Por esta razón se realiza el siguiente análisis, para el cual se ha empleado el coeficiente de correlación intraclass (CCI), bajo el modelo de dos factores-efectos mixtos e intervalo de confianza del 95%.

### **Las medidas lineales que se analizan son:**

- Índice de cuerpo calloso (ICC)
- Segmento A del cuerpo calloso (A)
- Segmento B del cuerpo calloso (B)
- Segmento C del cuerpo calloso (C)
- Longitud anteroposterior del cuerpo calloso (Longitud)
- Área de cuerpo calloso (ACC)
- Perímetro/Circunferencia del cuerpo calloso (CCC)
- Ancho del tercer ventrículo
- Distancia intercaudado
- Ancho cerebral a nivel bicaudado
- Índice bicaudado
- Ancho astas frontales
- Ancho cerebral a nivel de astas frontales
- Índice bifrontal
- Ancho cerebral máximo
- Índice de Evans

Mientras que las medidas correspondientes al índice de cuerpo calloso se han realizado en dos ocasiones en la totalidad de pacientes y en sujetos control, en todos los estudios y secuencias disponibles en corte sagital, el resto de medidas analizadas se han repetido únicamente en la muestra de controles. En todo caso, las dos determinaciones se han realizado con un intervalo de tiempo de varios meses de diferencia, desconociendo el investigador principal la identidad de los diferentes sujetos ni el resultado de la medición previa. En el caso concreto del ancho

del tercer ventrículo, se pierden algunos datos debido a que en varios estudios de RMN cerebral resulta difícil la medición de este parámetro al no existir cortes óptimos para su visualización en secuencia axial. Preferentemente se ha calculado sobre secuencias T1 *spin echo* o T1 FLAIR, según la máquina empleada, aunque se ha optado por secuencias alternativas en casos particulares en los cuales la delimitación de dicha estructura es claramente mejor en dichas secuencias o en aquellos casos en que los cortes correspondientes a T1 *spin echo* - T1 FLAIR resulten insuficientes para una adecuada visualización de los límites del ventrículo.

Puesto que el número de estudios analizados no es el mismo con respecto a las medidas de cuerpo caloso, ancho de tercer ventrículo y resto de medidas lineales, se analizan estos tres apartados de forma independiente.

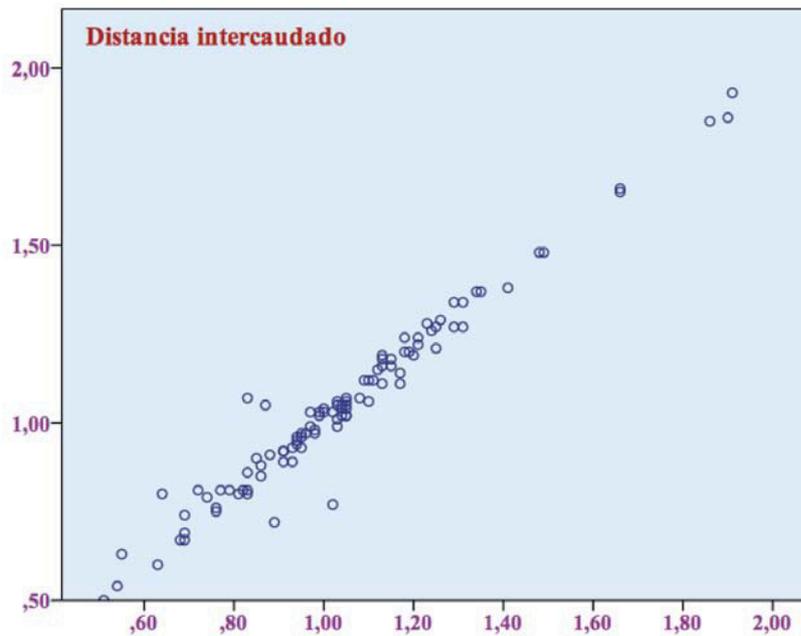
### **Medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans**

Se analiza el coeficiente de correlación intraclase (CCI), que muestra los valores siguientes, con los límites superior e inferior del intervalo de confianza (IC) al 95%:

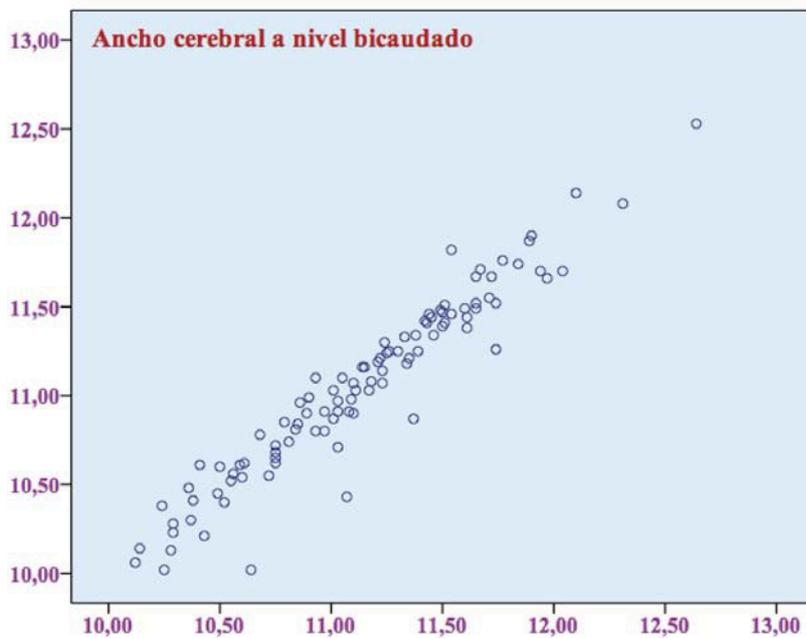
**Tabla n° 15.** Medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza.

	<b>CCI</b>	<b>IC</b>
<b>Distancia intercaudado</b>	<b>0.990</b>	0.985-0.993
<b>Ancho cerebral a nivel bicaudado</b>	<b>0.980</b>	0.970-0.986
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.988</b>	0.982-0.992
<b>Ancho astas frontales</b>	<b>0.995</b>	0.993-0.997
<b>Ancho cerebral a nivel astas frontales</b>	<b>0.990</b>	0.985-0.993
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.990</b>	0.985-0.993
<b>Ancho cerebral máximo</b>	<b>0.991</b>	0.986-0.994
<b>Índice de Evans</b>	<b>0.988</b>	0.983-0.992

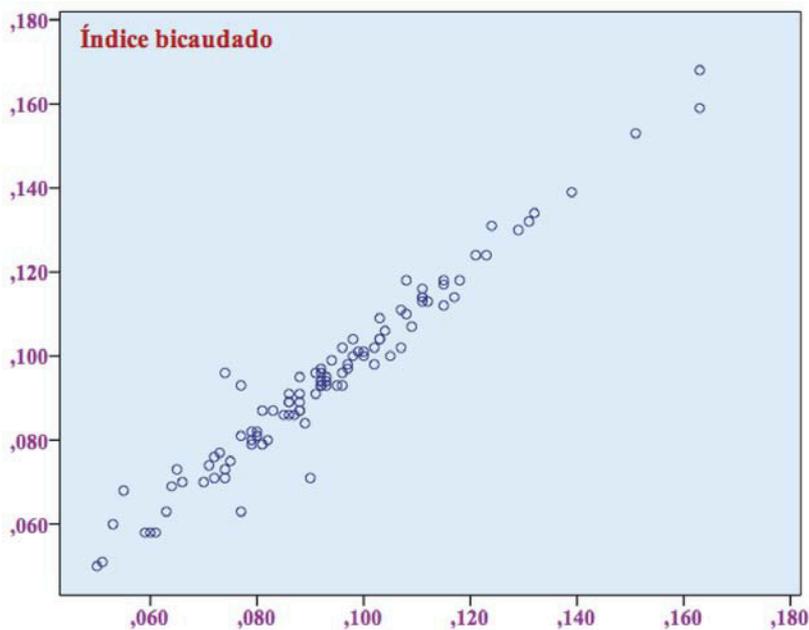
Los resultados muestran una elevada reproducibilidad intraobservador para las medidas analizadas, en general superior al 98%.



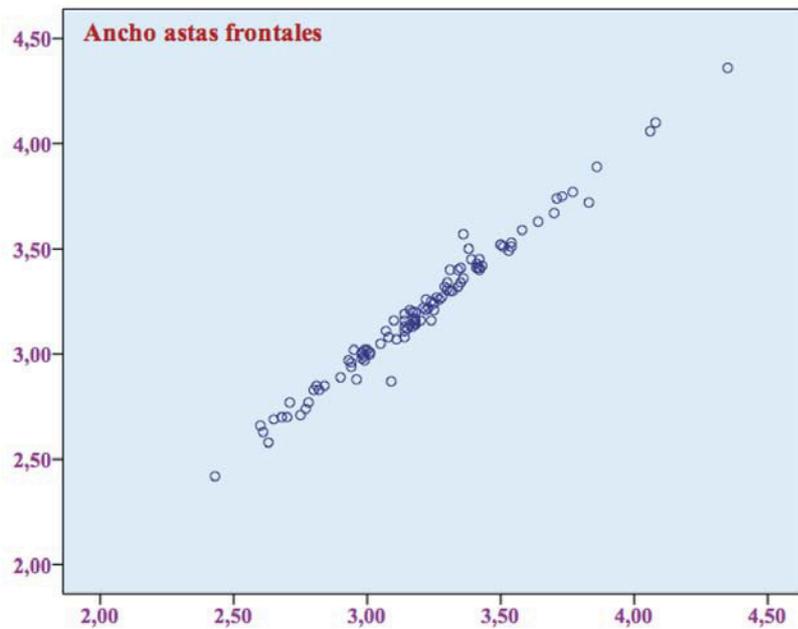
**Figura nº 116.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para la distancia intercaudado.



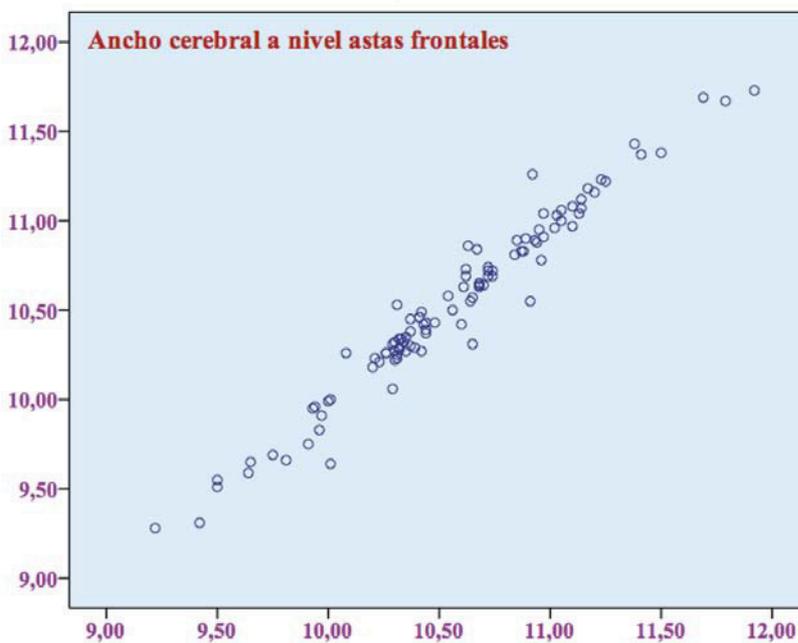
**Figura nº 117.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho cerebral a nivel bicaudado.



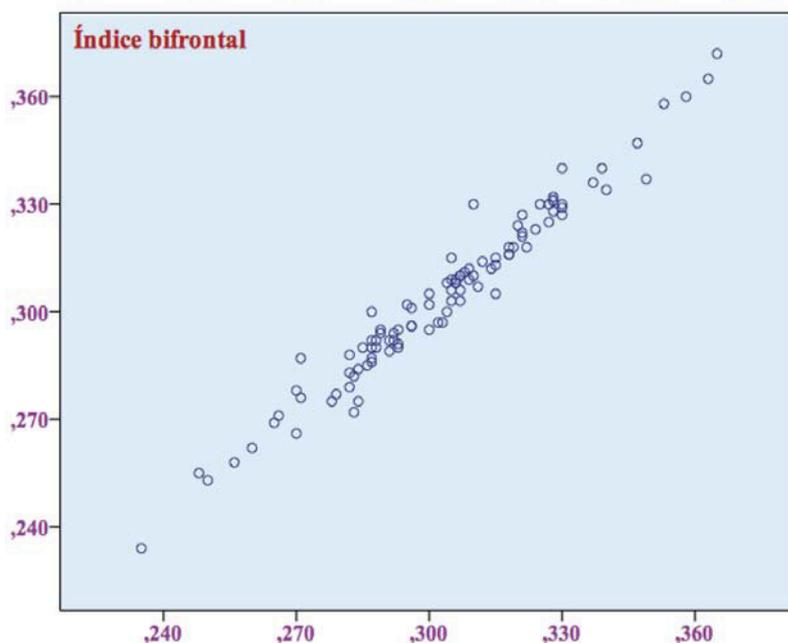
**Figura nº 118.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el índice bicaudado.



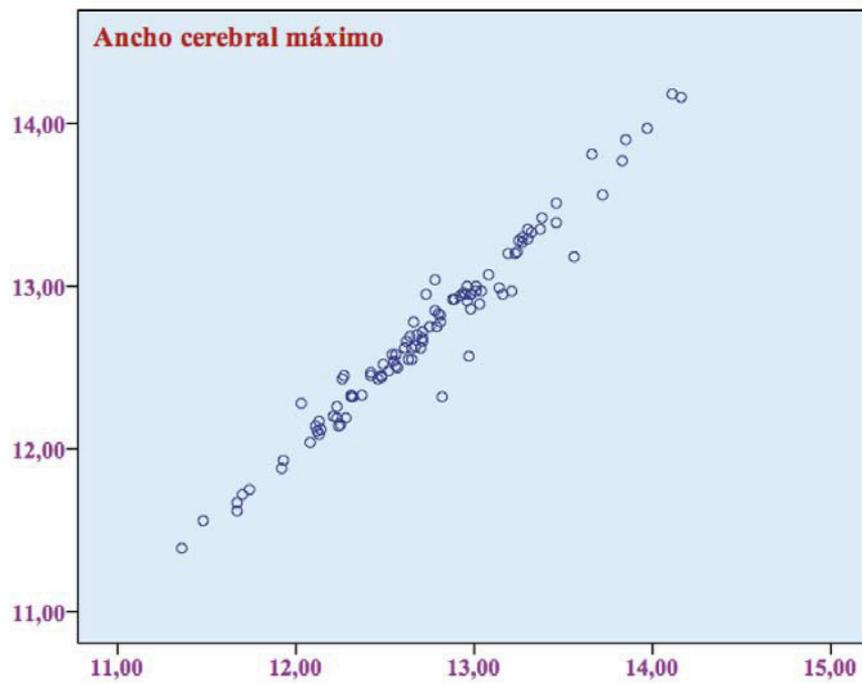
**Figura nº 119.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho de astas frontales.



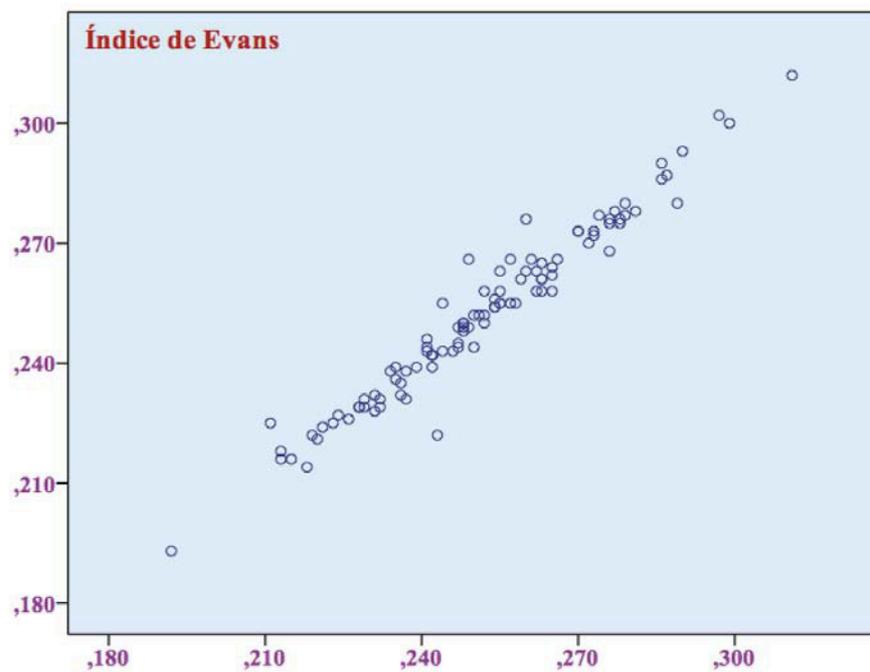
**Figura nº 120.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho cerebral a nivel de astas frontales.



**Figura nº 121.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el índice bifrontal.



**Figura nº 122.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho cerebral máximo.



**Figura nº 123.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el índice de Evans.

### Medidas correspondientes al ancho del tercer ventrículo

El ancho del tercer ventrículo también fue analizado en dos momentos diferentes en los sujetos control. En algunos casos, las secuencias no contienen cortes óptimos para su medición, de modo que se ha considerado como “no valorable”. Se analiza la posible coincidencia del carácter “valorable” o “no valorable” de cada tercer ventrículo analizado entre la primera y la segunda determinación.

En la primera fase de mediciones, de los 101 sujetos control, 72 fueron considerados como aptos para ser valorados (71.3%), y 29 no aptos (28.7%).

En la segunda fase de mediciones, de los 101 sujetos control, 85 fueron considerados como aptos para ser valorados (84.2%), y 16 como no aptos (15.8%).

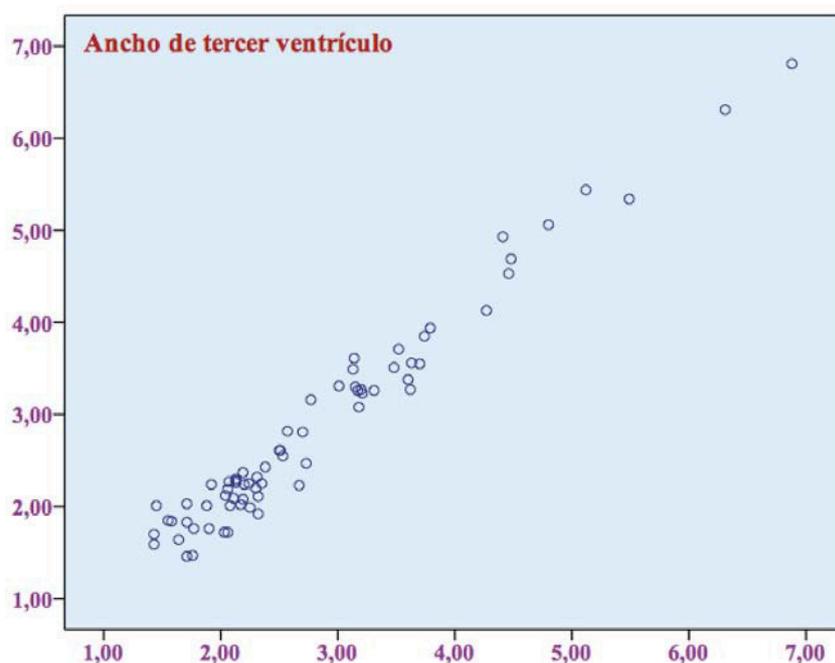
**Tabla nº 16.** Resultado de la primera y segunda medición del ancho del tercer ventrículo según su carácter valorable/no valorable.

<b>1ª medición</b>	<b>2ª medición</b>	<b>Total</b>
<b>Valorable</b>	<b>Valorable</b>	<b>70</b>
<b>No valorable</b>	<b>No valorable</b>	<b>14</b>
<b>No valorable</b>	<b>Valorable</b>	<b>15</b>
<b>Valorable</b>	<b>No valorable</b>	<b>2</b>

De los 101 sujetos control, la consideración valorable/no valorable coincidió en 84 casos (70+14, 83.17%), no resultando coincidente en 17 casos (15+2, 16.83%).

Se analizan los 70 casos que se consideraron valorables en ambas mediciones.

El CCI obtenido e intervalo de confianza 95% es de **0.991** (0.985-0.994), es decir, el ancho del tercer ventrículo muestra una elevada reproducibilidad, al igual que las medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans.



**Figura n° 124.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para el ancho del tercer ventrículo.

### Medidas correspondientes al área y perímetro de cuerpo caloso

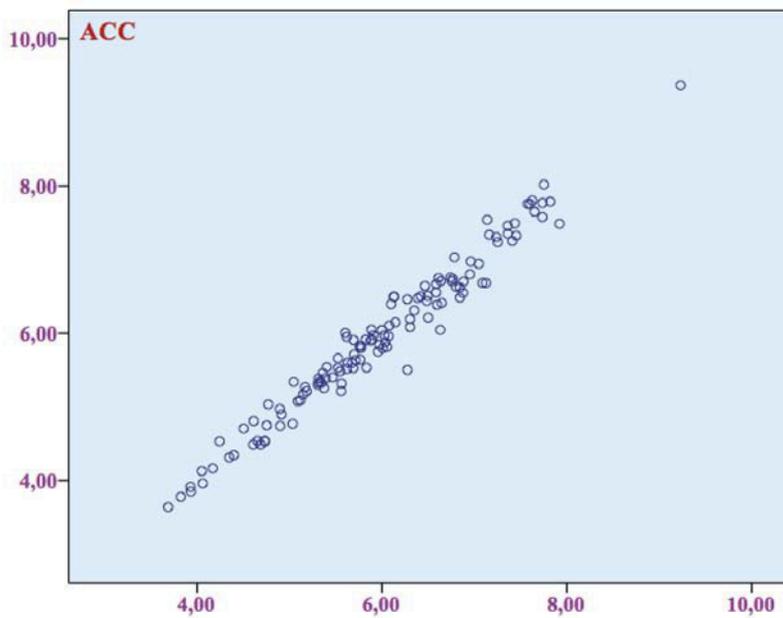
Al igual que en las determinaciones anteriores, con el fin de analizar la concordancia intraobservador se han repetido las mediciones en los sujetos control. Se trata de 101 estudios de RMN cerebral, uno por cada sujeto, si bien algunos de ellos disponen de más de una secuencia sagital en la cual se puede calcular el área y perímetro de cuerpo caloso. Así, se cuenta con 46 secuencias T2 FLAIR y 86 T1 FLAIR.

Se analiza por un lado el ACC en el conjunto de secuencias y por otro lado diferenciando secuencias T2 FLAIR y T1 FLAIR, con el fin de buscar posibles diferencias. Se realiza la misma operación con CCC.

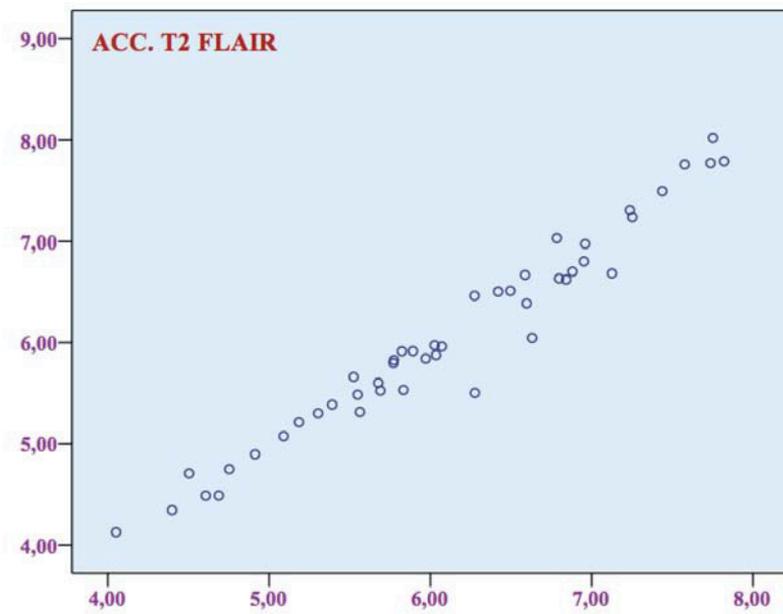
**Tabla n° 17.** Resultado del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para ACC y CCC según la secuencia empleada y en conjunto.

	<b>T2 FLAIR</b>	<b>T1 FLAIR</b>	<b>T2 FLAIR + T1 FLAIR</b>
<b>ACC</b>	<b>0.990</b> (0.981-0.994)	<b>0.993</b> (0.989-0.995)	<b>0.992</b> (0.988-0.994)
<b>CCC</b>	<b>0.992</b> (0.986-0.996)	<b>0.997</b> (0.995-0.998)	<b>0.995</b> (0.994-0.997)

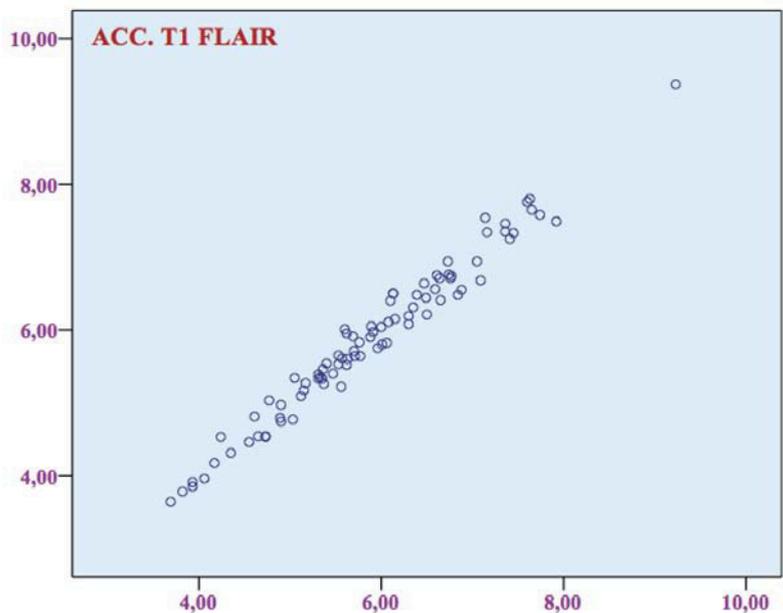
Los resultados muestran una elevada reproducibilidad para ACC y CCC, del 99%, independientemente de la secuencia radiológica analizada.



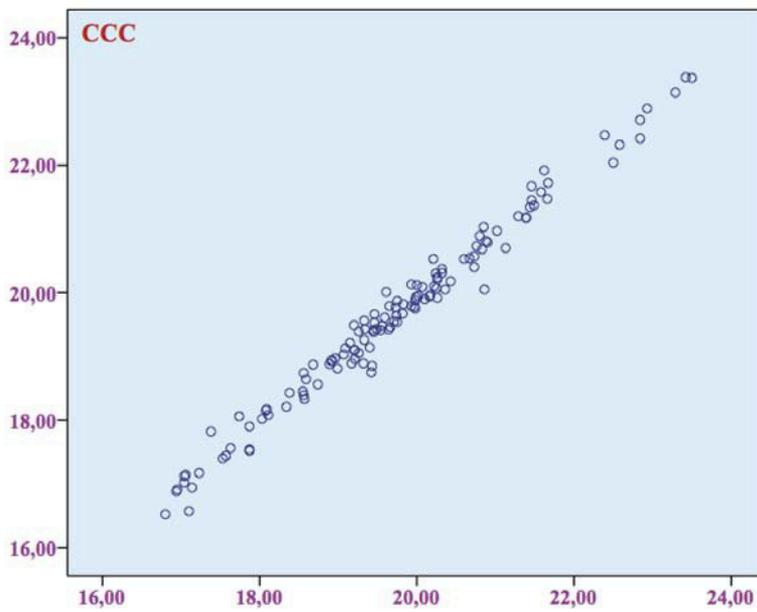
**Figura nº 125.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ACC en el conjunto de secuencias.



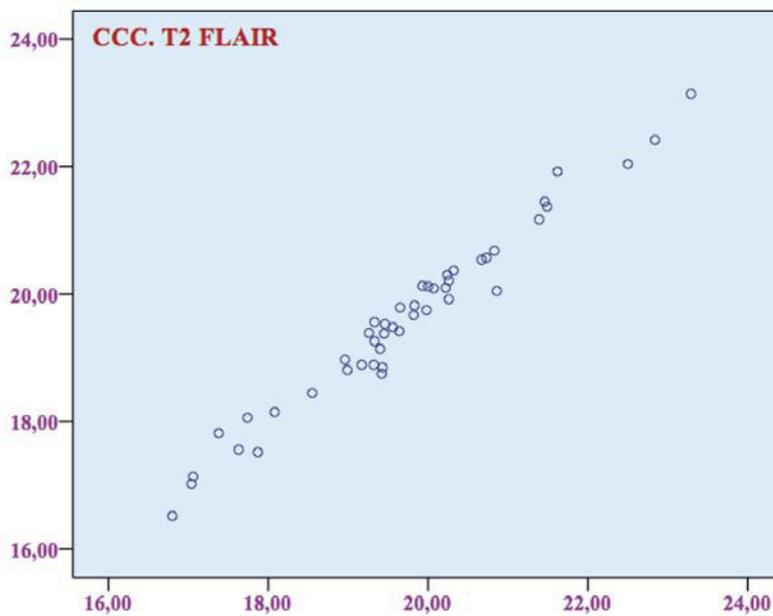
**Figura nº 126.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ACC en secuencia T2 FLAIR.



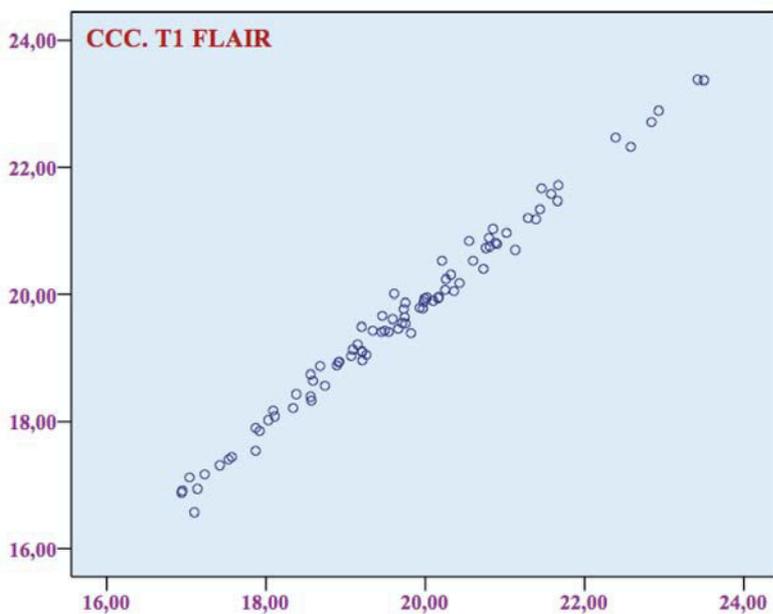
**Figura nº 127.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ACC en secuencia T1 FLAIR.



**Figura nº 128.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para CCC en el conjunto de secuencias.



**Figura nº 129.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para CCC en secuencias T2 FLAIR.



**Figura nº 130.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para CCC en secuencias T1 FLAIR.

### Medidas correspondientes al índice de cuerpo calloso

El cálculo del índice de cuerpo calloso se ha realizado en dos ocasiones en la totalidad de secuencias sagitales disponibles para cada uno de los estudios (a excepción de secuencias DIR), fundamentalmente secuencias T2 FLAIR y T1 FLAIR, además de secuencias T1 *spin echo* en el caso de adquisición con máquina *General Electric*. Se dispone de un total de 113 pacientes con diferentes formas clínicas de la enfermedad, así como 101 controles. Éstos presentan únicamente un estudio radiológico, sin embargo, muchos de los pacientes han realizado varios estudios a lo largo del período de seguimiento, de modo que se cuenta con un total de 247 estudios de resonancia magnética cerebral. Varios de ellos disponen de más de una secuencia sagital en la cual calcular el ICC, el número de secuencias analizadas se expresa en la tabla 18.

Así pues, se dispone de determinaciones repetidas de ICC en todos los pacientes y controles, así como en la totalidad de secuencias sagitales salvo en DIR.

**Tabla nº 18.** Número de determinaciones de ICC en pacientes y controles según secuencia analizada.

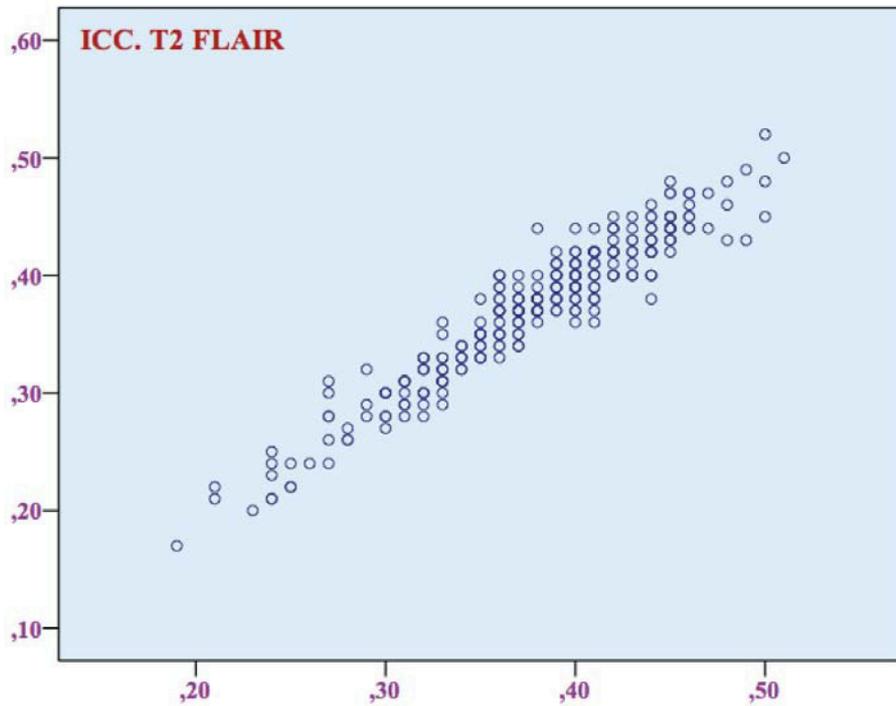
	T2 FLAIR	T1 FLAIR	T1 <i>spin echo</i>
<b>Pacientes (n=113)</b>	<b>238</b>	<b>9</b>	<b>62</b>
<b>Controles (n=101)</b>	<b>46</b>	<b>86</b>	
<b>Total</b>	<b>284</b>	<b>95</b>	<b>62</b>

En primer lugar se calcula el coeficiente de correlación intraclase para pacientes y para controles según la secuencia empleada. A continuación se toman en conjunto los estudios según la secuencia, sin distinción entre pacientes y controles, obteniendo los resultados siguientes para el ICC.

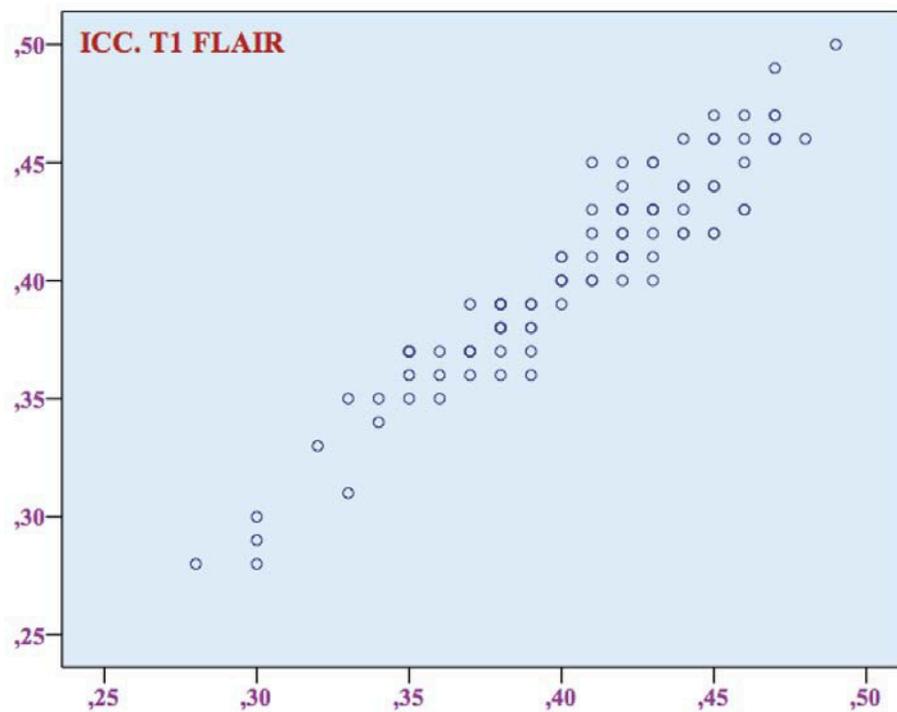
**Tabla nº 19.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para ICC según secuencia y pacientes/controles

	Pacientes	Controles	Pacientes+controles
<b>T2 FLAIR</b>	<b>0.979</b> (0.973-0.984)	<b>0.944</b> (0.899-0.969)	<b>0.976</b> (0.970-0.981)
<b>T1 FLAIR</b>	<b>0.990</b> (0.954-0.998)	<b>0.966</b> (0.949-0.978)	<b>0.973</b> (0.959-0.982)
<b>T1 <i>spin echo</i></b>	<b>0.988</b> (0.980-0.993)		

Se observa cómo la reproducibilidad del ICC tanto en pacientes como en controles es elevada, en general por encima de 94%.



**Figura nº 131.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ICC en secuencias T2 FLAIR.



**Figura nº 132.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para ICC en secuencias T1 FLAIR.

Por último, se trata de analizar la **concordancia en el cálculo de los diferentes componentes que conforman el índice de cuerpo caloso:**

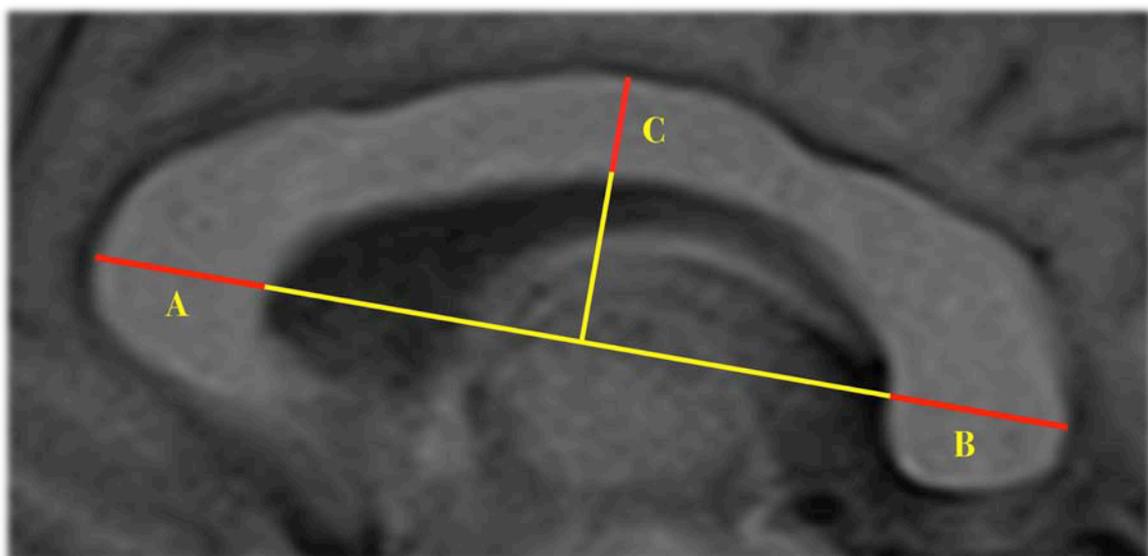
Para ello se toman todos los análisis en T2 FLAIR, T1 FLAIR y T1 *spin echo* de los pacientes, así como los análisis T2 FLAIR y T1 FLAIR de los controles, y se analizan en conjunto.

Los resultados del CCI son los siguientes:

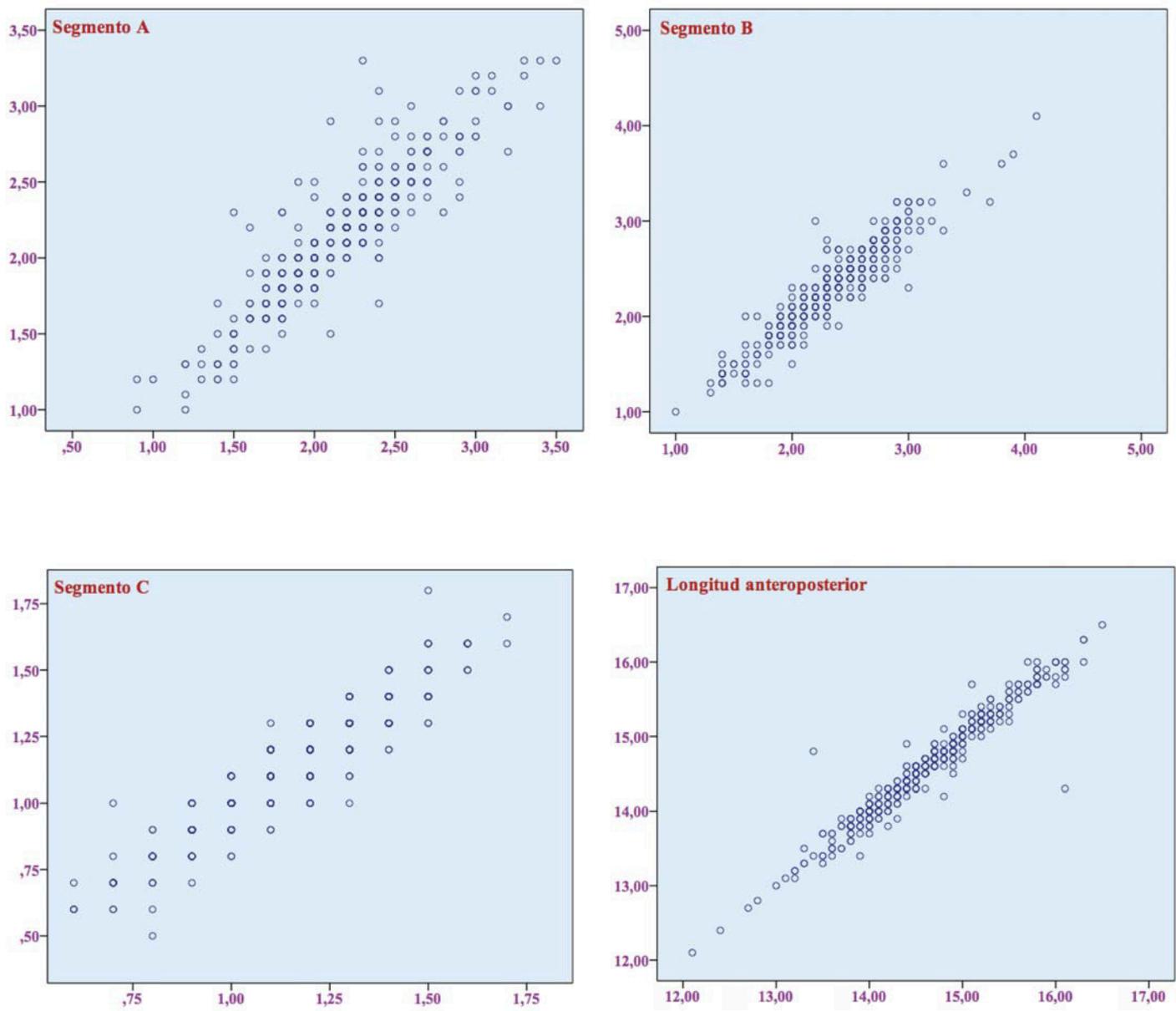
**Tabla n° 20.** Valor de coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para los diferentes componentes del cuerpo caloso.

Segmento	CCI
Segmento A	<b>0.952</b> (0.942-0.961)
Segmento B	<b>0.967</b> (0.960-0.973)
Segmento C	<b>0.967</b> (0.961-0.973)
Longitud anteroposterior	<b>0.985</b> (0.982-0.988)

Los resultados muestran una elevada reproducibilidad de los diferentes segmentos del CC, en general por encima del 95%.



**Figura n° 133.** Principales componentes del índice de cuerpo caloso.



**Figura n° 134.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia intraobservador para los diferentes segmentos del cuerpo calloso: Segmento A, segmento B, segmento C, longitud anteroposterior.

## Errores cometidos por un mismo observador en el cálculo del ICC

Se identifican aquellos ICC que más difieren entre la primera y la segunda medición. La máxima diferencia observada es de 0.06, encontrándose mayoritariamente comprendida entre 0 y 0.02 puntos. Con el fin de simplificar el análisis y la realización de los cálculos, los investigadores hemos decidido escoger como significativa una diferencia mayor de 0.03, y se analiza cuál de los componentes (segmento A, B, C o longitud anteroposterior) es responsable de la variabilidad.

De este modo se consiguen agrupar las principales fuentes de variabilidad en las siguientes categorías:

1. Delimitación incorrecta del límite exterior del segmento A.
2. Delimitación incorrecta del límite interior del segmento A.
3. Diferente punto de corte de la recta anteroposterior a nivel del límite interno de A.
4. Eje anteroposterior del CC corta al *rostrum* longitudinalmente.
5. Delimitación incorrecta del límite interior del segmento B (artefactos).
6. Delimitación incorrecta del límite exterior del segmento B.
7. Delimitación incorrecta del límite interior de C.
8. Ampliación de los segmentos A, B y C.

En la tabla siguiente se reproduce la frecuencia de errores según se trata del grupo de pacientes o de controles y según la secuencia analizada:

**Tabla nº 21.** Frecuencia de errores en el cálculo del ICC (diferencia >0.03) según secuencia y paciente/control.

	Pacientes			Controles		
	Total	Fallos	%	Total	Fallos	%
<b>T2 FLAIR</b>	<b>238</b>	<b>15</b>	<b>6.3%</b>	<b>46</b>	<b>3</b>	<b>6.5%</b>
<b>T1 FLAIR o <i>spin echo</i></b>	<b>62</b>	<b>2</b>	<b>3.2%</b>	<b>81</b>	<b>1</b>	<b>1.2%</b>

Se puede observar cómo para un mismo observador, existe mayor proporción de errores al repetir el cálculo de ICC en las secuencias T2 FLAIR respecto a secuencias T1 FLAIR o *spin echo*, tanto en el caso de pacientes como de controles.

Si analizamos el grado de diferencia entre la primera y la segunda observación, según pacientes/controles y secuencias, obtenemos los resultados siguientes:

**Tabla nº 22.** Diferencias mínima, máxima, y mediana de la diferencia con recorrido intercuartílico entre determinaciones consecutivas de ICC, según secuencia analizada y paciente/control.

	Dif mínima	Dif máxima	Mediana dif.
<b>Pacientes T2 FLAIR</b>	<b>0</b>	<b>0.06</b>	<b>0.010 (0 - 0.020)</b>
<b>Pacientes T1 spin echo</b>	<b>0</b>	<b>0.04</b>	<b>0.010 (0 - 0.012)</b>
<b>Controles T2 FLAIR</b>	<b>0</b>	<b>0.06</b>	<b>0.010 (0.010 - 0.020)</b>
<b>Controles T1 FLAIR</b>	<b>0</b>	<b>0.04</b>	<b>0.010 (0 - 0.020)</b>

Puesto que ninguna de las distribuciones se ajusta a la normal, se emplea la prueba de Kruskal-Wallis para determinar que **las diferencias entre las medianas no resultan significativas** ( $p = 0.139$ ).

A continuación se determina la **proporción de cada uno de los errores:**

De los 21 ICC con errores, uno de ellos se debe a una determinación incorrecta en los tres segmentos A, B, C. El resto es debido a errores en un único segmento, si bien algunos de los fallos se encuentra interrelacionados (por ejemplo, delimitar incorrectamente el límite externo de A puede producir que la recta anteroposterior corte longitudinalmente al *rostrum* produciendo un valor de A más elevado).

**Asociado a A:** error nº 1 (3 casos), error nº 3 (1 caso), error nº 4 (4 casos).

**Asociado a B:** error nº 5 (5 casos), error nº 6 (7 casos).

Por secuencias, se obtienen 18 errores en secuencias T2 FLAIR (284 mediciones, 6.3%), y 3 errores en secuencias T1 FLAIR o *spin echo* (143 mediciones, 2.1%).

Estos errores pueden tener relevancia clínica en cuanto a la posibilidad de sobreestimar o por el contrario infraestimar la posible atrofia cerebral, de modo que conviene tener presente en cada caso concreto aquellos segmentos del CC más susceptibles a una medición anómala.

**Tabla n° 23.** Errores concretos obtenidos en el cálculo del ICC (diferencia >0.03) atendiendo al segmento del cuerpo calloso implicado. El número señalado en la columna de errores se refiere a la categoría de errores señalados con anterioridad. Cada fila se refiere a un paciente diferente.

Paciente/control	Secuencia	Segmento	Error
<b>Controles</b>	<b>T2 FLAIR</b>	<b>A</b>	<b>4</b>
		<b>A</b>	<b>4</b>
		<b>A</b>	<b>1</b>
	<b>T1 FLAIR</b>	<b>B</b>	<b>5</b>
<b>Pacientes</b>	<b>T2 FLAIR</b>	<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>A</b>	<b>1</b>
		<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>A</b>	<b>3</b>
		<b>A</b>	<b>4</b>
		<b>B</b>	<b>5</b>
		<b>B</b>	<b>5</b>
		<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>A</b>	<b>1</b>
		<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>A,B,C</b>	<b>8</b>
		<b>B</b>	<b>6</b>
		<b>A</b>	<b>4</b>
	<b>T1 spin echo</b>	<b>B</b>	<b>5</b>
		<b>B</b>	<b>5</b>



**Análisis de la concordancia  
interobservador en las  
diferentes medidas lineales**

## **Concordancia interobservador**

Con el fin de analizar la concordancia interobservador entre las diferentes medidas lineales, se ha requerido la participación de cuatro médicos de Neurología ajenos al estudio, que han repetido una muestra de 100 sujetos entre los que se incluyen 50 pacientes y 50 controles, con diferentes secuencias radiológicas e intensidad de campo magnético. Igualmente, estos cuatro investigadores son ajenos a la identidad de los sujetos en estudio así como a los resultados obtenidos por el investigador principal.

### **El reparto de la tarea ha sido el siguiente:**

**Observador nº 1:** índice de cuerpo calloso.

**Observador nº 2:** área y circunferencia de cuerpo calloso.

**Observador nº 3:** ancho de tercer ventrículo.

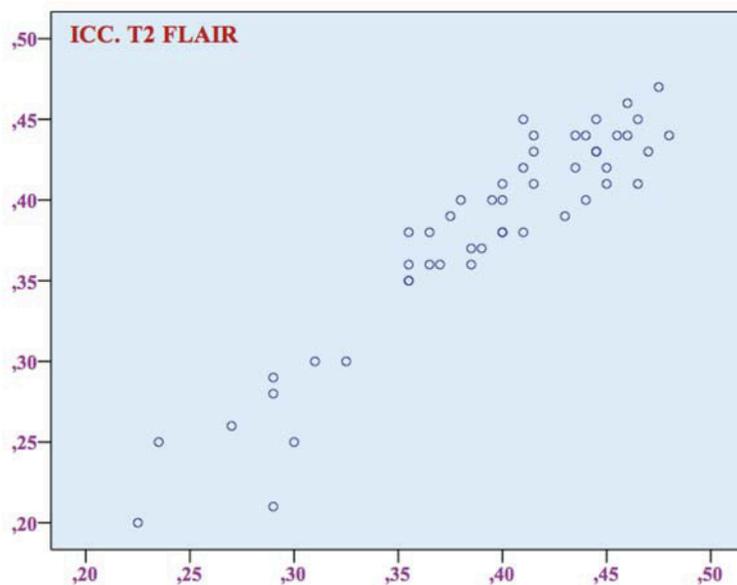
**Observador nº 4:** índice bicaudado, índice bifrontal, índice de Evans.

### Concordancia interobservador del índice de cuerpo caloso

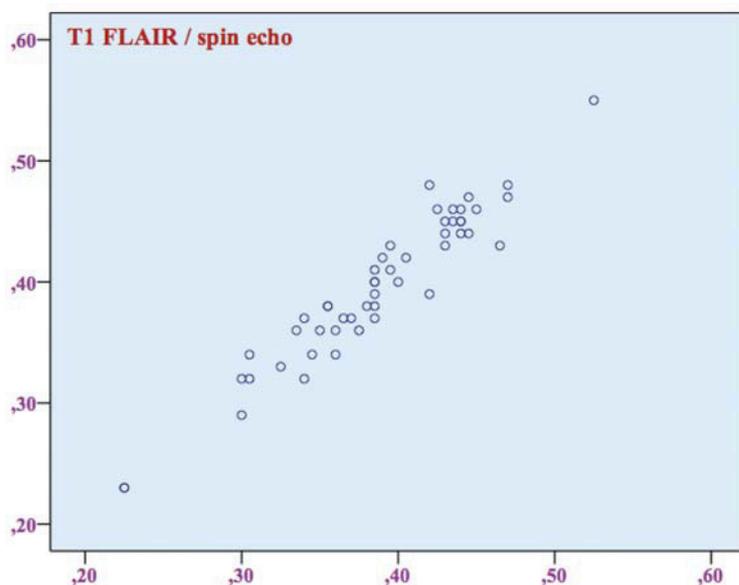
Se analiza de forma independiente según la secuencia empleada y pacientes/controles. Además se realiza el cálculo con todos los sujetos en conjunto (pacientes y controles)

**Tabla n° 24.** Coeficiente de correlación intraclass e intervalo de confianza obtenidos para el cálculo del ICC según la secuencia empleada y paciente/control

	Pacientes (n=50)	Controles (n=50)	Pacientes + controles
<b>T2 FLAIR</b>	<b>0.976</b> (0.946-0.989)	<b>0.839</b> (0.635-0.929)	<b>0.968</b> (0.944-0.982)
<b>T1 FLAIR</b>	<b>0.985</b> (0.966-0.993)	<b>0.954</b> (0.895-0.980)	<b>0.978</b> (0.962-0.988)
<i>o spin echo</i>			

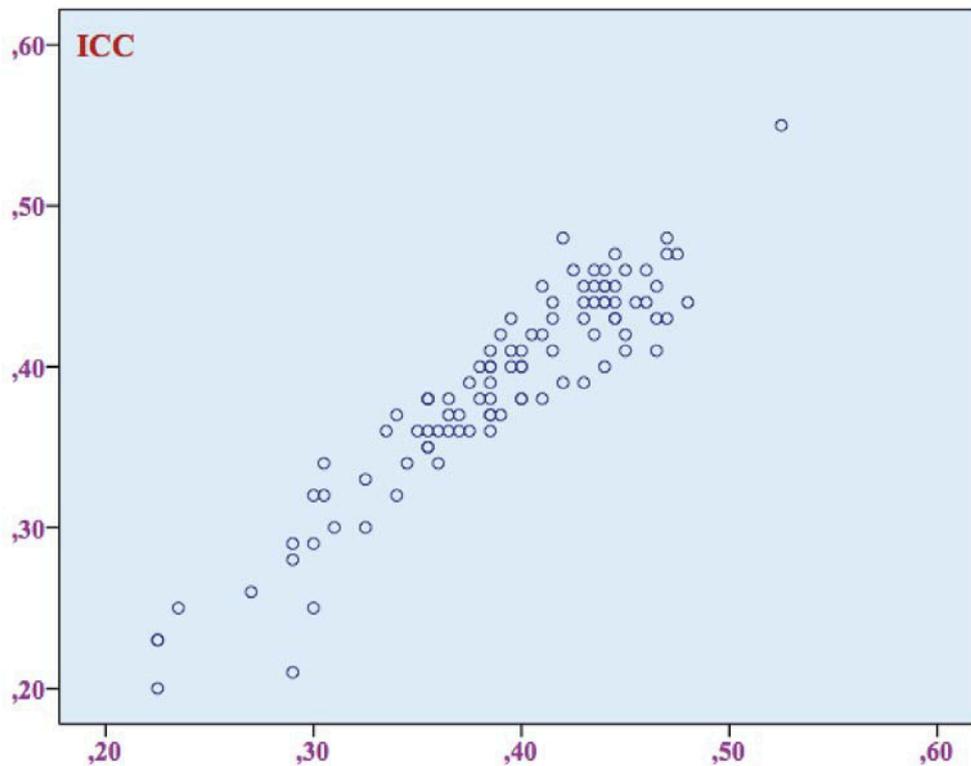


**Figura n° 135.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ICC en secuencias T2 FLAIR.



**Figura n° 136.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ICC en secuencias T1 FLAIR/spin echo.

A nivel global, sin considerar pacientes/controles ni secuencia empleada, obtenemos que el coeficiente de correlación intraclase entre las medidas de dos observadores diferentes resulta en **0.966** (0.950-0.977).



**Figura n° 137.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ICC tomando en conjunto todas las secuencias, pacientes y controles.

Estos resultados muestran una elevada reproducibilidad interobservador para el ICC, en general superior al 95%, independientemente de la secuencia o del carácter paciente/control, a excepción de secuencias T2 FLAIR en controles, donde resulta algo inferior (83.9%).

Por último, se trata de analizar la concordancia en el cálculo de los diferentes componentes que conforman el índice de cuerpo caloso.

Para ello se toman de forma conjunta todos los análisis en T2 FLAIR y T1 FLAIR/*spin echo* de los pacientes y controles, y se compara con la determinación calculada por el observador externo:

**Tabla n° 25.** Valor de coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para los diferentes componentes del cuerpo caloso.

Segmento (n=100)	CCI
Segmento A	<b>0.939</b> (0.909-0.959)
Segmento B	<b>0.947</b> (0.922-0.964)
Segmento C	<b>0.958</b> (0.937-0.971)
Longitud anteroposterior	<b>0.972</b> (0.959-0.981)

Por otro lado, del mismo modo que se realizó en el apartado de la concordancia intraobservador, se determina la proporción de cada uno de los errores:

**Tabla n° 26.** Errores concretos obtenidos en el cálculo del ICC (diferencia >0.03) atendiendo al segmento del cuerpo caloso implicado. El número señalado en la columna de errores se refiere a la categoría de errores señalados con anterioridad.

Paciente/control	Secuencia	Segmento	Error
<b>Controles</b>	<b>T2 FLAIR</b>	2	5
		2	5
		2	5
		1	1
		2	5
		1	4
	<b>T1 FLAIR</b>	2	6
<b>Pacientes</b>	<b>T2 FLAIR</b>	A, C	2, 7
		A, B	2, 5
		A	4

De los 100 ICC analizados, se observan diferencias significativas ( $>0.03$ ) en 10 de ellos (10%). Dos de ellos, se deben a un doble error: en uno de los casos, por una delimitación incorrecta tanto de A como de C, en el otro caso, por una delimitación incorrecta del límite interior de A y de B. En el resto de casos (8), los errores más comunes afectan al segmento B, especialmente la delimitación de su límite interno, fundamentalmente por la presencia de artefactos a este nivel.

**Errores asociado a A:** error nº 4 (2 casos), error nº 1 (1 caso).

**Errores asociados a B:** error nº 5 (4 casos), error nº 6 (1 caso).

Por secuencias, de los 10 errores, 9 se encuentran en secuencia T2 FLAIR y tan sólo 1 en secuencia T1 FLAIR.

### Concordancia interobservador del área y perímetro de cuerpo calloso

#### Área de cuerpo calloso

Se analizan de forma independiente según la secuencia empleada y pacientes/controles. Además se realiza el cálculo con todas las secuencias en conjunto.

**Tabla nº 27.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para ACC según secuencias empleadas y paciente/control.

	T2 FLAIR (n=50)	T1 FLAIR/spin echo (n=50)	Conjunto
<b>Pacientes</b>	<b>0.967</b> (0.924-0.985)	<b>0.950</b> (0.886-0.978)	<b>0.952</b> (0.916-0.973)
<b>Controles</b>	<b>0.978</b> (0.949-0.990)	<b>0.994</b> (0.985-0.997)	<b>0.966</b> (0.941-0.981)

A nivel global, sin considerar pacientes/controles ni secuencia empleada, obtenemos que el coeficiente de correlación intraclase entre las medidas de dos observadores diferentes resulta en **0.964** (0.946-0.976).

Al igual que en el caso de ICC y sus componentes, se comprueba por tanto una elevada reproducibilidad para ACC y CCC, independientemente de la secuencia analizada y el carácter paciente/control (CCI en general superior a 0.95).

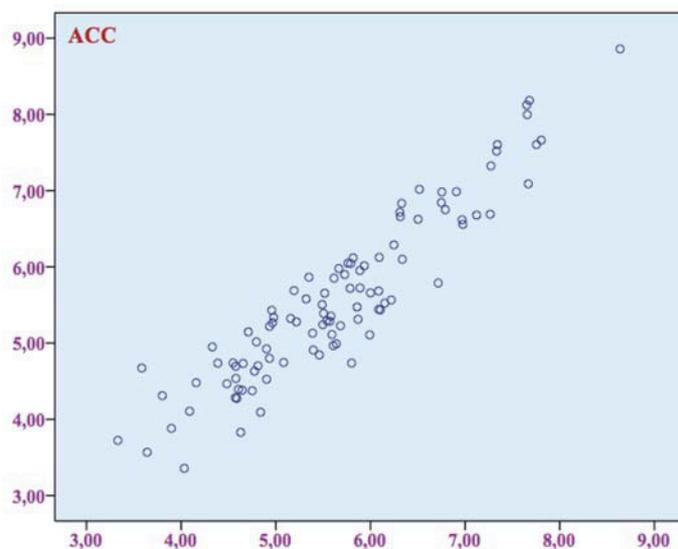
### Perímetro del cuerpo calloso

Se analizan de forma independiente según la secuencia empleada y pacientes/controles. Además se realiza el cálculo con todas las secuencias en conjunto.

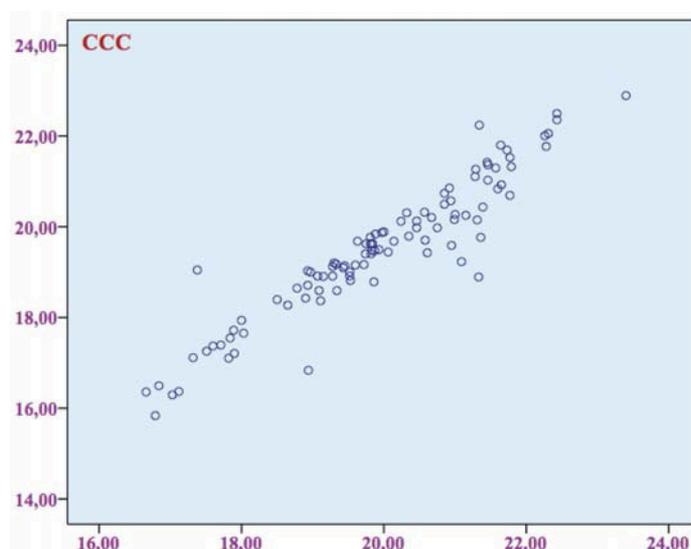
**Tabla n° 28.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para CCC según secuencias empleadas y paciente/control.

	T2 FLAIR (n=50)	T1 FLAIR/spin echo (n=50)	Conjunto
Pacientes	<b>0.983</b> (0.961-0.992)	<b>0.889</b> (0.748-0.951)	<b>0.950</b> (0.911-0.971)
Controles	<b>0.988</b> (0.972-0.995)	<b>0.997</b> (0.994-0.999)	<b>0.992</b> (0.986-0.996)

A nivel global, sin considerar pacientes/controles ni secuencia empleada, obtenemos que el coeficiente de correlación intraclase entre las medidas de dos observadores diferentes resulta en **0.969** (0.955-0.979), siendo por tanto una elevada reproducibilidad.



**Figura n° 138.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para ACC tomando el conjunto de secuencias y pacientes/controles.



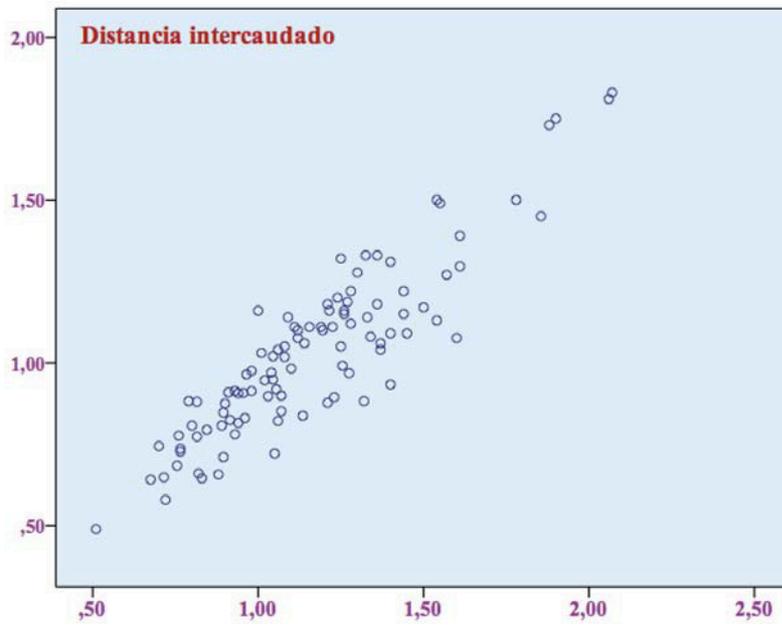
**Figura n° 139.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para CCC tomando el conjunto de secuencias y pacientes/controles.

**Medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal, índice de Evans y ancho del tercer ventrículo**

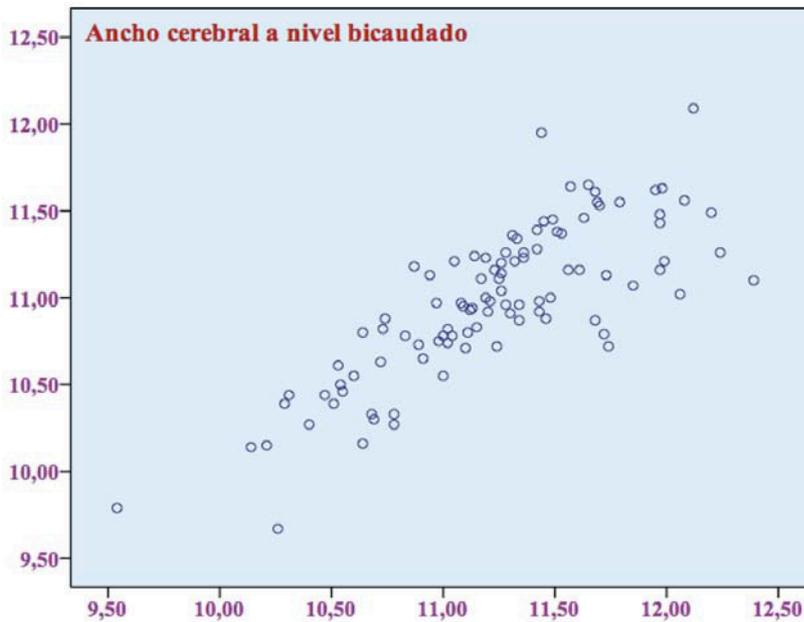
Se analiza el coeficiente de correlación intraclase, que muestra los valores siguientes con los límites superior e inferior del intervalo de confianza (IC) al 95%:

**Tabla nº 29.** Medidas correspondientes al índice bicaudado, índice bifrontal, índice de Evans y ancho del tercer ventrículo. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza.

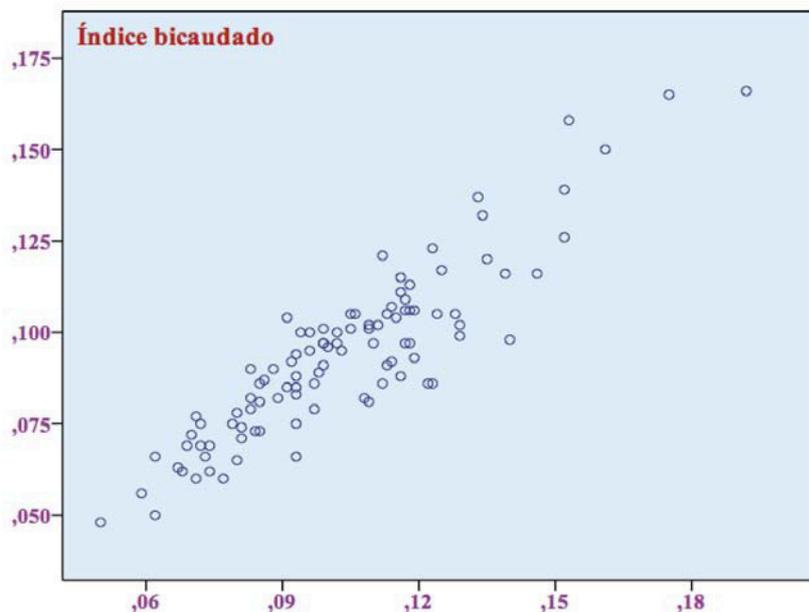
	<b>Pacientes (50)</b>	<b>Controles (50)</b>	<b>Pacientes+controles</b>
<b>Distancia intercaudado</b>	<b>0.941</b> (0.897-0.966)	<b>0.954</b> (0.919-0.974)	<b>0.941</b> (0.913-0.960)
<b>Ancho cerebral a nivel bicaudado</b>	<b>0.806</b> (0.660-0.889)	<b>0.967</b> (0.942-0.981)	<b>0.884</b> (0.828-0.922)
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.946</b> (0.905-0.969)	<b>0.955</b> (0.920-0.974)	<b>0.947</b> (0.921-0.964)
<b>Ancho astas frontales</b>	<b>0.940</b> (0.894-0.966)	<b>0.967</b> (0.941-0.981)	<b>0.954</b> (0.932-0.969)
<b>Ancho cerebral a nivel astas frontales</b>	<b>0.934</b> (0.885-0.962)	<b>0.974</b> (0.955-0.985)	<b>0.941</b> (0.912-0.960)
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.960</b> (0.930-0.977)	<b>0.965</b> (0.939-0.980)	<b>0.962</b> (0.944-0.974)
<b>Ancho cerebral máximo</b>	<b>0.983</b> (0.970-0.990)	<b>0.991</b> (0.985-0.995)	<b>0.987</b> (0.981-0.992)
<b>Índice de Evans</b>	<b>0.898</b> (0.821-0.942)	<b>0.951</b> (0.914-0.972)	<b>0.926</b> (0.890-0.950)
<b>Ancho del tercer ventrículo</b>	<b>0.958</b> (0.926-0.976)	<b>0.978</b> (0.961-0.988)	<b>0.965</b> (0.947-0.976)



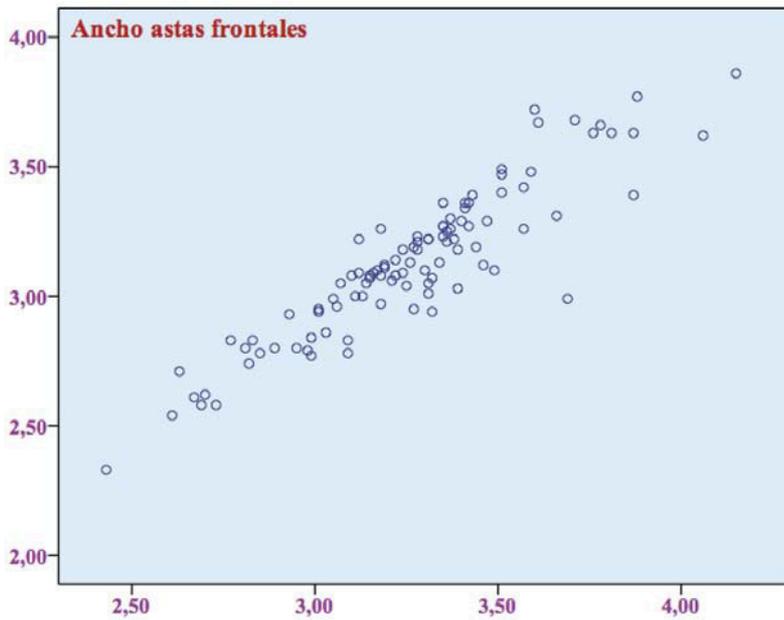
**Figura nº 140.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para la distancia intercaudado.



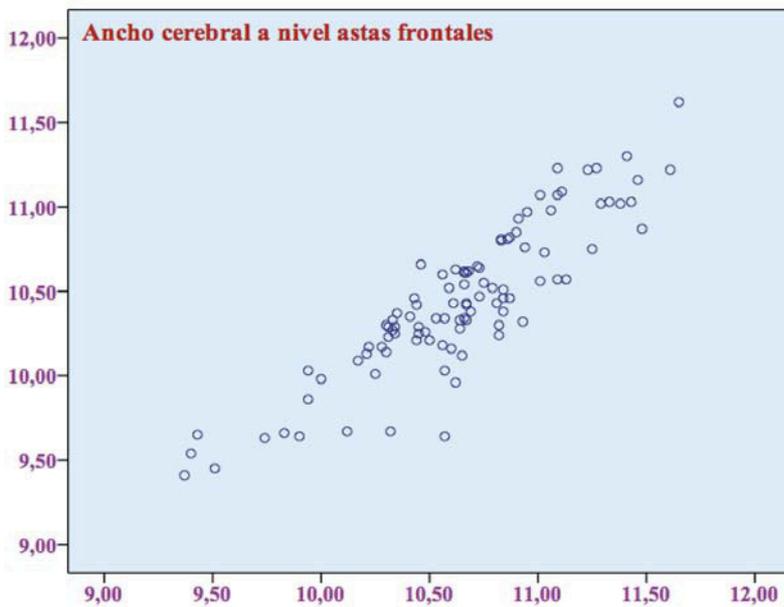
**Figura nº 141.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho cerebral a nivel bicaudado.



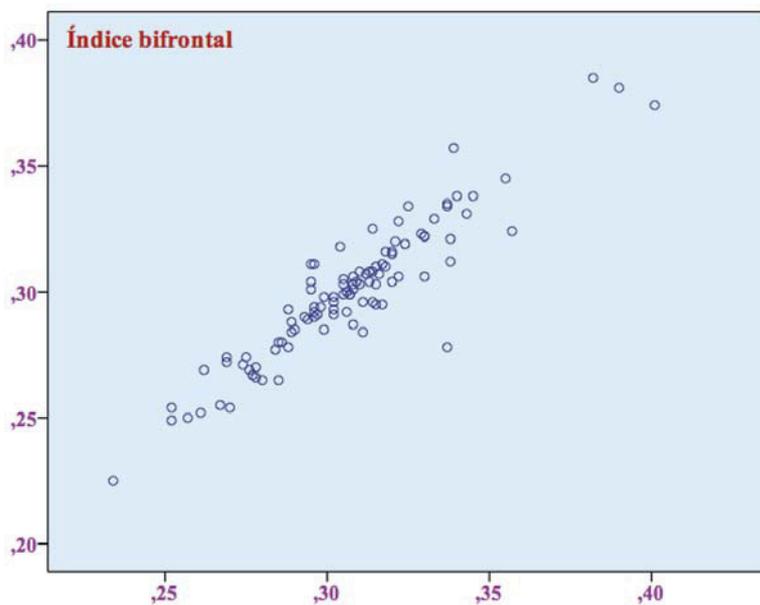
**Figura nº 142.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el índice bicaudado.



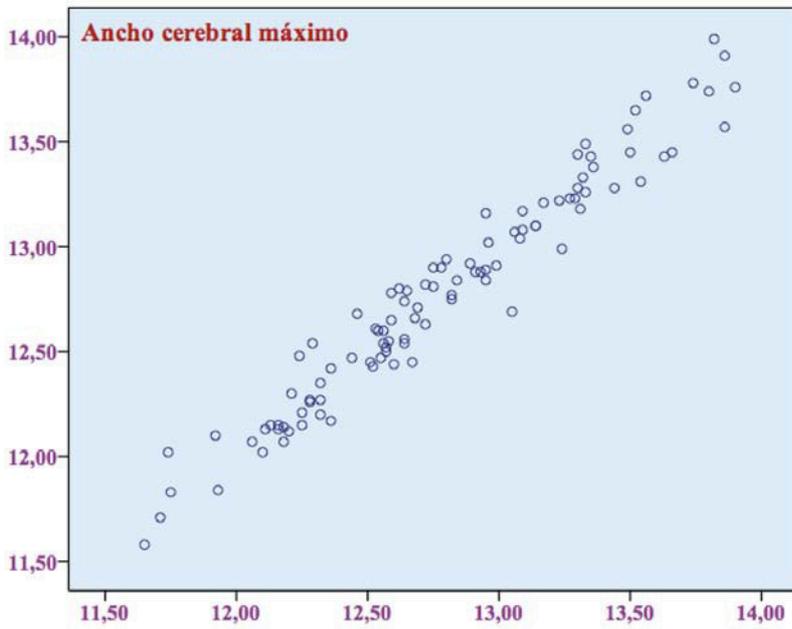
**Figura nº 143.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho de astas frontales.



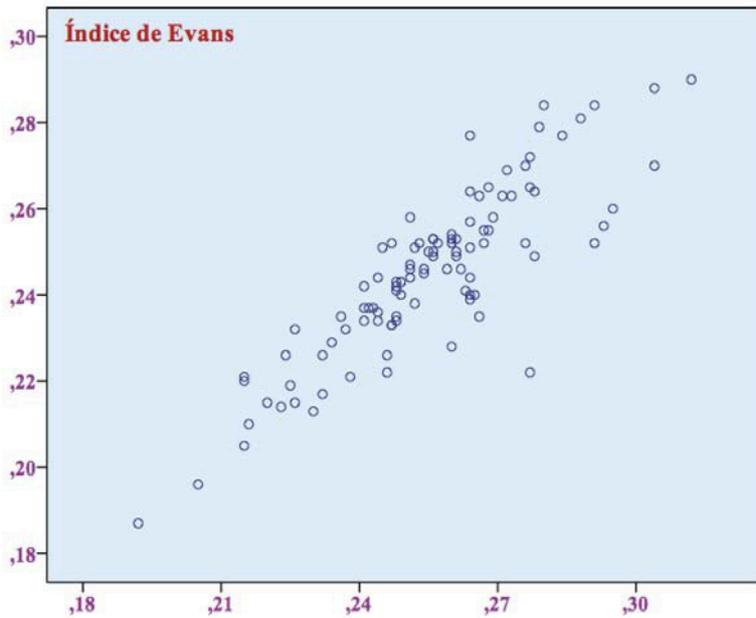
**Figura nº 144.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho cerebral a nivel de astas frontales.



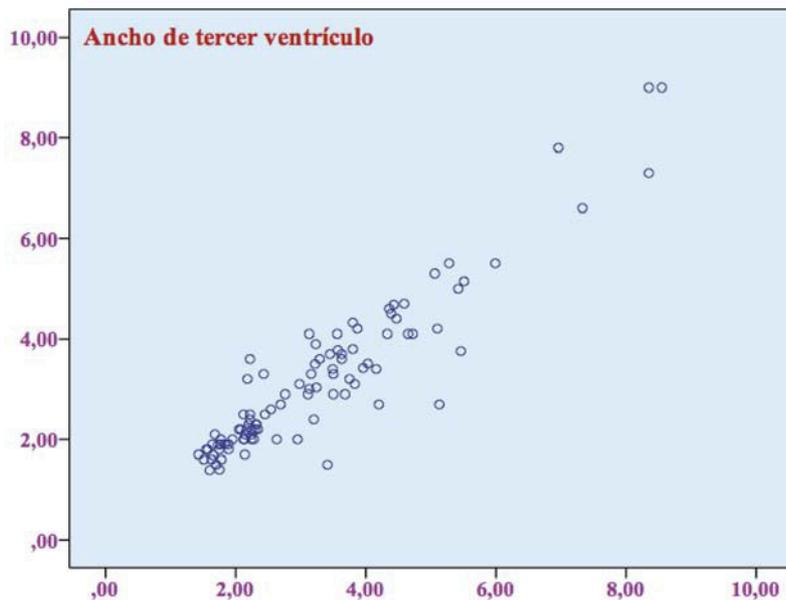
**Figura nº 145.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el índice bifrontal.



**Figura n° 146.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho cerebral máximo.



**Figura n° 147.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el índice de Evans.



**Figura n° 148.** Gráfico de puntos que muestra la concordancia interobservador para el ancho del tercer ventrículo.

En resumen, podemos comprobar que existe una buena concordancia intraobservador para la medición manual del índice de cuerpo caloso, área de cuerpo caloso, circunferencia de cuerpo caloso, ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans. Observamos que no existen diferencias significativas en el cálculo de las medidas del cuerpo caloso entre diferentes secuencias radiológicas, y que la reproducibilidad del índice de cuerpo caloso es similar en pacientes con esclerosis múltiple y sujetos sanos.

Existe mayor proporción de errores significativos en la medición del índice de cuerpo caloso en las secuencias T2 FLAIR respecto a las secuencias T1 FLAIR, y la causa más frecuente de error en la medición del ICC por un mismo observador se debe a una incorrecta delimitación del punto más prominente del esplenio. En cambio, en el caso de diferentes observadores, la causa más frecuente de error se debe a una incorrecta delimitación del límite interior del esplenio.

En cuanto al resto de medidas lineales estudiadas, existe una buena concordancia interobservador para su medición manual, siendo ligeramente inferior en el caso del ancho cerebral a nivel intercaudado.

**Diferencias en las medidas  
lineales bidimensionales entre  
pacientes y controles sanos**

### **Diferencias en las medidas lineales bidimensionales entre pacientes y controles sanos**

Tratamos de analizar las posibles diferencias en el valor de las medidas lineales en estudio entre pacientes y controles sanos, en primer lugar atendiendo al estudio radiológico inicial de cada paciente, con el fin de determinar si existe atrofia cerebral cuantificable con estas medidas al inicio de la enfermedad. Posteriormente se realiza un subanálisis atendiendo a diferentes patrones clínicos de la misma, con intención de determinar si existe mayor atrofia cerebral en determinados fenotipos clínicos.

En primer lugar se analizan las medidas dependientes del cuerpo calloso, y posteriormente el resto de medidas lineales (índice bicaudado, índice bifrontal, índice de Evans).

### **Medidas de cuerpo calloso**

Las diferentes medidas del cuerpo calloso se someterán a una comparación con los controles atendiendo a dos criterios diferentes:

- A.** Análisis del primer estudio radiológico de los pacientes.
- B.** Análisis según diferentes patrones clínicos.

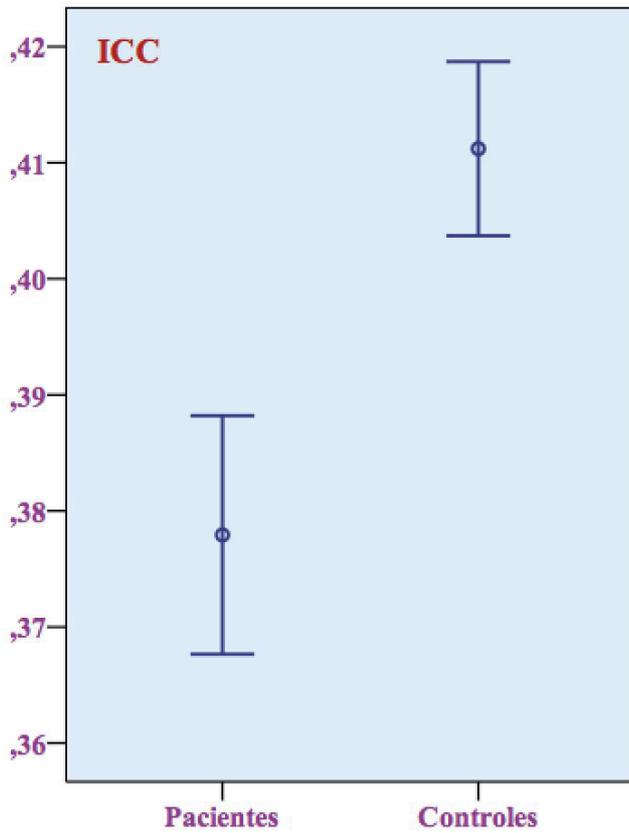
### **A. Análisis del primer estudio radiológico de los pacientes**

Se analizan ICC, A, B, C, longitud anteroposterior, ACC y CCC tomando el primer estudio radiológico disponible de cada uno de los pacientes. Todas las distribuciones se ajustan a la normal (tanto pacientes como controles). Se emplea el estadístico t de Student para el análisis comparativo.

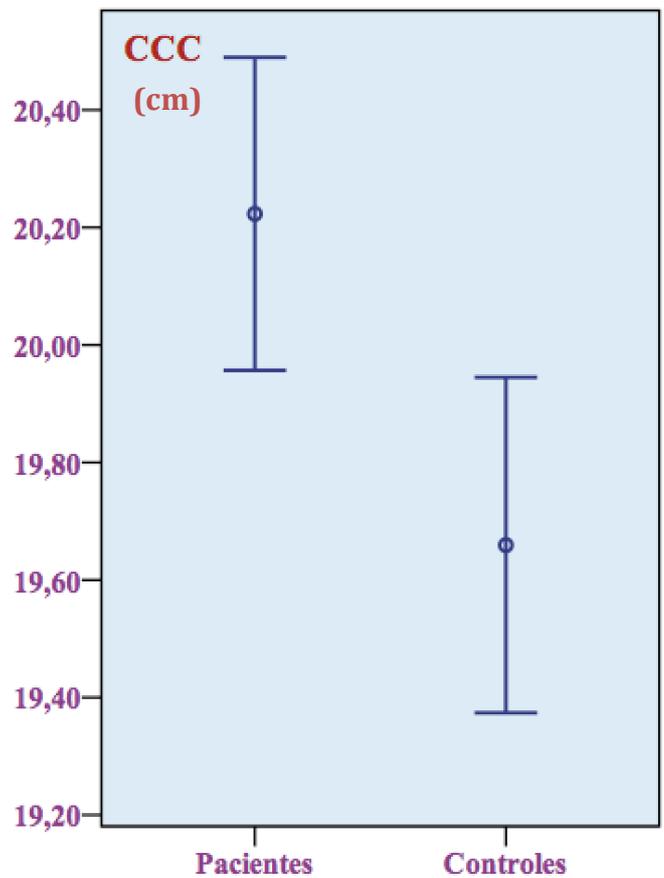
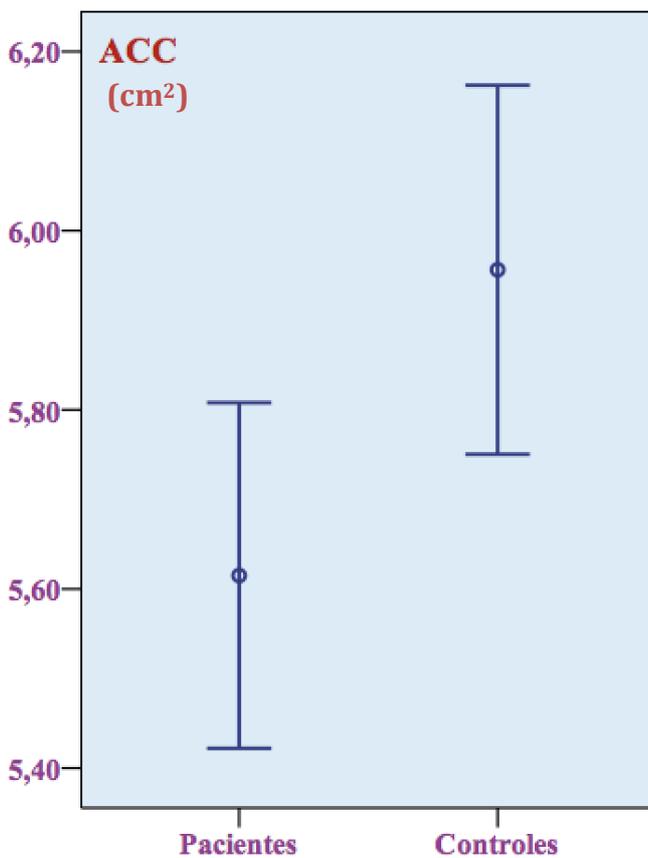
**Tabla n° 30.** Valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las diferentes medidas de cuerpo calloso, en pacientes y controles, tomando el primer estudio de cada paciente. Valores de p para la diferencia de medias en las diferentes medidas de cuerpo calloso entre pacientes y controles.

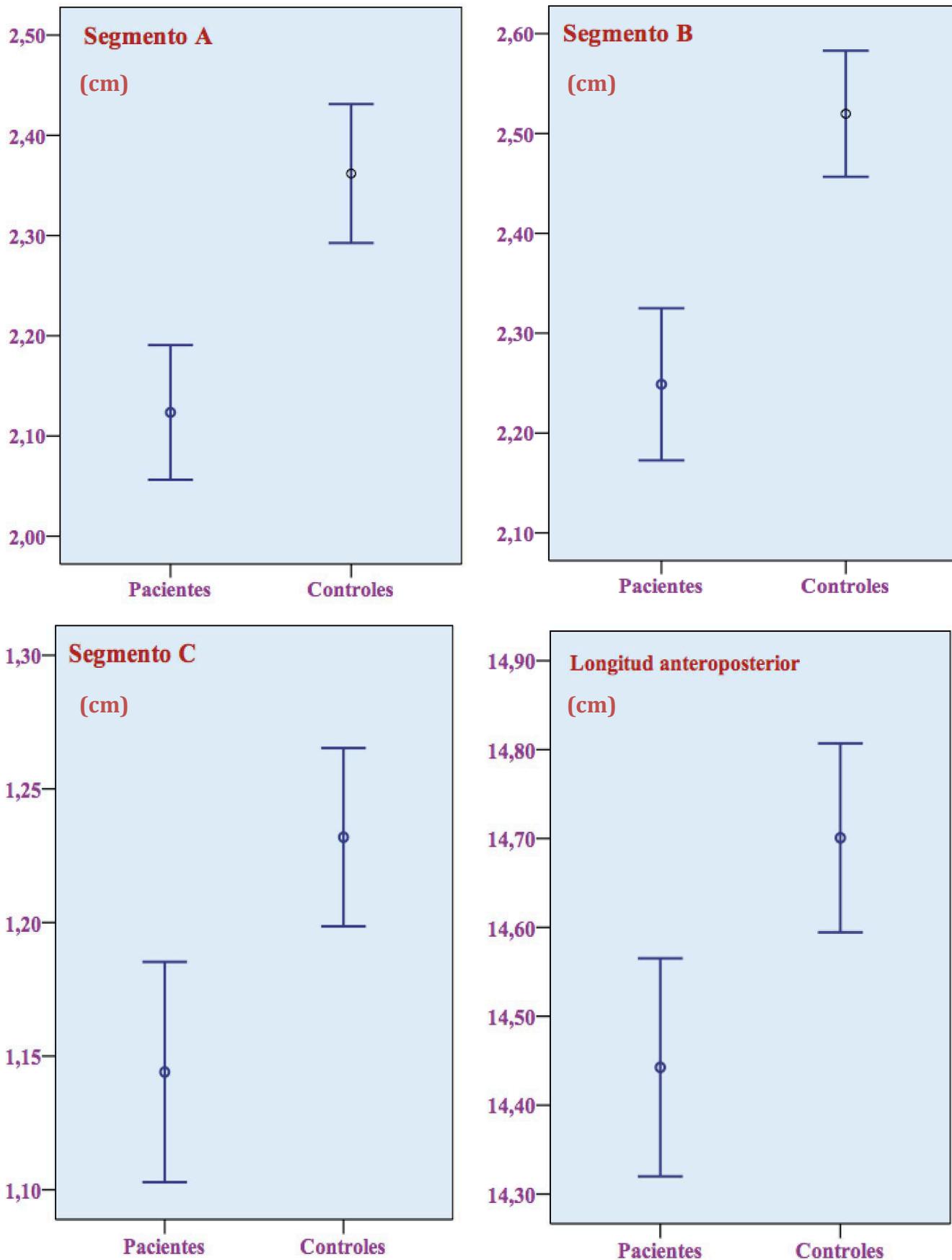
	PACIENTES (n=113)			CONTROLES (n=101)			p
	Media	Mín	Máy	Media	Mín	Máy	
ICC	0.377 ± 0.054	0.21	0.51	0.411 ± 0.037	0.30	0.50	<0.001
A (cm)	2.123 ± 0.357	1.15	2.85	2.361 ± 0.351	1.50	3.40	<0.001
B (cm)	2.248 ± 0.404	1.25	3.80	2.519 ± 0.319	1.80	3.25	<0.001
C (cm)	1.144 ± 0.219	0.60	1.65	1.231 ± 0.168	0.80	1.70	0.001
Longitud (cm)	14.442 ± 0.652	12.10	16.00	14.700 ± 0.538	13.20	16.05	0.002
ACC (cm <sup>2</sup> )	5.615 ± 1.020	3.33	8.51	5.956 ± 1.043	3.66	9.30	0.017
CCC (cm)	20.223 ± 1.409	17.02	23.77	19.659 ± 1.446	16.80	23.40	0.005

Podemos comprobar cómo todas las medidas dependientes del cuerpo calloso son significativamente menores en pacientes con EM al inicio de la enfermedad, a excepción de CCC, que resulta significativamente menor en el grupo control.



**Figura nº 149.** Gráficos de medias que muestra la tendencia central del valor de ICC, ACC y CCC en pacientes y en controles según el primer estudio radiológico.





**Figura n° 150.** Gráficos de medias que muestra la tendencia central del valor de los segmentos A, B y C así como longitud anteroposterior en pacientes y en controles según el primer estudio radiológico.

## **B. Análisis según diferentes patrones clínicos**

Se analizan ICC, A, B, C, longitud anteroposterior, ACC y CCC. Se toma el primer estudio radiológico de los pacientes, del mismo modo que en el apartado anterior, y se clasifican los pacientes según la forma clínica de la enfermedad. Se dispone de 90 estudios pertenecientes a pacientes con EMRR, 7 estudios de pacientes con EMPP, 13 estudios de pacientes con CIS y 3 estudios de pacientes con RIS. Estos últimos se excluyen de los cálculos debido a su reducido número. Todas las variables se ajustan a la normalidad en los diferentes patrones clínicos. Se determina homocedasticidad entre los diferentes patrones en el caso del segmento A, longitud anteroposterior, ACC y CCC, por lo que se emplea ANOVA para el análisis. En cambio, para ICC y los segmentos B y C se determina heterocedasticidad entre los diferentes patrones clínicos, en estos casos se emplea la prueba de Kruskal-Wallis.

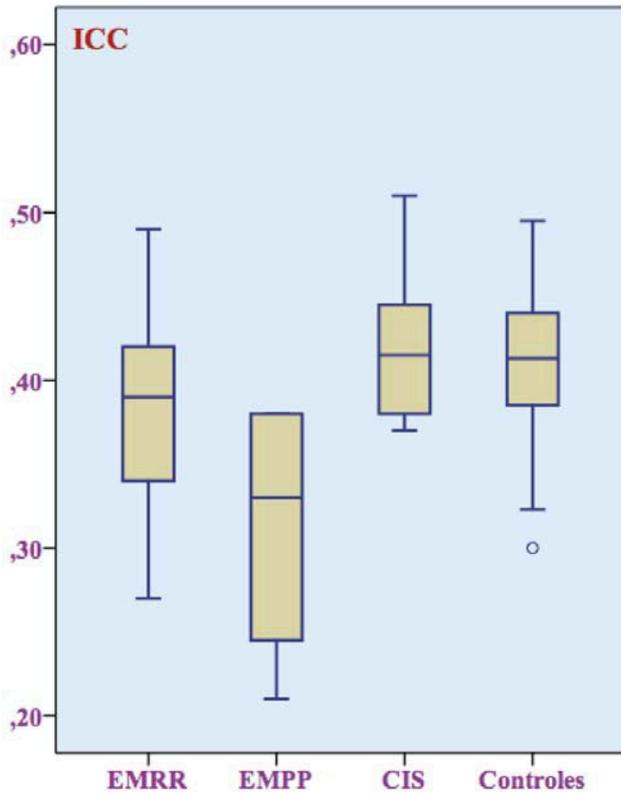
**Tabla nº 31.** Valores medios y desviación estándar del segmento A, longitud anteroposterior (cm), ACC y CCC, según forma clínica de la enfermedad y controles. En el caso de ICC, segmento B y C, se expresa como mediana y recorrido intercuartílico. Resultado (p) de la prueba de contraste de hipótesis.

	<b>EMRR (n=90)</b>	<b>EMPP (n=7)</b>	<b>CIS (n=13)</b>	<b>Controles (n=101)</b>	<b>p</b>
<b>ICC</b>	<b>0.390 (0.340-0.420)</b>	<b>0.295 (0.225-0.380)</b>	<b>0.415 (0.380-0.447)</b>	<b>0.413 (0.385-0.442)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>A (cm)</b>	<b>2.119 ± 0.339</b>	<b>1.755 ± 0.445</b>	<b>2.315 ± 0.361</b>	<b>2.361 ± 0.351</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>B (cm)</b>	<b>2.250 (2.000-2.550)</b>	<b>1.740 (1.362-2.397)</b>	<b>2.315 (2.150-2.472)</b>	<b>2.500 (2.300-2.750)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>C (cm)</b>	<b>1.150 (1.000-1.300)</b>	<b>0.800 (0.700-1.082)</b>	<b>1.250 (1.062-1.525)</b>	<b>1.225 (1.100-1.350)</b>	<b>0.002</b>
<b>Long</b>	<b>14.450 ± 0.639</b>	<b>14.835 ± 0.557</b>	<b>14.115 ± 0.464</b>	<b>14.700 ± 0.538</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>ACC</b>	<b>5.617 ± 0.969</b>	<b>4.698 ± 1.292</b>	<b>5.988 ± 1.127</b>	<b>5.956 ± 1.043</b>	<b>0.007</b>
<b>CCC</b>	<b>20.197 ± 1.385</b>	<b>21.561 ± 1.235</b>	<b>19.691 ± 1.526</b>	<b>19.659 ± 1.446</b>	<b>0.002</b>

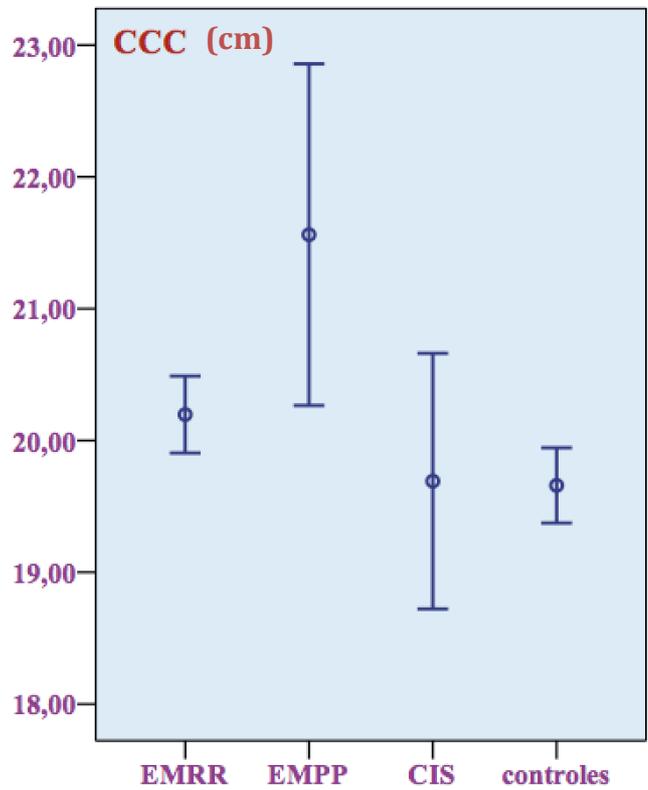
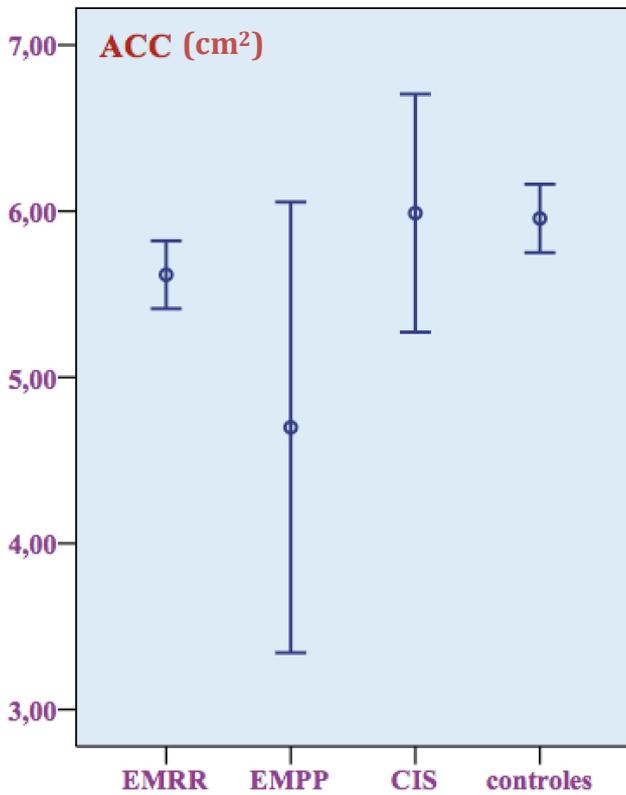
**Tabla n° 32.** Valores de p en los análisis *post hoc* para los diferentes componentes del cuerpo calloso según las posibles combinaciones de formas clínicas de la enfermedad y controles.

	ICC	A	B	C	Long	ACC	CCC
RR-PP	0.181	0.176	1.000	0.364	0.112	0.207	0.143
RR-CIS	0.170	0.426	1.000	0.513	0.378	1.000	1.000
PP-CIS	0.008	0.019	1.000	0.047	0.011	0.075	0.055
RR-contr	<0.001	<0.001	<0.001	0.034	0.022	0.143	0.059
PP-cont	0.001	0.001	0.012	0.021	1.000	0.023	0.010
CIS-cont	1.000	1.000	0.255	1.000	0.007	1.000	1.000

Podemos comprobar cómo las medidas del CC difieren fundamentalmente entre las formas EMPP y CIS, EMPP y controles, así como EMRR y controles. En el caso concreto del ICC, su valor resulta significativamente menor en formas EMRR respecto a controles.



**Figura nº 151.** Diagramas de cajas que representan la tendencia central del valor de ICC según forma clínica de la enfermedad y controles.



**Figura nº 152.** Gráficos de medias que representan la tendencia central de las distribuciones de ACC y CCC según forma clínica de la enfermedad y controles.

### **Resto de medidas lineales**

Al igual que en el apartado previo, tratamos de analizar las posibles diferencias en el valor del resto de medidas lineales en estudio entre pacientes y controles sanos, en primer lugar atendiendo al estudio radiológico inicial de cada paciente, con el fin de determinar si existe atrofia cerebral cuantificable con estas medidas al inicio de la enfermedad. Posteriormente se realiza un subanálisis atendiendo a diferentes patrones clínicos de la misma, con intención de determinar si existe mayor atrofia cerebral en determinados fenotipos clínicos.

Se comparan las siguientes medidas: ancho de tercer ventrículo, distancia intercaudado, ancho cerebral a nivel bicaudado, índice bicaudado, ancho de astas frontales, ancho cerebral a nivel de astas frontales, índice bifrontal, ancho cerebral máximo e índice de Evans.

Las diferentes medidas se someterán a una comparación con los controles atendiendo a dos criterios diferentes:

- A. Análisis del primer estudio radiológico de los pacientes.
- B. Análisis según diferentes patrones clínicos.

### A. Análisis del primer estudio radiológico de los pacientes

Se analizan las mencionadas medidas con similar procedimiento al apartado anterior, tomando el primer estudio radiológico disponible de cada uno de los pacientes. Todas las distribuciones se ajustan a la normal (tanto pacientes como controles) a excepción del ancho del tercer ventrículo en controles, por lo que en este caso se emplea para su análisis la U de Mann-Whitney. En el resto de variables, se emplea la prueba t de Student para la comparación de medias.

**Tabla nº 33.** Valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las diferentes medidas lineales analizadas, en pacientes y controles, tomando el primer estudio de cada paciente. En el caso del ancho del tercer ventrículo se expresa como mediana y recorrido intercuartílico. Se expresa el valor de p para la diferencia de medias/medianas.

	PACIENTES (n=113)			CONTROLES (n=101)			p
	Media/mediana	Mín	Máx	Media/mediana	Mín	Máx	
Ancho TV (mm)	3.395 (2.132-4.382)	1.03	8.37	2.250 (1.890-3.230)	1.51	6.85	<0.001
Bic A (cm)	1.184 ± 0.341	0.50	2.33	1.067 ± 0.267	0.51	1.92	0.001
Bic B (cm)	11.252 ± 0.570	9.84	12.56	11.122 ± 0.503	10.09	12.59	0.128
IBC	0.104 ± 0.028	0.05	0.20	0.095 ± 0.022	0.05	0.17	0.002
Bif A (cm)	3.272 ± 0.328	2.63	4.15	3.229 ± 0.330	2.43	4.36	0.360
Bif B (cm)	10.687 ± 0.514	9.34	12.02	10.573 ± 0.501	9.25	11.83	0.104
IBF	0.306 ± 0.025	0.25	0.39	0.305 ± 0.024	0.23	0.37	0.788
Ancho cere (cm)	12.842 ± 0.588	11.25	14.42	12.730 ± 0.570	11.38	14.16	0.326
Evans	0.254 ± 0.021	0.21	0.31	0.253 ± 0.021	0.19	0.31	0.526

Se puede observar cómo el ancho del tercer ventrículo, ancho bicaudado e índice bicaudado son significativamente mayores en el grupo de pacientes al inicio de la enfermedad.

### B. Análisis según diferentes patrones clínicos

Se analizan las mismas medidas previamente reseñadas. Se toma el primer estudio radiológico de los pacientes, del mismo modo que en el apartado anterior, y se clasifican los pacientes según la forma clínica de la enfermedad. Se dispone de 90 estudios pertenecientes a pacientes con EMRR, 7 estudios de pacientes con EMPP, 12 estudios de pacientes con CIS y 3 estudios de pacientes con RIS. Estos últimos se excluyen de los cálculos debido a su reducido número. Las distribuciones se ajustan a la normalidad para la totalidad de las medidas analizadas y formas clínicas de la enfermedad, a excepción del ancho del tercer ventrículo en controles. La

prueba de homogeneidad de varianzas demuestra homocedasticidad en las distribuciones de ancho cerebral a nivel bicaudado, ancho de astas frontales, ancho cerebral a nivel de astas frontales, índice bifrontal, ancho cerebral máximo e índice de Evans, mientras que se observa heterocedasticidad en las distribuciones de distancia intercaudado e índice bicaudado, de modo que tanto estas dos últimas medidas como el ancho del tercer ventrículo se valoran mediante la prueba de Kruskal-Wallis, mientras que el resto se analizan mediante ANOVA.

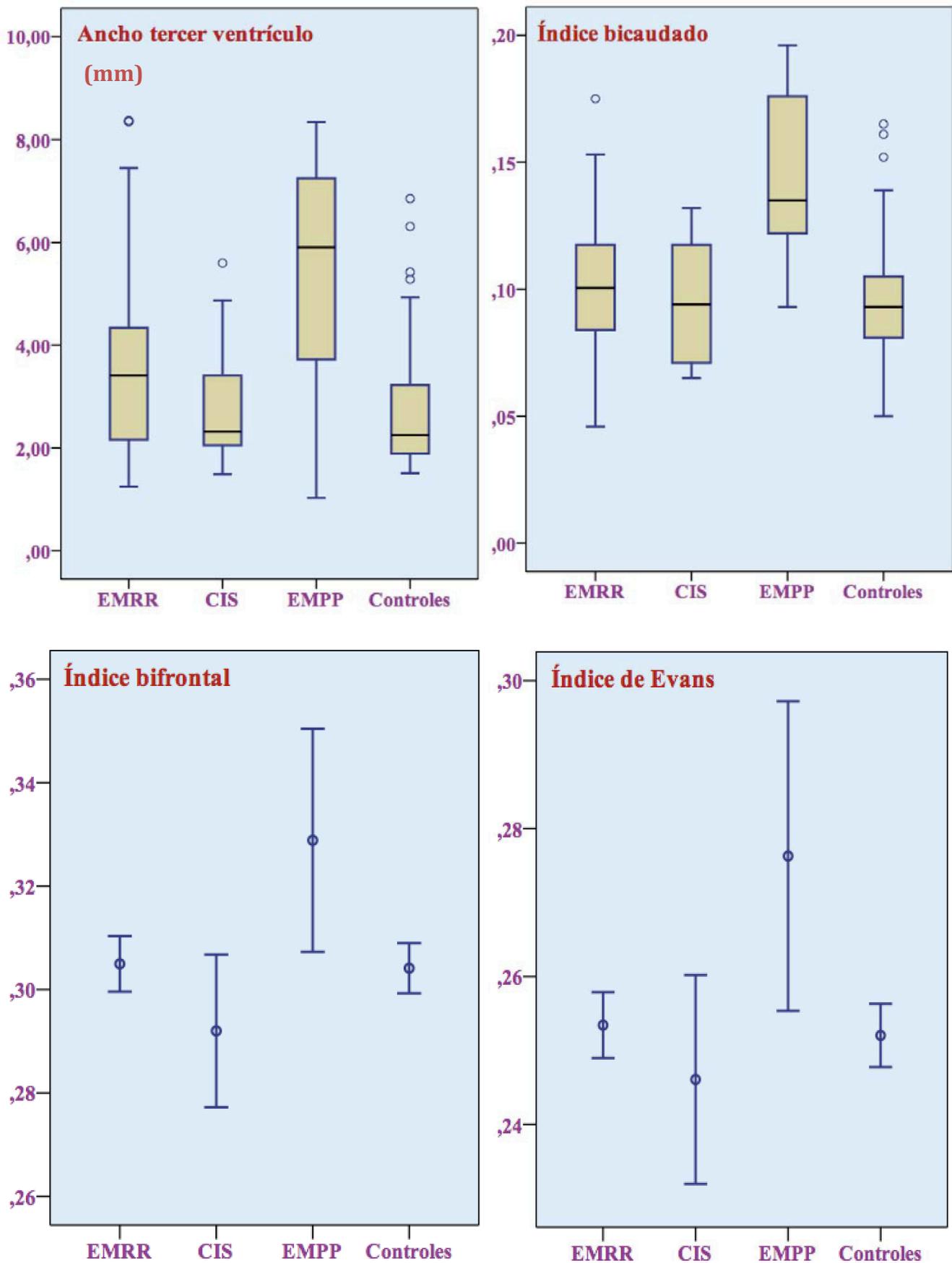
**Tabla n° 34.** Valores medios y desviación estándar (con el signo  $\pm$ ), o en su caso, medianas y recorrido intercuartílico (entre paréntesis), de las diferentes medidas lineales según forma clínica de la enfermedad y controles. Se expresa el valor p para la diferencia de medias/medianas.

	EMRR (n=90)	CIS (n=13)	EMPP (n=7)	Control (n=101)	p
Ancho TV (mm)	3.410 (2.150-4.345)	2.315 (2.027-3.775)	5.905 (3.047-7.522)	2.250 (1.890-3.230)	0.001
Bic A (cm)	1.100 (0.920-1.382)	1.040 (0.840-1.342)	1.655 (1.372-2.195)	1.030 (0.910-1.210)	0.001
Bic B (cm)	11.245 $\pm$ 0.578	11.302 $\pm$ 0.710	11.273 $\pm$ 0.329	11.122 $\pm$ 0.503	0.391
IBC	0.100 (0.083-0.117)	0.094 (0.710-0.114)	0.149 (0.124-0.190)	0.093 (0.810-0.109)	0.001
Bif A (cm)	3.264 $\pm$ 0.331	3.148 $\pm$ 0.257	3.546 $\pm$ 0.307	3.229 $\pm$ 0.330	0.040
Bif B (cm)	10.673 $\pm$ 0.516	10.712 $\pm$ 0.642	10.753 $\pm$ 0.358	10.573 $\pm$ 0.501	0.397
IBF	0.305 $\pm$ 0.025	0.294 $\pm$ 0.024	0.329 $\pm$ 0.025	0.305 $\pm$ 0.024	0.022
Ancho cere (cm)	12.844 $\pm$ 0.581	12.742 $\pm$ 0.776	12.861 $\pm$ 0.396	12.730 $\pm$ 0.570	0.525
Evans	0.254 $\pm$ 0.020	0.247 $\pm$ 0.024	0.275 $\pm$ 0.024	0.253 $\pm$ 0.021	0.023

**Tabla n° 35.** Valores de p en los análisis *post hoc* para las diferentes medidas lineales según las posibles combinaciones de formas clínicas de la enfermedad y controles.

	Ancho TV	Bic A	IBC	Bif A	IBF	Evans
RR-PP	0.855	0.052	0.043	0.199	0.091	0.044
RR-CIS	1.000	1.000	1.000	0.806	0.547	1.000
PP-CIS	0.341	0.031	0.022	0.040	0.012	0.021
RR-contr	0.003	0.059	0.074	1.000	1.000	1.000
PP-cont	0.037	0.002	0.002	0.083	0.069	0.026
CIS-cont	1.000	1.000	1.000	1.000	0.667	1.000

Se comprueba que existen diferencias significativas entre formas de la enfermedad para el ancho del tercer ventrículo, distancia intercaudado, índice bicaudado, ancho de astas frontales, índice bifrontal e índice de Evans. La mayor parte de las diferencias se determinan entre los grupos EMPP y CIS y entre EMPP y controles (mayor grado de atrofia en formas EMPP).



**Figura nº 153.** Diagramas de cajas y gráficos de medias que representan la tendencia central del valor del ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans según la forma clínica de la enfermedad y controles.

### Análisis multivariante

Como se ha hecho referencia previamente, existen autores que defienden la existencia de diferencias entre sexos en las mediciones de algunas estructuras cerebrales, como el cuerpo calloso. Del mismo modo, resulta esperable en pacientes de mayor edad un incremento en el grado de atrofia cerebral, independientemente de la enfermedad. También puede guardar relación la forma clínica de la enfermedad sobre el resultado de las mediciones.

A continuación se construye un modelo lineal múltiple con el fin de determinar la influencia del sexo, edad y forma clínica (se toman los controles como referencia) sobre las principales medidas lineales.

En el caso de ICC, el modelo explicó el 19.7% de la variabilidad, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), es decir, el modelo explica en un 19.7% el resultado de la variable dependiente en función de las variables independientes utilizadas (sexo, edad y forma clínica). Los datos de los predictores individuales revelaron que ni la edad ( $p = 0.649$ ), ni el sexo ( $p = 0.133$ ) ni los pacientes con CIS ( $p = 0.406$ ) fueron predictores significativos del ICC, aunque sí la forma EMRR ( $B = -0.034$ ,  $p < 0.001$ ) y la forma EMPP ( $B = -0.102$ ,  $p < 0.001$ ). La forma EMRR y EMPP se asocian a ICC más reducidos en comparación con los controles. En el caso de ACC, únicamente la forma EMPP ( $B = -1.261$ ,  $p = 0.004$ ) y EMRR ( $B = -0.342$ ,  $p = 0.019$ ) resultaron ser predictores significativos, y en el caso de CCC, lo fueron la edad ( $B = 0.019$ ,  $p = 0.037$ ), el sexo ( $B = -0.468$ ,  $p = 0.025$ ), la forma EMRR ( $B = 0.560$ ,  $p = 0.005$ ) y la forma EMPP ( $B = 1.455$ ,  $p = 0.020$ ), pero no la forma CIS ( $p = 0.621$ ).

En cuanto a otras medidas lineales no relacionadas con el CC, se realiza el mismo análisis obteniendo los resultados que siguen: para el ancho del tercer ventrículo, la edad ( $B = 0.053$ ,  $p < 0.001$ ), el sexo ( $B = -0.631$ ,  $p = 0.002$ ), y las formas EMRR ( $B = 0.914$ ,  $p < 0.001$ ) y EMPP ( $B = 1.378$ ,  $p = 0.017$ ) fueron predictores significativos (mayor ancho de tercer ventrículo en varones y formas EMRR y EMPP respecto a controles). Para el índice bicaudado, las mismas variables independientes obtuvieron significación estadística: edad ( $B = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ), sexo ( $B = -0.009$ ,  $p = 0.004$ ), forma EMRR ( $B = 0.010$ ,  $p = 0.002$ ) y forma EMPP ( $B = 0.031$ ,  $p < 0.001$ ) (mayor en varones y formas EMRR y EMPP respecto a controles). Para el índice bifrontal, únicamente influyen la edad ( $B = 0.001$ ,  $p = 0.004$ ) y sexo ( $B = -0.008$ ,  $p = 0.036$ ) (menor índice bifrontal en mujeres), y para el índice de Evans, la forma EMPP de la enfermedad ( $B = 0.024$ ,  $p = 0.004$ ).

Por tanto, podemos comprobar por ejemplo en el caso del ICC, cómo el resultado de la medición puede verse influido por la forma clínica de enfermedad, en concreto EMRR y sobre todo EMPP, que reducen de forma significativa su valor. En cambio, en pacientes con CIS, no se espera que esta condición altere de forma significativa los resultados, tampoco la edad ni el sexo del paciente. En cualquier caso, el modelo explica únicamente el 19.7% del resultado de la variable dependiente, lo cual implica que existen otros factores implicados en dicho resultado final que no se han analizado o que en otros casos serán desconocidos.

En cuanto al CCC, sí que se observa una influencia significativa de la edad (mayor determinación de CCC en pacientes más mayores) y del sexo (mayor valor en varones) sobre el resultado de la medición.

Las mismas consideraciones podemos realizar para los resultados de las medidas lineales no dependientes del CC. Podemos comprobar cómo la edad y el sexo muestran con mayor frecuencia influencia sobre dichas medidas, en comparación con aquéllas que se refieren al CC. En general, la edad se asocia a un mayor grado de atrofia, al igual que el sexo masculino.

**Validez interna de *VolBrain*  
y *MSmetrix***

En las siguientes páginas se realiza un análisis de las principales herramientas volumétricas analizadas, esto es, *MSmetrix* y *VolBrain*. En primer lugar se analiza la validez interna de ambas herramientas, es decir, la reproducibilidad, se trata de un análisis similar a aquél llevado a cabo para valorar la reproducibilidad intra e interobservador de las diferentes medidas lineales. Esto resulta de importancia a la hora de valorar si un mismo estudio proporciona similares resultados en caso de repetirse con una misma herramienta volumétrica, puesto que en caso contrario carecería de interés en la práctica.

A continuación se valoran los resultados obtenidos tanto con *MSmetrix* como con *VolBrain*. Debemos tener en cuenta que los controles carecen de las secuencias radiológicas necesarias para su análisis con la primera herramienta, de modo que se procede a la comparación de los resultados entre los diferentes patrones clínicos en estudio, al igual que se realizó en el caso de las medidas lineales, con el fin de determinar si existen diferencias significativas en los volúmenes analizados al comienzo de la enfermedad. En el caso de *VolBrain*, puesto que se dispone de un mayor volumen de estructuras analizadas, con el fin de simplificar el análisis y las conclusiones, se procede a una comparación entre la principal forma de EM analizada (EMRR) y controles.

Posteriormente se realiza una comparación entre ambos *software* volumétricos, con intención de comprobar si los resultados proporcionados por uno de ellos guardan similitud con los obtenidos por la otra herramienta, puesto que en caso contrario limitaría su empleo en la práctica clínica. Finalmente, se hace un resumen de las principales dificultades observadas a la hora de calcular medidas lineales de forma manual, así como algunos errores detectados en la segmentación cerebral llevada a cabo por las herramientas automatizadas, que conviene tener presentes en el momento de interpretar los resultados proporcionados.



**Figura nº 154.** Gráfico que ilustra la metodología empleada para el estudio de la validez interna de *MSmetrix* y *VolBrain*.

### Validez interna de *VolBrain* y *MSmetrix*

Como hemos hecho referencia previamente, se analiza la validez interna de ambas herramientas, es decir, la reproducibilidad, lo cual tiene importancia de cara a su posible aplicación en la práctica clínica, puesto que se hace necesario que un mismo estudio proporcione similares resultados en caso de repetirse con una misma herramienta volumétrica.

#### *VolBrain*

Del total de estudios realizados en *VolBrain*, se seleccionan 10 de ellos al azar, que se vuelven a analizar con la misma herramienta obteniendo en todos los casos resultados prácticamente idénticos para todas las estructuras analizadas, siendo la única variación observada a nivel decimal y centesimal y sin identificar diferencias en los valores enteros, por lo que la reproducibilidad de la herramienta es cercana al 100%.

#### *MSmetrix*

Se toman 30 estudios al azar aceptados por *Icometrix* y se envían nuevamente a la plataforma, con el fin de obtener una segunda determinación volumétrica y comparar la concordancia entre el primer y el segundo estudio. Se aplica el coeficiente de correlación intraclase.

**Tabla n° 36.** Valor del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza para los diferentes volúmenes aportados por *MSmetrix* entre dos determinaciones consecutivas.

	CCI
<b>Volumen encefálico</b>	<b>0.932</b> (0.857-0.968)
<b>Volumen sustancia gris</b>	<b>0.945</b> (0.884-0.974)
<b>Volumen lesiones FLAIR</b>	<b>0.969</b> (0.935-0.985)
<b>Volumen lesiones Gd+</b>	<b>0.680</b> (0.318-0.850)
<b>Factor de corrección</b>	<b>0.996</b> (0.992-0.998)

Asimismo se valoran los comentarios señalados en los informes de *MSmetrix* acerca del proceso de segmentación: de los 30 informes analizados, únicamente se observa coincidencia en uno de los casos. Por otra parte, existen 5 informes tanto en la primera como en la segunda determinación que no señalan comentario alguno, pero sólo resultan coincidentes en un caso.



**Resultados de los análisis  
volumétricos mediante  
*MSmetrix***

## Resultados de los análisis volumétricos mediante *MSmetrix*

De la totalidad de pacientes con esclerosis múltiple en sus diferentes formas, se dispone en conjunto de 298 estudios de resonancia magnética, una vez excluidos los pacientes con NMO. De estos 298 estudios, 51 de ellos se corresponden con estudios exclusivamente medulares, que se excluyen, quedando un total de 247 estudios de RMN cerebral.

De estos 247 estudios, han sido admitidos para análisis volumétrico mediante *MSmetrix* un total de 172, al reunir sus secuencias las características necesarias para el procesamiento.

Del total de 172 estudios volumétricos, unos 36 incluyen información relativa al volumen de agujeros negros, lesiones periventriculares, yuxtacorticales e infratentoriales. Esto se debe a una actualización del *software* que fue llevada a cabo previo a completar el proceso de envío de estudios a la plataforma, dichos análisis no se incluían en la versión anterior del programa. En cuanto a controles, dado que no han sido realizados con el mismo protocolo de adquisición de imágenes respecto a pacientes con EM, carecen de las secuencias necesarias para el análisis mediante *MSmetrix*.

Se comparan los volúmenes cerebral global y de sustancia gris entre los diferentes subgrupos de EM, excluyendo RIS por el reducido número de pacientes.



**Figura nº 155.** Gráfico que ilustra el proceso de selección de estudios para análisis mediante *MSmetrix*.

Se realiza el análisis tomando únicamente el primer estudio radiológico de cada uno de los pacientes. Se debe tener en cuenta que algunos pacientes no disponen de análisis volumétrico en su primer estudio de RMN cerebral, tomándose en estos casos el primer estudio disponible con medidas volumétricas. Se emplea ANOVA tras comprobar ajuste a la normalidad y homocedasticidad para las distribuciones de ambas variables en los diferentes subgrupos de pacientes.

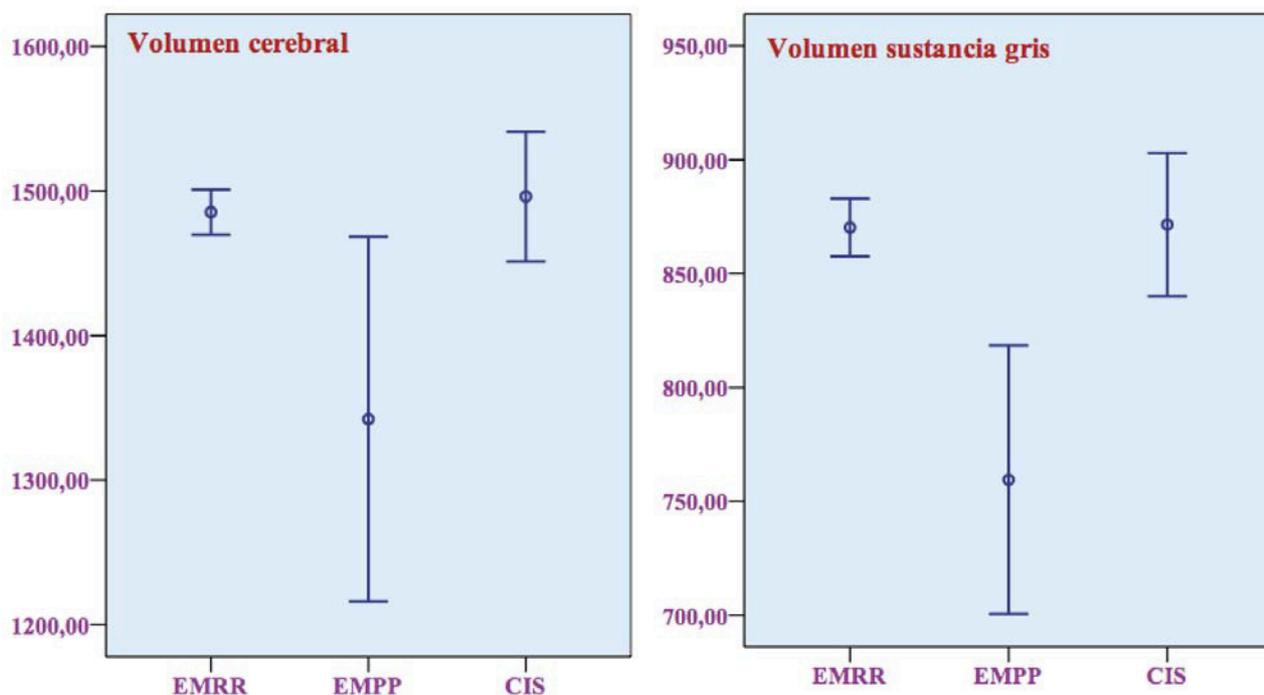
**Tabla nº 37.** Valor medio en ml y desviación estándar del volumen cerebral global y volumen de sustancia gris para los diferentes subtipos de la enfermedad. Datos analizados según el primer estudio radiológico de los pacientes. Valor p obtenido mediante ANOVA.

	EMRR (n=85)	EMPP (n=6)	CIS (n=8)	p
<b>Volumen cerebro (ml)</b>	<b>1485.317 ± 71.898</b>	<b>1342.166 ± 120.242</b>	<b>1496.125 ± 53.690</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Volumen s. gris (ml)</b>	<b>870.188 ± 58.840</b>	<b>759.500 ± 56.195</b>	<b>871.500 ± 37.530</b>	<b>&lt;0.001</b>

Se expresan los resultados de las comparaciones múltiples *a posteriori* (test de Bonferroni):

**Tabla nº 38.** Resultado p de la prueba de comparaciones múltiples *a posteriori* para el volumen cerebral global y volumen de sustancia gris según diferentes subtipos de la enfermedad. Datos analizados según el primer estudio radiológico de los pacientes.

	RR-PP	RR-CIS	PP-CIS
<b>Volumen cerebral</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.000</b>	<b>0.001</b>
<b>Volumen s. gris</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.000</b>	<b>0.001</b>



**Figura n° 156.** Gráficos de medias que representan las medidas de tendencia central del volumen cerebral (ml) y volumen de sustancia gris (ml) según el subtipo de enfermedad, tomando el primer estudio radiológico.

A continuación se construye un modelo lineal múltiple con el fin de determinar la influencia del sexo, edad y subtipo de EM (se toma EMRR como referencia) sobre los volúmenes cerebral y de sustancia gris: en el caso del volumen cerebral, el modelo explicó el 32.9% de la variabilidad, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), es decir, el 32.9% del valor de la variable dependiente puede ser explicado en conjunto por las variables independientes analizadas (edad, sexo y patrón clínico). Los datos de los predictores individuales revelaron que la edad ( $B = -2.618$ ,  $p < 0.001$ ), sexo ( $B = 34.722$ ,  $p = 0.025$ ) y forma EMPP de enfermedad ( $B = -78.293$ ,  $p = 0.017$ ) fueron predictores significativos del volumen cerebral, no así la forma CIS ( $p = 0.815$ ). El género mujer se asocia a mayores volúmenes cerebrales.

En el caso del volumen de sustancia gris, el modelo explicó el 43.0% de la variabilidad, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ). Los datos de los predictores individuales revelaron que la edad ( $B = -3.157$ ,  $p < 0.001$ ) y sexo ( $B = 30.287$ ,  $p = 0.006$ ) fueron predictores significativos del volumen cerebral, no así la forma CIS ( $p = 0.964$ ) ni EMPP ( $p = 0.063$ ). El género mujer se asocia a mayor volumen de sustancia gris.

### **Puntualizaciones obtenidas en los informes volumétricos mediante *MSmetrix***

De los 172 estudios volumétricos mediante *MSmetrix*, 151 de ellos han recibido alguna puntualización (87.79%).

#### **Las 5 más frecuentes son, en el orden siguiente:**

1. “Un bajo contraste oscurece el borde entre sustancia blanca y gris, por tanto, el volumen de sustancia gris puede no ser adecuado”
2. “Segmentación incorrecta de vasos sanguíneo como lesión captante de Gadolinio”
3. “Campo de visión demasiado estrecho en sentido cráneo-caudal, subsegmentación del cerebelo, por tanto, los volúmenes cerebrales son inexactos”
4. “El grosor elevado de los cortes conduce a una mayor incertidumbre sobre los volúmenes cerebrales informados y la atrofia”
5. “Detección subóptima de las pequeñas lesiones de sustancia blanca que se traduce en un impacto reducido sobre el volumen lesional”

Hay que tener en consideración que la presencia de cualquiera de estas circunstancias señaladas en los informes de *MSmetrix* puede limitar la validez de los resultados finales y no resultar aplicables en la práctica.



**Resultados de los análisis  
volumétricos mediante  
*VolBrain***

## Resultados de los análisis volumétricos mediante VolBrain

De la totalidad de 298 estudios de resonancia magnética, 51 se corresponden con estudios únicamente medulares, que se descartan. El resto de estudios (247) han sido aceptados en su totalidad. Para el análisis definitivo se excluyen aquellos pacientes con RIS debido al reducido número de sujetos (3 sujetos con 6 estudios), así como aquellos estudios que presentan un error evidente en la segmentación cerebral (9 estudios). Se ha realizado determinación volumétrica en los controles (101), siendo aceptados en su totalidad.



**Figura nº 157.** Gráfico que ilustra el proceso de selección de estudios para análisis mediante *VolBrain*.

A continuación se toma el primer estudio de RMN cerebral de cada paciente.

Con el fin de simplificar el análisis e interpretación de los resultados, y puesto que son pocos los sujetos incluidos en los grupos EMPP y CIS, se compara entre sí el subgrupo de pacientes EMRR (210 estudios) con los controles (101 estudios), ambos son los grupos más numerosos. Se observa un buen ajuste a la normal para las distribuciones de las diferentes estructuras cerebrales en pacientes EMRR y controles, a excepción de las siguientes: volumen de LCR, sustancia blanca cerebelo, caudado, putamen, tálamo y amígdala en el caso de pacientes. En el caso de controles, no existe buen ajuste a la normal en las distribuciones de volumen de LCR, sustancia blanca cerebelo e hipocampo. En estos casos se expresan los resultados descriptivos mediante mediana y recorrido intercuartílico y se comparan ambos grupos mediante U de Mann-Whitney. En el resto de casos, se expresan como media y desviación estándar y se comparan ambos grupos mediante t de Student.

Puesto que la edad media y la proporción de sexos son similares en ambos grupos (EMRR: 36.41 años, 70% mujeres, controles: 37.71 años, 64% mujeres), no se realiza análisis multivariante.

**Tabla n° 39.** Valor medio en ml y desviación estándar (expresado con el signo  $\pm$ ), o en su caso, valor de la mediana y recorrido intercuartílico (entre paréntesis), para cada una de las determinaciones volumétricas obtenidas mediante *VolBrain* en pacientes EMRR y en controles. Valor p para la prueba T o U de Mann-Whitney, según corresponda.

	<b>EMRR (n=210)</b>	<b>Controles (n=101)</b>	<b>p</b>
<b>S. blanca encéfalo</b>	<b>534.148 <math>\pm</math> 83.936</b>	<b>425.307 <math>\pm</math> 60.718</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>S. gris encéfalo</b>	<b>683.536 <math>\pm</math> 97.633</b>	<b>767.901 <math>\pm</math> 114.180</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>LCR</b>	<b>112.225 (85.377-157.167)</b>	<b>137.780 (106.250-177.150)</b>	<b>0.002</b>
<b>Encéfalo</b>	<b>1217.678 <math>\pm</math> 138.885</b>	<b>1193.201 <math>\pm</math> 149.722</b>	<b>0.262</b>
<b>Cerebro</b>	<b>1062.569 <math>\pm</math> 125.641</b>	<b>1038.293 <math>\pm</math> 134.918</b>	<b>0.214</b>
<b>S. gris cerebro</b>	<b>584.129 <math>\pm</math> 87.820</b>	<b>650.602 <math>\pm</math> 100.692</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>S. blanca cerebro</b>	<b>478.439 <math>\pm</math> 76.175</b>	<b>387.692 <math>\pm</math> 56.484</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cerebelo</b>	<b>132.353 <math>\pm</math> 14.724</b>	<b>134.591 <math>\pm</math> 16.512</b>	<b>0.295</b>
<b>S. gris cerebelo</b>	<b>92.141 <math>\pm</math> 19.339</b>	<b>110.086 <math>\pm</math> 16.458</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>S. blanca cerebelo</b>	<b>35.155 (30.192-46.432)</b>	<b>24.680 (21.300-26.280)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tronco</b>	<b>22.723 <math>\pm</math> 3.739</b>	<b>20.341 <math>\pm</math> 2.980</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>VL</b>	<b>12.851 <math>\pm</math> 8.628</b>	<b>9.217 <math>\pm</math> 5.426</b>	<b>0.001</b>
<b>Caudado</b>	<b>6.540 (5.720-7.415)</b>	<b>6.890 (5.920-7.620)</b>	<b>0.187</b>
<b>Putamen</b>	<b>7.865 (7.030-8.610)</b>	<b>8.600 (7.870-9.300)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tálamo</b>	<b>10.520 (9.475-11.520)</b>	<b>11.000 (10.080-12.030)</b>	<b>0.064</b>
<b>Pálido</b>	<b>2.218 <math>\pm</math> 0.632</b>	<b>1.861 <math>\pm</math> 0.403</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hipocampo</b>	<b>5.925 (5.150-7.167)</b>	<b>8.300 (7.520-8.760)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Amígdala</b>	<b>1.325 (0.937-1.542)</b>	<b>1.520 (1.350-1.840)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Accumbens</b>	<b>0.582 <math>\pm</math> 0.279</b>	<b>0.861 <math>\pm</math> 0.299</b>	<b>&lt;0.001</b>

Puede observarse cómo se obtienen de manera significativa volúmenes mayores en controles para la sustancia gris encefálica, cerebral, cerebelosa, putamen, hipocampo, amígdala y núcleo *accumbens*, así como volúmenes ventriculares más reducidos. En cambio, llama la atención la presencia de volúmenes más elevados en los pacientes en sus estadios iniciales en el caso de la sustancia blanca encefálica, cerebral y cerebelosa, troncoencéfalo y núcleo pálido.



**Análisis comparativo**

***MSmetrix - VolBrain***

### Análisis comparativo *MSmetrix* y *VolBrain*

Se realiza una comparación entre ambos *software* volumétricos, con intención de comprobar si los resultados proporcionados por uno de ellos guardan similitud con los obtenidos por la otra herramienta, puesto que en caso contrario limitaría su empleo en la práctica clínica.

En general se observan valores mayores para volumen encefálico y de sustancia gris en *MSmetrix*. Se toman los estudios realizados a pacientes y se comparan los resultados obtenidos con ambas herramientas para las dos variables señaladas. A continuación se emplea el coeficiente de correlación intraclase. Se dispone de 172 estudios aceptados por *Icometrix* y 246 por *VolBrain* (9 de ellos con errores evidentes en la segmentación, que se excluyen).

**Tabla nº 40.** Valores del coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza entre *MSmetrix* y *VolBrain* para el volumen encefálico y volumen de sustancia gris.

CCI (n=163)	
<b>Volumen encefálico</b>	<b>0.241 (-0.035-0.443)</b>
<b>Volumen s. gris</b>	<b>0.046 (-0.301-0.300)</b>

A continuación se realiza un análisis de correlación entre los volúmenes encefálico y de sustancia gris entre ambas herramientas volumétricas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson puesto que las distribuciones se ajustan a la normal.

**Tabla nº 41.** Valores de significación (p) del coeficiente de correlación de Pearson para los volúmenes encefálico y de sustancia gris en *MSmetrix* y *VolBrain*. VE=Volumen encefálico, VSG=Volumen de sustancia gris, MSm=*MSmetrix*, VB=*VolBrain*.

	VE-MSm	VSG-MSm	VE-VB	VSG-VB
VE-MSm	X	<0.001	0.062	0.515
VSG-MSm	<0.001	X	0.234	0.765
VE-VB	0.062	0.234	X	<0.001
VSG-VB	0.515	0.765	<0.001	X

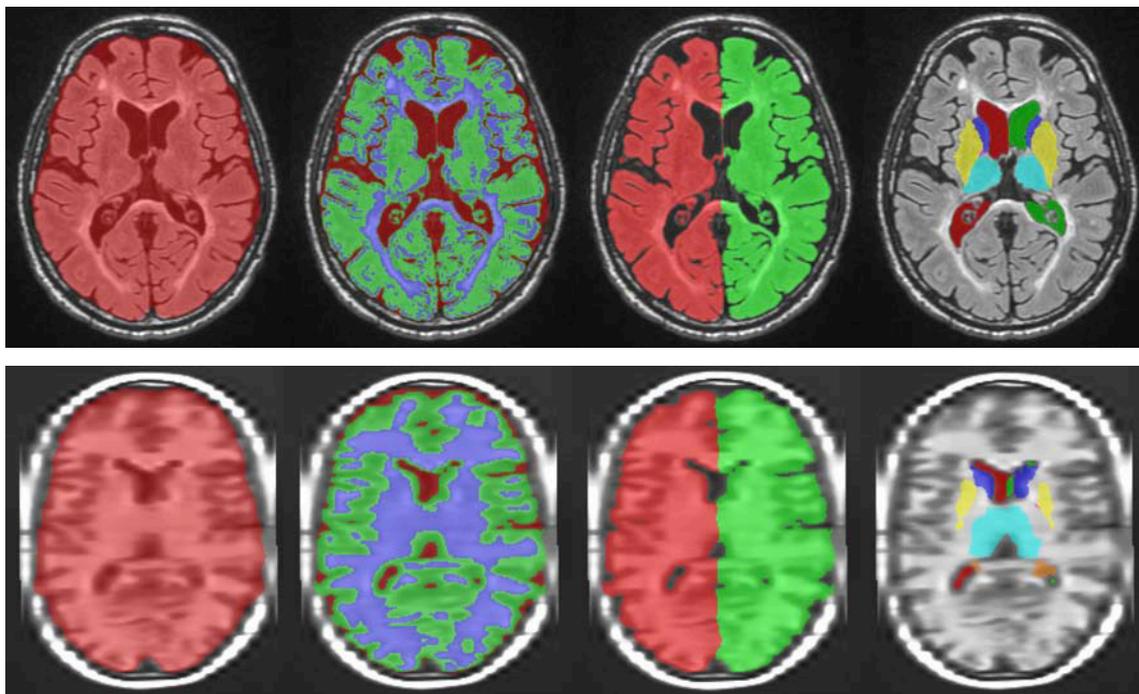
Los volúmenes encefálico y de sustancia gris son en líneas generales mayores en el caso de *MSmetrix*, y realizando análisis de concordancia, obtenemos unos valores de CCI muy reducidos. A través de un análisis de correlación, no se obtiene significación estadística para las comparaciones entre una y otra herramienta, por lo los incrementos en el valor de un volumen en una de las herramientas no se asocian con un incremento lineal a través de la otra herramienta.

**Dificultades en la  
segmentación cerebral y  
cálculo de medidas lineales**

### Dificultades observadas en la segmentación cerebral

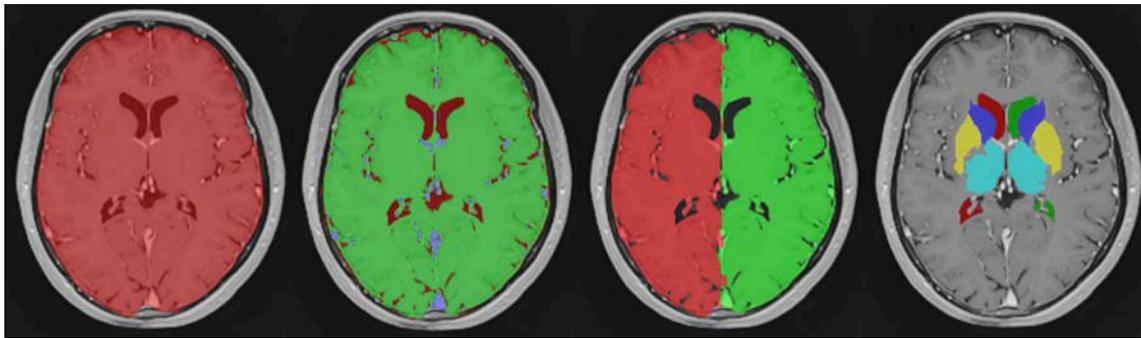
Tanto *MSmetrix* como *VolBrain* proporcionan en sus informes imágenes de referencia de la segmentación realizada. Asimismo, permiten exportar la totalidad de los cortes radiológicos segmentados a un gestor de imágenes médicas. Las imágenes de referencia en los informes pueden constituir una orientación acerca de una adecuada o inadecuada segmentación.

Por otra parte, y como es de esperar, la segmentación de imágenes de 3 teslas es de mayor calidad respecto a los estudios de 1.5 teslas, también en función de las secuencias enviadas (mejor segmentación si se envía secuencia axial y sagital, peor resultado en el caso de enviar una sola secuencia y precisar reconstrucciones en otros ejes del espacio)

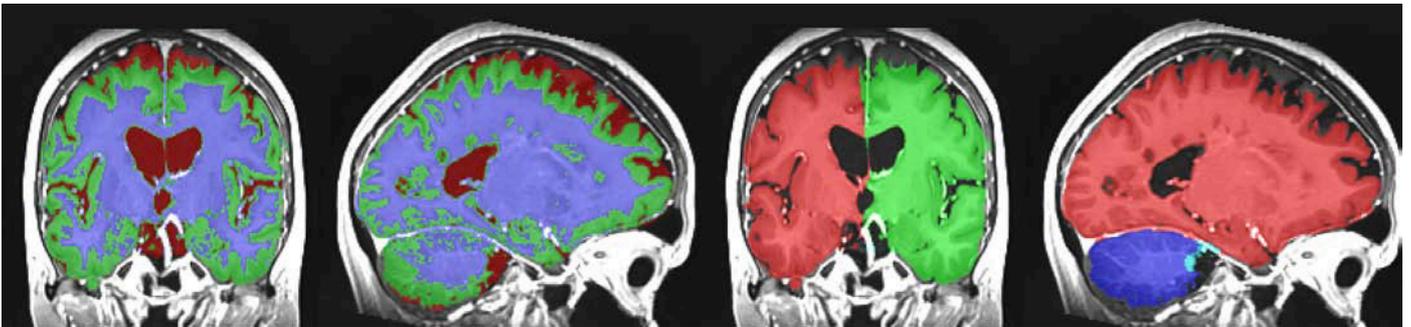


**Figura nº 158.** Segmentación obtenida por *VolBrain* de un estudio de 3 teslas con dos secuencias (arriba) y otro (debajo) de 1.5 teslas con una secuencia sagital (se ha realizado reconstrucción en plano axial). Las 4 imágenes se corresponden respectivamente con la segmentación de la cavidad intracraneal, diferenciación entre sustancia blanca y gris, segmentación de hemisferios cerebrales y segmentación de estructuras ventriculares y

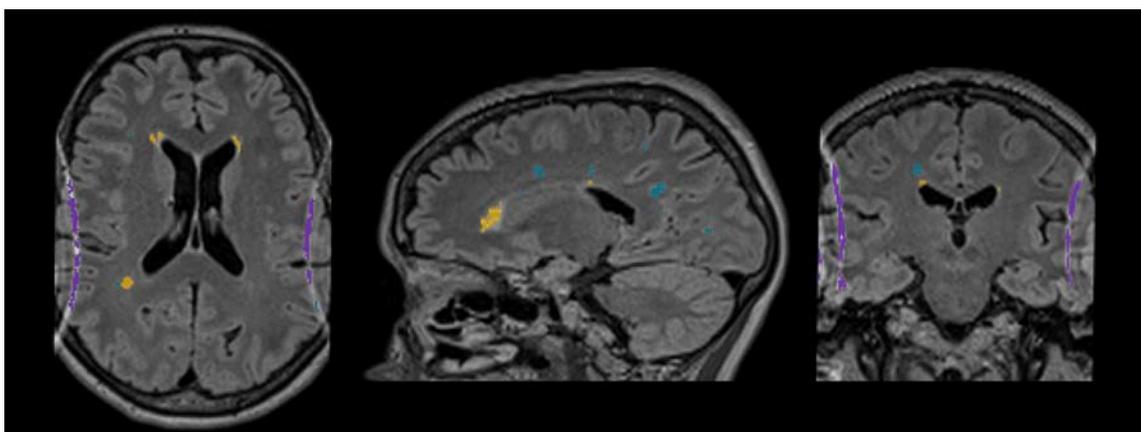
Conviene realizar una inspección ocular a las imágenes aportadas con el fin de descartar errores groseros en la segmentación, a tal efecto se aporta algún ejemplo a continuación:



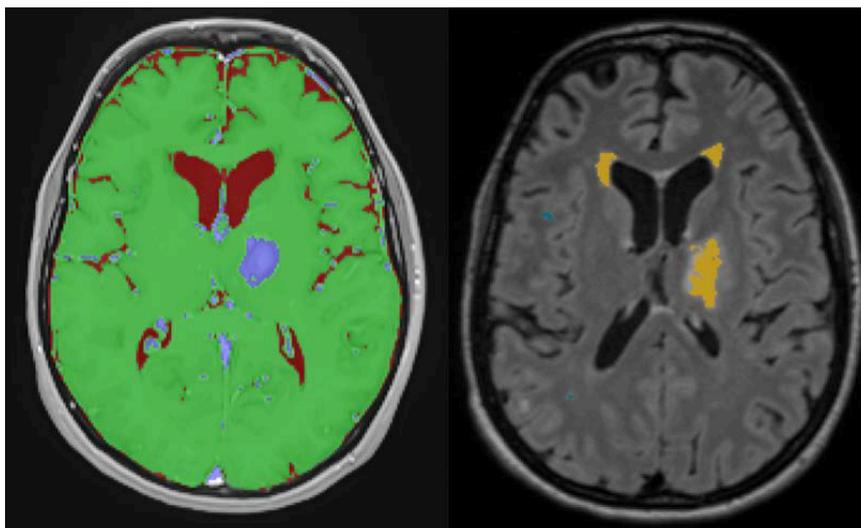
**Figura nº 159.** Segmentación obtenida mediante *VolBrain*. Se observa una inadecuada diferenciación entre sustancia gris y blanca (segunda imagen), de modo que la gran mayoría del parénquima encefálico es clasificado como sustancia gris.



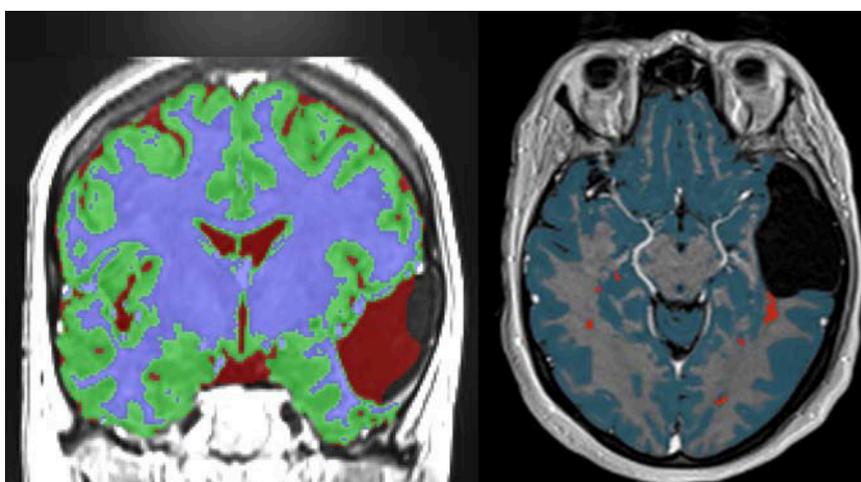
**Figura nº 160.** Segmentación obtenida mediante *VolBrain*. Se observa una inadecuada segmentación del parénquima cerebral que es interpretado como LCR. Asimismo, no resulta del todo correcta la segmentación de los hemisferios cerebrales.



**Figura nº 161.** Segmentación obtenida por *MSmetrix*. La presencia de un artefacto en las secuencias utilizadas es interpretado como lesiones de sustancia blanca yuxtacorticales.

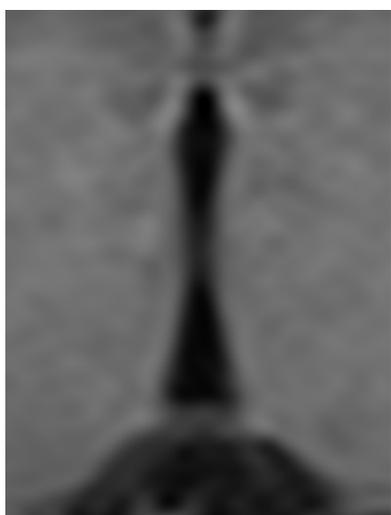


**Figura nº 162.** RMN cerebral perteneciente a paciente con EM y hematoma intraparenquimatoso en núcleos de la base izquierdos. En presencia de patología ocupante de espacio, *VolBrain* (izquierda) segmenta como sustancia blanca normal (se observa además incorrecta diferenciación de sustancia blanca y gris), mientras que *MSmetrix* (derecha) lo segmenta como lesión desmielinizante



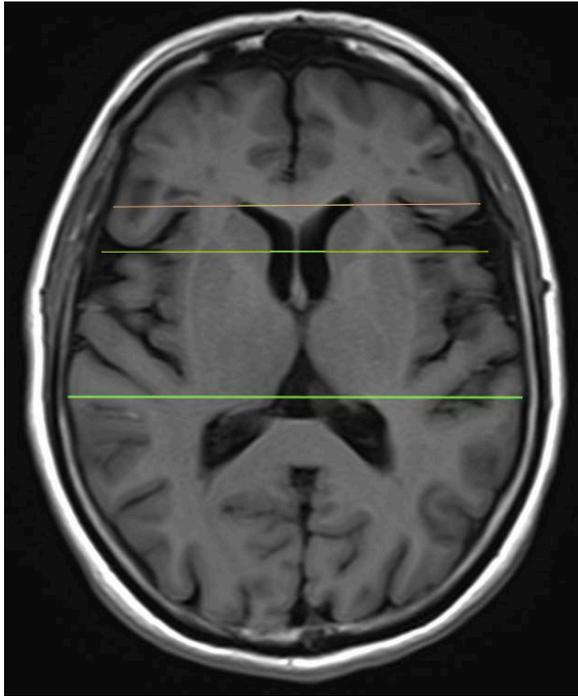
**Figura nº 163.** RMN cerebral perteneciente a paciente con EM y quiste aracnoideo temporal izquierdo. En este caso se produce una adecuada segmentación de la lesión ocupante de espacio como LCR tanto en *VolBrain* (izquierda) como en *MSmetrix* (derecha).

### Dificultades observadas en el cálculo de medidas lineales

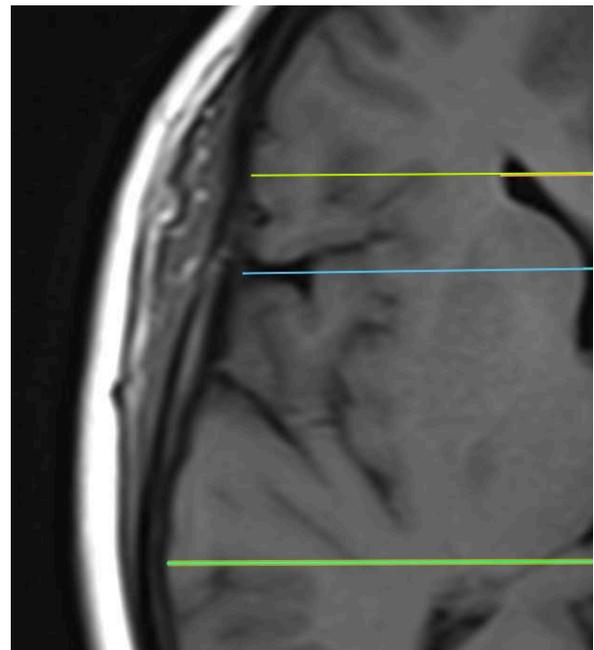
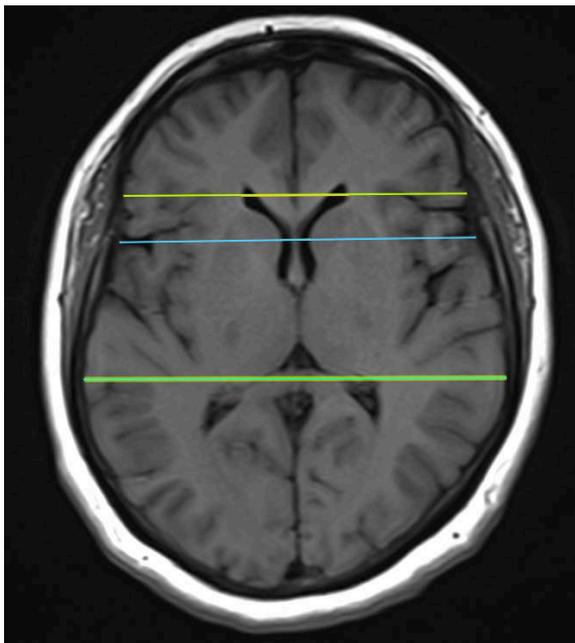


El cálculo de las medidas lineales de forma manual no se encuentra exento de dificultades debido a condiciones anatómicas particulares. Se exponen a continuación algunos ejemplos.

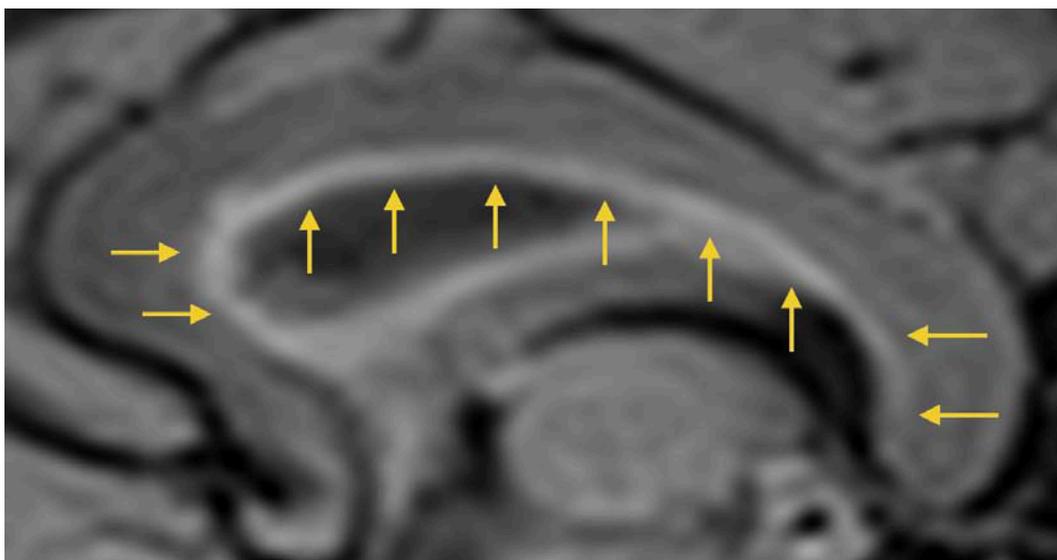
**Figura nº 164.** Imagen optimizada para visualización en corte axial del tercer ventrículo. Se observa morfología en reloj de arena, en lugar de tubular, que artefacta el resultado de la medición según técnica descrita.



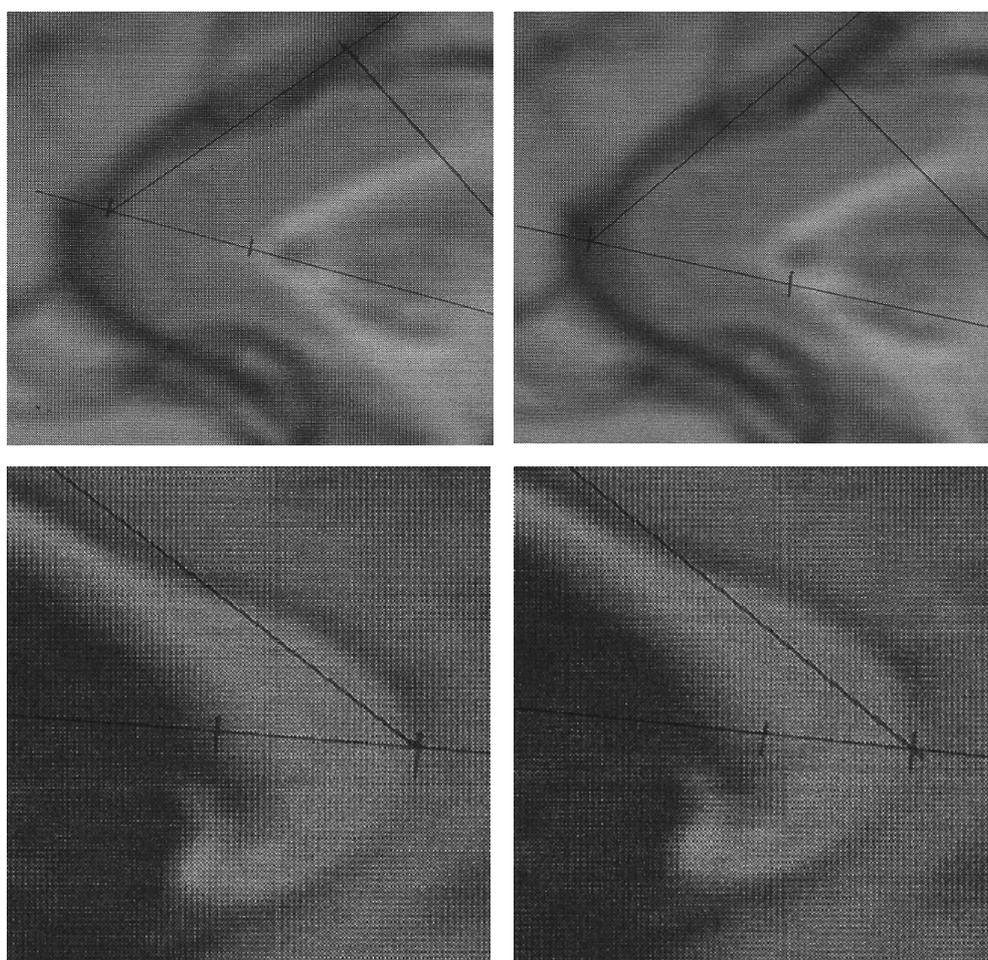
**Figura n° 165.** Cálculo de los índices bicaudado, bifrontal y de Evans. Se observa dificultad para la delimitación de los bordes del cerebro debido a atrofia insular más marcada.



**Figura n° 166.** Cálculo del índice bicaudado. Existe dificultad para la medición del ancho cerebral a este nivel debido a la existencia de surco cerebral más profundo.



**Figura nº 167.** La presencia de artefactos de LCR en la cara interna del cuerpo calloso dificulta el cálculo del área y perímetro de dicha estructura.



**Figura nº 168.** Cálculo del índice de cuerpo calloso. Arriba se demuestra la posible fuente de variabilidad debido a diferente corte del eje anteroposterior sobre el *rostrum* tras pequeña variación en inclinación de la recta. Debajo se muestra la posible fuente de variabilidad secundaria a una diferente delimitación del segmento B consecuencia de artefactos de LCR sobre la cara interna del esplenio.

**Relación entre medidas  
radiológicas y parámetros  
licuorales**

En las siguientes páginas se realiza una valoración de la relación entre las diferentes medidas lineales analizadas y los análisis volumétricos previamente descritos. Se dispone de información acerca de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM en el conjunto de los pacientes, así el valor de neurofilamentos de cadena pesada en parte de la muestra. Como se ha referido con anterioridad, existen estudios que ponen de manifiesto que la presencia de BOC tipo IgM y un valor de NFL más elevado se asocian a un peor pronóstico evolutivo y una mayor probabilidad de evolución desde una forma CIS hacia una forma de EM clínicamente definida. Asimismo, se han puesto en relación con un mayor grado de atrofia cerebral.

En primer lugar analizamos los neurofilamentos de cadena ligera, tratando de relacionar su valor con las determinaciones radiológicas de atrofia cerebral, bidimensionales y tridimensionales, tratando de esclarecer si un valor más elevado se asocia de forma significativa a volúmenes cerebrales inferiores. A continuación se realizará un análisis similar con la determinación de BOC IgG e IgM.

## Relación entre medidas radiológicas y parámetros licuorales

### Se analizan los siguientes puntos:

1. Valor de neurofilamentos de cadena ligera según el subtipo de enfermedad.
2. Relación entre medidas lineales y neurofilamentos de cadena ligera.
3. Relación entre volúmenes (*MSmetrix*) y neurofilamentos de cadena ligera.
4. Relación entre volúmenes (*VolBrain*) y neurofilamentos de cadena ligera.
5. Presencia de bandas oligoclonales según el subtipo de enfermedad.
6. Diferencias entre medidas lineales en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM.
7. Diferencias entre volúmenes (*MSmetrix*) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM.
8. Diferencias entre volúmenes (*VolBrain*) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM.

### 1. Valor de neurofilamentos de cadena ligera en LCR según patrón clínico

Se dispone de 41 determinaciones de NFL de cadena ligera (37 pertenecientes a pacientes con EMRR y 4 pertenecientes a pacientes con EMPP).

**Tabla nº 42.** Promedio del valor de NFL (pg/mL) según forma clínica de EM.

	Mín	Máx	Media	Mediana
<b>EMRR (n=37)</b>	<b>474</b>	<b>33448</b>	<b>4055 ± 6341</b>	<b>1349 (720-5338)</b>
<b>EMPP (n=4)</b>	<b>700</b>	<b>834</b>	<b>746 ± 59</b>	<b>725 (706-806)</b>

La distribución de NFL en el caso de pacientes con EMRR no se ajusta a la normal, y presenta valores extremos (elevado rango de valores) que explica la amplia desviación típica observada. La distribución de NFL en el caso de pacientes con EMPP sí se ajusta a la normal. El resultado de la prueba U de Mann-Whitney muestra un valor **p = 0.114**, que debe tomarse con precaución, habida cuenta del escaso número de sujetos en el grupo EMPP.

## **2. Relación entre medidas lineales y neurofilamentos de cadena ligera**

En el caso de los pacientes que poseen determinación de neurofilamentos de cadena ligera (n=41), se toma su primer estudio de RMN cerebral, así como la media de ICC, ACC y CCC (en caso de presentar más de un valor por haber sido analizado en diferentes secuencias sagitales). Se toma asimismo el resto de medidas lineales y se realiza un análisis de correlación de Spearman (distribución de NFL no ajusta a la normal), con los resultados que siguen:

**Tabla nº 43.** Valor de p en el análisis de correlación entre el valor de cada una de las medidas lineales y el valor de neurofilamentos de cadena ligera.

<b>Medida lineal</b>	<b>p</b>
<b>ICC</b>	<b>0.749</b>
<b>ACC</b>	<b>0.799</b>
<b>CCC</b>	<b>0.815</b>
<b>Ancho tercer ventrículo</b>	<b>0.394</b>
<b>Distancia intercaudado</b>	<b>0.677</b>
<b>Ancho cerebral a nivel bicaudado</b>	<b>0.270</b>
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.946</b>
<b>Ancho astas frontales</b>	<b>0.632</b>
<b>Ancho cerebral a nivel astas frontales</b>	<b>0.068</b>
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.480</b>
<b>Ancho cerebral máximo</b>	<b>0.552</b>
<b>Índice de Evans</b>	<b>0.847</b>

Por tanto no se objetiva relación lineal estadísticamente significativa entre el valor de neurofilamentos de cadena ligera y ninguna de las medidas lineales.

## **3. Relación entre volúmenes (*MSmetrix*) y neurofilamentos de cadena ligera**

En el caso de los pacientes que poseen determinación de neurofilamentos de cadena ligera (n=41), se toma su primer estudio de RMN cerebral, así como los resultados volumétricos de *MSmetrix*. Se realiza un análisis de correlación de Spearman (distribución de NFL no ajusta a la normal), con los resultados que siguen:

**Tabla n° 44.** Valor de p en el análisis de correlación entre el valor de cada una de las medidas volumétricas mediante *MSmetrix* y el valor de neurofilamentos de cadena ligera.

<b>Medida volumétrica</b>	<b>p</b>
<b>Volumen cerebral global</b>	<b>0.990</b>
<b>Volumen de sustancia gris</b>	<b>0.390</b>
<b>Lesiones FLAIR</b>	<b>0.211</b>
<b>Lesiones captantes gadolinio</b>	<b>0.746</b>

Por tanto, no se objetiva relación lineal estadísticamente significativa entre el valor de neurofilamentos y ninguna de las medidas volumétricas obtenidas mediante *MSmetrix*.

#### **4. Relación entre volúmenes (*VolBrain*) y neurofilamentos de cadena ligera**

En el caso de los pacientes que poseen determinación de neurofilamentos de cadena ligera (n=41), se toma su primer estudio de RMN cerebral, así como los resultados volumétricos de *VolBrain*. Se realiza un análisis de correlación de Spearman entre el valor de los neurofilamentos (distribución de NFL no ajusta a la normal) y diferentes estructuras volumétricas, que se enumeran a continuación, así como el valor de p:

**Volumen encefálico de sustancia blanca (0.419), volumen encefálico de sustancia gris (0.503), volumen de LCR (0.102), volumen encefálico global (0.967), volumen cerebral (0.900), volumen cerebral de sustancia blanca (0.405), volumen cerebral de sustancia gris (0.439), volumen cerebeloso (0.751), volumen cerebeloso de sustancia blanca (0.429), volumen cerebeloso de sustancia gris (0.494), volumen troncoencefálico (0.768), volumen ventricular (0.690), volumen de caudados (0.608), volumen de putámenes (0.637), volumen de tálamos (0.913), volumen de pálidos (0.381), volumen de hipocampos (0.756), volumen de amígdalas (0.603), volumen de núcleos *accumbens* (0.661).**

Por tanto, no se obtiene correlación significativa entre el valor de neurofilamentos de cadena ligera y los volúmenes cerebrales analizados mediante *VolBrain*.

En conclusión, los resultados obtenidos no permiten poner de manifiesto una posible relación entre los valores de NFL y las medidas de atrofia cerebral analizadas, bidimensionales ni tridimensionales.

## 5. Presencia de bandas oligoclonales según el patrón clínico

Se dispone de un total de 119 pacientes. 6 de ellos se excluyen (5 pacientes con forma RR y uno con CIS) debido a que no se ha realizado estudio completo de BOC IgG e IgM o los resultados no son concluyentes. Por tanto, se cuenta con 113 pacientes que se distribuyen de la siguiente manera:

IgM	No	Sí	Total
RR	59 (69.4%)	26 (30.6%)	85
PP	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7
CIS	7 (58.3%)	5 (41.7%)	12
NMO	6 (100%)	0 (0%)	6
RIS	3 (100%)	0 (0%)	3
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>36</b>	<b>113</b>

**Tabla nº 45.** Representación del número de pacientes en función de las bandas oligoclonales IgM y según patrón clínico de enfermedad.

IgG	No	Sí	Total
RR	13 (15.3%)	72 (84.7%)	85
PP	0 (0%)	7 (100%)	7
CIS	5 (41.7%)	7 (58.3%)	12
NMO	2 (33.3%)	4 (66.7%)	6
RIS	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>91</b>	<b>113</b>

**Tabla nº 46.** Representación del número de pacientes en función de las bandas oligoclonales IgG y según patrón clínico de enfermedad.

	G- M-	G+ M+	G+ M-	G- M+	Total
RR	11	24	48	2	85
PP	0	5	2	0	7
CIS	5	5	2	0	12
NMO	2	0	4	0	6
RIS	2	0	1	0	3
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>34</b>	<b>57</b>	<b>2</b>	<b>113</b>

**Tabla nº 47.** Representación del número de pacientes en función del perfil de bandas oligoclonales IgG e IgM y según patrón clínico de enfermedad.

## 6. Diferencias entre medidas lineales en función de presencia de BOC IgG e IgM

Se toma el primer estudio radiológico de cada paciente. Se excluyen los pacientes con resultados de bandas oligoclonales no concluyentes. Todas las distribuciones se ajustan a la normal por lo que se realizan las comparaciones mediante la prueba t de Student en el caso de IgG e IgM y mediante ANOVA en el caso del perfil de bandas.

**Tabla n° 48.** Valores medios y desviación estándar de las diferentes medidas lineales en función de los subgrupos formados según la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t de Student.

	IgG +	IgG -	p	IgM -	IgM +	p
<b>ICC</b>	<b>0.373</b> (0.057)	<b>0.405</b> (0.050)	<b>0.245</b>	<b>0.370</b> (0.056)	<b>0.392</b> (0.056)	<b>0.048</b>
<b>ACC</b>	<b>5.538</b> (0.987)	<b>6.274</b> (1.051)	<b>0.048</b>	<b>5.563</b> (0.987)	<b>5.781</b> (1.086)	<b>0.247</b>
<b>CCC</b>	<b>20.248</b> (1.314)	<b>20.550</b> (1.171)	<b>0.418</b>	<b>20.439</b> (1.369)	<b>20.007</b> (1.104)	<b>0.167</b>
<b>Ancho tercer ventrículo</b>	<b>3.561</b> (1.869)	<b>3.419</b> (1.057)	<b>0.670</b>	<b>3.855</b> (1.838)	<b>2.952</b> (1.509)	<b>0.023</b>
<b>Bicaudado A</b>	<b>1.173</b> (0.364)	<b>1.206</b> (0.210)	<b>0.924</b>	<b>1.216</b> (0.339)	<b>1.107</b> (0.353)	<b>0.258</b>
<b>Bicaudado B</b>	<b>11.249</b> (0.548)	<b>11.454</b> (0.592)	<b>0.877</b>	<b>11.357</b> (0.577)	<b>11.127</b> (0.486)	<b>0.138</b>
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.103</b> (0.030)	<b>0.105</b> (0.017)	<b>0.914</b>	<b>0.106</b> (0.028)	<b>0.098</b> (0.028)	<b>0.324</b>
<b>Bifrontal A</b>	<b>3.273</b> (0.338)	<b>3.340</b> (0.270)	<b>0.632</b>	<b>3.316</b> (0.330)	<b>3.220</b> (0.324)	<b>0.329</b>
<b>Bifrontal B</b>	<b>10.675</b> (0.477)	<b>10.936</b> (0.583)	<b>0.496</b>	<b>10.746</b> (0.504)	<b>10.644</b> (0.486)	<b>0.606</b>
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.306</b> (0.026)	<b>0.306</b> (0.027)	<b>0.382</b>	<b>0.308</b> (0.026)	<b>0.302</b> (0.025)	<b>0.381</b>
<b>Ancho cerebral</b>	<b>12.838</b> (0.550)	<b>13.063</b> (0.735)	<b>0.865</b>	<b>12.897</b> (0.622)	<b>12.817</b> (0.493)	<b>0.823</b>
<b>Índice Evans</b>	<b>0.254</b> (0.022)	<b>0.256</b> (0.022)	<b>0.539</b>	<b>0.257</b> (0.021)	<b>0.251</b> (0.023)	<b>0.295</b>

A continuación se analiza mediante ANOVA el perfil de bandas oligoclonales, una vez comprobada la normalidad y homocedasticidad de las distribuciones. En el caso concreto del ancho del tercer ventrículo se comparan los subgrupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis puesto que existe heterocedasticidad entre las diferentes distribuciones. Se excluyen los pacientes con resultados de bandas oligoclonales no concluyentes y el grupo de pacientes con bandas positivas IgM y negativas IgG al estar constituido únicamente por dos pacientes.

**Perfil de bandas:**

**Perfil 1:** IgG negativo IgM negativo.

**Perfil 2:** IgG positivo IgM positivo.

**Perfil 3:** IgG positivo IgM negativo.

**Perfil 4:** IgG negativo IgM positivo: excluido por escaso número de sujetos.

Los resultados muestran un valor de ICC más elevado en el grupo de pacientes con BOC IgM positivas, mientras que en el mismo grupo el ancho del tercer ventrículo es significativamente menor. El ACC resulta significativamente mayor en el grupo de pacientes con BOC IgG negativas.

En cuanto a los perfiles de bandas oligoclonales, se observa un ICC más elevado en el perfil 2 respecto al 3, y un ACC mayor en el perfil 1 respecto al 3.

**Tabla n° 49.** Valores medios y desviación estándar (mediana y recorrido intercuartílico en el caso del ancho del tercer ventrículo) de las diferentes medidas lineales en función de los subgrupos formados según el perfil de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico ANOVA (Kruskal-Wallis en el caso del ancho del tercer ventrículo) para la diferencia de medias/medianas.

	<b>Perfil 1</b>	<b>Perfil 2</b>	<b>Perfil 3</b>	<b>p</b>
<b>ICC</b>	<b>0.405</b> (0.050)	<b>0.392</b> (0.056)	<b>0.360</b> (0.055)	<b>0.023</b>
<b>ACC (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>6.274</b> (1.051)	<b>5.781</b> (1.086)	<b>5.374</b> (0.888)	<b>0.023</b>
<b>CCC (cm)</b>	<b>20.550</b> (1.171)	<b>20.007</b> (1.104)	<b>20.410</b> (1.426)	<b>0.356</b>
<b>Ancho TV (mm)</b>	<b>3.410</b> (2.510-4.280)	<b>2.765</b> (1.900-3.915)	<b>3.630</b> (2.210-5.115)	<b>0.052</b>
<b>Bicaudado A (cm)</b>	<b>1.206</b> (0.210)	<b>1.107</b> (0.353)	<b>1.219</b> (0.368)	<b>0.478</b>
<b>Bicaudado B (cm)</b>	<b>11.454</b> (0.592)	<b>11.127</b> (0.486)	<b>11.331</b> (0.576)	<b>0.317</b>
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.105</b> (0.017)	<b>0.098</b> (0.028)	<b>0.107</b> (0.030)	<b>0.567</b>
<b>Bifrontal A (cm)</b>	<b>3.340</b> (0.270)	<b>3.220</b> (0.324)	<b>3.309</b> (0.346)	<b>0.441</b>
<b>Bifrontal B (cm)</b>	<b>10.936</b> (0.583)	<b>10.644</b> (0.486)	<b>10.695</b> (0.475)	<b>0.755</b>
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.306</b> (0.027)	<b>0.302</b> (0.025)	<b>0.309</b> (0.026)	<b>0.326</b>
<b>Evans B (cm)</b>	<b>13.063</b> (0.735)	<b>12.817</b> (0.493)	<b>12.853</b> (0.590)	<b>0.973</b>
<b>Índice Evans</b>	<b>0.256</b> (0.022)	<b>0.251</b> (0.023)	<b>0.257</b> (0.021)	<b>0.352</b>

	ICC	ACC
1 - 2	1.000	1.000
1 - 3	0.167	0.039
2 - 3	0.039	0.172

**Tabla nº 50.** Resultado p de la prueba de comparaciones múltiples *a posteriori* para las diferentes medidas lineales según perfil de bandas oligoclonales.

## 7. Diferencias entre volúmenes (MSmetrix) en función de presencia de BOC IgG e IgM

Muchos de los pacientes presentan un primer estudio radiológico insuficiente para análisis volumétrico. Por un lado se realiza el análisis tomando el primer estudio radiológico de cada paciente, obteniendo de este modo un total de 52 sujetos. Por otro lado se analiza del mismo modo tomando el primer informe volumétrico de cada paciente, puesto que unos pocos pacientes carecen de informes volumétricos, se dispone así de un total de 95 sujetos.

### a. Análisis según el primer estudio radiológico de cada paciente

Tomando el primer estudio radiológico de cada paciente, se dispone de información volumétrica en 57 casos. Se excluyen del análisis aquellos pacientes con determinaciones no concluyentes de bandas oligoclonales (3 casos dentro de los 57 incluidos) y el grupo de pacientes con bandas positivas IgM y negativas IgG al estar constituido únicamente por dos pacientes. Por tanto, se dispone de de 52 casos.

Las diferentes distribuciones en estudio se ajustan a la normal, por lo que se emplea el estadístico t de Student.

**Tabla nº 51.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según el resultado de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t para la diferencia de medias.

	IgG+ (n=46)	IgG- (n=6)	p	IgM+ (n=18)	IgM- (n=34)	p
<b>Volumen cerebral (ml)</b>	1498.456 (74.765)	1468.500 (64.096)	0.354	1529.944 (68.537)	1476.500 (70.361)	0.011
<b>Volumen s. gris (ml)</b>	879.282 (63.065)	851.333 (43.380)	0.299	896.611 (60.942)	865.176 (59.737)	0.079

A continuación se realiza mismo análisis en función del perfil de bandas oligoclonales. Se emplea ANOVA tras comprobar homocedasticidad entre las distribuciones.

**Tabla nº 52.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según perfil de bandas oligoclonales. Valor p para la diferencia de medias.

	<b>Perfil 1</b> <b>(n=6)</b>	<b>Perfil 2</b> <b>(n=18)</b>	<b>Perfil 3</b> <b>(n=28)</b>	<b>p</b>	<b>Post-hoc</b>
<b>Volumen cerebral</b> <b>(ml)</b>	<b>1468.500</b> <b>(64.096)</b>	<b>1529.944</b> <b>(68.537)</b>	<b>1478.214</b> <b>(72.614)</b>	<b>0.040</b>	<b>2-3</b> <b>p=0.056</b>
<b>Volumen s. gris</b> <b>(ml)</b>	<b>851.333</b> <b>(43.380)</b>	<b>896.611</b> <b>(60.942)</b>	<b>868.142</b> <b>(62.939)</b>	<b>0.180</b>	

Los resultados muestran un volumen cerebral más elevado en el caso de pacientes con BOC IgM+ así como en el caso de un perfil tipo 2 (IgG positivo IgM positivo).

### **b. Análisis según el primer estudio volumétrico de cada paciente**

De los 113 pacientes en estudio (descartado NMO), se excluyen del análisis aquéllos con determinaciones no concluyentes de bandas oligoclonales (6) y el grupo de pacientes con bandas positivas IgM y negativas IgG al estar constituido únicamente por dos pacientes. 10 pacientes no disponen de información volumétrica. Se obtiene por tanto un total de 95 estudios. Las diferentes distribuciones en estudio se ajustan a la normal, por lo que se emplea el estadístico t de Student.

**Tabla nº 53.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según el resultado de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t para la diferencia de medias.

	<b>IgG +</b> <b>(n=82)</b>	<b>IgG -</b> <b>(n=13)</b>	<b>p</b>	<b>IgM +</b> <b>(n=32)</b>	<b>IgM -</b> <b>(n=63)</b>	<b>p</b>
<b>Volumen cerebral</b> <b>(ml)</b>	<b>1475.719</b> <b>(83.715)</b>	<b>1465.153</b> <b>(59.431)</b>	<b>0.663</b>	<b>1493.437</b> <b>(79.609)</b>	<b>1464.539</b> <b>(80.032)</b>	<b>0.099</b>
<b>Volumen s. gris</b> <b>(ml)</b>	<b>863.146</b> <b>(64.365)</b>	<b>834.230</b> <b>(45.183)</b>	<b>0.123</b>	<b>873.218</b> <b>(66.716)</b>	<b>852.063</b> <b>(59.835)</b>	<b>0.121</b>

A continuación se realiza mismo análisis en función del perfil de bandas oligoclonales. Se emplea ANOVA tras comprobar homocedasticidad entre las distribuciones.

**Tabla nº 54.** Valores medios y desviación estándar del volumen cerebral y de sustancia gris en los diferentes grupos formados según perfil de bandas oligoclonales. Valor p para la diferencia de medias.

	<b>Perfil 1</b> <b>(n=13)</b>	<b>Perfil 2</b> <b>(n=32)</b>	<b>Perfil 3</b> <b>(n=50)</b>	<b>p</b>
<b>Volumen cerebral</b> <b>(ml)</b>	<b>1465.153</b> <b>(59.431)</b>	<b>1493.437</b> <b>(79.609)</b>	<b>1464.380</b> <b>(85.084)</b>	<b>0.258</b>
<b>Volumen s. gris</b> <b>(ml)</b>	<b>834.230</b> <b>(45.183)</b>	<b>873.218</b> <b>(66.716)</b>	<b>856.700</b> <b>(62.640)</b>	<b>0.154</b>

Los resultados obtenidos atendiendo al primer estudio volumétrico de cada paciente no muestran diferencias significativas en los volúmenes cerebrales según el perfil de BOC.

## 8. Diferencias entre volúmenes (*VolBrain*) en función de presencia de bandas oligoclonales IgG e IgM

En el caso de *VolBrain*, todos los pacientes estudiados disponen de estudio volumétrico, por lo que no se realiza análisis comparativo diferenciando entre el primer estudio radiológico y volumétrico de cada paciente. Así pues, se toma el primer estudio radiológico de cada paciente. Se excluyen del análisis aquellos pacientes con determinaciones no concluyente de bandas oligoclonales y el grupo de pacientes con bandas positivas IgM y negativas IgG al estar constituido únicamente por dos pacientes.

Todas las distribuciones que se analizan a continuación se ajustan a la normal salvo el volumen de LCR (sólo se ajusta a la normal la distribución IgG-), que se valora por separado.

**Tabla nº 55.** Valores medios y desviación estándar de diferentes medidas volumétricas medido en ml (mediana y recorrido intercuartílico en el caso del volumen de LCR) en los distintos grupos formados según el resultado de la determinación de bandas oligoclonales IgG e IgM. Valor p del estadístico t para la diferencia de medias (U de Mann-Whitney para la diferencia de medianas en el caso del volumen de LCR).

	<b>IgG +</b>	<b>IgG -</b>	<b>p</b>	<b>IgM +</b>	<b>IgM -</b>	<b>p</b>
<b>Volumen s. blanca</b>	<b>528.102</b> <b>(86.889)</b>	<b>512.146</b> <b>(97.505)</b>	<b>0.511</b>	<b>523.369</b> <b>(82.262)</b>	<b>526.622</b> <b>(91.773)</b>	<b>0.864</b>
<b>Volumen s. gris</b>	<b>678.323</b> <b>(101.797)</b>	<b>698.522</b> <b>(126.274)</b>	<b>0.486</b>	<b>677.593</b> <b>(106.962)</b>	<b>683.507</b> <b>(105.736)</b>	<b>0.794</b>
<b>Volumen encéfalo</b>	<b>1206.420</b> <b>(131.392)</b>	<b>1210.669</b> <b>(179.906)</b>	<b>0.929</b>	<b>1200.962</b> <b>(127.940)</b>	<b>1210.123</b> <b>(145.279)</b>	<b>0.759</b>
<b>Volumen cerebro</b>	<b>1053.649</b> <b>(118.335)</b>	<b>1054.608</b> <b>(159.310)</b>	<b>0.982</b>	<b>1049.794</b> <b>(115.746)</b>	<b>1055.777</b> <b>(129.888)</b>	<b>0.823</b>
<b>Volumen cerebelo</b>	<b>130.075</b> <b>(14.251)</b>	<b>133.695</b> <b>(20.054)</b>	<b>0.387</b>	<b>128.387</b> <b>(13.191)</b>	<b>131.770</b> <b>(16.164)</b>	<b>0.300</b>
<b>Volumen troncoencéfalo</b>	<b>22.669</b> <b>(3.677)</b>	<b>22.356</b> <b>(4.169)</b>	<b>0.760</b>	<b>22.754</b> <b>(3.774)</b>	<b>22.553</b> <b>(3.749)</b>	<b>0.802</b>
<b>Volumen LCR</b>	<b>103.980</b> <b>(76.672-</b> <b>156.917)</b>	<b>139.070</b> <b>(113.292-</b> <b>250.132)</b>	<b>0.025</b>	<b>101.330</b> <b>(61.030-</b> <b>174.070)</b>	<b>118.760</b> <b>(87.960-</b> <b>161.850)</b>	<b>0.123</b>

A continuación se realiza el mismo análisis en función del perfil de bandas oligoclonales. Se emplea ANOVA (prueba de Kruskal-Wallis en el caso del volumen de LCR, puesto que únicamente la distribución del perfil 1 se ajusta a la normal) tras comprobar ajuste a la normal y homocedasticidad entre las diferentes distribuciones.

**Tabla nº 56.** Valores medios y desviación estándar (mediana y recorrido intercuartílico en el caso del volumen de LCR) de diferentes medidas volumétricas (ml) en los distintos grupos formados según perfil de bandas oligoclonales. Valor p para la diferencia de medias (diferencia de medianas en el caso del volumen del LCR).

	<b>Perfil 1</b>	<b>Perfil 2</b>	<b>Perfil 3</b>	<b>p</b>
<b>Volumen s. blanca encéfalo</b>	<b>512.146</b> (97.505)	<b>523.369</b> (82.262)	<b>531.164</b> (90.428)	<b>0.747</b>
<b>Volumen s. gris encéfalo</b>	<b>698.522</b> (126.274)	<b>677.593</b> (106.962)	<b>678.796</b> (99.395)	<b>0.785</b>
<b>Volumen encéfalo</b>	<b>1210.669</b> (179.906)	<b>1200.962</b> (127.940)	<b>1209.952</b> (134.721)	<b>0.954</b>
<b>Volumen cerebro</b>	<b>1054.608</b> (159.310)	<b>1049.794</b> (115.746)	<b>1056.144</b> (121.058)	<b>0.975</b>
<b>Volumen cerebelo</b>	<b>133.695</b> (20.054)	<b>128.387</b> (13.191)	<b>131.167</b> (14.922)	<b>0.496</b>
<b>Volumen troncoencéfalo</b>	<b>22.356</b> (4.169)	<b>22.754</b> (3.774)	<b>22.614</b> (3.650)	<b>0.942</b>
<b>Volumen LCR</b>	<b>139.070</b> (113.292- 250.132)	<b>101.330</b> (61.030- 174.070)	<b>111.010</b> (85.610- 156.880)	<b>0.054</b>

Los resultados muestran como único hallazgo significativo un volumen de LCR mayor en pacientes con BOC IgG negativas, no encontrando ninguna otra diferencia significativa para los diferentes patrones de BOC y las medidas obtenidas con *VolBrain*.

# **Relación entre medidas lineales y volumétricas**

## **Relación entre medidas lineales y volumétricas**

Uno de los principales objetivos de este trabajo consiste en analizar posibles relaciones significativas entre las medidas lineales bidimensionales y las mediciones tridimensionales obtenidas con herramientas de volumetría cerebral, con el fin de determinar si las primeras pueden constituir una alternativa fiable frente a las segundas.

El estudio comparativo se lleva a cabo atendiendo a los puntos que se enumeran a continuación. Se emplea análisis de correlación de Spearman (la totalidad de medidas lineales, incluyendo las correspondientes al CC, se ajustan a la normal, si bien no se cumple este requisito en varias de las distribuciones de medidas volumétricas en *MSmetrix* y *VolBrain*). Se toma el primer estudio radiológico de cada paciente.

- 1. Medidas relativas al cuerpo caloso y *MSmetrix*.**
- 2. Resto de medidas lineales y *MSmetrix*.**
- 3. Medidas relativas al cuerpo caloso y *VolBrain*.**
- 4. Resto de medidas lineales y *VolBrain*.**

**Medidas analizadas relativas al cuerpo caloso:** índice de cuerpo caloso, segmento A, segmento B, segmento C, longitud anteroposterior, área de cuerpo caloso, perímetro de cuerpo caloso.

**Medidas analizadas relativas a otras medidas lineales:** ancho de tercer ventrículo, distancia intercaudado, ancho cerebral a nivel bicaudado, índice bicaudado, ancho de astas frontales, ancho cerebral a nivel de astas frontales, índice bifrontal, ancho cerebral máximo, índice de Evans.

**Medidas analizadas mediante *MSmetrix*:** volumen cerebral global, volumen de sustancia gris, volumen de lesiones FLAIR, volumen de lesiones captantes de gadolinio.

**Medidas analizadas mediante *VolBrain*:** volumen encefálico de sustancia blanca, volumen encefálico de sustancia gris, volumen de LCR, volumen encefálico, volumen cerebral, volumen cerebeloso, volumen troncoencefálico, volumen ventricular, volumen de núcleos caudados, volumen de putámenes, volumen de tálamos, volumen de pálidos, volumen de hipocampos, volumen de cuerpos amigdalinos, volumen de núcleos *accumbens*.

Al finalizar el presente apartado se realiza un resumen de los principales hallazgos obtenidos.

## Medidas relativas al cuerpo calloso y MSmetrix

**Tabla n° 57.** Correlaciones existentes entre las medidas relativas al cuerpo calloso y las medidas volumétricas proporcionadas por *MSmetrix*. Se señala el valor de p y la fuerza de la asociación entre paréntesis. En rojo se señalan las correlaciones estadísticamente significativas.

	Volumen cerebral	Vol. sustancia gris	Vol. lesiones FLAIR	Vol. lesiones gadolinio +
Índice cuerpo calloso	<b>&lt;0.001</b> (0.431)	0.128	<b>&lt;0.001</b> (-0.521)	0.188
Segmento A cuerpo calloso	<b>0.019</b> (0.292)	0.802	<b>0.005</b> (-0.345)	0.206
Segmento B cuerpo calloso	<b>0.006</b> (0.337)	0.464	<b>0.002</b> (-0.376)	0.810
Segmento C cuerpo calloso	<b>0.003</b> (0.363)	0.142	<b>0.010</b> (-0.319)	0.660
Longitud anteroposterior	0.924	0.471	0.130	0.147
Área cuerpo calloso	<b>0.004</b> (0.352)	0.580	<b>0.011</b> (-0.315)	0.889
Perímetro cuerpo calloso	0.127	<b>0.046</b> (-0.250)	<b>0.046</b> (0.250)	0.194

### Resto de medidas lineales y *MSmetrix*

**Tabla n° 58.** Correlaciones existentes entre el resto de medidas lineales no dependientes del cuerpo caloso y las medidas volumétricas proporcionadas por *MSmetrix*. Se señala el valor de p y la fuerza de la asociación entre paréntesis. En rojo se señalan las correlaciones estadísticamente significativas.

	Volumen cerebral	Vol. sustancia gris	Vol. lesiones FLAIR	Vol. lesiones gadolinio +
Ancho tercer ventrículo	<0.001 (-0.650)	<0.001 (-0.560)	<0.001 (0.470)	0.615
Bicaudado A	<0.001 (-0.495)	<0.001 (-0.475)	0.001 (0.405)	0.889
Bicaudado B	0.298	0.004 (-0.356)	0.683	0.845
Índice bicaudado	<0.001 (-0.509)	<0.001 (-0.435)	<0.001 (0.436)	0.993
Bifrontal A	0.277	0.138	0.497	0.603
Bifrontal B	0.307	0.010 (-0.318)	0.533	0.982
Índice bifrontal	0.574	0.981	0.589	0.505
Ancho cerebral máximo	0.017 (-0.298)	<0.001 (-0.521)	0.090	0.497
Índice Evans	0.881	0.518	0.994	0.776

### Medidas lineales y *VolBrain*

En las dos siguientes tablas (tablas n° 59 y n° 60) se muestran las correlaciones observadas entre las diferentes medidas lineales y las medidas volumétricas proporcionadas por *VolBrain*. Se señala en valor de p y la fuerza de la asociación. En rojo se señalan las correlaciones estadísticamente significativas.

**Tabla n° 59.** Correlaciones existentes entre las medidas relativas al cuerpo caloso y las medidas volumétricas proporcionadas por *VolBrain*. Se señala el valor de p y la fuerza de la asociación entre paréntesis. En rojo se señalan las correlaciones estadísticamente significativas.

	ICC	A	B	C	Long	ACC	CCC
S. blanca encéfalo	<b>0.004</b> (0.271)	<b>&lt;0.001</b> (0.362)	<b>0.034</b> (0.203)	<b>&lt;0.003</b> (0.283)	0.352	<b>&lt;0.001</b> (0.330)	<b>0.868</b>
S. gris encéfalo	<b>0.051</b>	<b>0.321</b>	<b>0.058</b>	<b>0.235</b>	<b>0.842</b>	<b>0.774</b>	<b>0.001</b> (0.319)
LCR	<b>0.001</b> (-0.303)	<b>0.001</b> (-0.305)	<b>0.137</b>	<b>0.006</b> (-0.264)	<b>0.570</b>	<b>0.155</b>	<b>0.009</b> (0.252)
Encéfalo	<b>0.576</b>	<b>0.116</b>	<b>0.779</b>	<b>0.190</b>	<b>0.565</b>	<b>0.005</b> (0.271)	<b>0.010</b> (0.246)
Cerebro	<b>0.406</b>	<b>0.061</b>	<b>0.566</b>	<b>0.178</b>	<b>0.596</b>	<b>0.002</b> (0.285)	<b>0.011</b> (0.239)
S. gris cerebro	<b>0.029</b> (-0.207)	<b>0.455</b>	<b>0.015</b> (-0.230)	<b>0.209</b>	<b>0.821</b>	<b>0.821</b>	<b>0.001</b> (0.318)
S. blanca cerebro	<b>0.001</b> (0.299)	<b>&lt;0.001</b> (0.355)	<b>0.005</b> (0.263)	<b>0.002</b> (0.286)	<b>0.327</b>	<b>0.001</b> (0.318)	<b>0.942</b>
Cerebelo	<b>0.603</b>	<b>0.490</b>	<b>0.436</b>	<b>0.607</b>	<b>0.343</b>	<b>0.097</b>	<b>0.021</b> (0.219)
S. gris cerebelo	<b>0.412</b>	<b>0.375</b>	<b>0.218</b>	<b>0.466</b>	<b>0.846</b>	<b>0.565</b>	<b>0.101</b>
S. blanca cerebelo	<b>0.595</b>	<b>0.986</b>	<b>0.277</b>	<b>0.515</b>	<b>0.975</b>	<b>0.254</b>	<b>0.949</b>
Tronco del encéfalo	<b>0.036</b> (0.198)	<b>0.034</b> (0.200)	<b>0.221</b>	<b>0.023</b> (0.214)	<b>0.623</b>	<b>0.020</b> (0.221)	<b>0.669</b>
Ventrículos	<b>&lt;0.001</b> (-0.724)	<b>&lt;0.001</b> (-0.498)	<b>&lt;0.001</b> (-0.598)	<b>&lt;0.001</b> (-0.409)	<b>0.076</b>	<b>0.012</b> (-0.241)	<b>&lt;0.001</b> (0.629)
Caudado	<b>0.758</b>	<b>0.283</b>	<b>0.402</b>	<b>0.442</b>	<b>0.601</b>	<b>0.293</b>	<b>0.306</b>
Putamen	<b>0.120</b>	<b>0.165</b>	<b>0.118</b>	<b>0.116</b>	<b>0.829</b>	<b>0.011</b> (0.241)	<b>0.866</b>
Tálamo	<b>&lt;0.001</b> (0.329)	<b>&lt;0.001</b> (0.338)	<b>0.005</b> (0.266)	<b>0.008</b> (0.249)	<b>0.734</b>	<b>&lt;0.001</b> (0.489)	<b>0.068</b>
Pálido	<b>0.763</b>	<b>0.934</b>	<b>0.874</b>	<b>0.501</b>	<b>0.287</b>	<b>0.458</b>	<b>0.337</b>
Hipocampo	<b>0.002</b> (-0.284)	<b>0.015</b> (-0.228)	<b>0.001</b> (-0.312)	<b>0.610</b>	<b>0.786</b>	<b>0.382</b>	<b>0.116</b>
Amígdala	<b>0.443</b>	<b>0.977</b>	<b>0.333</b>	<b>0.261</b>	<b>0.179</b>	<b>0.563</b>	<b>0.746</b>
<i>Accumbens</i>	<b>0.051</b>	<b>0.109</b>	<b>0.161</b>	<b>0.016</b> (0.228)	<b>0.723</b>	<b>0.101</b>	<b>0.281</b>

**Tabla nº 60.** Correlaciones existentes entre las medidas lineales no dependientes del cuerpo calloso y las medidas volumétricas proporcionadas por *VolBrain*. Se señala el valor de p y la fuerza de la asociación entre paréntesis. En rojo se señalan las correlaciones estadísticamente significativas.

	ATV	Bic A	Bic B	IBC	Bif A	Bif B	IBF	Ancho	Evans
S. blanca encéfalo	0.944	0.812	0.032 (0.206)	0.520	0.049 (0.190)	0.017 (0.229)	0.385	<0.001 (0.433)	0.855
S. gris encéfalo	0.025 (0.224)	0.006 (0.263)	<0.001 (0.364)	0.022 (0.221)	<0.001 (0.385)	<0.001 (0.375)	0.005 (0.268)	<0.001 (0.383)	0.004 (0.276)
LCR	0.001 (0.313)	<0.001 (0.404)	0.034 0.204	<0.001 (0.394)	0.019 (0.225)	0.088	0.050 (0.189)	0.040 (0.198)	0.120
Encéfalo	0.124	0.086	<0.001 (0.426)	0.287	<0.001 (0.388)	<0.001 (0.443)	0.018 (0.227)	<0.001 (0.591)	0.060
Cerebro	0.177	0.168	<0.001 (0.405)	0.460	<0.001 (0.370)	<0.001 (0.429)	0.031 (0.205)	<0.001 (0.590)	0.089
S. gris cerebro	0.015 (0.238)	0.004 (0.269)	0.002 (0.288)	0.011 (0.239)	<0.001 (0.379)	0.002 (0.289)	0.001 (0.303)	<0.001 (0.375)	0.003 (0.277)
S. blanca cerebro	0.747	0.646	0.008 (0.250)	0.328	0.084	0.004 (0.274)	0.814	<0.001 (0.407)	0.937
Cerebelo	0.157	0.041 (0.194)	<0.001 (0.381)	0.151	<0.001 (0.328)	<0.001 (0.344)	0.025 (0.213)	<0.001 (0.414)	0.044 (0.191)
S. gris cerebelo	0.093	0.041 (0.195)	0.012 (0.238)	0.095	0.001 (0.315)	0.028 (0.209)	0.010 (0.243)	0.052	0.005 (0.265)
S. blanca cerebelo	0.730	0.715	0.052	0.979	0.270	0.034 (0.202)	0.834	0.002 (0.288)	0.928
Tronco del encéfalo	0.959	0.831	0.110	0.567	0.188	0.025 (0.213)	0.944	0.002 (0.285)	0.968
Ventrículos	<0.001 (0.604)	<0.001 (0.683)	0.267	<0.001 (0.718)	<0.001 (0.493)	0.159	<0.001 (0.532)	0.014 (0.235)	<0.001 (0.437)
Caudado	0.775	0.190	0.780	0.200	0.786	0.386	0.587	0.163	0.631
Putamen	0.499	0.414	0.156	0.248	0.753	0.146	0.730	0.056	0.785
Tálamo	0.123	0.083	0.205	0.051	0.712	0.162	0.775	0.001 (0.310)	0.541
Pálido	0.934	0.792	0.280	0.708	0.655	0.265	0.749	0.292	0.874
Hipocampo	<0.001 (0.402)	<0.001 (0.416)	0.001 (0.323)	<0.001 (0.384)	<0.001 (0.352)	0.003 (0.279)	0.002 (0.294)	0.003 (0.279)	0.004 (0.269)
Amígdala	0.027 (0.219)	0.081	0.182	0.108	0.044 (0.192)	0.028 (0.208)	0.247	0.045 (0.191)	0.150
Accumbens	0.220	0.183	0.836	0.113	0.883	0.702	0.804	0.653	0.835

Estos datos presentados en tablas precedentes muestran cómo en el caso de las medidas del CC y *MSmetrix*, el ICC se correlaciona con el volumen cerebral y el volumen lesional en secuencias FLAIR, no así con el volumen de sustancia gris. La misma relación se observa entre los diferentes componentes del ICC, menos la longitud anteroposterior. El ACC se relaciona del mismo modo con el volumen cerebral y lesional, pero no el perímetro, que se relaciona con el volumen de sustancia gris. El parámetro que muestra una correlación más fuerte es el ICC. Valorando las otras medidas lineales, existe mejor relación con el volumen de sustancia gris. Tanto el ancho del tercer ventrículo como la distancia intercaudado y el índice bicaudado se relacionan con el volumen cerebral, volumen de sustancia gris y volumen lesional. El ancho del tercer ventrículo es la medida que muestra correlación más fuerte, superior al ICC en el caso del volumen cerebral. Ninguna de las medidas bidimensionales muestra relación con el volumen de lesiones captantes de gadolinio.

El mismo análisis se realiza con las medidas obtenidas mediante *VolBrain*.

El ACC y CCC muestran correlación con el volumen encefálico y cerebral, mientras que el ICC y sus diferentes componentes (salvo la longitud anteroposterior, que no muestra correlaciones significativas) resultan más sensibles para predecir el volumen de sustancia blanca encefálica y cerebral, al igual que ACC. Existen malas correlaciones entre las medidas de CC y los volúmenes de sustancia gris, igualmente los volúmenes cerebelosos no muestran asociación significativa con el CC. En cambio, el volumen del sistema ventricular se asocia a todas las medidas del CC analizadas salvo a la longitud anteroposterior. En cuanto a estructuras subcorticales, el tálamo y el hipocampo se asocian al ICC, y el putamen y el tálamo al ACC.

Analizando la relación entre el resto de medidas bidimensionales y medidas volumétricas, se identifica una mejor relación con los volúmenes principales (encéfalo, cerebro) que las medidas correspondientes al CC. Ambos pueden predecirse según los diferentes componentes del índice bifrontal y los diferentes anchos cerebrales (ancho cerebral a nivel intercaudado, ancho cerebral máximo). Las medidas de sustancia blanca se relacionan con los anchos cerebrales en los diferentes niveles descritos, mientras que las medidas de sustancia gris muestran en general relación con todos los parámetros analizados. El cerebelo en este caso, se relaciona con todas las medidas salvo con el ancho del tercer ventrículo e índice bicaudado, mientras que troncoencéfalo y estructuras subcorticales muestran malas correlaciones, a excepción del hipocampo.



# **Medidas lineales como test diagnóstico**

Con el fin de explorar el poder discriminatorio de las medidas lineales como test diagnóstico, se han construido curvas ROC (“Receiver Operating Characteristic”), que ilustran la relación entre sensibilidad y especificidad. Se sitúa la sensibilidad (porcentaje de verdaderos positivos) en el eje de ordenadas y el porcentaje de falsos positivos ( $1 - \text{especificidad}$ ) en el eje de abscisas. El área bajo la curva (AUC) estima la capacidad de cada medida para discriminar entre pacientes con EM al inicio de la enfermedad y controles sanos. Un valor de AUC de 0.5 significa que dicha medida no es capaz de diferenciar pacientes de controles, mientras que un valor más elevado de AUC indica mayor poder discriminatorio, siendo 1 el valor que implica un rendimiento diagnóstico perfecto.

Hay que considerar que en el caso de un área bajo la curva inferior a 0.5 se han invertido los criterios diagnósticos, es decir, se han considerado los eventos negativos como positivos y viceversa, con el fin de que la prueba sea capaz de discriminar más del 50%. De este modo, la curva ROC cambia en simetría respecto a la bisectriz del primer cuadrante. Es el caso del índice bifrontal y todas las medidas pertenecientes al cuerpo caloso a excepción de su perímetro/circunferencia (CCC).

Se ha estimado el índice de Youden para las diferentes medidas ( $\text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$ ), de modo que su valor máximo puede emplearse como criterio para seleccionar el punto de corte óptimo para cada medida, que determina una mayor sensibilidad y especificidad de forma conjunta. Un índice de Youden cercano a 1 implica una prueba de alto rendimiento diagnóstico, mientras que los valores cercanos a 0 se asocian a un pobre rendimiento.

Por ejemplo, en el caso del ancho del tercer ventrículo, el punto de corte se sitúa en 2.625, el cual determinó conjuntamente la sensibilidad y especificidad más altas para el diagnóstico de esclerosis múltiple, siendo la sensibilidad del 66% y la especificidad del 65%. Su índice de Youden equivale a 0.315.

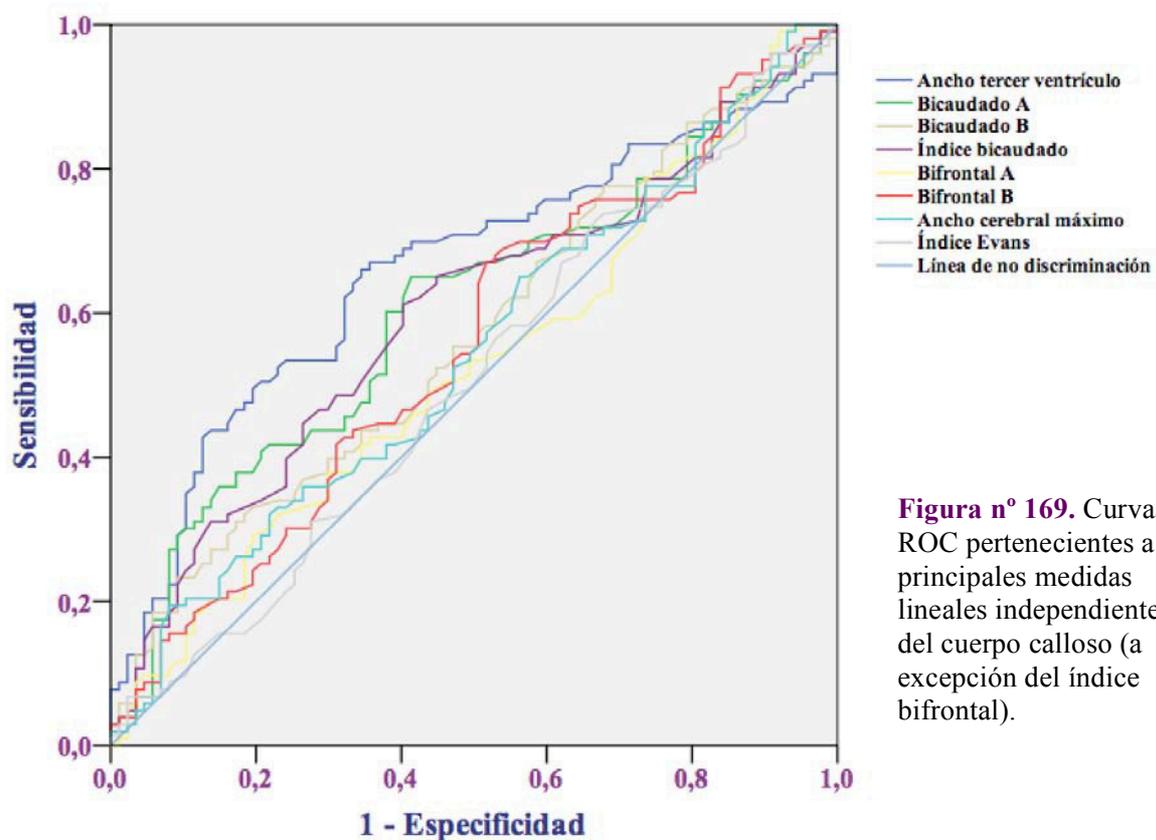
**Tabla n° 61.** Análisis ROC. Valor del área bajo la curva (AUC), significación (valor p) e intervalo de confianza (IC 95%) para las principales medidas lineales independientes del cuerpo calloso.

	<b>AUC</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Ancho tercer vent</b>	<b>0.658</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.580 - 0.736</b>
<b>Bicaudado A</b>	<b>0.605</b>	<b>0.013</b>	<b>0.524 - 0.685</b>
<b>Bicaudado B</b>	<b>0.568</b>	<b>0.105</b>	<b>0.487 - 0.650</b>
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.597</b>	<b>0.021</b>	<b>0.517 - 0.678</b>
<b>Bifrontal A</b>	<b>0.527</b>	<b>0.521</b>	<b>0.445 - 0.609</b>
<b>Bifrontal B</b>	<b>0.555</b>	<b>0.190</b>	<b>0.473 - 0.637</b>
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.504</b>	<b>0.925</b>	<b>0.426 - 0.582</b>
<b>Ancho cerebral máx</b>	<b>0.544</b>	<b>0.298</b>	<b>0.462 - 0.626</b>
<b>Índice Evans</b>	<b>0.509</b>	<b>0.827</b>	<b>0.426 - 0.592</b>

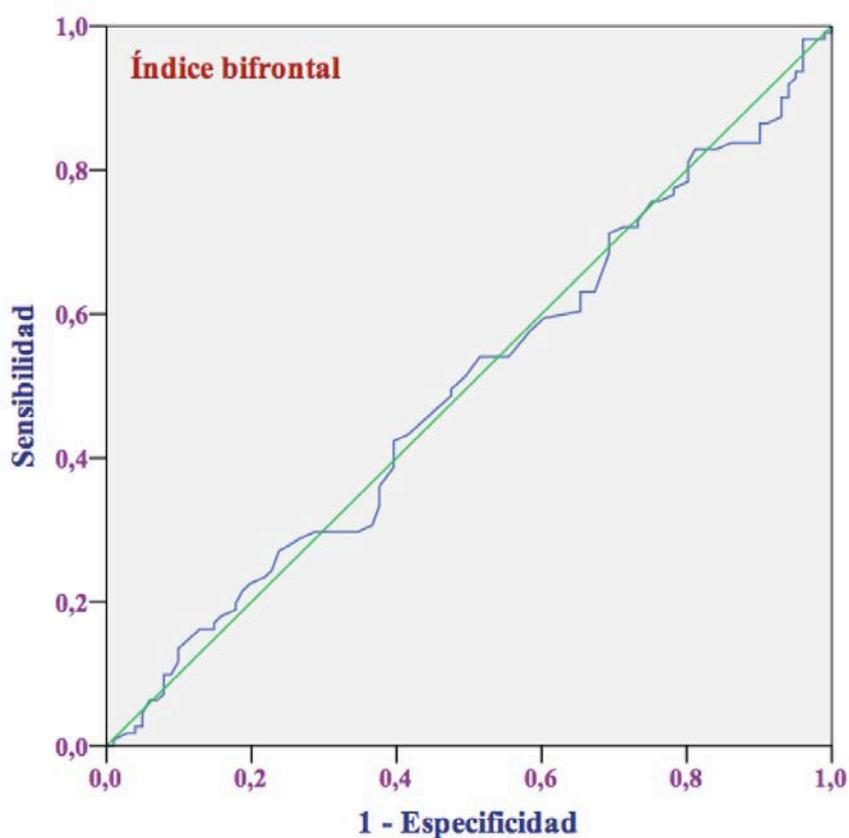
**Tabla n° 62.** Análisis ROC. Valor del índice de Youden, punto de corte y valores de sensibilidad y especificidad en cada de una de las medidas lineales independientes del cuerpo calloso.

	<b>Youden</b>	<b>Punto corte</b>	<b>Sens</b>	<b>Espec</b>
<b>Ancho tercer vent</b>	<b>0.315</b>	<b>2.625</b>	<b>66.0%</b>	<b>65.5%</b>
<b>Bicaudado A</b>	<b>0.237</b>	<b>1.057</b>	<b>65.0%</b>	<b>58.6%</b>
<b>Bicaudado B</b>	<b>0.141</b>	<b>11.705</b>	<b>23.3%</b>	<b>90.8%</b>
<b>Índice bicaudado</b>	<b>0.209</b>	<b>0.097</b>	<b>61.2%</b>	<b>59.8%</b>
<b>Bifrontal A</b>	<b>0.096</b>	<b>3.450</b>	<b>29.1%</b>	<b>80.4%</b>
<b>Bifrontal B</b>	<b>0.153</b>	<b>10.545</b>	<b>67.0%</b>	<b>48.3%</b>
<b>Índice bifrontal</b>	<b>0.071</b>	<b>0.330</b>	<b>17.5%</b>	<b>89.7%</b>
<b>Ancho cerebral máx</b>	<b>0.114</b>	<b>13.435</b>	<b>19.4%</b>	<b>92.0%</b>
<b>Índice Evans</b>	<b>0.061</b>	<b>0.243</b>	<b>72.8%</b>	<b>33.3%</b>

Los resultados muestran un resultado significativo en el análisis ROC para el ancho del tercer ventrículo, ancho bicaudado e índice bicaudado (el intervalo de confianza no incluye el valor de no discriminación de 0.50), sin embargo el valor del área bajo la curva es pequeño, es decir, tienen poco poder para discriminar entre pacientes y controles sanos.



**Figura nº 169.** Curvas ROC pertenecientes a las principales medidas lineales independientes del cuerpo caloso (a excepción del índice bifrontal).



**Figura nº 170.** Curva ROC perteneciente al índice bifrontal.

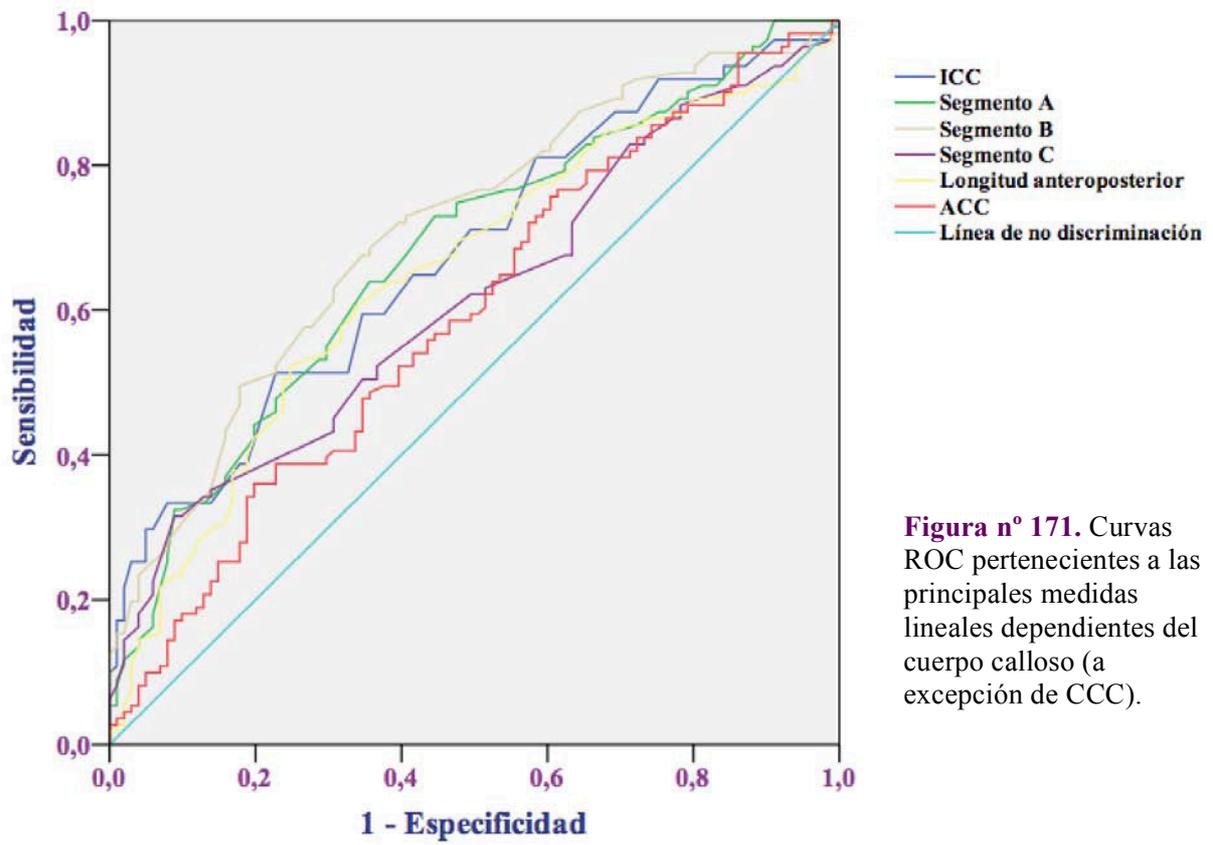
**Tabla n° 63.** Análisis ROC. Valor del área bajo la curva (AUC), significación (valor p) e intervalo de confianza (IC 95%) para las principales medidas lineales dependientes del cuerpo caloso.

	<b>AUC</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>ICC</b>	<b>0.675</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.603 - 0.746</b>
<b>Segmento A</b>	<b>0.677</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.605 - 0.748</b>
<b>Segmento B</b>	<b>0.710</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.641 - 0.779</b>
<b>Segmento C</b>	<b>0.614</b>	<b>0.004</b>	<b>0.539 - 0.689</b>
<b>Longitud anteropost</b>	<b>0.649</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.575 - 0.723</b>
<b>ACC</b>	<b>0.591</b>	<b>0.022</b>	<b>0.514 - 0.667</b>
<b>CCC</b>	<b>0.611</b>	<b>0.005</b>	<b>0.535 - 0.687</b>

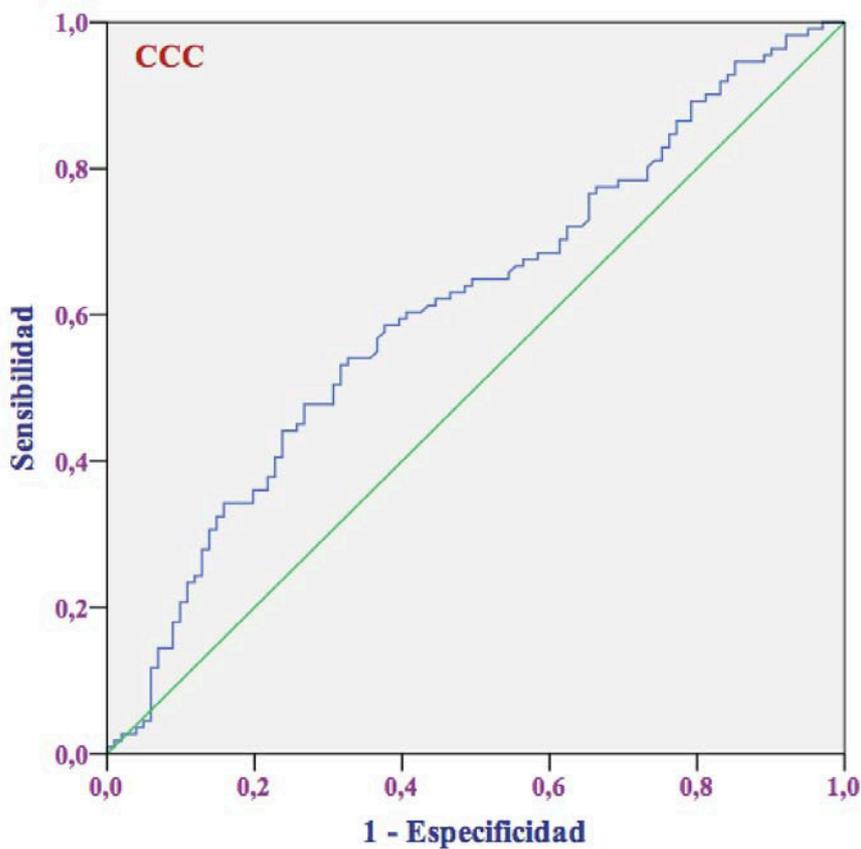
**Tabla n° 64.** Análisis ROC. Valor del índice de Youden, punto de corte y valores de sensibilidad y especificidad en cada de una de las medidas lineales dependientes del cuerpo caloso.

	<b>Youden</b>	<b>Punto corte</b>	<b>Sens</b>	<b>Espec</b>
<b>ICC</b>	<b>0.286</b>	<b>0.382</b>	<b>51.4%</b>	<b>77.2%</b>
<b>Segmento A</b>	<b>0.284</b>	<b>2.312</b>	<b>73.0%</b>	<b>55.4%</b>
<b>Segmento B</b>	<b>0.329</b>	<b>2.412</b>	<b>67.6%</b>	<b>65.3%</b>
<b>Segmento C</b>	<b>0.226</b>	<b>1.012</b>	<b>31.5%</b>	<b>91.1%</b>
<b>Longitud anteropost</b>	<b>0.275</b>	<b>14.390</b>	<b>52.3%</b>	<b>75.2%</b>
<b>ACC</b>	<b>0.162</b>	<b>5.176</b>	<b>36.0%</b>	<b>80.2%</b>
<b>CCC</b>	<b>0.215</b>	<b>20.137</b>	<b>53.2%</b>	<b>68.3%</b>

Los resultados muestran un resultado significativo en el análisis ROC para todos los componentes del cuerpo caloso (el intervalo de confianza no incluye el valor de no discriminación de 0.50), sin embargo el valor del área bajo la curva es pequeño, es decir, tienen poco poder para discriminar entre pacientes y controles sanos.



**Figura nº 171.** Curvas ROC pertenecientes a las principales medidas lineales dependientes del cuerpo caloso (a excepción de CCC).



**Figura nº 172.** Curva ROC perteneciente a CCC.

**Seguimiento longitudinal  
mediante estudios radiológicos**

En último lugar se tratan de analizar los posibles cambios que sufren las medidas lineales analizadas en el transcurso del tiempo, lo cual resulta de interés de cara a evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica, es decir, si una medida en concreto puede tener utilidad para monitorizar los cambios que sufre el volumen cerebral en el tiempo. Para ello se estudia la evolución de las medidas bidimensionales en los diferentes estudios radiológicos seriados que posee cada paciente dentro del período de observación. Éste es uno de los principales motivos que han conducido a la ampliación del período de recogida de datos 1 año adicional tras el reclutamiento del último paciente.

Se construyen modelos lineales de efectos mixtos para evaluar el comportamiento de las diferentes medidas lineales en resonancia magnética en función de la duración de la enfermedad y del subtipo de esclerosis múltiple, ajustando por edad y sexo. Se llevan a cabo comparaciones *post hoc* entre medias ante la existencia de diferencias significativas. El método de coeficientes aleatorios no requiere que las medidas lineales de cada paciente sean determinadas en los mismos puntos temporales, de modo que se trata de un modelo apropiado para analizar los datos no equilibrados de este estudio.

De los 113 pacientes analizados, únicamente se dispone de estudios radiológicos seriados durante el período de observación en 86 casos, que son los que se incluyen en el análisis (74 pacientes con EMRR, 5 pacientes con EMPP, 6 pacientes con CIS y uno con RIS). Se dispone de un total de 247 estudios, de los cuales se descartan 27 (pacientes que únicamente presentan un estudio), obteniendo un total de 220 estudios radiológicos para el análisis.

A continuación se incluyen los resultados de los análisis estadísticos para las diferentes medidas lineales (estimación estadística, límite inferior y superior del intervalo de confianza 95%, y valor p de significación), así como representación gráfica para las medidas dependientes del cuerpo caloso.

**Tablas n° 65, 66, 67.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo de las medidas dependientes del cuerpo caloso.

<b>ICC</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
Mes	-0,0006	-0,001	-0,0001	<b>0,0124</b>
EMRR vs EMPP	<b>0,0773</b>	<b>0,0216</b>	<b>0,133</b>	<b>0,0071</b>
EMRR vs CIS	-0,0271	-0,0828	<b>0,0285</b>	0,3352
EMRR vs RIS	<b>0,0045</b>	-0,1127	<b>0,1217</b>	0,9389
EMPP vs CIS	-0,1044	-0,1805	-0,0283	<b>0,0077</b>
EMPP vs RIS	-0,0728	-0,201	<b>0,0554</b>	<b>0,2615</b>
CIS vs RIS	<b>0,0316</b>	-0,0965	<b>0,1598</b>	<b>0,6242</b>

<b>ACC</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
Mes	-0,0144	-0,0211	-0,0077	<b>&lt;0,001</b>
EMRR vs EMPP	<b>0,8588</b>	-0,1758	<b>1,8933</b>	<b>0,1027</b>
EMRR vs CIS	-0,6575	-1,5781	<b>0,2632</b>	<b>0,1592</b>
EMRR vs RIS	<b>0,0401</b>	-1,9357	<b>2,016</b>	<b>0,9678</b>
EMPP vs CIS	-1,5162	-2,8538	-0,1786	<b>0,0268</b>
EMPP vs RIS	-0,8186	-2,9534	<b>1,3161</b>	<b>0,4471</b>
CIS vs RIS	<b>0,6976</b>	-1,4554	<b>2,8506</b>	<b>0,5205</b>

<b>CCC</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
Mes	-0,0091	-0,0171	-0,0011	<b>0,0291</b>
EMRR vs EMPP	-0,5387	-1,9443	<b>0,8669</b>	<b>0,4485</b>
EMRR vs CIS	-0,2778	-1,5462	<b>0,9905</b>	<b>0,664</b>
EMRR vs RIS	-0,0145	-2,7537	<b>2,7246</b>	<b>0,9916</b>
EMPP vs CIS	<b>0,2609</b>	-1,5679	<b>2,0896</b>	<b>0,7774</b>
EMPP vs RIS	<b>0,5242</b>	-2,4363	<b>3,4847</b>	<b>0,7252</b>
CIS vs RIS	<b>0,2633</b>	-2,7188	<b>3,2454</b>	<b>0,8608</b>

**Tablas n° 68, 69, 70.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo del ancho del tercer ventrículo, bicaudado A y bicaudado B.

Ancho tercer vent	Estimación	Intervalo confianza		p
Mes	-0,0070	-0,0169	0,0021	0,1340
EMRR vs EMPP	0,6647	-0,9596	2,2891	0,4180
EMRR vs CIS	0,2801	-1,0253	1,5854	0,6705
EMRR vs RIS	-0,469	-3,3034	2,3654	0,7425
EMPP vs CIS	-0,3847	-2,4068	1,6375	0,706
EMPP vs RIS	-1,1337	-4,2479	1,9804	0,4705
CIS vs RIS	-0,7491	-3,833	2,3348	0,6298

Bicaudado A	Estimación	Intervalo confianza		p
Mes	-0,0018	-0,0037	0,0003	0,0916
EMRR vs EMPP	-0,2186	-0,5068	0,0696	0,1353
EMRR vs CIS	0,0314	-0,2236	0,2865	0,8068
EMRR vs RIS	-0,3457	-0,8896	0,1982	0,2090
EMPP vs CIS	0,25	-0,1223	0,6223	0,1853
EMPP vs RIS	-0,1271	-0,715	0,4608	0,6676
CIS vs RIS	-0,3771	-0,9706	0,2164	0,2092

Bicaudado B	Estimación	Intervalo confianza		p
Mes	-0,0064	-0,0105	-0,0022	<b>0,0041</b>
EMRR vs EMPP	0,0943	-0,4568	0,6454	0,7348
EMRR vs CIS	0,0772	-0,4077	0,5622	0,7521
EMRR vs RIS	-0,2616	-1,2897	0,7666	0,6133
EMPP vs CIS	-0,017	-0,7272	0,6931	0,9621
EMPP vs RIS	-0,3558	-1,4675	0,7558	0,5251
CIS vs RIS	-0,3388	-1,4617	0,7841	0,5492

**Tablas n° 71,72,73.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo del índice bicaudado, bifrontal A y bifrontal B.

<b>Índice bicaudado</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
<b>Mes</b>	<b>-0,00008</b>	<b>-0,00026</b>	<b>0,00009</b>	<b>0,3590</b>
<b>EMRR vs EMPP</b>	<b>-0,0199</b>	<b>-0,0451</b>	<b>0,0053</b>	<b>0,1202</b>
<b>EMRR vs CIS</b>	<b>0,0023</b>	<b>-0,02</b>	<b>0,0246</b>	<b>0,8364</b>
<b>EMRR vs RIS</b>	<b>-0,0272</b>	<b>-0,0748</b>	<b>0,0203</b>	<b>0,2572</b>
<b>EMPP vs CIS</b>	<b>0,0222</b>	<b>-0,0103</b>	<b>0,0548</b>	<b>0,1783</b>
<b>EMPP vs RIS</b>	<b>-0,0073</b>	<b>-0,0587</b>	<b>0,0441</b>	<b>0,7771</b>
<b>CIS vs RIS</b>	<b>-0,0296</b>	<b>-0,0814</b>	<b>0,0223</b>	<b>0,2599</b>

<b>Bifrontal A</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
<b>Mes</b>	<b>-0,0004</b>	<b>-0,0024</b>	<b>0,0017</b>	<b>0,7180</b>
<b>EMRR vs EMPP</b>	<b>-0,2374</b>	<b>-0,5876</b>	<b>0,1129</b>	<b>0,1816</b>
<b>EMRR vs CIS</b>	<b>0,0352</b>	<b>-0,2803</b>	<b>0,3508</b>	<b>0,8245</b>
<b>EMRR vs RIS</b>	<b>-0,3951</b>	<b>-1,0756</b>	<b>0,2854</b>	<b>0,2509</b>
<b>EMPP vs CIS</b>	<b>0,2726</b>	<b>-0,1834</b>	<b>0,7287</b>	<b>0,2379</b>
<b>EMPP vs RIS</b>	<b>-0,1577</b>	<b>-0,8933</b>	<b>0,5779</b>	<b>0,6703</b>
<b>CIS vs RIS</b>	<b>-0,4303</b>	<b>-1,1716</b>	<b>0,311</b>	<b>0,2510</b>

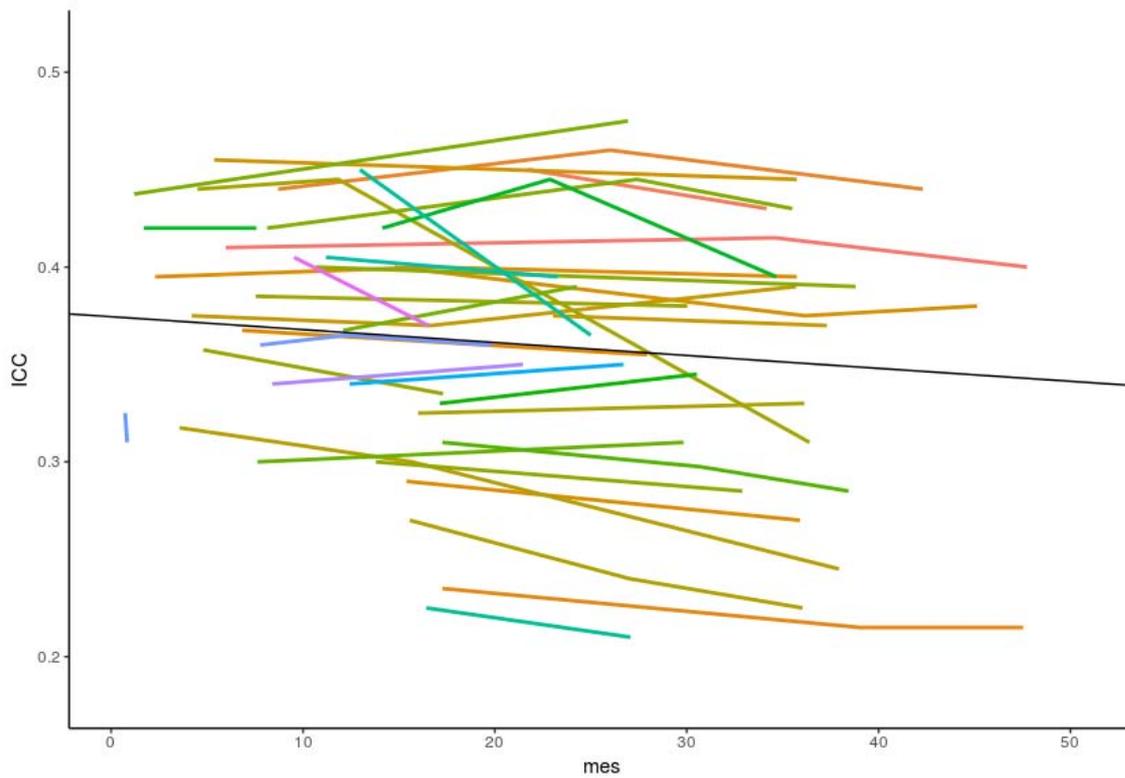
<b>Bifrontal B</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
<b>Mes</b>	<b>-0,0046</b>	<b>-0,0083</b>	<b>-0,0008</b>	<b>0,0200</b>
<b>EMRR vs EMPP</b>	<b>-0,0424</b>	<b>-0,5352</b>	<b>0,4504</b>	<b>0,8648</b>
<b>EMRR vs CIS</b>	<b>0,0078</b>	<b>-0,4259</b>	<b>0,4415</b>	<b>0,9715</b>
<b>EMRR vs RIS</b>	<b>-0,4583</b>	<b>-1,3779</b>	<b>0,4314</b>	<b>0,3235</b>
<b>EMPP vs CIS</b>	<b>0,0502</b>	<b>-0,5849</b>	<b>0,6853</b>	<b>0,8756</b>
<b>EMPP vs RIS</b>	<b>-0,4159</b>	<b>-1,4102</b>	<b>0,5784</b>	<b>0,4068</b>
<b>CIS vs RIS</b>	<b>-0,4661</b>	<b>-1,4704</b>	<b>0,5383</b>	<b>0,3578</b>

**Tablas nº 74,75,76.** Resultados del modelo lineal de efectos mixtos para evaluar el comportamiento en el tiempo del índice bifrontal, ancho cerebral e índice de Evans.

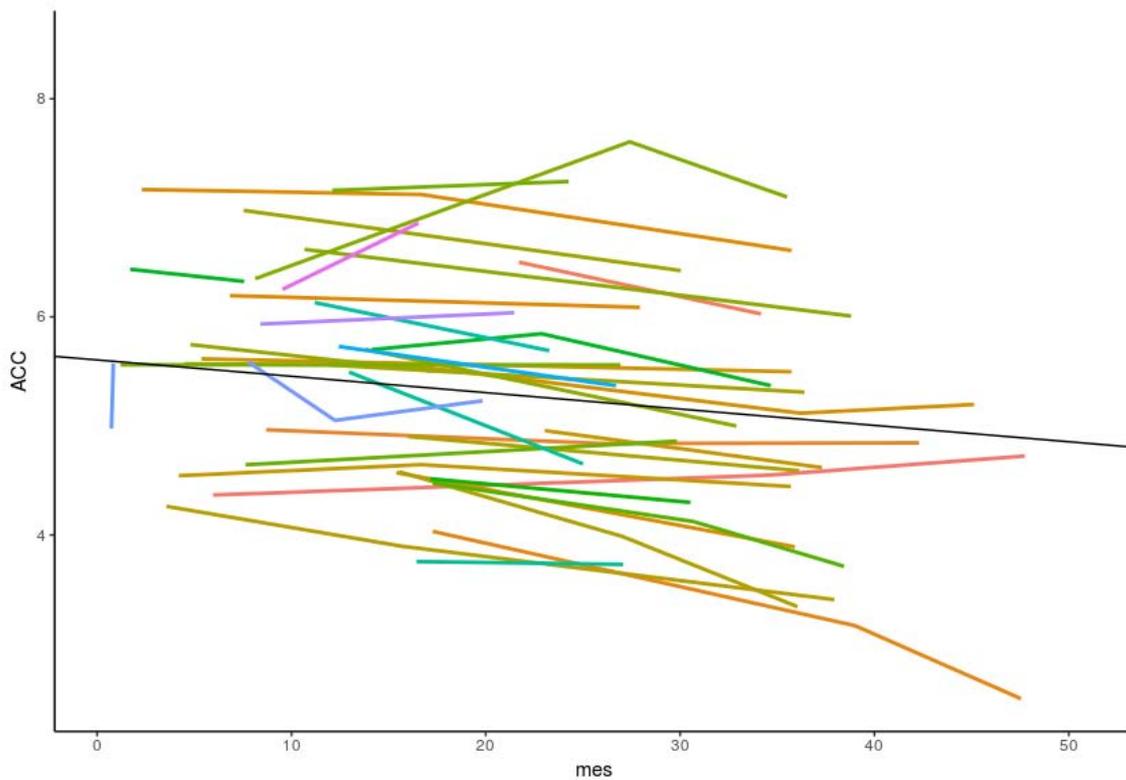
<b>Índice bifrontal</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
<b>Mes</b>	<b>0,00009</b>	<b>0,00009</b>	<b>0,00027</b>	<b>0,3317</b>
<b>EMRR vs EMPP</b>	<b>-0,0177</b>	<b>-0,0483</b>	<b>0,013</b>	<b>0,2559</b>
<b>EMRR vs CIS</b>	<b>0,0035</b>	<b>-0,0241</b>	<b>0,0312</b>	<b>0,7993</b>
<b>EMRR vs RIS</b>	<b>-0,0209</b>	<b>-0,0805</b>	<b>0,0388</b>	<b>0,4883</b>
<b>EMPP vs CIS</b>	<b>0,0212</b>	<b>-0,0188</b>	<b>0,0612</b>	<b>0,2943</b>
<b>EMPP vs RIS</b>	<b>-0,0032</b>	<b>-0,0677</b>	<b>0,0613</b>	<b>0,9218</b>
<b>CIS vs RIS</b>	<b>-0,0244</b>	<b>-0,0894</b>	<b>0,0406</b>	<b>0,4568</b>

<b>Ancho cerebral</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
<b>Mes</b>	<b>-0,0021</b>	<b>-0,0056</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,2521</b>
<b>EMRR vs EMPP</b>	<b>0,3544</b>	<b>-0,1605</b>	<b>0,8694</b>	<b>0,1748</b>
<b>EMRR vs CIS</b>	<b>0,0603</b>	<b>-0,3968</b>	<b>0,5175</b>	<b>0,7932</b>
<b>EMRR vs RIS</b>	<b>-0,5199</b>	<b>-1,4973</b>	<b>0,4575</b>	<b>0,2918</b>
<b>EMPP vs CIS</b>	<b>-0,2941</b>	<b>-0,9602</b>	<b>0,372</b>	<b>0,3822</b>
<b>EMPP vs RIS</b>	<b>-0,8743</b>	<b>-1,9308</b>	<b>0,1821</b>	<b>0,1031</b>
<b>CIS vs RIS</b>	<b>-0,5802</b>	<b>-1,6463</b>	<b>0,4859</b>	<b>0,2810</b>

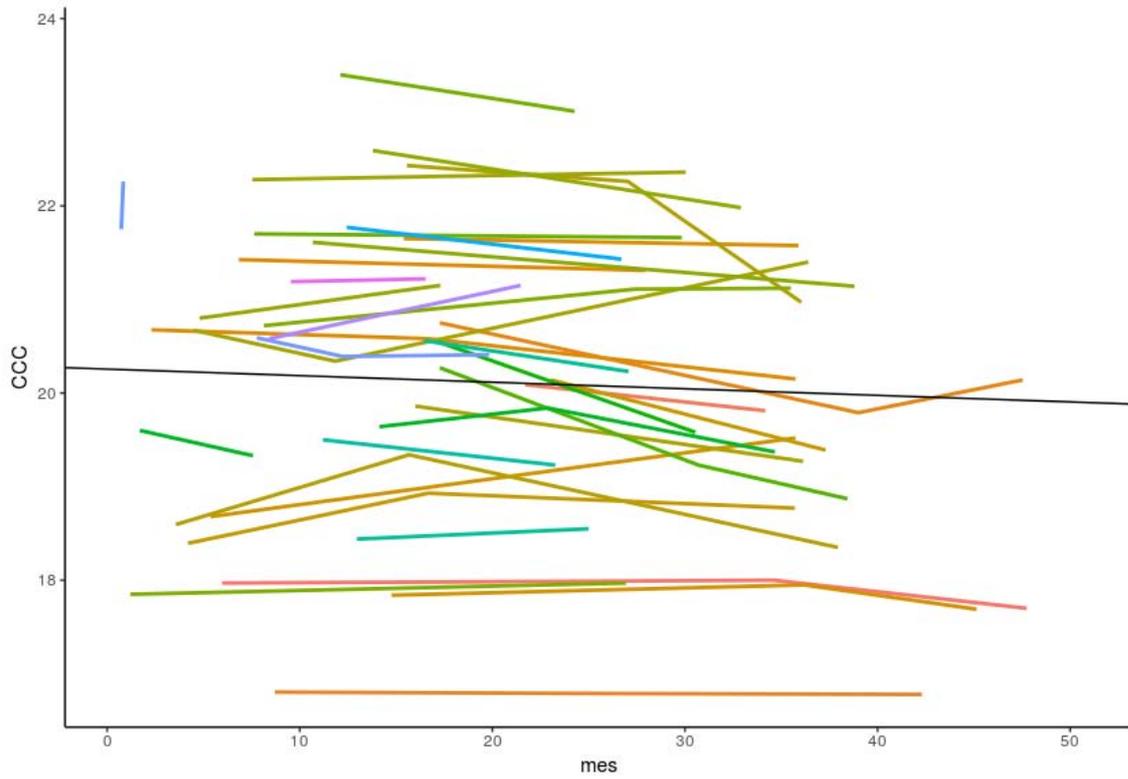
<b>Índice Evans</b>	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo confianza</b>		<b>p</b>
<b>Mes</b>	<b>0,00002</b>	<b>-0,00015</b>	<b>0,00018</b>	<b>0,8566</b>
<b>EMRR vs EMPP</b>	<b>-0,0248</b>	<b>-0,0503</b>	<b>0,0007</b>	<b>0,0567</b>
<b>EMRR vs CIS</b>	<b>0,0012</b>	<b>-0,0216</b>	<b>0,024</b>	<b>0,9174</b>
<b>EMRR vs RIS</b>	<b>-0,0188</b>	<b>-0,0677</b>	<b>0,0301</b>	<b>0,4454</b>
<b>EMPP vs CIS</b>	<b>0,026</b>	<b>-0,0071</b>	<b>0,0591</b>	<b>0,1222</b>
<b>EMPP vs RIS</b>	<b>0,006</b>	<b>-0,0469</b>	<b>0,0588</b>	<b>0,8219</b>
<b>CIS vs RIS</b>	<b>-0,02</b>	<b>-0,0733</b>	<b>0,0333</b>	<b>0,4568</b>



**Figura nº 173.** Representación gráfica de la evolución de ICC en el tiempo para los diferentes pacientes y la recta a la cual se ajusta el conjunto de los datos.



**Figura nº 174.** Representación gráfica de la evolución de ACC en el tiempo para los diferentes pacientes y la recta a la cual se ajusta el conjunto de los datos.



**Figura nº 175.** Representación gráfica de la evolución de CCC en el tiempo para los diferentes pacientes y la recta a la cual se ajusta el conjunto de los datos.

Los resultados muestran, en el caso del ICC, un descenso lineal mensual de 0.0006 a lo largo del período de seguimiento, que resulta significativo ( $p=0.012$ ). También se obtiene significación estadística en el caso de ACC (descenso lineal mensual de 0.0144 cm<sup>2</sup>,  $p<0.001$ ), CCC (descenso lineal mensual de 0.0091 cm,  $p=0.029$ ), ancho cerebral a nivel intercaudado (descenso lineal mensual de 0.0064 cm,  $p=0.004$ ) y ancho cerebral a nivel bifrontal (descenso lineal mensual de 0.0046 cm,  $p=0.020$ ). No existen cambios temporales significativos durante el período de observación en las medidas correspondientes al ancho del tercer ventrículo, distancia intercaudado, índice bicaudado, distancia entre astas frontales, índice bifrontal, ancho cerebral máximo e índice de Evans.

En cuanto a los subtipos de esclerosis múltiple, se determinan diferencias significativas entre la forma RR y PP (diferencia de medias 0.077,  $p=0.007$ ), y entre la forma PP y CIS (diferencia de medias -0.104,  $p=0.007$ ) en el caso del ICC.

Del mismo modo, se objetivan diferencias significativas entre la forma PP y CIS (diferencia de medias -1.516,  $p=0.026$ ) en el caso de ACC, no encontrando diferencias entre otras combinaciones de formas de la enfermedad ni en el caso de otras medidas lineales. En las combinaciones estadísticamente significativas previamente descritas, se determina que el decremento de ICC y ACC es mayor en las formas PP de la enfermedad.



# **Discusión**

## **VI. DISCUSIÓN**

### **1. Justificación**

### **2. Muestra de pacientes empleada**

### **3. Métodos empleados**

#### **3.1. Generalidades**

#### **3.2. Cálculo de medidas lineales bidimensionales**

#### **3.3. Cálculo de medidas volumétricas**

### **4. Resultados**

#### **4.1. Análisis descriptivo de la población muestral**

#### **4.2. Análisis de la concordancia intraobservador en las medidas lineales**

#### **4.3. Análisis de la concordancia interobservador en las medidas lineales**

#### **4.4. Diferencias en las medidas lineales entre pacientes y controles**

#### **4.5. Validez interna de *MSmetrix* y *VolBrain***

#### **4.6. Resultados de análisis volumétricos mediante *MSmetrix* y *VolBrain***

#### **4.7. Análisis comparativo entre *MSmetrix* y *VolBrain***

#### **4.8. Dificultades en la segmentación cerebral y cálculo de medidas lineales**

#### **4.9. Relación entre medidas radiológicas y parámetros licuorales**

#### **4.10. Relación entre medidas lineales y volumétricas**

#### **4.11. Medidas lineales como test diagnóstico**

#### **4.12. Seguimiento longitudinal mediante estudios radiológicos**

### **5. Reflexión final**

## **JUSTIFICACIÓN**

El objetivo principal del presente trabajo consiste en investigar alternativas al análisis volumétrico cerebral como forma de medición de la atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple. El tratamiento de dicha enfermedad ha mostrado importantes avances en los últimos años, de modo que hasta el año 1993 (412) no se aprobó el primer tratamiento modificador de la enfermedad, y desde entonces y hasta la fecha actual ha ido incrementándose de forma progresiva el número de terapias disponibles, de modo que actualmente contamos con al menos 10 fármacos que han demostrado beneficio sobre la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes y la progresión de la discapacidad. Este hecho ha provocado una creciente dificultad en el manejo de estos pacientes, puesto que son muchas las variables a tener en consideración a la hora de escoger el tratamiento más indicado para cada paciente. Además, no sólo resulta importante una acertada elección del tratamiento inicial, sino que se hace necesario establecer unos protocolos de seguimiento clínico que permitan identificar aquellos pacientes con mala evolución y que pueden beneficiarse de un cambio terapéutico. Como se ha señalado, la presencia de atrofia cerebral es una característica de los pacientes con esclerosis múltiple, presente ya desde los estadios iniciales de la enfermedad y que progresa en el tiempo a una mayor velocidad respecto a la población general (173,174,413). Esta atrofia guarda relación con el pronóstico de la enfermedad, de modo que una mayor atrofia se relaciona con una progresión hacia la discapacidad más rápida (218) y con mayor deterioro cognitivo (167). Por estos motivos, además de la actividad clínica (presencia de brotes y progresión de la discapacidad) y radiológica (nuevas lesiones T2 o lesiones captantes de gadolinio), la valoración de la atrofia cerebral debe formar parte de la evaluación del paciente con esclerosis múltiple. Por esta razón se ha propuesto introducir la atrofia cerebral dentro de los criterios de “No evidencia de actividad de la enfermedad” (NEDA) (244). En este sentido, el análisis volumétrico cerebral continúa siendo la técnica de elección, pero como se discutirá más adelante, presenta algunas carencias, principalmente la dificultad para su empleo en la práctica clínica diaria, de modo que en el momento actual su utilización se encuentra fundamentalmente restringida al ámbito de la investigación, siendo contados los centros que han apostado por su generalización en el ámbito clínico, principalmente centros especializados en esta enfermedad. Por tanto, se hace indispensable investigar alternativas que permitan valorar de un modo objetivo la presencia y evolución de la atrofia cerebral. En la literatura se han descrito sencillas mediciones e índices que pueden ser valorados de forma directa sobre una secuencia radiológica convencional de resonancia magnética, sin necesidad de personal entrenado ni equipos diferentes a los utilizados en la

práctica clínica diaria (256,328). En el presente trabajo tratamos de analizar varias de estas medidas, su reproducibilidad, su posible relación con medidas volumétricas tridimensionales y su aplicabilidad en el flujo de trabajo diario de una consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes.

Por otra parte, además de la atrofia cerebral, en los últimos años se ha incidido sobre otros biomarcadores con valor pronóstico en esclerosis múltiple. Es el caso de la determinación en LCR de las bandas oligoclonales IgM y los neurofilamentos de cadena ligera. La presencia de estas bandas y unos valores más elevados de neurofilamentos en el LCR de los pacientes muestra correlación con un peor pronóstico funcional (153,161). Por ello, un objetivo secundario del estudio consiste en buscar posibles relaciones de estos parámetros con los biomarcadores radiológicos de atrofia cerebral.

### **MUESTRA DE PACIENTES EMPLEADA**

Se ha optado por seleccionar una muestra de pacientes pertenecientes a un trabajo de investigación independiente, en los cuales se ha realizado análisis de BOC tipo IgM en LCR, así como neurofilamentos de cadena ligera, con el fin de utilizar esta información para buscar posibles relaciones con las medidas radiológicas en estudio. Si bien se cuenta con un total de 274 pacientes, todos ellos pertenecientes a centros hospitalarios de la comunidad asturiana, se ha optado por incluir únicamente aquéllos estudiados en el HUCA, principalmente por la dificultad para el acceso a la historia clínica completa y estudios radiológicos de otros centros. Asimismo, el hecho de que los estudios radiológicos estudiados se hayan realizado con los mismos equipos, protocolos y personal humano, redundará en una mayor homogeneidad de la muestra. Algunos de los pacientes disponibles en esta muestra, finalmente no han recibido el diagnóstico de enfermedad desmielinizante, y por tanto, también se han excluido. En total se dispone de 119 pacientes con enfermedad desmielinizante en sus diferentes formas evolutivas, incluyendo pacientes con neuromielitis óptica. El primer paciente fue estudiado en Marzo de 2013, y el último en Agosto de 2016. Con intención de obtener más de un estudio radiológico en los últimos pacientes para poder realizar un estudio longitudinal, se prolongó el período de observación 1 año más, hasta Agosto de 2017. Por tanto, se trata de un período de recogida de información clínica y radiológica de 4 años y 5 meses. Todos los pacientes presentan esclerosis múltiple de nuevo diagnóstico. Este hecho responde a varias razones: por un lado, los pacientes escogidos provienen de un trabajo en que se tomó esta consideración como criterio de selección. Por otra parte, tiene interés en cuanto a poder valorar la posibilidad de atrofia cerebral desde el primer momento de la enfermedad, tanto con técnicas volumétricas

como bidimensionales, y poder realizar seguimiento evolutivo desde los primeros estadios clínicos. Si bien la muestra incluye tanto pacientes con EMRR como EMPP, CIS, RIS y NMO, en estos dos últimos casos se han excluido de algunos cálculos estadísticos: la enfermedad de Devic posee identidad propia tras el descubrimiento de los anticuerpos antiacuaporina 4, distanciándose así de la esclerosis múltiple. Por otro lado, únicamente se cuenta con 3 pacientes con RIS, por lo que se ha optado por su exclusión en algunos análisis. La asimetría en cuanto a la proporción de subtipos de EM resulta esperable, puesto que la EMRR es, con mucho, la forma más frecuente de la enfermedad. En cuanto a la muestra de sujetos control, se han tomado pacientes valorados en el servicio de Neurología del HUCA, con estudio de RMN cerebral sin evidencia de hallazgos patológicos, y habiendo finalmente descartado enfermedad neurológica o siendo diagnosticados de otras patologías neurológicas menores en las cuales no se espera atrofia cerebral en el momento del diagnóstico, ni que ésta progrese en su evolución en mayor grado que la población general. Asimismo, se ha procurado obtener una edad media similar a la de pacientes, siendo sin embargo más complejo conseguir equidad en cuanto a la proporción de sexos, debido a la dificultad para obtener controles con las características reseñadas. Hay que señalar también que el traslado del HUCA a un nuevo edificio en Junio de 2014 ha conllevado un cambio en el modelo de historia clínica, resultando en una mayor facilidad para el acceso a bases de datos de pacientes, además de una mejora en los equipos de resonancia magnética, de modo que la gran mayoría de los sujetos control analizados han sido atendidos con posterioridad al traslado, y por tanto, en su gran mayoría se trata de estudios radiológicos de 3 teslas, frente a la muestra de pacientes, que presenta una proporción más balanceada de estudios de 1.5 y 3 teslas.

## **MÉTODOS EMPLEADOS**

### **Generalidades**

Por un lado hacemos referencia a la obtención de muestras biológicas de los pacientes (sangre y LCR), por otra parte, a la obtención de imágenes radiológicas. Ambas forman parte del estudio rutinario de pacientes con sospecha de patología desmielinizante, de modo que éstos no son sometidos a procedimientos diagnósticos adicionales a los habituales para el manejo de su patología. Las muestras biológicas persiguen un doble objetivo: por una parte buscan afianzar el diagnóstico de esclerosis múltiple, y por otra parte descartan otras posibles causas de lesiones de sustancia blanca, es decir, tienen utilidad en el diagnóstico diferencial. En el

laboratorio del HUCA se realiza análisis bioquímico, microbiológico y BOC IgG, mientras que la toma de una muestra adicional durante el procedimiento se destina a un laboratorio independiente que realiza determinación de BOC IgM y NFL en LCR.

En cuanto a los estudios de RMN cerebral, hay que tener en cuenta que se han realizado con diferentes equipos: mientras que las imágenes de 3 teslas proceden de una máquina *Magnetom Skyra* de *Siemens*, las de 1.5 teslas se han obtenido tanto con una máquina *Magnetom Aera* de *Siemens* como con otro aparato de la marca *General Electric*, modelo *Signa HDxt*. También debemos reseñar que los protocolos de adquisición de imágenes son diferentes entre las diferentes máquinas, incluyendo diferentes secuencias radiológicas, y con diferente número de cortes. En el HUCA existe un protocolo de resonancia magnética específico para pacientes en los cuales se sospecha esclerosis múltiple y para su seguimiento, una de las diferencias radica, por ejemplo, en la obtención de una secuencia DIR para una mejor delimitación de las lesiones yuxtacorticales. Del mismo modo, las secuencias T1 MP RAGE (*magnetization-prepared rapid gradient-echo*) (414), forman parte del protocolo establecido para esclerosis múltiple, siendo infrecuente su realización en otras patologías dentro del ámbito de la Neurología. Por este motivo, disponemos de estudios que carecen de estas secuencias, que como se comentará más adelante tienen su interés a la hora de realizar exámenes volumétricos, debido a que dichos pacientes no fueron remitidos al servicio de Radiodiagnóstico con una sospecha inicial de enfermedad desmielinizante, y el diagnóstico de ésta se realizó de forma indirecta a partir de hallazgos radiológicos. Otro punto débil a señalar parte del hecho de que algunos pacientes fueron remitidos a la consulta de enfermedades desmielinizantes del HUCA tras su diagnóstico en otros centros hospitalarios o consultas privadas de Neurología, de modo que no disponemos del estudio radiológico inicial de estos pacientes, aquél que sirvió de apoyo para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, todos ellos disponen de estudios posteriores seriados en el HUCA, en muchos casos con un escaso lapso de tiempo desde el primer estudio, de modo que pueden resultar útiles para su análisis como si del primer estudio se tratase, puesto que no sería esperable una evolución significativa de la atrofia cerebral en estos casos en dicho período de tiempo.

Para el análisis de las medidas lineales bidimensionales (área y perímetro de cuerpo caloso, índices bicaudado, bifrontal y de Evans), se ha optado por su realización en el gestor de imágenes *OsiriX*, de acceso gratuito a través de descarga *online*. Se trata de una herramienta informática con amplia experiencia de uso en el ámbito de la medicina, su fiabilidad ha sido contrastada, y el manejo resulta intuitivo. Sin embargo, únicamente puede ser utilizado en equipos *Macintosh* con sistema operativo *MacOs*, actualmente no puede ser utilizado en

sistemas que trabajen con *Windows*. El sistema *PACS* del HUCA trabajo con archivos en formato *DICOM* que son reconocidos por *OsiriX*. El referido centro hospitalario trabaja con otra herramienta diferente para la visualización y manipulación de imágenes radiológicas, *IMPAX*, sin embargo se trata de un *software* con mayores limitaciones y de manejo más complejo, razón por la cual se ha optado por trabajar con una herramienta diferente, que permita manejar de forma más sencilla y rápida un gran volumen de imágenes radiológicas. En este caso, una de las limitaciones viene derivada de la dificultad para exportar imágenes desde *IMPAX*, siendo la descarga directa en *Compact Disc* (CD) la forma utilizada para el presente estudio, aunque con evidentes limitaciones en cuanto a manejo práctico en una consulta de Neurología. Además, dado que los equipos informáticos del HUCA trabajan con sistema operativo *Windows*, se hace necesario disponer de un equipo alternativo con *MacOs*, en el que manejar *Osirix*, lo cual unido al tiempo asociado a la descarga en CD (unos 2-3 minutos, según tamaño de los archivos) y su preparación (pueden ser varios minutos), redundan en la imposibilidad para su aplicabilidad diaria. Un paso adicional consiste en seleccionar en *OsiriX* las secuencias de interés para ser cargadas en las plataformas *online* de *Icometrix* y *VolBrain*. Además, requieren ser exportadas fuera de *Osirix*, y ser comprimidas. En el caso de *VolBrain*, se requiere otro paso adicional, que es la conversión de formato del archivo desde *DICOM* hacia *NIfTI*, previo a la compresión. Así, son muchos los pasos empleados y con un evidente consumo de tiempo, para poder realizar un análisis volumétrico formal con la tecnología actualmente existente en el HUCA (si bien algunas herramientas volumétricas disponen de sistemas de pago que conceden la posibilidad de exportar imágenes directamente desde el *PACS* a sus servidores). No obstante, la mayoría de las medidas bidimensionales analizadas sí podrían ser directamente analizadas de forma sencilla en el sistema *IMPAX* en la propia consulta, lo cual apoya la necesidad de ser validadas como una alternativa de carácter más práctico.

### **Cálculo de medidas lineales bidimensionales**

Podemos diferenciar las medidas asociadas al cuerpo calloso del resto de medidas. Las primeras se analizan en secuencias sagitales, mientras que las demás derivan de secuencias axiales. En cuanto a las medidas pertenecientes al cuerpo calloso, se obtienen tras optimizar el corte sagital y medio, tomando como referencia el acueducto de Silvio. Los índices bicaudado, bifrontal y de Evans se han obtenido preferentemente en secuencias T1 *spin echo*, y se han realizado en el programa *Osirix*, aunque podrían haberse tomado con facilidad en *IMPAX*. Esto obedece a un manejo práctico puesto que el área y perímetro de cuerpo calloso

sí es preferible realizarlo en *OsiriX*, de modo que en un mismo equipo y programa informático puede realizarse la totalidad de las mediciones. El índice de cuerpo calloso puede realizarse igualmente con *OsiriX*, como se ha mostrado previamente en el apartado de “material y métodos”, aunque para el presente trabajo se ha optado por la impresión en soporte físico de una captura de pantalla del CC optimizado en *OsiriX*, y la realización del cálculo de manera manual a través de herramientas de dibujo. En contra de lo que puede parecer, se ha mostrado como una técnica más rápida y probablemente más precisa que el dibujo directo sobre el equipo informático, pudiendo ser calculado en aproximadamente un minuto. Uno de los principales elementos para el cálculo del ICC es la determinación del punto medio del segmento anteroposterior del CC, que dará origen a la recta que delimitará el segmento C. Existen varias formas para su determinación (regla, compás, escuadra y cartabón). Aunque para el estudio se ha empleado escuadra y cartabón, probablemente el empleo de la regla, más sencillo y con material ampliamente accesible mostrase similares resultados, si bien no ha sido comprobado. Tampoco se ha comprobado la concordancia entre el cálculo en soporte físico e informático. Pese a que en papel parece algo más precisa la delimitación de los puntos de interés, creemos que la concordancia debe de ser similar. Existen algunas dificultades a la hora de calcular los diferentes índices y medidas bidimensionales, como se discutirá más adelante.

Mención aparte merece el empleo de medidas normalizadas. Existen autores que prefieren emplear valores normalizados en lugar de volúmenes o áreas absolutos de las diferentes estructuras cerebrales, lo cual presenta la ventaja de ajustar el volumen/área de la estructura en estudio según el tamaño de la cabeza del sujeto (415,416). Para ello, se precisa disponer de una determinación del volumen intracraneal, que puede realizarse de manera manual o (semi)automática con ayuda de programas informáticos. El método manual requiere medir áreas de cavidad intracraneal en diferentes secuencias axiales y tener en consideración el grosor de los cortes empleados. La otra posibilidad consiste en aplicar un factor de corrección que aportan los métodos automatizados. El volumen o áreas normalizados resultan de su multiplicación por el factor de corrección, o bien su división entre el volumen intracraneal (por ejemplo, la fracción de sustancia blanca resulta del cociente entre el volumen de sustancia blanca y el volumen intracraneal, o bien la fracción de parénquima cerebral es el cociente entre la suma del volumen de sustancia blanca y gris entre el volumen intracraneal). La medición del área cerebral en un corte único no resulta fiable: el ACC medido en corte sagital y medio no se correlaciona de forma significativa con el área cerebral en el mismo plano (417). Puesto que en el presente trabajo se busca un enfoque eminentemente práctico,

hemos prescindido de las medidas normalizadas: su cálculo de forma manual requiere un gasto excesivo de tiempo, y no se contempla la posibilidad de utilizar factores de corrección puesto que tratamos de investigar la posibilidad de evitar el empleo de métodos volumétricos.

### Cálculo de medidas volumétricas

Existen varias herramientas informáticas disponibles en el momento actual para la determinación de volúmenes cerebrales y de estructuras subcorticales. Algunas de ellas presentan amplio recorrido, son de acceso libre y resultan muy completas, como *FreeSurfer* y *SIENA/SIENAX*. Se ha valorado la posibilidad de realizar el presente estudio con alguna de las mencionadas, si bien se trata de técnicas de elevada complejidad que requieren una formación específica y consumo de tiempo, siendo dependientes de manejo por un operador externo, de modo que se han buscado diferentes alternativas. A este respecto podemos señalar que existen diferentes cursos de formación en postprocesamiento de imágenes médicas que incluyen las aplicaciones señaladas. Recientemente se han desarrollado otros instrumentos con el mismo fin, como *MSmetrix*, *VolBrain* y *NeuroQuant*. Se han analizado los puntos a favor y en contra tras un período de prueba de las tres herramientas, optando por realizar el estudio con las dos primeras. Uno de los principales motivos es el económico: *VolBrain* es un *software* desarrollado por la Universidad de Valencia y de acceso libre. En el momento actual, *MSmetrix* se puede utilizar de forma gratuita disponiendo de una licencia de uso privada. Sin embargo, *NeuroQuant* es una aplicación de pago, que ofrece un paquete de prueba de 15 estudios. Posteriormente, recauda un total de 100 euros por cada estudio adicional, ofertando la posibilidad de comprar paquetes de un mínimo de 100 estudios al mismo precio unitario, ofreciendo también la ocasión de contratar un paquete ilimitado de estudios por 35.000 euros anuales. *NeuroQuant* ofrece ventajas importantes como la evaluación de múltiples estructuras cerebrales, así como la rapidez de carga de imágenes y recepción de resultados, pero se ve limitada por su precio. En cuanto a las otras dos herramientas señaladas, tienen algunos puntos en común: el manejo es sencillo e intuitivo, anonimizan los datos de los pacientes, y los resultados volumétricos son normalizados al tamaño de la cavidad intracraneal, aportan información en forma de percentiles respecto a la población general de la misma edad y sexo, y permiten descargar las imágenes segmentadas a un gestor de imágenes, con el fin de evaluar la calidad del postprocesamiento. Sin embargo, difieren en otros aspectos: *MSmetrix* ha sido diseñado para la evaluación específica de pacientes con esclerosis múltiple, por lo que incluye una segmentación propia para lesiones desmielinizantes, que no incluye *VolBrain*, en cuyo caso ha desarrollado recientemente un *software* diferenciado con este propósito, conocido

como *LesionBrain*. Hay que destacar que *MSmetrix* segmenta las lesiones de sustancia blanca según diferentes compartimentos cerebrales, sin embargo este recurso no fue introducido desde la creación de la aplicación, y su desarrollo ha sido posterior al período de recogida de datos del presente estudio, el cual carece por tanto de información diferenciada en este sentido. Otra diferencia es el tipo de formato de imagen aceptado (*DICOM* en el caso de *MSmetrix*, *NIfTI* en el caso de *VolBrain*), y de secuencias requeridas: mientras que *MSmetrix* ha precisado dos imágenes (sagital T2 FLAIR y T1 axial, en este caso se han utilizado secuencias MP RAGE), en el caso de *VolBrain* resulta suficiente con una secuencia T1 FLAIR o T1 *spin echo*, no necesariamente tridimensional. En cuanto a la velocidad de procesamiento, *VolBrain* carga en el servidor los estudios en pocos segundos, mientras que *MSmetrix* precisa 1-2 minutos, también en parte debido a la mayor exigencia en cuanto a calidad de las imágenes a suministrar, si bien tras una reciente actualización dicho tiempo de espera se ha reducido de manera considerable. Los informes volumétricos de *VolBrain* se encuentran disponibles en aproximadamente 10 minutos, mientras que en el caso de *MSmetrix* es más variable, siendo la media 24 horas. *MSmetrix*, por otro lado, presenta la ventaja de adjuntar gráficos que permiten visualizar los volúmenes cerebrales y percentiles de manera más visual.

## **RESULTADOS**

### **Análisis descriptivo de la población muestral**

Los comentarios acerca de las diferentes características de la muestra utilizada han sido reseñados en el apartado correspondiente de los resultados. Se realiza a continuación un resumen: se trata de una muestra en la cual predominan las mujeres (71% de los casos), acorde con la mayor incidencia de la enfermedad en este género. La media y mediana de edad al diagnóstico es de 38 años, al tratarse de una enfermedad que preferentemente afecta a adultos jóvenes. La mayoría de pacientes proceden del área sanitaria IV, como resulta esperable, y la forma clínica de enfermedad predominante es la EMRR, también en consonancia con la mayor incidencia de este subtipo clínico. En el caso de los pacientes con CIS, en su mayoría se presentan en forma de neuritis óptica. Un total de 11 pacientes evolucionaron hacia otra forma de enfermedad, mayoritariamente pacientes con CIS hacia EMRR, debido a la presencia de nuevos brotes o progresión radiológica. La mediana de tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo es de 9.5 días. 13 pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, siendo la propia

esclerosis múltiple la más frecuente (54% del total). La presencia de metabopatías es infrecuente (6 casos de hipertensión arterial). 30 de los pacientes son fumadores de tabaco activos en el momento del diagnóstico. En cuanto a antecedentes médicos, los de índole traumatológica son los más frecuentes. Puesto que se ha postulado una influencia de la fecha de nacimiento sobre la predisposición a desarrollar EM, se ha valorado este aspecto observando una tendencia hacia los nacimientos producidos en verano. Atendiendo a la clínica, observamos una mediana de 2 puntos en la escala EDSS al diagnóstico, siendo el sistema funcional sensitivo el que se ve comprometido con mayor frecuencia, aunque es el visual el que presenta mayor gravedad clínica. La mayoría de los pacientes son diagnosticados tras el primer brote desmielinizante, aunque una mayoría (61%), no ha vuelto a presentar nuevos brotes, si bien debemos considerar en este sentido el inicio de terapia inmunomoduladora en la mayoría de ellos. Los brotes sucesivos han sido predominantemente sensitivos (39%), siendo la prednisona oral el tratamiento más ampliamente utilizado. Atendiendo a las pruebas complementarias practicadas, el estudio neurofisiológico más empleado son los potenciales evocados visuales, siendo patológico en el 55% de los casos. En cuanto al examen del LCR, la muestra se obtuvo durante un brote en el 57% de los casos, habiendo recibido terapia esteroidea previa un 19% de pacientes, y con un período medio de lavado de 62 días. Según datos del laboratorio de Neurología, se obtiene una determinación positiva para BOC IgG en el 81% de los casos y del 31% para BOC tipo IgM. Los valores de NFL muestran gran variabilidad. Por último, en relación al tratamiento de los pacientes, se ha iniciado de forma mayoritaria con los fármacos orales de nueva generación (dimetil fumarato y teriflunomida). A este respecto debemos señalar que la introducción en el mercado de dichos fármacos en nuestra comunidad autónoma ha sido posterior al inicio del estudio. El 63% de pacientes tratados ha recibido un único fármaco durante el período de observación, siendo varias las causas que han motivado una modificación terapéutica, como los secundarismos farmacológicos, la progresión clínico-radiológica, empeoramiento analítico o mala tolerancia a fármacos inyectables.

Toda esta información extraída de la historia clínica de los pacientes puede ser utilizada con el fin de comparar subgrupos en función del resultado de las diferentes medidas lineales y volumétricas obtenidas, sin embargo creemos que excede del propósito principal de este trabajo y que puede servir como base para futuros trabajos de investigación.

### Análisis de la concordancia intraobservador en las medidas lineales

Un aspecto importante de las diferentes medidas bidimensionales analizadas es que deben ser reproducibles tanto por un mismo investigador como por observadores externos, es decir, una misma medición debe producir un resultado similar tanto cuando es repetida por la misma persona tiempo después, como cuando es analizada por otras personas, puesto que en caso contrario, carecería de interés en la práctica. Así, por parte del investigador principal se ha repetido el índice de cuerpo calloso (única de las medidas obtenida en soporte físico) en la totalidad de sujetos analizados (pacientes y controles), y el resto de medidas en la muestra de 101 controles. Se ha procurado mantener el anonimato de cada sujeto durante la segunda determinación, así como el carácter paciente/control sano.

Además, se ha mantenido un intervalo de tiempo de al menos varias semanas entre la primera y la segunda determinación. Los coeficientes de correlación intraclase muestran valores en general por encima de 0.95. En el caso del ICC, 0.97 en las secuencias T2 FLAIR, en el caso de ACC y CCC, 0.99 en ambas medidas. Para el resto de medidas lineales no dependientes del CC, tomadas fundamentalmente en secuencias T1 FLAIR/*spin echo*, se han obtenido valores superiores a 0.98. Se trata por tanto de medidas altamente reproducibles por un mismo observador, incluso tras períodos prolongados de tiempo de diferencia. En cuanto a la secuencia utilizada, se ha realizado la comparación en base al ICC, obteniendo un valor de 0.97 para imágenes en T2 FLAIR y T1 FLAIR (estas dos secuencias son las mayoritariamente disponibles en secuencias sagitales para el cálculo del ICC). Por tanto, no se determinan diferencias en este sentido. Se ha analizado también la posible variabilidad atendiendo a los diferentes componentes del ICC, esto es, los segmentos A, B, C y longitud anteroposterior. Se obtiene un CCI de 0.95 en el caso del segmento A, siendo levemente mayor en el resto (0.96 para los segmentos B y C y 0.98 en el caso de la longitud anteroposterior). Parece lógico que la mejor correlación se observe en el caso de la longitud anteroposterior, puesto que es la medida inicial a considerar para el cálculo del ICC, mientras que el resto de componentes derivan de ésta, y un error inicial puede transmitirse al resto de elementos. La variabilidad es discretamente mayor en el caso del segmento A, puesto que como se discutirá más adelante, es una fuente relativamente frecuente de errores, debido a la dificultad para la delimitación del punto interno de A, especialmente por la presencia de artefactos de LCR en secuencias T2 FLAIR. Aún así, su reproducibilidad es de 0.95 como se ha referido, y más importante es el resultado final del ICC, teniendo un carácter secundario los componentes que lo conforman. Por otro lado, se han tomado aquellos estudios en los cuales se observa una diferencia significativa entre la primera y la segunda determinación de ICC, considerando significativa

una diferencia mayor a 0.03, y se analiza cuál de los componentes del CC es el implicado. En este sentido debemos reseñar que la cifra de 0.03 de diferencia se ha establecido de manera arbitraria, y que a pesar de que los estudios se han realizado sobre soporte físico (papel), resultan comparables, dado que han sido impresos en todos los casos bajo las mismas condiciones y parámetros de impresión, y las imágenes informáticas han sido tomadas con el mismo nivel de ampliación. También hay que referir que a pesar de que los valores absolutos tomados para estos diferentes componentes del CC no son reales (lo serían en el caso de haber sido tomados en soporte informático), sí que lo es la medida definitiva (ICC), dado que se trata de un índice, una razón entre las diferentes medidas.

Así pues, los errores más comunes derivan de los segmentos A y B, siendo el más frecuente la delimitación incorrecta del segmento externo de B, es decir, el punto más prominente del esplenio del CC. Otro de los errores que puede producir una fuente de variabilidad importante son las pequeñas variaciones en la inclinación de la recta anteroposterior, de modo que en caso de cortar al *rostrum* del CC de forma longitudinal (existen ciertos CC que por sus particularidades anatómicas y ángulo del *rostrum* respecto a la rodilla, son más susceptibles a sufrir esta eventualidad), puede causar un incremento en la medida del segmento A, y por tanto incrementar el cociente del ICC y producir finalmente un valor más elevado.

Llama la atención la escasa fuente de variabilidad que supone el segmento C, a pesar de ser el último paso en el cálculo del ICC, y por tanto, ser susceptible de acumular posibles errores surgidos de pasos previos. La explicación más probable es que se trata de un segmento perteneciente a un fragmento de menor espesor del CC y que parece menos susceptible de variaciones significativas en los diferentes individuos.

Por último, y teniendo en cuenta otras medidas lineales, debemos hacer referencia a las particularidades de la medición del ancho del tercer ventrículo. En el corte axial puede mostrarse como una estructura de forma tubular, en cuyo caso la medición resulta confiable, sin embargo en algunos sujetos presenta una morfología en reloj de arena, por lo que la medición mediante la técnica estándar, esto es, en su porción central, puede no representar la realidad de la morfología tridimensional del tercer ventrículo e infraestimar su volumen. Todo ello va ligado al hecho de que se ha valorado sobre secuencias con un número de cortes más reducido, y en algunos casos insuficiente para poder emitir un juicio acerca de su ancho. Como hemos visto, el simple hecho de dar como válido o no un estudio para valoración del ancho de tercer ventrículo, no es coincidente entre la primera y la segunda determinación, y es en este capítulo donde se ha encontrado una mayor variabilidad intraobservador dentro de las

medidas lineales. Sin embargo, una vez se ha tomado una secuencia como válida para su determinación, ésta resulta altamente reproducible (CCI de 0.99).

### **Análisis de la concordancia interobservador en las medidas lineales**

La misma importancia recibe la concordancia de las diferentes medidas lineales bidimensionales entre diferentes observadores, esto es, deben ser reproducibles de una persona a otra con el fin de que resulten válidas en la práctica. Con este fin se repiten las mismas medidas analizadas por parte de investigadores externos al trabajo, a través de una muestra tomada al azar de 100 sujetos, tratando de introducir de forma equivalente pacientes, controles, estudios de 1.5 y 3 teslas, así como secuencias T2 FLAIR y T1 FLAIR. Comenzando por el ICC, se ha obtenido un CCI a nivel global de 0.96. Analizando los datos obtenidos por subgrupos, destacamos un CCI de 0.96 para secuencias T2 FLAIR y 0.97 para secuencias T1 FLAIR/*spin echo*. Si estudiamos los datos según la dicotomía paciente/control junto con la secuencia empleada, los cálculos estadísticos arrojan un CCI de 0.97 para pacientes con secuencia T2 FLAIR, 0.98 para pacientes con secuencias T1 FLAIR/*spin echo*, y en el caso de controles, 0.83 para secuencias T2 FLAIR y 0.95 para secuencias T1 FLAIR/*spin echo*. Resulta notable que a pesar de que las cifras aportadas se sitúan en general por encima de 0.95, tratándose por tanto de una concordancia interobservador muy elevada, no se obtenga este nivel de concordancia para los controles, en secuencias T2 FLAIR. Asimismo, resulta significativo que este dato se encuentre relacionado con el nivel más bajo de reproducibilidad obtenido en el análisis de la concordancia intraobservador, de un 0.94. En el resto de casos, los datos son muy similares a los obtenidos por el investigador principal, de hecho, en el caso de pacientes, resultan prácticamente superponibles. Podemos concluir por tanto, que el ICC resulta altamente reproducible para un mismo y entre diferentes investigadores. Si se analiza la posible variabilidad existente para los diferentes segmentos que integran el CC, podemos observar que en el peor de los casos se obtiene un CCI de 0.93 en el caso del segmento A, siendo la longitud anteroposterior el segmento más reproducible, con un CCI de 0.97, dato que por otro lado sería esperable, al tratarse de la primera medida realizada y no acumula posibles errores derivados de otras medidas previas. En general, los datos son muy similares a los obtenidos por el investigador principal, si acaso discretamente más reducidos, hecho que también resulta esperable. Igualmente, se realiza un examen de los ICC en los cuales se han obtenido mayores diferencias respecto al investigador principal, llegando a la conclusión de que son claramente las secuencias T2 FLAIR las responsables de estas variaciones (nueve casos frente a uno en el cual se trata de una secuencia T1 FLAIR).

Asimismo, se observan mayores diferencias en el caso de sujetos control. Los resultados son similares a los previamente referidos, en los cuales la concordancia se observó inferior en el caso de secuencias T2 FLAIR. La fuente más común de variabilidad en este sentido deriva de una diferente delimitación del punto interno del segmento B, probablemente debido a la mayor curvatura del esplenio en esta región y la mayor cantidad de artefactos de LCR a este nivel, que dificulta la demarcación exacta de dicho punto. La razón por la cual se observa esta variabilidad con mayor frecuencia en controles no queda clara, aunque se hipotetiza que la diferente morfología del CC entre pacientes con EM y controles, según se ha referido previamente en la literatura, puede jugar un papel en este sentido. No cabe duda de que la delimitación de las diferentes estructuras del cuerpo calloso resulta más sencilla en secuencias T1 FLAIR que en T2 FLAIR, lo cual explicaría la mayor fuente de variabilidad en las secuencias T2 FLAIR. En cuanto al área y perímetro/circunferencia de cuerpo calloso, en el caso de un mismo observador, la reproducibilidad es incluso mejor que para el ICC: se obtienen unos CCI de 0.99 en ambos casos. Entre diferentes observadores, la concordancia también resulta elevada, 0.96 en ambos supuestos. En cuanto al ACC, y tratando los datos por subgrupos, la mayor variabilidad se obtiene para las secuencias T1 FLAIR en pacientes (ICC de 0.95), mientras que para CCC es de 0.88, también en secuencias T1 FLAIR en pacientes. Nuevamente se hipotetiza la forma del CC como posible responsable, puesto que resulta más irregular y angulosa, y la presencia de lesiones desmielinizantes puede dificultar su delimitación. En el resto de casos, CCC muestra valores de CCI superiores a 0.95. Concluimos por tanto que al igual que ICC, ACC y CCC resultan fuertemente reproducibles entre diferentes observadores. Por último, dentro de este apartado, nos referimos al resto de medidas lineales bidimensionales no relacionadas con el cuerpo calloso. A nivel global, tomando los pacientes y controles en conjunto, se obtienen unos valores elevados de reproducibilidad, aunque en menor grado con respecto a las medidas correspondientes al cuerpo calloso. Asimismo, los valores de CCI son inferiores a los obtenidos por el mismo observador, hecho también que se encuentra dentro de los límites de lo esperable. Los valores de CCI en general se encuentran cercanos al 0.90: 0.94 en el caso de la distancia intercaudado, índice bicaudado, y ancho cerebral a nivel de astas frontales, 0.92 el índice de Evans, y por encima del 0.95 se sitúa el ancho de las astas frontales (0.95), índice bifrontal (0.96), ancho del tercer ventrículo (0.96) y ancho cerebral máximo (0.98). El ancho cerebral a nivel bicaudado es la determinación que más variabilidad muestra, con un CCI global de 0.88. En general, los valores de CCI obtenidos son algo más reducidos en los pacientes con EM respecto a los controles. La explicación más plausible es que se trata de cerebros más

atróficos, y la mayor prominencia de los surcos corticales puede dificultar las mediciones. La mayor diferencia en el CCI obtenido por el investigador principal y el observador externo se observa en el caso del ancho cerebral a nivel bicaudado. A este nivel, la atrofia focal de las estructuras insulares o la presencia de surcos más acusados dificulta la valoración exacta.

Por otra parte, hay que destacar que el cuerpo calloso resulta una estructura cerebral muy útil para realizar mediciones, puesto que en un corte sagital y medio, sus límites se encuentran bien delimitados, especialmente cuando se trabaja con estudios de 3 teslas y secuencias T1 FLAIR. Es por esta razón por la cual es probable que las medidas correspondientes al cuerpo calloso muestren una mejor reproducibilidad que el resto. Sin embargo, también es reseñable que las medidas obtenidas en las secuencias axiales muestran una muy buena reproducibilidad para un mismo investigador. Probablemente la explicación radica en los diferentes criterios utilizados entre distintos observadores en el caso de precisar solventar variabilidades anatómicas que dificulten las mediciones.

### **Diferencias en medidas lineales entre pacientes y controles**

Se obtienen cifras significativamente mayores en los controles para todas las medidas relativas al CC (ICC y sus componentes, ACC y CCC) salvo en el caso de CCC, cuyo valor es mayor en los pacientes. En cuanto al resto de medidas lineales, se determina que tres de ellas (ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado y ancho cerebral a nivel bicaudado) resultan significativamente mayores en los pacientes respecto a los controles. En un análisis de regresión multivariante que controla la influencia del subtipo de EM, edad y sexo, se observa que el ICC se ve influido principalmente por la forma de la enfermedad, obteniendo cifras significativamente inferiores en el caso de pacientes EMPP y EMRR, no así en el caso de CIS. En el caso de ACC, únicamente la forma EMPP predice reducciones significativas en su determinación, mientras que para el CCC, además de la forma EMRR y EMPP (reducen su tamaño), la edad es un factor influyente. Atendiendo al ancho del tercer ventrículo e índice bicaudado, se ven influidos por la edad y sexo (mayor atrofia en hombres), formas EMRR y EMPP (mayor atrofia respecto a controles sanos). Para el índice bifrontal, únicamente influyen la edad y sexo, mientras que para el índice de Evans lo hace la forma EMPP de la enfermedad.

Hay que destacar que no existe unanimidad en la literatura en cuanto al cálculo del índice bicaudado, de modo que hay autores que para determinar el denominador emplean el ancho cerebral a nivel bicaudado (173,336,339), mientras que otros usan el ancho intracraneal al mismo nivel, es decir, tomando como referencia las tablas internas del cráneo (328). En

nuestro caso hemos empleado el primer método, y de manera análoga se ha procedido con el cálculo del índice bifrontal (336) y de Evans.

En presencia de atrofia cerebral, es esperable un descenso en ICC y ACC (286), mientras que se incrementa el ancho del tercer ventrículo (329), así como los índices bicaudado, bifrontal y de Evans (328). Existe escasa información en la bibliografía acerca de los cambios que induce la edad sobre el perímetro del CC. El estudio de Merlo *et al* sugiere un incremento de sus valores (418).

Así, los datos que hemos obtenido se ajustan a lo señalado en la literatura: todas las medidas correspondientes al CC han resultado significativamente menores en el grupo de pacientes a excepción de CCC, que ha resultado mayor. En cuanto a las medidas no dependientes del CC, tanto el ancho del tercer ventrículo como el índice bicaudado y ancho cerebral a nivel intercaudado han resultado mayores en el grupo de pacientes. No se ha obtenido significación estadística en el caso del índice bifrontal y de Evans. Hay que destacar que los análisis se han realizado sobre el primer estudio radiológico de los pacientes, lo cual sugiere la presencia de atrofia cerebral desde los estadios iniciales de la enfermedad, y que puede ser estimada mediante medidas lineales. Analizando los datos teniendo en consideración la edad, sexo y forma de la enfermedad, observamos cómo los dos primeros influyen especialmente sobre las medidas no dependientes del CC, mientras que ICC, ACC y CCC se ven más influidos por la forma clínica de EM.

### Validez interna de *VolBrain* y *MSmetrix*

En el caso de *VolBrain*, se ha repetido una muestra al azar de 10 estudios, obteniendo resultados prácticamente superponibles, tanto para volúmenes de grandes estructuras encefálicas como para volúmenes de pequeñas estructuras de sustancia gris subcortical, de modo que no se ha ampliado la muestra estudiada ni se ha realizado análisis estadístico al respecto. En este sentido, el trabajo de Manjón *et al* se sitúa en la misma línea (398). En el caso de *MSmetrix*, igualmente se analizan 10 estudios de manera inicial, y dado que el grado de exactitud no es el mismo que con la anterior herramienta, se amplía la muestra hasta 30 estudios. Posteriormente se calculan los CCI, obteniendo unos valores superiores a 0.90: 0.93 en el caso del volumen encefálico, 0.94 para el volumen de sustancia gris y 0.96 para el volumen lesional. El factor de corrección aplicado para normalizar los volúmenes obtenidos muestra una concordancia casi perfecta (0.99) entre la primera y la segunda determinación. Más pobre resulta la concordancia obtenida en el caso del volumen de lesiones captantes de gadolinio, con un CCI de 0.68. A este respecto se debe señalar que resulta escaso el número

de informes que reportan volúmenes diferentes a cero, por lo que la variabilidad en alguno de ellos puede explicar grandes diferencias en el conjunto, de modo que se haría necesario disponer de más informes con lesiones captantes de gadolinio para realizar cálculos más fiables y determinar la fiabilidad real de *MSmetrix* para la valoración de este tipo de lesiones. En este mismo sentido hay que señalar también que en 5 casos la primera determinación fue positiva para lesiones captantes de gadolinio, siendo negativa en la segunda determinación del mismo estudio, ocurriendo al contrario en 2 de los casos. Esto es, en 7 casos de los 30 analizados (23.3%), existe discrepancia simplemente en el hecho de considerar la existencia de lesiones activas, por lo que parece un punto a mejorar en *MSmetrix*. Existen estudios como los de Jain *et al* (389), y el de Smeets *et al* (343), que muestran una buena reproducibilidad de la herramienta, aunque no se refieren al volumen de lesiones captantes de gadolinio en pacientes con EM.

Otro punto analizado son las valoraciones de la calidad de cada estudio radiológico aportadas por *MSmetrix*: únicamente se identificó una concordancia exacta en uno de los casos. Además, existen 5 informes tanto en la primera como en la segunda determinación que no señalan puntualización alguna, pero sólo coinciden en un caso. Parece pues otro punto a mejorar. Hemos observado que para diferentes estudios enviados en un mismo día, las puntualizaciones son muy similares entre ellos. Probablemente exista una dependencia humana relacionada con la validación de los resultados. No hemos encontrado en la literatura referencias a estos aspectos. En el caso de *VolBrain*, dado que se trata de una herramienta totalmente automatizada, no disponemos de reseñas en cuanto a la calidad del estudio, aunque al menos en cuanto a reproducibilidad interna, resulta superior a *MSmetrix*. Sin embargo, un punto a favor de *MSmetrix* parte del hecho de que los estudios que son considerados de una calidad insuficiente, son directamente rechazados, mientras que *VolBrain* proporciona información volumétrica de todos los estudios recibidos, siempre que cumplan con el requisito de disponer de una secuencia T1, aunque el número de cortes resulte reducido para una segmentación de calidad, puesto que no dispone de un observador que valide los resultados.

### **Resultados de análisis volumétricos mediante *MSmetrix* y *VolBrain***

En el caso de *MSmetrix* no ha podido realizarse análisis comparativo de los volúmenes cerebrales obtenidos entre pacientes y controles, puesto que éstos, carecen en general de las secuencias necesarias para análisis por parte de *Icometrix*. La mayoría de los pacientes presentan una secuencia axial MP RAGE así como T2 FLAIR, puesto que forman parte del

protocolo de adquisición de imágenes adaptado a pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, en el caso de controles, en líneas generales carecen de secuencia MP RAGE, lo cual imposibilita el análisis volumétrico con esta herramienta. Por ello, en este caso, el análisis comparativo se realiza entre las diferentes formas de EM. Se toma el primer estudio radiológico de cada paciente. Así, se obtienen unos volúmenes cerebral global y de sustancia gris más reducidos en pacientes con EMPP respecto a pacientes con EMRR y CIS. No se identifican diferencias entre los volúmenes obtenidos en pacientes con EMRR y CIS. En este sentido, se debe tener en consideración la diferencia de edad, ya que el grupo de pacientes con EMRR presenta una edad media de 36.21 años, mientras que en el grupo EMPP es de 60.50 años. En cambio, sí que resultan directamente comparables los grupos EMRR y CIS dado que su edad media es prácticamente la misma (36.38 años en el caso de CIS), de modo que se puede considerar como fiable el hecho de que los volúmenes cerebrales en el momento del diagnóstico no muestren diferencias significativas entre pacientes EMRR y CIS. Realizando análisis multivariante se observa cómo el sexo femenino y la edad se asocian de manera significativa con los volúmenes referidos, al igual que la forma EMPP de la enfermedad en el caso del volumen cerebral global. El sexo femenino se asocia a mayores volúmenes, mientras que la edad y la forma EMPP los reducen de manera significativa. Hay que destacar por otra parte que las medidas lineales bidimensionales analizadas, en la mayoría de los casos, especialmente las correspondientes al CC, muestran mayor grado de atrofia en pacientes con EMPP y EMRR con respecto a controles sanos y pacientes con CIS, lo cual se sitúa en la línea de los resultados volumétricos obtenidos mediante *MSmetrix*.

En el caso de *VolBrain* se analizan los diferentes componentes volumétricos entre la forma EMRR de la enfermedad y controles, con el fin de simplificar el análisis, y, dado que las medias de edad y proporción de sexos son similares entre ambos grupos, se asume que su interferencia resulta escasa, no realizando análisis multivariante. Así, puede observarse cómo se obtienen de manera significativa volúmenes mayores en controles para la sustancia gris encefálica, cerebral, cerebelosa, putamen, hipocampo, amígdala y núcleo *accumbens*, así como volúmenes ventriculares más reducidos, hecho que resultaría esperable si tenemos en consideración la hipótesis de que los volúmenes en pacientes se encuentran más reducidos ya desde el inicio de la enfermedad. En cambio, bajo esta hipótesis, llama la atención la presencia de volúmenes más elevados en los pacientes en sus estadios iniciales en el caso de la sustancia blanca encefálica, cerebral y cerebelosa, troncoencéfalo y núcleo pálido. Existen referencias en la literatura a la atrofia selectiva de diferentes estructuras subcorticales en la EM: Batista *et al* estudiaron los núcleos de sustancia gris incluidos en los ganglios de la base,

de modo que hallaron atrofia en núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleo *accumbens*, además de tálamo y neocorteza (318). Ramasamy *et al* encontraron en pacientes con EM atrofia a nivel de putamen, globo pálido, tálamo, núcleo *accumbens*, troncoencéfalo, cerebelo e hipocampo en el caso de fases más avanzadas (319). También Pagani *et al* mostraron reducción en el volumen de putamen, cuerpo calloso, hipocampo y núcleo caudado, tomando diferentes estadios evolutivos de la enfermedad (209). Chivers *et al*, por su parte refieren atrofia a nivel de troncoencéfalo (317), mientras que Zivadinov *et al* (310) y Cifelli *et al* (311) centran sus investigaciones en la atrofia selectiva del tálamo. Asimismo, como consecuencia de la atrofia cerebral, se produce un ensanchamiento de las estructuras ventriculares (326). En definitiva, la mayor parte de los estudios apuntan hacia una atrofia cerebral global y de sustancia blanca y gris, además de una atrofia selectiva de los núcleos de sustancia gris profundos y ensanchamiento ventricular, como así hemos encontrado en los análisis realizados mediante *VolBrain*, con la excepción del globo pálido, troncoencéfalo y sustancia blanca. Cabe destacar que se trata de pacientes en la fase más inicial de la enfermedad, lo cual apoya los estudios previos, que sugieren la presencia de atrofia regional desde el estadio preclínico. Por otro lado, se hace referencia a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en cuanto al volumen encefálico y cerebral global. Resultaría de interés poder comparar los resultados de atrofia global y regional con otra herramienta volumétrica, especialmente en el caso de las estructuras mencionadas que muestran mayores volúmenes en pacientes, sin embargo, como se ha hecho referencia previamente, no ha sido posible aplicar *MSmetrix* en controles debido a los requisitos técnicos necesarios, y en los casos estudiados no se obtiene información sobre núcleos de sustancia gris profunda.

### **Análisis comparativo *MSmetrix* y *VolBrain***

A la hora de comparar ambas herramientas volumétricas, podemos observar cómo los volúmenes encefálico y de sustancia gris son en líneas generales mayores en el caso de *MSmetrix*, y realizando análisis de concordancia obtenemos unos valores de CCI muy reducidos. A través de un análisis de correlación, no se obtiene significación estadística para las comparaciones entre una y otra herramienta, de modo que se concluye que no sólo los valores de los principales volúmenes cerebrales son diferentes entre ambos programas, sino que los incrementos en el valor de un volumen en una de las herramientas no se asocian con un incremento lineal a través de la otra herramienta.

Cabe destacar en esta línea que existen estudios que comparan ambos *software* con otros paquetes informáticos de fiabilidad contrastada y plenamente asentados como herramientas para la segmentación y cálculo de volúmenes cerebrales. *MSmetrix* ha sido comparado con buenos resultados con *SIENA* (343) y *SIENAX* (397), mientras que *VolBrain* ha sido contrastado con *FreeSurfer* y *FIRST* (398). La postura contraria es defendida por Steenwijk *et al* (391), que han comparado *MSmetrix* con *FreeSurfer*, *SIENAX* y *SPM*, obteniendo diferencias significativas incluso en el volumen cerebral global, y concluyendo que la medición del volumen cerebral y la normalización de las imágenes continúa siendo un problema no resuelto, que requiere mejoras en el proceso de adquisición y análisis de las imágenes.

Hasta donde tenemos conocimiento, nuestro estudio es el primero que valora las diferencias en los volúmenes cerebrales entre *MSmetrix* y *VolBrain*, en tanto en cuanto se trata de herramientas de muy reciente introducción.

### **Dificultades en la segmentación cerebral y cálculo de medidas lineales**

En cuanto al proceso de segmentación de las imágenes cerebrales, pueden darse ciertas dificultades como las expuestas en el apartado de resultados. Ambas herramientas informáticas proveen imágenes de referencia de la segmentación en los informes, además, éstas pueden valorarse de forma completa tras la descarga de los archivos que acompañan al informe y su traslado a una herramienta de gestión de imágenes médicas.

La segmentación realizada por *MSmetrix* proporciona información sobre la diferenciación entre sustancia blanca y gris así como la identificación de las lesiones desmielinizantes y su categorización según un código de colores en función de la topografía de las mismas. *VolBrain*, por su parte, aporta información acerca de la extracción de la cavidad intracraneal, diferenciación entre sustancia blanca y gris, diferenciación de ambos hemisferios cerebrales y cerebelosos, así como identificación y delimitación de diferentes estructuras subcorticales de sustancia gris profunda y ventrículos cerebrales.

Hay que tener en cuenta por una parte que *VolBrain* acepta imágenes de calidad inferior que las consideradas por *MSmetrix*, de modo que la calidad de la segmentación puede resultar más pobre en determinados estudios. Por otro lado, algunas de las segmentaciones realizadas de forma incorrecta por *VolBrain* incluyen una insuficiente delimitación de ambos hemisferios cerebrales (parte de la cara interna de un hemisferio se incluye dentro de los volúmenes pertenecientes al contralateral), además en algún caso se ha observado cómo estructuras cerebrales corticales son interpretadas como LCR y no como parénquima cerebral,

reduciéndose de este modo tanto el volumen encefálico como la proporción de sustancia gris respecto a la sustancia blanca. Probablemente el error de mayor entidad que hemos observado se refiere a la diferenciación sustancia blanca y gris, de modo que en unos 9 estudios pertenecientes todos ellos a pacientes, la gran mayoría del parénquima encefálico fue catalogado como sustancia gris, obteniendo un volumen muy reducido de sustancia blanca, que contrasta de forma notable con el resto de estudios, siendo en apariencia correcta la segmentación de la cavidad intracraneal y diferenciación hemisférica. Hay que destacar que dichos estudio fueron nuevamente enviados a la plataforma obteniendo resultados idénticos con el mismo error en la segmentación, y por tanto resultando inservibles y siendo descartados para los análisis estadísticos. En cuanto a *MSmetrix*, se identifica algún error grosero como por ejemplo la identificación de un artefacto en la imagen como lesiones desmielinizantes yuxtacorticales, si bien debe notarse que las puntualizaciones del informe avisan acerca de esta circunstancia. Por otra parte, podemos reseñar la interpretación seguida por parte de dichas herramientas en cuanto a lesiones ocupantes de espacio: uno de los pacientes con EM realizó una RMN cerebral durante un ingreso por un ictus hemorrágico en núcleos de la base izquierdos: mientras que *VolBrain* lo segmentó como sustancia blanca normal, *MSmetrix* lo incluyó como volumen de lesión desmielinizante periventricular, artefactando pues el volumen lesional. En el caso de un paciente con un quiste aracnoideo temporal izquierdo, ambos *software* lo segmentaron como volumen de LCR. En el caso de ambas lesiones, *MSmetrix* advirtió de su presencia y precaución a la hora de interpretar los resultados.

En cuanto al cálculo de medidas lineales sobre secuencias convencionales bidimensionales, ocasionalmente el tercer ventrículo adopta morfología en reloj de arena en el corte axial, que puede minimizar el resultado de la medición si se sigue el protocolo habitual. La medición del ancho cerebral máximo, bifrontal y bicaudado puede verse dificultada por la presencia de surcos cerebrales más prominentes, especialmente a nivel bicaudado, donde la presencia de una ínsula atrófica produce una dificultad añadida. En estos casos, la mejor actitud es trazar la recta hasta el límite imaginario de la superficie cerebral, obviando dicho surco. Menor dificultad entraña la medición de la distancia intercaudado y bifrontal, siendo el elevado grosor de los cortes el principal obstáculo debido a la ausencia de un corte de calidad que permita la medición. Respecto a las mediciones del cuerpo calloso, la presencia de artefactos de LCR en la cara interna de la estructura dificulta el cálculo del ICC, pero especialmente el ACC y CCC. En otros casos, el *rostrum* adopta una angulación tal que pequeñas variaciones

en la recta anteroposterior del CC producen importantes cambios en el segmento A debido a modificaciones en el punto interno del segmento A.

### **Relación entre medidas radiológicas y parámetros licuorales**

En primer lugar se analiza el valor de los neurofilamentos de cadena ligera en LCR como factor pronóstico. Su incremento ha demostrado peor comportamiento evolutivo de la enfermedad, siendo más probable la evolución desde una forma EMRR hacia una forma EMSP en presencia de niveles elevados de NFL, que además han mostrado correlación con la puntuación EDSS (157) y la presencia de lesiones captantes de gadolinio (419). Podemos observar cómo la distribución obtenida muestra una gran dispersión de datos, con valores mayores al inicio de la enfermedad en el caso de formas EMRR respecto a formas EMPP, aunque no de forma significativa, lo cual se situaría en contra de lo esperado y según lo publicado previamente, como en el trabajo de Silber *et al*, que muestran mayores niveles de NFL en pacientes EMPP respecto a pacientes EMRR (420). En cambio, Ehling *et al*, a pesar de demostrar incremento del valor de IgG anti NFL en pacientes con EMPP, no encontraron diferencias con respecto a pacientes con EMRR (421). En el análisis de correlaciones, no se encuentra ninguna relación entre las diferentes medidas lineales ni los parámetros volumétricos con el valor de los neurofilamentos al inicio de la enfermedad. Hay autores que han analizado estos aspectos previamente, como Khalil *et al* (422), sin encontrar tampoco correlaciones en pacientes con CIS entre los NFL en LCR y los volúmenes cerebral, ventricular, de sustancia blanca y gris. Tampoco Siller *et al* (423) encontraron correlación significativa en pacientes EMRR entre NFL en suero y el volumen cerebral, de sustancia blanca y gris ni ventricular, aunque sí con el volumen lesional T2. En cambio, Tortorella *et al* (424), tomando pacientes con EM en estadios muy iniciales, determinaron correlación entre los NFL en LCR con el volumen cerebral y de sustancia gris, aunque no con el volumen de sustancia blanca, volumen ventricular ni con el índice de cuerpo calloso (este último únicamente alcanzó significación estadística en modelos univariados). Petzold *et al* (425) valoran también otras estructuras de sustancia gris profunda: encuentran que la elevación de NFL de cadena pesada predijeron la evolución hacia la atrofia durante el seguimiento de pacientes con EM, en ausencia de atrofia de base, para el volumen cerebral, volumen de sustancia gris y putamen, aunque no para el volumen de sustancia blanca, MUCCA, tálamo, globo pálido, núcleo caudado, hipocampo, amígdala ni núcleo *accumbens*.

Por otro lado, hemos de referir que no hemos encontrado referencias en la literatura acerca de la relación entre las medidas lineales analizadas y el valor de neurofilamentos, más allá del ICC referido previamente.

Probablemente, el tamaño de la muestra de pacientes analizada con determinación de NFL en LCR, así como la amplia variabilidad en los valores obtenidos, puedan explicar las discrepancias observadas entre autores.

A continuación se analiza la presencia de bandas oligoclonales en LCR como factor pronóstico. La literatura señala un peor pronóstico evolutivo en pacientes con BOC IgM positivas, con mayor riesgo de conversión desde forma CIS hacia EM clínicamente definida (146,155), curso más agresivo (153), y presencia de mayor atrofia cerebral (153,154). También la presencia de BOC IgG se ha asociado a mayor tasa de atrofia cerebral global y regional (156). El estudio de Tintoré *et al* muestra igualmente un incremento en el riesgo de evolución hacia EM clínicamente definida y progresión de la discapacidad en presencia de BOC IgG (426). En el caso de las BOC IgG, en la muestra analizada se contempla que la mayoría de pacientes con EMRR presenta positividad para las mismas (84.7%), siendo la cifra inferior en el caso de pacientes con CIS (58.3%), y RIS (33.3%). Los siete pacientes con EMPP presentan todos ellos BOC IgG. En el caso de las BOC IgM, la proporción de pacientes que las presentan resulta inferior, de modo que resultan positivas en el 30.6% de pacientes con EMRR. Nuevamente, los pacientes con EMPP presentan cifras mayores (71.4%), mientras que en este caso los pacientes con CIS arrojan unos datos de positividad del 41.7%, no identificando presencia de BOC IgM en los pacientes con RIS. Los datos pueden agruparse por perfiles de BOC (G-M-, G+M+, G+M-, G-M+), de modo que podemos descubrir cómo el perfil G+M- es el mayoritario en pacientes EMRR, mientras que en EMPP es el perfil G+M+ y en CIS es igual de frecuente el perfil G+M+ que el perfil G-M-.

El siguiente paso consiste en analizar las posibles diferencias en los valores obtenidos mediante medidas radiológicas bidimensionales y tridimensionales, según el perfil de BOC. En cuanto a las medidas lineales, el ancho del tercer ventrículo resulta significativamente mayor (señala mayor atrofia cerebral) en pacientes con ausencia de BOC IgM. Además, el ICC es significativamente mayor en pacientes con presencia de BOC IgM, mientras que el ACC resulta significativamente mayor en pacientes con BOC IgG negativas. En el análisis según perfiles, se identifica un ICC incrementado en pacientes G+M+ respecto a aquellos G+M-, el ACC es mayor en pacientes G-M- respecto a pacientes G+M-, y finalmente el ancho del tercer ventrículo es mayor en pacientes G+M- respecto a pacientes G+M+. Bajo la hipótesis de que una mayor atrofia cerebral se relaciona con una mayor presencia de BOC,

especialmente en el caso de BOC IgM, los datos obtenidos para el ACC resultan congruentes, no así los obtenidos para el ICC y el ancho del tercer ventrículo. Resulta difícil formular una explicación para este hecho, y es posible que con un mayor volumen de pacientes se obtuvieran conclusiones diferentes. También existe la posibilidad de que los pacientes con BOC IgM+ tengan mayor actividad inflamatoria en fases iniciales y como consecuencia se observe un menor grado de atrofia, lo cual podría guardar relación con los fenómenos de pseudoatrofia previamente descritos.

En cuanto a las medidas volumétricas, y tomando el primer estudio radiológico de cada paciente, *MSmetrix* determina un mayor volumen cerebral en pacientes con BOC IgM y con perfil G+M+ respecto al perfil G+M-. En este caso no existen diferencias en cuanto al volumen de sustancia gris ni con respecto a las BOC IgG. En caso de tomar el primer estudio volumétrico de cada paciente, y no el primer estudio radiológico (muchos de los pacientes presentan un primer estudio radiológico insuficiente para análisis volumétrico), no se obtienen diferencias significativas en el volumen cerebral y de sustancia gris según las diferentes determinaciones de BOC ni perfiles. Tomando los estudios realizados mediante *VolBrain*, únicamente se obtiene significación estadística en el caso del volumen de LCR, de modo que éste resulta mayor en pacientes con ausencia de BOC IgG. No hay diferencias según los perfiles de BOC. En todos estos análisis, puesto que la diferencia de edad resulta muy pequeña entre los diferentes grupos, no se ha tenido en consideración.

Hemos encontrado escasos estudios que valoren estos aspectos: algunos autores refieren incremento de la carga lesional en presencia de BOC IgG, como los trabajos de Huttner *et al* (427) (menor carga de lesiones infratentoriales y mayor carga de lesiones yuxtacorticales en pacientes con EM sin BOC IgG), y el de Nakashima *et al* (428) (escasa carga lesional en pacientes EM sin BOC IgG). Otros autores hacen referencia expresa a aspectos volumétricos cerebrales, como el estudio de Fenu *et al* (429), que señalan mayor atrofia de sustancia blanca desde fases precoces de la EM en pacientes con presencia de BOC IgG. Por su parte, Rojas *et al* (430) muestran incremento del volumen cerebral total y volumen de sustancia gris, sin diferencias en el volumen de sustancia blanca, en pacientes con EMRR y presencia de BOC IgG. Ferreira *et al* (156) presentan los resultados de un estudio más amplio que señala que los pacientes con EM y presencia de BOC IgG muestran incremento en el volumen de LCR y lesiones de sustancia blanca, así como reducción de la sustancia gris a nivel de ganglios basales, diencefalo, cerebelo e hipocampo, y reducción de la sustancia blanca en cuerpo calloso, troncoencefalo, cerebelo y sustancia blanca profunda periventricular.

Por tanto, se hace necesario disponer de más estudios que pongan en relación la presencia o ausencia de BOC en LCR, especialmente del tipo IgM, con biomarcadores de atrofia cerebral, ya sea mediante análisis volumétricos o mediante medidas bidimensionales.

### **Relación entre medidas lineales y volumétricas**

En primer lugar, los análisis de correlación entre las medidas del CC y *MSmetrix* muestran cómo el ICC se correlaciona con el volumen cerebral y el volumen lesional en secuencias FLAIR, no así con el volumen de sustancia gris. La misma relación se observa entre los diferentes componentes del ICC, menos la longitud anteroposterior. El ACC se relaciona del mismo modo con el volumen cerebral y lesional, pero no el perímetro, que se relaciona con el volumen de sustancia gris. El parámetro que muestra una correlación más fuerte es el ICC. Valorando las otras medidas lineales, existe mejor relación con el volumen de sustancia gris. Tanto el ancho del tercer ventrículo como la distancia intercaudado y el índice bicaudado se relacionan con el volumen cerebral, volumen de sustancia gris y volumen lesional. El ancho del tercer ventrículo es la medida que muestra correlación más fuerte, superior al ICC en el caso del volumen cerebral. Ninguna de las medidas bidimensionales muestra relación con el volumen de lesiones captantes de gadolinio.

El mismo análisis se realiza con las medidas obtenidas mediante *VolBrain*. El ACC y CCC muestran correlación con el volumen encefálico y cerebral, mientras que el ICC y sus diferentes componentes (salvo la longitud anteroposterior, que no muestra correlaciones significativas) resultan más sensibles para predecir el volumen de sustancia blanca encefálica y cerebral, al igual que ACC. Existen malas correlaciones entre las medidas de CC y los volúmenes de sustancia gris, igualmente los volúmenes cerebelosos no muestran asociación significativa con el CC. En cambio, el volumen del sistema ventricular se asocia a todas las medidas del CC analizadas salvo a la longitud anteroposterior. En cuanto a estructuras subcorticales, el tálamo y el hipocampo se asocian al ICC, y el putamen y el tálamo al ACC.

Analizando la relación entre el resto de medidas bidimensionales y medidas volumétricas, se identifica una mejor relación con los volúmenes principales (encéfalo, cerebro) que las medidas correspondientes al CC. Ambos pueden predecirse según los diferentes componentes del índice bifrontal y los diferentes anchos cerebrales (ancho cerebral a nivel intercaudado, ancho cerebral máximo). Las medidas de sustancia blanca se relacionan con los anchos cerebrales en los diferentes niveles descritos, mientras que las medidas de sustancia gris muestran en general relación con todos los parámetros analizados. El cerebelo en este caso, se relaciona con todas las medidas salvo con el ancho del tercer ventrículo e índice bicaudado,

mientras que troncoencéfalo y estructuras subcorticales muestran malas correlaciones, a excepción del hipocampo.

La literatura existente hasta la fecha muestra escasas reseñas respecto a la posible correlación entre medidas bidimensionales y tridimensionales, menos aún en el caso concreto de pacientes con EM: Figueira *et al* (256) fueron los primeros autores en proponer el índice de cuerpo calloso como medida de utilidad en el análisis de la atrofia cerebral, en su estudio encontraron una correlación lineal con BPF ( $r = 0.301$ ,  $p < 0.001$ ). Yaldizli *et al* (285) estudiaron también el ICC encontrando correlación significativa con el volumen cerebral global ( $r = 0.589$ ,  $p < 0.001$ ), volumen lesional T2 ( $r = -0.665$ ,  $p < 0.001$ ) y volumen de agujeros negros ( $r = -0.581$ ,  $p < 0.001$ ). También en relación con el cuerpo calloso, Klawiter *et al* (293) analizaron el ACC obteniendo significación estadística en el análisis de correlación para BPF ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ), fracción de sustancia gris ( $r = 0.45$ ,  $p = 0.005$ ), y volumen de lesiones FLAIR, ( $r = -0.40$ ,  $p = 0.01$ ) aunque no para la fracción de sustancia blanca ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.29$ ). Con respecto a otras medidas lineales, Bermel *et al* (339) valoraron la ratio bicaudado, que mostró una asociación significativa con el volumen lesional T2 ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.001$ ) y volumen lesional T1 ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.002$ ), aunque no con el volumen del núcleo caudado. Aylward *et al* (336) encontraron correlación entre el índice bicaudado ( $r = -0.74$ ,  $p < 0.0001$ ) e índice bifrontal ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.0001$ ) y el volumen del núcleo caudado, en una serie de pacientes con autismo, enfermedad de Huntington y trastorno obsesivo-compulsivo. Por otro lado, Bermel *et al* (213) determinaron relación entre el ancho del tercer ventrículo y BPF ( $r = -0.785$ ,  $p < 0.001$ ), mientras que Turner *et al* (333) pusieron de manifiesto una correlación significativa entre el ancho del tercer ventrículo ( $r = 0.81$ ,  $p < 0.003$ ), ancho de astas frontales ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.003$ ) e índice de Evans ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.003$ ) con el volumen del tercer ventrículo.

### **Medidas lineales como test diagnóstico**

Tras la construcción de curvas ROC hemos observado en general unos valores reducidos de área bajo la curva para todas las medidas lineales analizadas, lo cual se traduce en un bajo poder de discriminación entre pacientes y controles al inicio de la enfermedad tomando dichas medidas como test diagnóstico. En el caso de las medidas correspondientes al CC, en todos los casos resultan significativas, esto es, el intervalo de confianza no incluye el valor de no discriminación de 0.5. Sin embargo, podemos comprobar cómo el valor máximo de área bajo la curva alcanzado es de 0.710 en el caso del segmento B del ICC, por lo que resulta insuficiente para poder ser aplicable en la práctica clínica. En cuanto al resto de medidas no dependientes del CC, únicamente se alcanza significación estadística en el caso del ancho del

tercer ventrículo, distancia intercaudado e índice bicaudado, con unos valores reducidos de área bajo la curva, que son respectivamente de 0.658, 0.605 y 0.597.

En este mismo sentido existe un trabajo llevado a cabo por Granberg *et al* (286), con la participación de 37 pacientes con EM, en el cual se valora la capacidad tanto de ICC como de ACC para distinguirlos de sujetos sanos, obteniendo unos valores de precisión (área bajo la curva) de 95% para ACC y 94% en el caso de ICC, que contrastan claramente con los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio. Una posible explicación partiría del hecho de que en nuestro caso se trata de pacientes con nuevo diagnóstico de la enfermedad, de modo que resultará de gran interés poder monitorizar dichos pacientes en el tiempo con el fin de determinar si en estadios más avanzados los resultados se aproximan en mayor grado a los obtenidos por Granberg *et al*.

### Seguimiento longitudinal mediante estudios radiológicos

Los datos previamente señalados hacen referencia a aspectos transversales de la enfermedad, esto es, la diferencia entre pacientes con esclerosis múltiple y subtipos de la enfermedad con respecto a controles sanos, atendiendo a diferentes parámetros estudiados, en un momento determinado, en general, en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, se hace necesario un estudio de los diferentes parámetros en el tiempo y sus posibles cambios, con el fin de poder valorar si las medidas analizadas pueden resultar útiles para realizar un seguimiento de los pacientes y plantear una monitorización más estrecha o un posible ajuste de tratamiento, en función de una tasa de atrofia cerebral más o menos rápida en comparación con tasas previas de atrofia o con pacientes sanos.

Hemos estudiado en este sentido la evolución de las diferentes medidas bidimensionales a lo largo del período de observación de 4 años y 5 meses, debiendo tener en consideración que los últimos pacientes analizados presentan un menor número de estudios radiológicos y tiempo de observación.

En el caso del ICC se observa un descenso lineal mensual significativo a lo largo del período de seguimiento. También se obtiene significación estadística en el caso de ACC y CCC, ancho cerebral a nivel bicaudado y ancho cerebral a nivel bifrontal. No existen cambios temporales significativos durante este período en las medidas correspondientes al ancho del tercer ventrículo, distancia intercaudado, índice bicaudado, distancia entre astas frontales, índice bifrontal, ancho cerebral máximo e índice de Evans. En cuanto a los subtipos de esclerosis múltiple, se determinan diferencias significativas entre la forma EMRR y EMPP y

entre la forma EMPP y CIS en el caso del ICC, siendo la forma EMPP la que produce unas reducciones más marcadas.

Del mismo modo, se objetivan diferencias significativas entre la forma EMPP y CIS en el caso de ACC (mayor reducción en EMPP), no encontrando diferencias entre otras combinaciones de formas de la enfermedad ni en el caso de otras medidas lineales.

Tras una revisión bibliográfica, se observa que son pocos los estudios que hacen referencia a aspectos longitudinales en la evaluación de medidas lineales en esclerosis múltiple. Hacemos referencia a algunos de ellos, los cuales se ocupan en mayor medida del estudio del cuerpo caloso, con especial hincapié en su área en sección sagital y media. Odenthal *et al* (291) analizaron pacientes que sufrieron una evolución desde un primer evento desmielinizante, observando un área de cuerpo caloso más reducida con respecto a aquellos paciente que no sufrieron dicha evolución. El ACC medio basal fue de  $6.63 \pm 1.01 \text{ cm}^2$ , mientras que tras 5 años de seguimiento fue de  $6.34 \pm 0.98 \text{ cm}^2$ , existiendo una reducción de  $0.28 \pm 0.91 \text{ cm}^2$ , o bien, del  $3.37\% \pm 13.59$ , que equivale a una reducción media anual de  $0.57\% \pm 2.91$ . Además, una mayor reducción en el ACC se asoció con una mayor tasa de brotes anualizada durante el seguimiento. También Kalincik *et al* (181) demostraron que los pacientes con CIS que evolucionaron hacia una EM clínicamente definida presentaban mayor descenso en ACC, esto es, la atrofia cerebral se encuentra acelerada, pudiendo ayudar a predecir el riesgo individual de conversión. En el análisis retrospectivo de Vaneckova *et al* (289), se seleccionaron 39 pacientes con EMRR, midiendo el ACC en el momento inicial del estudio y periódicamente a lo largo de 9 años de seguimiento. Se determinó que el ACC decrece de forma más rápida en el subgrupo de pacientes en los cuales se va incrementando la puntuación EDSS, respecto a aquéllos en los cuales dicha puntuación no cambia o incluso se reduce. Por su parte, Granberg *et al* (431) seleccionaron 37 pacientes con diferentes formas de EM, realizando un seguimiento de 17.2 años y observando que el ACC tiende a reducirse con la duración de la enfermedad, una vez ajustado por edad y sexo. El ACC se redujo  $6.6 \text{ mm}^2$  (1.2%) anualmente en los 23 pacientes que completaron el período de seguimiento, siendo mayor la tasa de atrofia anualizada del cuerpo caloso en los primeros años del mismo.

Juha *et al* (294) seleccionaron 37 pacientes con diferentes formas de EM, realizando un seguimiento radiológico medio de 9 años, a lo largo de los cuales se observó un descenso significativo en el ACC. El decremento anual medio fue de  $9.25 \text{ mm}^2$  (1.8%). La tasa de atrofia no se relacionó con el sexo, duración de la enfermedad ni la edad al inicio de la misma. Así, los autores concluyen que las evaluaciones seriadas de ACC pueden constituir un método robusto para monitorizar la reducción de ACC, no relacionado con la edad, que reflejaría la

progresión de los cambios destructivos irreversibles en la EM. Atendiendo al índice de cuerpo calloso como marcador evolutivo de atrofia cerebral, son menos los estudios disponibles: hacemos nuevamente referencia al trabajo original de Figueira *et al* (256), en el cual siguieron una muestra de pacientes con EM a lo largo de 5 años, tomando medidas de ICC anualmente y observando una lenta reducción del mismo tanto en las formas EMRR como en las formas EMSP, aunque de forma más marcada en estos últimos, con respecto a controles, de tal modo que tras 3 años, la diferencia en el ICC entre pacientes EMRR y EMSP alcanzó significación estadística ( $p=0.035$ ), y tras 5 años, se determinó una clara diferencia entre estos grupos de pacientes ( $p<0.01$ ), independientemente de la puntuación EDSS, concluyendo por tanto que el ICC es sensible a los cambios longitudinales como forma de monitorizar la atrofia cerebral.

Por otro lado, Yaldizli *et al* publicaron dos trabajos (295,432) también en relación al ICC y la evolución de la atrofia cerebral en el tiempo. En uno de ellos (295) se observa un descenso anual del ICC de  $0.01 \pm 0.02$  (pérdida tisular anual del 1.3%). En pacientes con EMSP, la reducción en el ICC fue más del doble que en pacientes con EMRR. Observó además un mayor descenso del ICC en pacientes no tratados respecto a aquellos que recibieron terapia modificadora de la enfermedad. En el otro trabajo del mismo autor (432), se estudiaron 70 pacientes con EMRR durante un período de seguimiento de 4.8 años, determinando que los pacientes con fatiga asociada presentaron una mayor atrofia cerebral medida mediante el ICC. La puntuación en la escala de severidad de la fatiga (*fatigue severity scale*, FSS) se correlacionó con los cambios en el tiempo de ICC ( $r = -0.33$ ,  $p=0.009$ ). Un análisis de regresión lineal multivariante demostró que la asociación entre los cambios anualizados en ICC y FSS fue independiente de la puntuación EDSS, duración de la enfermedad, sexo y edad. Atendiendo a otras medidas lineales, podemos mencionar dos trabajos más:

Simon *et al* (210) analizaron el ancho del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, así como el ancho cerebral y el ACC. Se detectaron incrementos significativos en el ancho del tercer ventrículo en el segundo año de seguimiento, y en el ancho de los ventrículos laterales en los años 1 y 2 de seguimiento. También el ACC y el ancho cerebral mostraron descensos significativos al primer y segundo año. De este modo, los autores concluyen que en pacientes con EMRR, la significativa atrofia cerebral que se va produciendo puede ser medida en períodos de tan sólo 1-2 años.

Por último, citamos el estudio de Martola *et al* (337), en el cual se valora el resto de medidas lineales que se han analizado en el presente trabajo (índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans, además del índice biuncal). Se tomaron 37 pacientes con EM y diferentes formas de la enfermedad (EMRR, EMPP y EMSP), que se siguieron durante un período

medio de 9.25 años (rango 7.3-10 años). Dichas medidas bidimensionales fueron analizadas en tres puntos temporales, y para el análisis estadístico se empleó un modelo de efectos mixtos con el fin de evaluar la progresión de dichas medidas en el tiempo. El método de coeficientes aleatorios no precisa que los pacientes sean analizados en los mismos puntos temporales, de modo que resulta adecuado en el caso de disponer de datos no equilibrados en el tiempo, como en el caso de nuestros pacientes estudiados, razón por la cual se utilizó una metodología similar al trabajo de Martola *et al* para el análisis. En dicho estudio, se observó cómo los cuatro índices mostraron un incremento lineal durante el período de observación, sugiriendo que la atrofia es un proceso patológico continuo a lo largo de la enfermedad. Se observa además que las tasas de atrofia son independientes del curso de la EM. alguna de las limitaciones que señalan los autores es la ausencia de un grupo control, lo cual es un problema general en estudios longitudinales, dificultando la determinación del posible efecto aditivo de la enfermedad sobre la tasa de atrofia anual normal. Además, señalan la existencia de pocos pacientes con EMPP y con enfermedad de larga evolución.

Así pues, podemos observar cómo diferentes autores señalan una reducción progresiva de las medidas correspondientes al CC (ICC y ACC), mientras que son trabajos aislados los que apuntan hacia un incremento en el ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans. Con respecto a los datos que hemos obtenido, existe coincidencia en señalar al cuerpo caloso como estructura cerebral implicada en la evolución de la atrofia cerebral en el tiempo, mientras que no hemos obtenido significación estadística en el caso de los otros índices analizados, únicamente el ancho cerebral a nivel bicaudado y bifrontal. Asimismo, nuestros resultados difieren del estudio de Martola *et al* (337) en tanto en cuanto hemos obtenido diferencias entre diferentes subgrupos de la enfermedad (mayor tasa de atrofia en formas EMPP), atendiendo a las principales medidas del CC: el índice y el área.

Es destacable que hemos obtenido datos estadísticamente significativos a pesar de un reducido tiempo de observación desde el momento de dar comienzo la enfermedad, lo cual daría apoyo a la posibilidad de utilizar dichas medidas lineales como biomarcador evolutivo de atrofia cerebral incluso en fases iniciales, estadios en los cuales aún no se espera un grado de atrofia marcado.

## **REFLEXIÓN FINAL**

En el momento actual, las técnicas volumétricas cerebrales totalmente automatizadas distan de ser una opción sencilla y fiable como apoyo en el manejo y tratamiento del paciente con esclerosis múltiple: su integración en el flujo de trabajo habitual de una consulta de

Neurología requiere aún mejoras en los aspectos operativos. Por otro lado, son precisos protocolos de adquisición de las imágenes radiológicas más homogéneos, a ser posible empleando siempre el mismo equipo técnico para los estudios seriados de un mismo paciente. Sin embargo, la automatización completa de la segmentación de las diferentes estructuras cerebrales no se encuentra exenta de fuentes de error que precisarían una inspección visual por parte de un radiólogo o neurólogo entrenados. Por tanto, el enfoque semiautomático probablemente sea el más adecuado, con el consiguiente consumo de tiempo y preparación necesarios. Destacamos también que hemos observado amplias diferencias en los resultados volumétricos obtenidos para los mismos pacientes mediante las dos herramientas analizadas, por lo que precisan una serie de mejoras en los algoritmos de segmentación que permitan que un día puedan constituir una fuente de datos fiable en la actividad clínica.

Hemos evaluado una serie de medidas radiológicas sencillas y directamente aplicables sobre una secuencia de resonancia magnética convencional, que desde un punto de vista práctico resultan más manejables en la actividad clínica diaria. Se trata de medidas que muestran muy buena reproducibilidad intra e interobservador, incluso en diferentes secuencias radiológicas y equipos de adquisición de imágenes. Estas medidas son sensibles a la detección de atrofia cerebral ya desde el momento del diagnóstico de esclerosis múltiple, y los cambios que experimentan durante la evolución de la enfermedad sugieren que pueden erigirse como una alternativa al análisis volumétrico. Sin embargo, no hemos obtenido resultados positivos en cuanto a la búsqueda de una relación entre los valores obtenidos con estas medidas bidimensionales y los diferentes perfiles de LCR en función de la presencia de neurofilamentos y bandas oligoclonales del tipo IgG e IgM. Existe la posibilidad de que una mayor actividad inflamatoria en pacientes con un perfil de LCR teóricamente más desfavorable, provoque la falsa imagen de una menor atrofia cerebral, efecto que puede ser aclarado a través de un seguimiento radiológico más prolongado.

Se hace necesario en estudios futuros evaluar diferentes herramientas volumétricas así como otras medidas lineales descritas en la literatura, y ponerlas en relación con aspectos clínicos como el grado de discapacidad durante el brote inicial, el número de brotes y los tratamientos empleados, tanto antiinflamatorios como modificadores de la evolución de la enfermedad. Creemos que los datos recogidos durante la elaboración de este trabajo pueden sentar las bases para próximos estudios que evalúen estos aspectos.

# Conclusiones

## Conclusiones

1. Existe una buena concordancia intraobservador para la medición manual del índice de cuerpo calloso, área de cuerpo calloso, circunferencia de cuerpo calloso, ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans.
2. La reproducibilidad del índice de cuerpo calloso es similar en pacientes con esclerosis múltiple y sujetos sanos.
3. Existe una buena concordancia interobservador para la medición manual de las medidas lineales mencionadas, siendo ligeramente inferior en el caso del ancho cerebral a nivel intercaudado.
4. En las fases iniciales de la esclerosis múltiple, existen diferencias significativas en varias medidas lineales entre pacientes y controles sanos: en pacientes resulta significativamente menor la determinación de índice y área de cuerpo calloso, y mayor el valor de la circunferencia de cuerpo calloso, ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado y ancho cerebral a nivel bicaudado. El índice de cuerpo calloso muestra valores inferiores en pacientes con EMRR y sobre todo con EMPP respecto a pacientes con CIS y controles sanos. No existen diferencias entre pacientes con CIS y controles.
5. La validez interna de *VolBrain* para las determinaciones volumétricas es prácticamente perfecta y muy buena en el caso de *MSmetrix*, a excepción del volumen de lesiones captantes de gadolinio. Para esta última herramienta, se determina una importante variabilidad en el control de calidad de las imágenes suministradas para un mismo estudio.
6. Existen errores inherentes a la segmentación cerebral mediante métodos volumétricos que conviene tener presentes, y es preciso realizar una inspección ocular de los resultados. Las diferencias anatómicas entre sujetos y la insuficiente calidad de las imágenes pueden dificultar el cálculo de medidas lineales.
7. No existen diferencias significativas en los valores de neurofilamentos de cadena ligera entre pacientes con EMRR y pacientes con EMPP. No se ha encontrado relación entre los valores de neurofilamentos de cadena ligera en líquido cefalorraquídeo y la determinación de medidas volumétricas y cálculos lineales de atrofia cerebral.
8. Durante el período de seguimiento no se determina relación entre la atrofia cerebral analizada mediante medidas lineales ni volumétricas y la presencia de un perfil de bandas oligoclonales sugestivo de mal pronóstico evolutivo.

9. Las medidas lineales al inicio de la enfermedad no resultan suficientemente robustas para distinguir pacientes de controles sanos, y por tanto, no deben ser empleadas como test diagnóstico.
10. Durante el período de observación se advirtió una reducción del índice, área y perímetro del cuerpo caloso a lo largo del tiempo, así como del ancho cerebral a nivel bicaudado y bifrontal, no observando cambios evolutivos en el resto de parámetros analizados. En el caso del índice de cuerpo caloso, la reducción fue más pronunciada en pacientes con EMPP respecto a pacientes con EMRR y con CIS.



# **Referencias bibliográficas**

## Referencias bibliográficas

1. Geneser F. Histología. 3<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
2. Zarranz JJ. Neurología. 5<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
3. Plantone D, Angelis F De, Doshi A, Chataway J. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs*. 2016 Jun;30(6):517-26.
4. Brieva L, Río J, Montalbán X. Esclerosis múltiple primariamente progresiva. *Rev Neurol*. 2002 Dec 1-15;35(11):1074-80.
5. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):153-5.
6. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 Oct;6(10):903-12.
7. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Esclerosis múltiple primaria progresiva. Madrid: Grupo Acción Médica; 2006.
8. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol*. 2012 May;123(5):627-38.
9. Ashrafi MR, Tavasoli AR, Alizadeh H, Zare Noghabi J, Parvaneh N. Tumefactive multiple sclerosis variants: report of two cases of Schilder and Balo diseases. *Iran J Child Neurol*. 2017 Spring;11(2):69-77.
10. Sastre-Garriga J, Rovira A, Río J, Tintoré M, Grivé E, Montalban X. Clinically definite multiple sclerosis after radiological Schilder-like onset. *J Neurol*. 2003 Jul;250(7):871-3.
11. Pietroboni AM, Arighi A, De Riz MA, Ghezzi L, Calvi A, Avignone S, et al. Balò's concentric sclerosis: still to be considered as a variant of multiple sclerosis? *Neurol Sci*. 2015 Dec;36(12):2277-80.
12. Caracciolo JT, Murtagh RD, Rojiani AM, Murtagh FR. Pathognomonic MR imaging findings in Balo concentric sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Feb;22(2):292-3.
13. Iannucci G, Mascalchi M, Salvi F, Filippi M. Vanishing Balò-like lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep;69(3):399-400.

14. Nunes JC, Radbruch H, Walz R, Lin K, Stenzel W, Prokop S, et al. The most fulminant course of the Marburg variant of multiple sclerosis-autopsy findings. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(4):485-7.
15. Suzuki M, Kawasaki H, Masaki K, Suzuki SO, Terada T, Tsuchida T, et al. An autopsy case of the Marburg variant of multiple sclerosis (acute multiple sclerosis). *Intern Med*. 2013;52(16):1825-32.
16. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balò's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2004 Nov;25 Suppl 4:S361-3.
17. Jaspersen J, Jones AG. A case of rapid deterioration: acute multiple sclerosis of the Marburg type. *J Neurosci Nurs*. 1998 Dec;30(6):350-5.
18. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Situaciones especiales en la esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2005.
19. Dattola V, Logiudice AL, Bonanno L, Famà F, Milardi D, Chillemi G, et al. Does the radiologically isolated syndrome exist? A dual-task cost pilot study. *Neurol Sci*. 2017 Nov;38(11):2007-2013.
20. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Oct;171(10):698-706.
21. Lana-Peixoto MA. How much radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis is multiple sclerosis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Jan;70(1):2-4.
22. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome-incident magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013 Mar;19(3):271-80.
23. Uribe-San Martín R, Ciampi E, Galilea A, Sandoval P, Miranda H, Mellado P, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: profile of a cohort according to the 2015 diagnostic criteria. *Rev Neurol*. 2017 Sep 1;65(5):193-202.
24. Iljicsov A, Barsi P, Várallyay G, Tátrai E, Somfai GM, Bereczki D, et al. Devic syndrome-case report, current principles of diagnosis and therapy. *Ideggyogy Sz*. 2010 Sep 30;63(9-10):320-6.
25. Perwaiz MK, Hammoudeh F, Schmidt F. Devic syndrome: a diagnostic dilemma. *J Natl Med Assoc*. 2011 Feb;103(2):176-8.

26. Bergamaschi R, Ghezzi A. Devic's neuromyelitis optica: clinical features and prognostic factors. *Neurol Sci.* 2004 Nov;25 Suppl 4:S364-7.
27. Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):251-265.
28. Sellner J, Hemmer B, Mühlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun.* 2010 Jun;34(4):371-9.
29. Kitley J, Palace J. Therapeutic options in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(3):319-29.
30. Yildiz Ö, Pul R, Raab P, Hartmann C, Skripuletz T, Stangel M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis (Weston-Hurst syndrome) in a patient with relapse-remitting multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2015 Sep 17;12:175.
31. Fontoura P, Mendes A, Correia M, Melo-Pires M. Weston Hurst acute haemorrhagic leukoencephalitis. Neuropathological study of one case. *Rev Neurol.* 2002 Aug 16-31;35(4):328-31.
32. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8(5):239-42.
33. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol.* 2011 Feb;231(1-2):92-9.
34. Marchioni E, Tavazzi E, Franciotta D, Ravaglia S. Recurrent ADEM versus MS: differential diagnostic criteria. *Neurol Res.* 2008 Feb;30(1):74.
35. Rodríguez-Porcel F, Hornik A, Rosenblum J, Borys E, Biller J. Refractory fulminant acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in an adult. *Front Neurol.* 2014 Dec 23;5:270.
36. Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, Mastrolia MV, Rigante D. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev.* 2015 Oct;14(10):923-9.
37. Fernández Ó, Fernández VE, Guerrero M. *Esclerosis múltiple.* 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2005.
38. Villoslada P, editor. *Esclerosis múltiple.* 1ª ed. Barcelona: Marge Médica Books; 2010.
39. Arbizu-Urdiain T, Mateos-Marcos V, editores. *Fronteras actuales en esclerosis múltiple.* 1ª ed. Madrid: Luzán 5 S.A. de Ediciones; 2009

40. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Actualización en esclerosis múltiple 2012. Madrid: Grupo Acción Médica; 2012.
41. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work*. 2015;52(4):725-34.
42. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017 Apr-Jun;19(1):1-10.
43. Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):224-9.
44. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66.
45. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):700-22.
46. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919-939.
47. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Epidemiología de la esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2011.
48. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Nov;18(4):589-622, ix-x.
49. <http://www.msif.org>.
50. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013 Dec;13(12 Suppl):3-9.
51. Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2005 Jan 26;293(4):463-9.
52. Lin R, Charlesworth J, van der Mei I, Taylor BV. The genetics of multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2012 Oct;12(5):279-88.

53. Kenealy SJ, Pericak-Vance MA, Haines JL. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003 Oct;143(1-2):7-12.
54. Sawcer S. A new era in the genetic analysis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):237-41.
55. Walsh EC, Guschwan-McMahon S, Daly MJ, Hafler DA, Rioux JD. Genetic analysis of multiple sclerosis. *J Autoimmun*. 2003 Sep;21(2):111-6.
56. Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR, Morimoto HK, Watanabe MA, Georgeto SM, Reiche EM. Genetic polymorphisms associated with the development and clinical course of multiple sclerosis (review). *Int J Mol Med*. 2011 Oct;28(4):467-79.
57. Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis-from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):56-61.
58. Miclea A, Miclea M, Pistor M, Hoepner A, Chan A, Hoepner R. Vitamin D supplementation differentially affects seasonal multiple sclerosis disease activity. *Brain Behav*. 2017 Jul 11;7(8):e00761.
59. DeLuca HF, Plum L. UVB radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Photochem Photobiol Sci*. 2017 Mar 16;16(3):411-415.
60. Wood H. Latitude and vitamin D influence disease course in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):3.
61. Bhargava P, Fitzgerald KC, Calabresi PA, Mowry EM. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation. *CI Insight*. 2017 Oct 5;2(19).
62. Jelinek GA, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2015 Aug 5;15:132.
63. Marrie RA, Beck CA. Preventing multiple sclerosis: To (take) vitamin D or not to (take) vitamin D? *Neurology*. 2017 Oct 10;89(15):1538-1539.
64. Villar-Quiles RN, Matías-Guiu JA, Ortega G, González-Suárez I, Oreja-Guevara C, Matías-Guiu J. Analysis of the relationship between the month of birth and risk of multiple sclerosis in a spanish population. *Eur Neurol*. 2016;76(5-6):202-9.
65. Hintzen R. Multiple sclerosis: Month of birth effect in MS-fact or artefact? *Nat Rev Neurol*. 2013 Sep;9(9):489-90.
66. Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J, Myhr KM, Kampman MT. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;(195):58-62.

67. Graves JS. Is season of birth important for multiple sclerosis risk? *JAMA Neurol.* 2016 Aug 1;73(8):912-3.
68. Venkatesan A, Johnson RT. Infections and multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:151-71.
69. Abdelrahman HS, Selim HS, Hashish MH, Sultan LI. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *J Egypt Public Health Assoc.* 2014 Aug;89(2):90-5.
70. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2009 Jun;22(3):201-6.
71. Fernández-Menéndez S, Fernández-Morán M, Fernández-Vega I, Pérez-Álvarez A, Villafani-Echazú J. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. *J Neurol Sci.* 2016 Feb 15;361:213-9.
72. Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, de Dios Luna J, Villegas E, Fernandez O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Jul;29(7):857-66.
73. Sotelo J, Corona T. Varicella zoster virus and relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2011;2011:214763.
74. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 Jan;5(1):13-22.
75. Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013 Sep;8(4):857-66.
76. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005 Feb;23(1):77-105.
77. Barnett MH, Sutton I. The pathology of multiple sclerosis: a paradigm shift. *Curr Opin Neurol.* 2006 Jun;19(3):242-7.
78. Guo MF, Ji N, Ma CG. Immunologic pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurosci Bull.* 2008 Dec;24(6):381-6.
79. Holmøy T. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: concepts and controversies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007;187:39-45.
80. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):942-55.
81. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneap Minn).* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.

82. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:15-58.
83. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol.* 1995 Dec;38(6):901-9.
84. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010 Apr 15;221(1-2):7-14.
85. Sheremata WA, Minagar A, Alexander JS, Vollmer T. The role of alpha-4 integrin in the aetiology of multiple sclerosis: current knowledge and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2005;19(11):909-22.
86. Kurzepa J, Bartosik-Psujek H, Suchozebrska-Jesionek D, Rejdak K, Stryjecka-Zimmer M, Stelmasiak Z. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2005 Jan-Feb;39(1):63-7.
87. Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:43-72.
88. Lassmann H, Ransohoff RM. The CD4-Th1 model for multiple sclerosis: a critical re-appraisal. *Trends Immunol.* 2004 Mar;25(3):132-7.
89. Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? *Biochim Biophys Acta.* 2011 Feb;1812(2):246-51.
90. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol.* 2011 Jul;74(1):1-13.
91. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA. Involvement of CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2015 Nov 26;6:604.
92. Nikbin B, Bonab MM, Khosravi F, Talebian F. Role of B cells in pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:13-42.
93. Weber MS, Hemmer B. Cooperation of B cells and T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Results Probl Cell Differ.* 2010;51:115-26.
94. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2012 Nov 5;8(11):613-23.
95. Fernández-Fernández, O. Clinical features of relapsing remitting-multiple sclerosis. Prognostic factors. *Rev Neurol.* 2002 Dec 1-15;35(11):1067-73.

96. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Esclerosis múltiple en estadios iniciales. Madrid: Grupo Acción Médica; 2005.
97. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Sep;70(9):733-40.
98. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple desde el síndrome de inicio. Madrid: Grupo Acción Médica; 2010.
99. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014 Dec;21(12):2065-71.
100. Okuda DT. Radiologically isolated syndrome: MR imaging features suggestive of multiple sclerosis prior to first symptom onset. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):267-275.
101. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302.
102. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand.* 2004 Jun;109(6):385-9.
103. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303.
104. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurohospitalist.* 2013 Apr;3(2):65-80.
105. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. La resonancia magnética en la esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2008.
106. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Sep;112(7):609-15.

107. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2001 Dec;112(12):2185-9.
108. Kraft GH. Evoked potentials in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013 Nov;24(4):717-20.
109. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Combined evoked potentials as markers and predictors of disability in early multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2012 Feb;123(2):406-10.
110. Matas CG, Matas SL, Oliveira CR, Gonçalves IC. Auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Aug;68(4):528-34.
111. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Neurooftalmología, neurootología y comorbilidades en esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2013.
112. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy. *Neurologia.* 2010 Jul-Aug;25(6):378-90.
113. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2009.
114. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Anticuerpos monoclonales y esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2011.
115. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Farmacoeconomía en esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2013.
116. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Tratamiento a largo plazo en la esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2008.

117. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- $\beta$  in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Jun 1;25(6):491-502.
118. Plosker GL. Interferon- $\beta$ -1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Jan;25(1):67-88.
119. Goodin DS. The use of interferon Beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013 Feb;33(1):13-25.
120. Johnson KP. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2012 Apr;12(4):371-84.
121. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev*. 2013 Mar;12(5):543-53.
122. Sanford M. Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2014 Aug;74(12):1411-33.
123. Oliva-Nacarino P, Villafani Echazú, WJ. *Controversias terapéuticas en Esclerosis Múltiple*. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: EdikaMed; 2015.
124. Singer BA. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Sep;10(9):327-336.
125. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jun 28;13:1691-1702.
126. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1336-42.
127. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:177-90.
128. Sheremata W, Brown AD, Rammohan KW. Dimethyl fumarate for treating relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jan;14(1):161-70.
129. Bomprezzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 Jan;8(1):20-30.
130. Dörr J, Baum K. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: patient selection and special considerations. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Oct 18;10:3379-3386.
131. Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, Friede T, Nicholas RS. Pharmacological approaches to the management of secondary progressive multiple sclerosis. *Drugs*. 2017 May;77(8):885-910.
132. Kantarci O. Treatment of primary progressive multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013 Feb;33(1):74-8.

133. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 May 10;11:1756286418773025.
134. De Stefano N, Siva A. The radiologically isolated syndrome dilemma: just an incidental radiological finding or presymptomatic multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2013 Mar;19(3):257-8.
135. Schapiro RT. Pharmacologic options for the management of multiple sclerosis symptoms. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002 Sep;16(3):223-31.
136. Schwendimann RN. Treatment of symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2006 Apr;28(3):306-15.
137. Schapiro RT. Managing symptoms of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005 Feb;23(1):177-87.
138. Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid: Grupo Acción Médica; 2009.
139. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):135-7.
140. Renoux C. Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):293-308.
141. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009 Dec;5(12):672-82.
142. Etemadifar M, Janghorbani M, Koushki MM, Etemadifar F, Esfahani MF. Conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Int J Prev Med*. 2014 Nov;5(11):1379-86.
143. Malkki H. Multiple sclerosis: Biomarkers predict conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2015 Apr;11(4):183.
144. Fernández O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Aug 15;331(1-2):10-3.
145. Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in multiple sclerosis: An up-to-date overview. *Mult Scler Int*. 2013;2013:340508.

146. Nieto A, Anguiano O, Ordoñez G. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. *Arch Neurocién (Mex)*. 2013;18(4):194-200.
147. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14.
148. Álvarez-Cermeño JC, Villar LM. Oligoclonal bands-a useful tool to avoid MS misdiagnosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jun;9(6):303-4.
149. Rand KH, Houck H, Denslow ND, Heilman KM. Molecular approach to find target(s) for oligoclonal bands in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul;65(1):48-55.
150. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 15;262(1-2):1-10.
151. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010 Jul;257(7):1188-91.
152. Andreadou E, Chatzipanagiotou S, Constantinides VC, Rombos A, Stamboulis E, Nicolau C. Prevalence of cerebrospinal fluid oligoclonal IgG bands in Greek patients with clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Oct;115(10):2094-8.
153. Beltrán E, Hernández A, Lafuente EM, Coret F, Simó-Castelló M, Boscá I, et al. Neuronal antigens recognized by cerebrospinal fluid IgM in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2012 Jun 15;247(1-2):63-9.
154. Jongen PJ, Lycklama a Nijeholt G, Lamers KJ, Doesburg WH, Barkhof F, Lemmens WA, et al. Cerebrospinal fluid IgM index correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2007;58(2):90-5.
155. Ferraro D, Simone AM, Bedin R, Galli V, Vitetta F, Federzoni L, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. *J Neuroimmunol*. 2013 Apr 15;257(1-2):76-81.
156. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K, Stawiarz L, Spulber G, Wahlund LO, et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *J Neuroimmunol*. 2014 Sep 15;274(1-2):149-54.

157. Dujmovic I. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroaxonal damage in multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2011;2011:767083.
158. Blumhardt LD. Dictionary of multiple sclerosis. 1<sup>a</sup> ed. Londres: Martin Dunitz; 2004.
159. Gresle MM, Butzkueven H, Shaw G. Neurofilament proteins as body fluid biomarkers of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2011;2011:315406.
160. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, Blennow K, Zetterberg H, Lundberg P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2017 May;24(5):703-712.
161. Eikelenboom MJ, Petzold A, Lazeron RH, Silber E, Sharief M, Thompson EJ, et al. Multiple sclerosis: Neurofilament light chain antibodies are correlated to cerebral atrophy. *Neurology.* 2003 Jan 28;60(2):219-23.
162. Villar LM, Picón C, Costa-Frossard L, Alenda R, García-Caldentey J, Espiño M. Cerebrospinal fluid immunological biomarkers associated with axonal damage in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Aug;22(8):1169-75.
163. Tortorella C, Direnzo V, Ruggieri M, Zoccolella S, Mastrapasqua M, D'Onghia M, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels mark grey matter volume in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Jul;24(8):1039-1045.
164. Petzold A, Plant GT. The diagnostic and prognostic value of neurofilament heavy chain levels in immune-mediated optic neuropathies. *Mult Scler Int.* 2012;2012:217802.
165. Uher T, Horakova D, Tyblova M, Zeman D, Krasulova E, Mrazova K, et al. Increased albumin quotient (QAlb) in patients after first clinical event suggestive of multiple sclerosis is associated with development of brain atrophy and greater disability 48 months later. *Mult Scler.* 2016 May;22(6):770-81.
166. Modvig S, Degn M, Roed H, Sørensen TL, Larsson HB, Langkilde AR, et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult Scler.* 2015 Dec;21(14):1761-70.
167. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008 Nov;18(4):675-86.

168. Silber E, Sharief MK. Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999 Nov 15;170(1):11-8.
169. Fox J, Kraemer M, Schormann T, Dabringhaus A, Hirsch J, Eisele P, et al. Individual assessment of brain tissue changes in MS and the effect of focal lesions on short-term focal atrophy development in MS: a voxel-guided morphometry study. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 1;17(4):489.
170. De Stefano N, Iannucci G, Sormani MP, Guidi L, Bartolozzi ML, Comi G, et al. MR correlates of cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2002 Aug;249(8):1072-7.
171. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014 Feb;28(2):147-56.
172. Schippling S, Ostwaldt AC, Suppa P, Spies L, Manogaran P, Gocke C. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):520-528.
173. Sánchez-López MdP, Nieto-Barco A, Barroso-Ribal J. Atrofia cerebral en la esclerosis múltiple. *Revista española de esclerosis múltiple.* 2010;15(2):13-36.
174. Rojas JI, Patrucco L, Besada C, Bengolea L, Cristiano E. Brain atrophy in clinically isolated syndrome. *Neurologia.* 2010 Sep;25(7):430-4.
175. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, Kerbrat A, Collins DL, Narayanan S, et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2011 May;25(3):319-32.
176. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology.* 2010 Jun 8;74(23):1868-76.
177. Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2013 Dec;19(14):1878-86.
178. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Oct;85(10):1109-15.

179. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1698-704.
180. Battaglini M, Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Guidi L, Federico A, et al. Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Jul 15;282(1-2):55-60.
181. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E, et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2012;7(11):e50101.
182. Miller DH, Lublin FD, Sormani MP, Kappos L, Yaldizli Ö, Freedman MS, et al. Brain atrophy and disability worsening in primary progressive multiple sclerosis: insights from the INFORMS study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Jan 30;5(3):346-356.
183. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, Galebach P, Kelley C, DiBernardo A, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1-2):8-18.
184. Rudick RA, Fisher E. Preventing brain atrophy should be the gold standard of effective therapy in MS (after the first year of treatment): Yes. *Mult Scler*. 2013 Jul;19(8):1003-4.
185. Fragoso YD, Willie PR, Goncalves MVM, Brooks JBB. Critical analysis on the present methods for brain volume measurements in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jul;75(7):464-469.
186. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):280-5.
187. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1098-106.
188. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, Rashid W, et al. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):1001-7.

189. Shiee N, Bazin PL, Zackowski KM, Farrell SK, Harrison DM, Newsome SD, et al. Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(5):e37049.
190. Sanfilipo MP, Benedict RH, 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 Jul 15;26(4):1068-77.
191. von Gumberz J, Mahmoudi M, Young K, Schippling S, Martin R, Heesen C, et al. Short-term MRI measurements as predictors of EDSS progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: grey matter atrophy but not lesions are predictive in a real-life setting. *PeerJ*. 2016 Sep 20;4:e2442.
192. Dwyer MG, Silva D, Bergsland N, Horakova D, Ramasamy D, Durfee J, et al. Neurological software tool for reliable atrophy measurement (NeuroSTREAM) of the lateral ventricles on clinical-quality T2-FLAIR MRI scans in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017 Jun 19;15:769-779.
193. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1082-92.
194. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010 Aug;6(8):438-44.
195. Bendfeldt K, Kuster P, Traud S, Egger H, Winklhofer S, Mueller-Lenke N, et al. Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis-A longitudinal voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2009 Mar 1;45(1):60-7.
196. Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):841-51.
197. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miskiel KA, Altmann DR, Fernando K, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*. 2004 May;127(Pt 5):1101-7.
198. Jacobsen CO, Farbu E. MRI evaluation of grey matter atrophy and disease course in multiple sclerosis: an overview of current knowledge. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014;(198):32-6.

199. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol.* 2007 Sep;254(9):1212-20.
200. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical lesions and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci.* 2005 Jun 15;233(1-2):55-9.
201. Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schönfeld MA, Busa E, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain.* 2003 Aug;126(Pt 8):1734-44.
202. Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain.* 2016 Jan;139(Pt 1):115-26.
203. Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study. *J Neurol.* 2006 Nov;253(11):1495-501.
204. Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *Neuroimage.* 2008 Aug 1;42(1):315-22.
205. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* 2006 Aug;63(8):1175-80.
206. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001 Jul;14(1 Pt 1):21-36.
207. Tauhid S, Neema M, Healy BC, Weiner HL, Bakshi R. MRI phenotypes based on cerebral lesions and atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014 Nov 15;346(1-2):250-4.
208. Jäncke L, Mérillat S, Liem F, Hänggi J. Brain size, sex, and the aging brain. *Hum Brain Mapp.* 2015 Jan;36(1):150-69.
209. 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 Am J Neuroradiol.* 2005 Feb;26(2):341-6.

210. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):139-48.
211. Taylor I, Butzkueven H, Litewka L, MacGregor LR, Szoeka C, Cook M, et al. Serial MRI in multiple sclerosis: a prospective pilot study of lesion load, whole brain volume and thalamic atrophy. *J Clin Neurosci*. 2004 Feb;11(2):153-8.
212. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with "black holes", disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci*. 2000 Mar 15;174(2):85-91.
213. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Apr 15;208(1-2):57-65.
214. Zivadinov R, Bagnato F, Nasuelli D, Bastianello S, Bratina A, Locatelli L, et al. Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004 Aug 30;223(2):185-93.
215. Anderson VM, Bartlett JW, Fox NC, Fisniku L, Miller DH. Detecting treatment effects on brain atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: sample size estimates. *J Neurol*. 2007 Nov;254(11):1588-94.
216. Rojas JJ, Patrucco L, Miguez J, Cristiano E. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Mar;74(3):235-43.
217. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Jan;75(1):43-9.
218. Zivadinov R, Uher T, Hagemeyer J, Vaneckova M, Ramasamy DP, Tyblova M, et al. A serial 10-year follow-up study of brain atrophy and disability progression in RRMS patients. *Mult Scler*. 2016 Nov;22(13):1709-1718.
219. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2009 Jul 15;282(1-2):112-9.
220. Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain*. 1996 Dec;119(Pt 6):2009-19.

221. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):665-70.
222. Galego O, Gouveia A, Batista S, Moura C, Machado E. Brain atrophy and physical disability in primary progressive multiple sclerosis: a volumetric study. *Neuroradiol J*. 2015 Jun;28(3):354-8.
223. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Jacobs L. Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *J Neuroimaging*. 2001 Apr;11(2):129-36.
224. Jasperse B, Vrenken H, Sanz-Arigita E, de Groot V, Smith SM, Polman CH, et al. Regional brain atrophy development is related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2007 Nov 15;38(3):529-37.
225. Nourbakhsh B, Azevedo C, Maghzi AH, Spain R, Pelletier D, Waubant E. Subcortical grey matter volumes predict subsequent walking function in early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016 Jul 15;366:229-233.
226. Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, Prinster A, Savettieri G, Quattrone A, et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci*. 2007 Dec 15;263(1-2):15-9.
227. Sánchez MP, Nieto A, Barroso J, Martín V, Hernández MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1091-9.
228. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. *Prion*. 2013 Jan-Feb;7(1):20-7.
229. Portaccio E, Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Mortilla M, Guidi L, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2006 Jun 15;245(1-2):195-9.
230. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2001 Oct;104(4):214-23.
231. Geisseler O, Pflugshaupt T, Bezzola L, Reuter K, Weller D, Schuknecht B, et al. Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients' fluency performance in a lateralised manner. *Neuroimage Clin*. 2015 Nov 14;10:89-95.
232. Daams M, Steenwijk MD, Schoonheim MM, Wattjes MP, Balk LJ, Tewarie PK, et al. Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(5):608-19.

- 233.** Debernard L, Melzer TR, Alla S, Eagle J, Van Stockum S, Graham C, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry Res.* 2015 Dec 30;234(3):352-61.
- 234.** Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. *Neurorrehabilitación en la esclerosis múltiple.* Madrid: Grupo Acción Médica; 2009.
- 235.** Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage.* 2006 Apr 15;30(3):891-8.
- 236.** Marasescu R, Cerezo Garcia M, Aladro Benito Y. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia.* 2016 Apr;31(3):169-75.
- 237.** Morrow SA, Menon S, Rosehart H, Sharma M. Developing easy to perform routine MRI measurements as potential surrogates for cognitive impairment in MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Feb;153:73-78.
- 238.** Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004 Oct 23-29;364(9444):1489-96.
- 239.** Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):418-24.
- 240.** Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Häring DA, de Vera A, et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):784-93.
- 241.** De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler.* 2018 Feb;24(2):222-226.
- 242.** Borges IT, Shea CD, Ohayon J, Jones BC, Stone RD, Ostuni J, et al. The effect of daclizumab on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013 Apr 1;2(2):133-140.

243. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33.
244. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305.
245. Alroughani R, Deleu D, El Salem K, Al-Hashel J, Alexander KJ, Abdelrazek MA, et al. A regional consensus recommendation on brain atrophy as an outcome measure in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2016 Nov 24;16(1):240.
246. Rouvière H, Delmas A. *Anatomía Humana. Descriptiva, topográfica y funcional*. 11<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 2005.
247. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006 Sep;32(3):989-94.
248. Ishaq O, Hamarneh G, Tam R, Traboulsee A. Longitudinal, regional and deformation-specific corpus callosum shape analysis for multiple sclerosis. 2007;2110-3. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:2110-3.
249. Sigirli D, Ercan I, Ozdemir ST, Taskapilioglu O, Hakyemez B, Turan OF. Shape analysis of the corpus callosum and cerebellum in female MS patients with different clinical phenotypes. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012 Jul;295(7):1202-11.
250. Ardekani BA, Bachman AH, Figarsky K, Sidtis JJ. Corpus callosum shape changes in early Alzheimer's disease: an MRI study using the OASIS braindatabase. *Brain Struct Funct*. 2014 Jan;219(1):343-52.
251. Walterfang M, Yücel M, Barton S, Reutens DC, Wood AG, Chen J, et al. Corpus callosum size and shape in individuals with current and past depression. *J Affect Disord*. 2009 Jun;115(3):411-20.
252. Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, Bulakbasi N, Tayfun C. Corpus callosum: normal imaging appearance, variants and pathologic conditions. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2010 Dec;54(6):541-9.

253. Rimkus Cde M, Junqueira Tde F, Callegaro D, Otaduy MC, Leite Cda C. Segmented corpus callosum diffusivity correlates with the Expanded Disability Status Scale score in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1115-20.
254. Herron TJ, Kang X, Woods DL. Automated measurement of the human corpus callosum using MRI. *Front Neuroinform*. 2012 Sep 12;6:25.
255. Van Schependom J, Jain S, Cambron M, Vanbinst AM, De Mey J, Smeets D, et al. Reliability of measuring regional callosal atrophy in neurodegenerative diseases. *Neuroimage Clin*. 2016 Oct 15;12:825-831.
256. Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, Silva AC. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Dec;65(4A):931-5.
257. Erdoğan N, Ulger H, Tuna I, Okur A. A novel index to estimate the corpus callosum morphometry in adults: callosal/supratentorial-supracallosal area ratio. *Diagn Interv Radiol*. 2005 Dec;11(4):179-81.
258. Hofer S, Wang X, Roeloffs V, Frahm J. Single-shot T1 mapping of the corpus callosum: a rapid characterization of fiber bundle anatomy. *Front Neuroanat*. 2015 May 11;9:57.
259. Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Apr;36(4):409-20.
260. Reyes-Haro D, Mora-Loyola E, Soria-Ortiz B, García-Colunga J. Regional density of glial cells in the rat corpus callosum. *Biol Res*. 2013;46(1):27-32.
261. West KL, Kelm ND, Carson RP, Does MD. Quantitative analysis of mouse corpus callosum from electron microscopy images. *Data Brief*. 2015 Sep 3;5:124-8.
262. Sepehrband F, Alexander DC, Clark KA, Kurniawan ND, Yang Z, Reutens DC. Parametric probability distribution functions for axon diameters of corpus callosum. *Front Neuroanat*. 2016 May 26;10:59.
263. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
264. Mooshagian E. Anatomy of the corpus callosum reveals its function. *J Neurosci*. 2008 Feb 13;28(7):1535-6.
265. Clarke JM, Zaidel E. Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum and hemispheric specialization. *Behav Brain Res*. 1994 Oct 20;64(1-2):185-202.

- 266.** Putnam MC, Steven MS, Doron KW, Riggall AC, Gazzaniga MS. Cortical projection topography of the human splenium: hemispheric asymmetry and individual differences. *J Cogn Neurosci*. 2010 Aug;22(8):1662-9.
- 267.** Park HJ, Kim JJ, Lee SK, Seok JH, Chun J, Kim DI, et al. Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DT-MRI. *Hum Brain Mapp*. 2008 May;29(5):503-16.
- 268.** Fabri M, Pierpaoli C, Barbaresi P, Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol*. 2014 Dec 28;6(12):895-906.
- 269.** Mazerolle EL, D'Arcy RC, Beyea SD. Detecting functional magnetic resonance imaging activation in white matter: interhemispheric transfer across the corpus callosum. *BMC Neurosci*. 2008 Sep 12;9:84.
- 270.** Barkhof FJ, Elton M, Lindeboom J, Tas MW, Schmidt WF, Hommes OR, et al. Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. *J Neurol*. 1998 Mar;245(3):153-8.
- 271.** Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, Schapiro MB, et al. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region-and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998 Feb;55(2):193-8.
- 272.** Patel R, Moore S, Crawford DK, Hannsun G, Sasidhar MV, Tan K, et al. Attenuation of corpus callosum axon myelination and remyelination in the absence of circulating sex hormones. *Brain Pathol*. 2013 Jul;23(4):462-75.
- 273.** Leonard CM. Corpus callosum: sex or size? *Cereb Cortex*. 1997 Jan-Feb;7(1):2.
- 274.** Holloway RL, Anderson PJ, Defendini R, Harper C. Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: relative size of the corpus callosum. *Am J Phys Anthropol*. 1993 Dec;92(4):481-98.
- 275.** Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci*. 1991 Apr;11(4):933-42.
- 276.** Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain Res*. 1992 Dec 11;598(1-2):154-61.
- 277.** Prendergast DM, Ardekani B, Ikuta T, John M, Peters B, DeRosse P, et al. Age and sex effects on corpus callosum morphology across the lifespan. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jul;36(7):2691-702.

- 278.** Mitchell TN, Free SL, Merschhemke M, Lemieux L, Sisodiya SM, Shorvon SD. Reliable callosal measurement: population normative data confirm sex-related differences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Mar;24(3):410-8.
- 279.** Constant D, Rutherford H. Sexual dimorphism in the human corpus callosum? A comparison of methodologies. *Brain Res.* 1996 Jul 15;727(1-2):99-106.
- 280.** Luders E, Narr KL, Bilder RM, Thompson PM, Szeszko PR, Hamilton L, et al. Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage.* 2007 Oct 1;37(4):1457-64.
- 281.** Men W, Falk D, Sun T, Chen W, Li J, Yin D, et al. The corpus callosum of Albert Einstein's brain: another clue to his high intelligence? *Brain.* 2014 Apr;137(Pt 4):e268.
- 282.** Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Papathanasopoulos P. Corpus callosum atrophy as a marker of clinically meaningful cognitive decline in secondary progressive multiple sclerosis. Impact on employment status. *J Clin Neurosci.* 2017 Sep;43:170-175.
- 283.** Llufríu S, Blanco Y, Martínez-Heras E, Casanova-Molla J, Gabilondo I, Sepúlveda M, et al. Influence of corpus callosum damage on cognition and physical disability in multiple sclerosis: a multimodal study. *PLoS One.* 2012;7(5):e37167.
- 284.** De Giglio L, Upadhyay N, De Luca F, Prosperini L, Tona F, Petsas N, et al. Corpus callosum microstructural changes associated with Kawashima Nintendo Brain Training in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2016 Nov 15;370:211-213.
- 285.** Yaldizli Ö, Penner IK, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2014 Mar;20(3):356-64.
- 286.** Granberg T, Bergendal G, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, et al. MRI-defined corpus callosal atrophy in multiple sclerosis: a comparison of volumetric measurements, corpus callosum area and index. *J Neuroimaging.* 2015 Nov-Dec;25(6):996-1001.
- 287.** Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, Almkvist O. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand.* 2013 Apr;127(4):281-9.
- 288.** Caligiuri ME, Barone S, Cherubini A, Augimeri A, Chiriaco C, Trotta M, et al. The relationship between regional microstructural abnormalities of the corpus callosum and physical and cognitive disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2014 Nov 18;7:28-33.

- 289.** Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T, et al. Corpus callosum atrophy-a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study. *Eur Neurol.* 2012;68(1):23-7.
- 290.** Zito G, Luders E, Tomasevic L, Lupoi D, Toga AW, Thompson PM, et al. Inter-hemispheric functional connectivity changes with corpus callosum morphology in multiple sclerosis. *Neuroscience.* 2014 Apr 25;266:47-55.
- 291.** Odenthal C, Simpson S Jr, Oughton J, van der Mei I, Rose S, Fripp J, et al. Midsagittal corpus callosum area and conversion to multiple sclerosis after clinically isolated syndrome: a multicentre Australian cohort study. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017 Aug;61(4):453-460.
- 292.** Ertasoglu-Toydemir H, Gökyigit M, Kiymaz-Seleker F, Gündogdu Celebi L, Uysal E, Basak M. Long-latency reflexes and area measurements of corpus callosum in patients with multiple sclerosis. *Bezmialem Sci.* 2016;4(1):5-11.
- 293.** Klawiter EC, Ceccarelli A, Arora A, Jackson J, Bakshi S, Kim G, et al. Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2015 Jan-Feb;25(1):62-7.
- 294.** Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, et al. Progression of non-age-related callosal brain atrophy in multiple sclerosis: a 9-year longitudinal MRI study representing four decades of disease development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Apr;78(4):375-80.
- 295.** Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol.* 2010 Aug;257(8):1256-64.
- 296.** Bakshi R, Dandamudi VS, Neema M, De C, Bermel RA. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2005;15(4 Suppl):30S-45S.
- 297.** Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Gordon R, et al. Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Jan;77(1):51-5.
- 298.** Liu Z, Yaldizli Ö, Pardini M, Sethi V, Kearney H, Muhlert N, et al. Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jan;4(1):52-7.
- 299.** Song F, Huan Y, Yin H, Ge Y, Wei G, Chang Y, et al. Normalized upper cervical spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2008 Jul;18(3):320-7.

300. Kim G, Khalid F, Oommen VV, Tauhid S, Chu R, Horsfield MA, et al. T1- vs. T2-based MRI measures of spinal cord volume in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2015 Jul 31;15:124.
301. Zivadinov R, Banas AC, Yella V, Abdelrahman N, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG. Comparison of three different methods for measurement of cervical cord atrophy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Feb;29(2):319-25.
302. Prados F, Cardoso MJ, Yiannakas MC, Hoy LR, Tebaldi E, Kearney H, et al. Fully automated grey and white matter spinal cord segmentation. *Sci Rep.* 2016 Oct 27;6:36151.
303. Yiannakas MC, Mustafa AM, De Leener B, Kearney H, Tur C, Altmann DR, et al. Fully automated segmentation of the cervical cord from T1-weighted MRI using PropSeg: application to multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2015 Nov 10;10:71-7.
304. Carbonell-Caballero J, Manjón JV, Martí-Bonmatí L, Olalla JR, Casanova B, de la Iglesia-Vayá M, et al. Accurate quantification methods to evaluate cervical cord atrophy in multiple sclerosis patients. *MAGMA.* 2006 Nov;19(5):237-46.
305. Daams M, Weiler F, Steenwijk MD, Hahn HK, Geurts JJ, Vrenken H, et al. Mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement in long-standing multiple sclerosis: relation to brain findings and clinical disability. *Mult Scler.* 2014 Dec;20(14):1860-5.
306. Lin X, Tench CR, Turner B, Blumhardt LD, Constantinescu CS. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Aug;74(8):1090-4.
307. Wang Y, Wang Y, Tan S, Lu Z. Spinal cord atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Jul;8:9-10.
308. Liu Y, Wang J, Daams M, Weiler F, Hahn HK, Duan Y, et al. Differential patterns of spinal cord and brain atrophy in NMO and MS. *Neurology.* 2015 Apr 7;84(14):1465-72.
309. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology.* 2013 Jan 8;80(2):210-9.
310. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, Hussein S, Seidl Z, Dwyer MG, et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Oct;34(10):1931-9.

- 312.** Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2002 Nov;52(5):650-3.
- 312.** Menéndez-González M, Salas-Pacheco JM, Arias-Carrión O. The yearly rate of Relative Thalamic Atrophy (yrRTA): a simple 2D/3D method for estimating deep gray matter atrophy in multiple sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2014 Aug 26;6:219.
- 313.** Keller SS, Gerdes JS, Mohammadi S, Kellinghaus C, Kugel H, Deppe K, et al. Volume estimation of the thalamus using Freesurfer and stereology: consistency between methods. *Neuroinformatics.* 2012 Oct;10(4):341-50.
- 314.** Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci.* 2015 Nov 15;358(1-2):236-42.
- 315.** Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, et al. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2013 Oct;19(11):1478-84.
- 316.** Štecková T, Hlušík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014 Jul 15;342(1-2):62-8.
- 317.** Chivers TR, Constantinescu CS, Tench CR. MRI-based measurement of brain stem cross-sectional area in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2015 Nov-Dec;25(6):1002-6.
- 318.** Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012 Jan;259(1):139-46.
- 319.** Ramasamy DP, Benedict RH, Cox JL, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS. a case-control study. *J Neurol Sci.* 2009 Jul 15;282(1-2):47-54.
- 320.** Perlaki G, Horvath R, Nagy SA, Bogner P, Doczi T, Janszky J, et al. Comparison of accuracy between FSL's FIRST and Freesurfer for caudate nucleus and putamen segmentation. *Sci Rep.* 2017 May 25;7(1):2418.
- 321.** Grimm O, Pohlack S, Cacciaglia R, Winkelmann T, Plichta MM, Demirakca T, et al. Amygdalar and hippocampal volume: a comparison between manual segmentation , Freesurfer and VBM. *J Neurosci Methods.* 2015 Sep 30;253:254-61.

- 322.** Schoemaker D, Buss C, Head K, Sandman CA, Davis EP, Chakravarty MM, et al. Hippocampus and amygdala volumes from magnetic resonance images in children: assessing accuracy of FreeSurfer and FSL against manual segmentation. *Neuroimage*. 2016 Apr 1;129:1-14.
- 323.** Mulder ER, de Jong RA, Knol DL, van Schijndel RA, Cover KS, Visser PJ, et al. Hippocampal volume change measurement: quantitative assessment of the reproducibility of expert manual outlining and the automated methods FreeSurfer and FIRST. *Neuroimage*. 2014 May 15;92:169-81.
- 324.** Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology*. 2008 Jul;50(7):569-81.
- 325.** Menéndez-González M, López-Muñiz A, Vega JA, Salas-Pacheco JM, Arias-Carrión O. MTA index: a simple 2D-method for assessing atrophy of the medial temporal lobe using clinically available neuroimaging. *Front Aging Neurosci*. 2014 Mar 24;6:23.
- 326.** Dalton CM, Miskiel KA, O'Connor PW, Plant GT, Rice GP, Miller DH. Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):693-8.
- 327.** Clark C, Marbeck R, Li D. An empirical model for analysing and interpreting ventricular measures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 May;53(5):411-5.
- 328.** Vargas-López DA, Rodríguez-Álvarez JC. Índice bicaudado, índice bifrontal e índice de Evans en tomografías cerebrales normales. *Revista Peruana de Radiología*. 2008;26(12):27-9.
- 329.** Müller M, Esser R, Kötter K, Voss J, Müller A, Stellmes P. Width of 3. Ventricle: reference values and clinical relevance in a cohort of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Open Neurol J*. 2013 May 3;7:11-6.
- 330.** Schminke U, Lorenz L, Kirsch M, von Sarnowski B, Khaw AV, Kessler C, et al. Diameter assessment of the third ventricle with transcranial sonography in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2010 Jan;20(1):53-7.
- 331.** Kallmann BA, Sauer J, Schliesser M, Warmuth-Metz M, Flachenecker P, Becker Daggar G, et al. Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)-a two year follow-up study. *J Neurol*. 2004 Jan;251(1):30-4.

- 332.** Müller M, Esser R, Kötter K, Voss J, Müller A, Stellmes P. Third ventricular enlargement in early stages of multiple sclerosis is a predictor of motor and neuropsychological deficits: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Sep 10;3(9):e003582.
- 333.** Turner B, Ramli N, Blumhardt LD, Jaspan T. Ventricular enlargement in multiple sclerosis: a comparison of three-dimensional and linear MRI estimates. *Neuroradiology*. 2001 Aug;43(8):608-14.
- 334.** Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergstrom J, Flodmark O, et al. Rate of ventricular enlargement in multiple sclerosis: a nine-year magnetic resonance imaging follow-up study. *Acta Radiol*. 2008 Jun;49(5):570-9.
- 335.** Butzkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, Brown JY, Cook MJ, van der Mei IA, et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2008 Feb;15(2):130-7.
- 336.** Aylward EH, Schwartz J, Machlin S, Pearlson G. Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Nov-Dec;12(6):1217-22.
- 337.** Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, et al. One-dimensional-ratio measures of atrophy progression in multiple sclerosis as evaluated by longitudinal magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2009 Oct;50(8):924-32.
- 338.** Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*. 2004 Feb;61(2):226-30.
- 339.** Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2002 Feb;59(2):275-80.
- 340.** Radomski AD, Power C, Purdon SE, Emery DJ, Blevins G, Warren KG, et al. Decision-making under explicit risk is impaired in multiple sclerosis: relationships with ventricular width and disease disability. *BMC Neurol*. 2015 Apr 23;15:61.
- 341.** Reinard K, Basheer A, Phillips S, Snyder A, Agarwal A, Jafari-Khouzani K, et al. Simple and reproducible linear measurements to determine ventricular enlargement in adults. *Surg Neurol Int*. 2015 Apr 9;6:59.
- 342.** Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):158-70.

- 343.** Smeets D, Ribbens A, Sima DM, Cambron M, Horakova D, Jain S, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2016 Jul 19;6(9):e00518.
- 344.** Ross DE, Ochs AL, DeSmit ME, Seabaugh JM, Havranek MD. Man versus machine part 2: comparison of radiologists' interpretations and NeuroQuant measures of brain asymmetry and progressive atrophy in patients with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(2):147-52.
- 345.** De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2007 Apr;17 Suppl 1:10S-15S.
- 346.** Jasperse B, Valsasina P, Neacsu V, Knol DL, De Stefano N, Enzinger C, et al. Intercenter agreement of brain atrophy measurement in multiple sclerosis patients using manually-edited SIENA and SIENAX. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Oct;26(4):881-5.
- 347.** Brewer JB. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. *Behav Neurol.* 2009;21(1):21-8.
- 348.** Sampat MP, Healy BC, Meier DS, Dell'Oglio E, Liguori M, Guttmann CR. Disease modeling in multiple sclerosis: assessment and quantification of sources of variability in brain parenchymal fraction measurements. *Neuroimage.* 2010 Oct 1;52(4):1367-73.
- 349.** Ross DE, Ochs AL, Seabaugh JM, Shrader CR. Man versus machine: comparison of radiologists' interpretations and NeuroQuant® volumetric analyses of brain MRIs in patients with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013 Winter;25(1):32-9.
- 350.** Huppertz HJ, Kröll-Seger J, Klöppel S, Ganz RE, Kassubek J. Intra- and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures. *Neuroimage.* 2010 Feb 1;49(3):2216-24.
- 351.** Shinohara RT, Oh J, Nair G, Calabresi PA, Davatzikos C, Doshi J, et al. Volumetric analysis from a harmonized multisite brain MRI study of a single subject with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Aug;38(8):1501-1509.
- 352.** Locatelli L, Zivadinov R, Grop A, Zorzon M. Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004 Oct;10(5):562-8.
- 353.** Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Massana G, Sánchez-Turet M. Técnicas morfométricas para el análisis de estructuras cerebrales de imágenes de resonancia magnética: aplicaciones en psiquiatría. *Psiqu Biol* 2003;10(1):17-24.

- 354.** Sánchez-Illán N. Segmentación automática de tejido cerebral en imagen preclínica [trabajo fin de grado]. Leganés: Universidad Carlos III de Madrid. Escuela Politécnica Superior; 2012.
- 355.** Manjón JV, Martí-Bonmatí L, Robles M, Celda B. Postproceso en imagen médica: morfología , funcional y molecular. *I+S Informática y Salud*. 2004;45:62-70.
- 356.** Vågberg M, Lindqvist T, Ambarki K, Warntjes JB, Sundström P, Birgander R, et al. Automated determination of brain parenchymal fraction in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar;34(3):498-504.
- 357.** Horsfield MA, Rovaris M, Rocca MA, Rossi P, Benedict RH, Filippi M, et al. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by two segmentation processes from various MRI sequences. *J Neurol Sci*. 2003 Dec 15;216(1):169-77.
- 358.** Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143-55.
- 359.** Battaglini M, Smith SM, Brogi S, De Stefano N. Enhanced brain extraction improves the accuracy of brain atrophy estimation. *Neuroimage*. 2008 Apr 1;40(2):583-589.
- 360.** Dade LA, Gao FQ, Kovacevic N, Roy P, Rockel C, O'Toole CM, et al. Semiautomatic brain region extraction: a method of parcellating brain regions from structural magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004 Aug;22(4):1492-502.
- 361.** Datta S, Narayana PA. A comprehensive approach to the segmentation of multichannel three-dimensional MR brain images in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2013 Jan 11;2:184-96.
- 362.** Freeborough PA, Fox NC. The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. 1997 Oct;16(5):623-9.
- 363.** Smith SM, Rao A, De Stefano N, Jenkinson M, Schott JM, Matthews PM, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in Alzheimer's disease: cross-validation of BSI, SIENA and SIENAX. *Neuroimage*. 2007 Jul 15;36(4):1200-6.
- 364.** Nakamura K, Fisher E. Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*. 2009 Feb 1;44(3):769-76.
- 365.** Nakamura K, Fox R, Fisher E. CLADA: cortical longitudinal atrophy detection algorithm. *Neuroimage*. 2011 Jan 1; 54(1):278-89.

- 366.** Popescu V, Klaver R, Versteeg A, Voorn P, Twisk JW, Barkhof F, et al. Postmortem validation of MRI cortical volume measurements in MS. *Hum Brain Mapp.* 2016 Jun;37(6):2223-33.
- 367.** Popescu V, Schoonheim MM, Versteeg A, Chaturvedi N, Jonker M, Xavier de Menezes R, et al. Grey matter atrophy in multiple sclerosis: clinical interpretation depends on choice of analysis method. *PLoS One.* 2016 Jan 8;11(1):e0143942.
- 368.** Tao G, Datta S, He R, Nelson F, Wolinsky JS, Narayana PA. Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a tensor based morphometry. *J Neurol Sci.* 2009 Jul 15;282(1-2):39-46.
- 369.** Vrenken H, Vos EK, van der Flier WM, Sluimer IC, Cover KS, Knol DL, et al. Validation of the automated method VIENA: an accurate, precise, and robust measure of ventricular enlargement. *Hum Brain Mapp.* 2014 Apr;35(4):1101-10.
- 370.** Duan Y, Hildenbrand PG, Sampat MP, Tate DF, Csapo I, Moraal B. Segmentation of subtraction images for the measurement of lesion change in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Feb;29(2):340-6.
- 371.** Uher T, Krasensky J, Vaneckova M, Sobisek L, Seidl Z, Havrdova E, et al. A novel semiautomated pipeline to measure brain atrophy and lesion burden in multiple sclerosis: a long-term comparative study. *J Neuroimaging.* 2017 Nov;27(6):620-629.
- 372.** Wetter NC, Hubbard EA, Motl RW, Sutton BP. Fully automated open-source lesion mapping of T2-FLAIR images with FSL correlates with clinical disability in MS. *Brain Behav.* 2016 Jan 28;6(3):e00440.
- 373.** Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2012 Feb 15;59(4):3774-83.
- 374.** Valverde S, Oliver A, Roura E, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, et al. Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling. *Neuroimage Clin.* 2015 Oct 28;9:640-7.
- 375.** Wei X, Guttmann CR, Warfield SK, Eliasziw M, Mitchell JR. Has your patient's multiple sclerosis lesion burden or brain atrophy actually changed? *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):402-6.
- 376.** Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage.* 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21.

- 377.** Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*. 2001 Dec;14(6):1238-43.
- 378.** Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):774-81.
- 379.** McCarthy CS, Ramprashad A, Thompson C, Botti JA, Coman IL, Kates WR. A comparison of FreeSurfer-generated data with and without manual intervention. *Front Neurosci*. 2015 Oct 21;9:379.
- 380.** Liem F, Mérillat S, Bezzola L, Hirsiger S, Philipp M, Madhyastha T, et al. Reliability and statistical power analysis of cortical and subcortical FreeSurfer metrics in a large sample of healthy elderly. *Neuroimage*. 2015 Mar;108:95-109.
- 381.** Iscan Z, Jin TB, Kendrick A, Szeglin B, Lu H, Trivedi M, et al. Test-retest reliability of freesurfer measurements within and between sites: effects of visual approval process. *Hum Brain Mapp*. 2015 Sep;36(9):3472-85.
- 382.** Cardinale F, Chinnici G, Bramerio M, Mai R, Sartori I, Cossu M, et al. Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. *Neuroinformatics*. 2014 Oct;12(4):535-42.
- 383.** Gronenschild EH, Habets P, Jacobs HI, Mengelers R, Rozendaal N, van Os J, et al. The effects of FreeSurfer version, workstation type and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PLoS One*. 2012;7(6):e38234.
- 384.** Neacsu V, Jasperse B, Korteweg T, Knol DL, Valsasina P, Filippi M, et al. Agreement between different input image types in brain atrophy measurement in multiple sclerosis using SIENAX and SIENA. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Sep;28(3):559-65.
- 385.** Anderson VM, Fernando KT, Davies GR, Rashid W, Frost C, Fox NC, et al. Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration-based methods. *J Neuroimaging*. 2007 Jan;17(1):61-8.
- 386.** Finkelsztejn A, Fragoso YD, Bastos EA, Duarte JA, Varela JS, Houbrechts R, et al. Intercontinental validation of brain volume measurements using MSmetrix. *Neuroradiol J*. 2018 Apr;31(2):147-149.
- 387.** Fragoso YD, Wille PR, Abreu M, Brooks JBB, Dias RM, Duarte JA, et al. Correlation of clinical findings and brain volume data in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2017 Oct;44:155-157.
- 388.** Jain S, Ribbens A, Sima DM, Cambron M, De Keyser J, Wang C, et al. Two time point

- MS lesion segmentation in brain MRI: an expectation-maximization framework. *Front Neurosci.* 2016 Dec 19;10:576.
- 389.** Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *Neuroimage Clin.* 2015 May 16;8:367-75.
- 390.** Lysandropoulos AP, Absil J, Metens T, Mavroudakis N, Guisset F, Van Vlierberghe E, et al. Quantifying brain volumes for multiple sclerosis patients follow-up in clinical practice-comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Brain Behav.* 2016 Jan 12;6(2):e00422.
- 391.** Steenwijk MD, Amiri H, Schoonheim MM, de Sitter A, Barkhof F, Pouwels PJW, et al. Agreement of MSmetrix with established methods for measuring cross-sectional and longitudinal brain atrophy. *Neuroimage Clin.* 2017 Jun 30;15:843-853.
- 392.** Ross DE, Ochs AL, Seabaugh JM, Shrader CR. Man versus machine: comparison of radiologists' interpretations and NeuroQuant® volumetric analyses of brain MRIs in patients with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013 Winter;25(1):32-9.
- 393.** Persson K, Selbæk G, Brækhus A, Beyer M, Barca M, Engedal K. Fully automated structural MRI of the brain in clinical dementia workup. *Acta Radiol.* 2017 Jun;58(6):740-747.
- 394.** England HB, Gillis MM, Hampstead BM. RBANS memory indices are related to medial temporal lobe volumetrics in healthy older adults and those with mild cognitive impairment. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014 Jun;29(4):322-8.
- 395.** Azab M, Carone M, Ying SH, Yousem DM. Mesial temporal sclerosis: accuracy of NeuroQuant versus neuroradiologist. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Aug;36(8):1400-6.
- 396.** Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, Smith ME, Magda SW, Lim WY, et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. *Radiology.* 2012 Aug;264(2):542-50.
- 397.** Wang C, Beadnall HN, Hatton SN, Bader G, Tomic D, Silva DG, et al. Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Jul;87(7):754-7.
- 398.** Manjón JV, Coupé P. VolBrain: an online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform.* 2016 Jul 27;10:30.
- 399.** Zivadinov R. Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? *Neurology.* 2007 May 29;68(22 Suppl 3):S72-82; discussion S91-6.

400. Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an update. *Clin Neuroradiol*. 2015 Oct;25 Suppl 2:157-65.
401. Poloni G, Minagar A, Haacke EM, Zivadinov R. Recent developments in imaging of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2011 Jul;17(4):185-204.
402. Simon JH. MRI in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):383-409.
403. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):157-61.
404. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1526-32.
405. Oreja-Guevara C, Rovaris M, Iannucci G, Valsasina P, Caputo D, Cavarretta R, et al. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):578-84.
406. Filippi M, Agosta F. Magnetization transfer MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007 Apr;17 Suppl 1:22S-26S.
407. Vrenken H, Pouwels PJ, Ropele S, Knol DL, Geurts JJ, Polman CH, et al. Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: limited differences with controls but relationships with clinical and MR measures of disease. *Mult Scler*. 2007 Jul;13(6):708-16.
408. Matthews PM, De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Wolinsky JS, Antel JP, et al. Putting magnetic resonance spectroscopy studies in context: axonal damage and disability in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 1998;18(3):327-36.
409. Pascual-Lozano AM, Martínez-Bisbal MC, Boscá-Blasco I, Valero-Merino C, Coret-Ferrer F, Martí-Bonmatí L, et al. Total brain T2-hyperintense lesion-volume and the axonal damage in the normal-appearing whitematter of brainstem in early lapsing-remitting multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2007 Oct 16-31;45(8):468-73.
410. Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, Wolinsky JS. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998 Jan;43(1):56-71.
411. Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, Wack DS, Lindzen E, Hojnacki D, et al. Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Oct;36(4):825-34.

412. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2002 Feb 16-28;34(4):379-83.
413. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):807-12.
414. Brant-Zawadzki M, Gillan GD, Nitz WR. MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence-initial experience in the brain. *Radiology*. 1992 Mar;182(3):769-75.
415. Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Sep;22(8):1483-9.
416. Malone IB, Leung KK, Clegg S, Barnes J, Whitwell JL, Ashburner J, et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*. 2015 Jan 1;104:366-72.
417. Tornese EB, Mazzoglio y Nabar MJ. Morfometría del cuerpo calloso y de los cuerpos mamilares en el alcoholismo por resonancia magnética. *Int J Morphol*. 2013;31(4):1233-42.
418. Merlo A, Albanese AM, Miño J, Gómez E, Saubidet A. Cuerpo calloso en el plano mediano de imágenes de resonancia magnética: perímetros, superficie y forma en relación a edad y sexo. *Rev Chil Anat*. 2002;20(2):131-8.
419. Domingues RB, Fernandes GB, Leite FB, Tilbery CP, Thomaz RB, Silva GS, et al. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: far beyond the bands. *Einstein*. 2017;15(1):100-4.
420. Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1372-81.
421. Ehling R, Lutterotti A, Wanschitz J, Khalil M, Gneiss C, Deisenhammer F, et al. Increased frequencies of serum antibodies to neurofilament light in patients with primary chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):601-6.
422. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Ropele S, Mader A, Trentini A, et al. CSF neurofilament and N-acetylaspartate related brain changes in clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(4):436-42.

423. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Mar 1;1352458518765666.
424. Tortorella C, Direnzo V, Ruggieri M, Zoccolella S, Mastrapasqua M, D'Onghia M, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels mark grey matter volume in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Jul;24(8):1039-1045.
425. Petzold A, Steenwijk MD, Eikelenboom JM, Wattjes MP, Uitdehaag BM. Elevated CSF neurofilament proteins predict brain atrophy: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*. 2016 Aug;22(9):1154-62.
426. Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
427. Huttner HB, Schellinger PD, Struffert T, Richter G, Engelhorn T, Bassemir T, et al. MRI criteria in MS patients with negative and positive oligoclonal bands: equal fulfillment of Barkhof's criteria but different lesion patterns. *J Neurol*. 2009 Jul;256(7):1121-5.
428. Nakashima I, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Sato S, Takase S, et al. A comparative study of Japanese multiple sclerosis patients with and without oligoclonal IgG bands. *Mult Scler*. 2002 Dec;8(6):459-62.
429. Fenu G, Lorefice L, Sechi V, Loi L, Contu F, Cabras F, et al. Brain volume in early MS patients with and without IgG oligoclonal bands in CSF. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jan;19:55-58.
430. Rojas JI, Patrucco L, Tizio S, Cristiano E. Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid and increased brain atrophy in early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Aug;70(8):574-7.
431. Granberg T, Martola J, Bergendal G, Shams S, Damangir S, Aspelin P, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a 17-year longitudinal study. *Mult Scler*. 2015 Aug;21(9):1151-8.
432. Yaldizli Ö, Glassl S, Sturm D, Papadopoulou A, Gass A, Tettenborn B, et al. Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Dec;258(12):2199-205.

**Trabajos derivados de la**  
**tesis doctoral**

**1. “Estudio descriptivo de las características clínicas, de imagen, neurofisiológicas y licuorales en una serie de 129 pacientes con análisis de bandas oligoclonales IgM en LCR”**

**Autores**

Ángel Ignacio Pérez Álvarez, Eva Cernuda Morollón, Carmen García-Cabo Fernández, Laura Martínez Rodríguez, Aida García Rúa, Patricia Suárez Santos, Walter Javier Villafani Echazú, Pedro Oliva Nacarino.

**Lugar y fecha de celebración**

Comunicación oral presentada en la XIX Reunión Anual de la Sociedad Neurológica Asturiana, celebrada en el Colegio Oficial de Médicos de Gijón el día 8 de Abril de 2016.

**2. “Estudio descriptivo de las características licuorales en una serie de pacientes con enfermedades desmielinizantes y análisis de bandas oligoclonales IgM”**

**Autores**

Ángel Ignacio Pérez Álvarez, Eva Cernuda Morollón, Esther Serrano Pertierra, Carmen García-Cabo Fernández, Laura Martínez Rodríguez, Aida García Rúa, Patricia Suárez Santos, Walter Javier Villafani Echazú, Pedro Oliva Nacarino.

**Lugar y fecha de celebración**

Póster presentado en la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, celebrada en el palacio de congresos de Valencia entre los días 15 y 19 de Noviembre de 2016.

**3. “Índice de cuerpo calloso como medida indirecta de atrofia cerebral en fases iniciales de enfermedades desmielinizantes”**

**Autores**

Ángel Ignacio Pérez Álvarez, Eva Cernuda Morollón, Esther Serrano Pertierra, Walter Javier Villafani Echazú, Santiago Fernández Menéndez, Laura Martínez Rodríguez, Pedro Oliva Nacarino

**Lugar y fecha de celebración**

Póster presentado en la LXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, celebrada en el palacio de congresos de Valencia entre los días 21 y 25 de Noviembre de 2017.

**4. “Valoración de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante medidas bidimensionales de cuerpo calloso”**

**Autores**

Ángel Ignacio Pérez Álvarez, Patricia Suárez Santos, Elena Ameijide Sanluis, María Castañón Apilánez, Aida García Rúa, Walter Javier Villafani Echazú, Montserrat González Delgado, Pedro Oliva Nacarino.

**Lugar y fecha de celebración**

Comunicación oral presentada en la XXI Reunión Anual de la Sociedad Neurológica Asturiana, celebrada en el Colegio Oficial de Médicos de Gijón el día 23 de Marzo de 2018.

**Primer premio a la mejor comunicación oral.**

## **5. “Estimation of cerebral atrophy in multiple sclerosis patients by two-dimensional linear measurements”**

### **Autores**

Patricia Suárez Santos, Aida García Rúa, María Castañón Apilánez, Elena Ameijide Sanluis, David Fuentes Castañón, Pablo Siso García, Walter Javier Villafani Echazú, Pedro Oliva Nacarino, Montserrat González Delgado, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**.

### **Lugar y fecha de celebración**

Póster presentado en el *4th Congress of the European Academy of Neurology*, celebrado en el centro de congresos de Lisboa entre los días 16 y 19 de Junio de 2018.

## **6. “Evaluation of brain atrophy in early multiple sclerosis by corpus callosum index”**

### **Autores**

Elena Ameijide Sanluis, María Castañón Apilánez, Aida García Rúa, Patricia Suárez Santos, Pablo Siso García, David Fuentes Castañón, Walter Javier Villafani Echazú, Pedro Oliva Nacarino, Montserrat González Delgado, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**.

### **Lugar y fecha de celebración**

Póster presentado en el *4th Congress of the European Academy of Neurology*, celebrado en el centro de congresos de Lisboa entre los días 16 y 19 de Junio de 2018.

## **7. “Cuantificación de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante medidas bidimensionales”**

### **Autores**

**Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Patricia Suárez Santos, Montserrat González Delgado, Pedro Oliva Nacarino.

### **Lugar y fecha de publicación**

Artículo publicado en *Neurología*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.004>.

## **8. “Valoración de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante el índice de cuerpo calloso”**

### **Autores**

**Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Aida García Rúa, Patricia Suárez Santos, María Castañón Apilánez, Elena Ameijide Sanluis, Antonio Saiz Ayala, Ángela Meilán Martínez, Walter Javier Villafani Echazú, Montserrat González Delgado, Pedro Oliva Nacarino.

### **Lugar y fecha de publicación**

Artículo aceptado el día 11 de Julio de 2018 para publicación en *Revista de Neurología*.



# Formación transversal de doctorado

## **Cursos de formación transversal de doctorado**

### **1. “Cómo y dónde encontrar información para redactar trabajos académicos. Fuentes de referencia (Nivel I)”**

#### **Lugar y fecha de celebración**

Curso perteneciente al programa internacional de formación transversal de doctorado 2016-2017, celebrado en la Escuela Politécnica de Mieres entre los días 28 y 29 de Octubre de 2016, con un total de 20 horas lectivas.

### **2. “Cómo citar y elaborar la bibliografía en un trabajo académico”**

#### **Lugar y fecha de celebración**

Curso perteneciente al programa internacional de formación transversal de doctorado 2016-2017, celebrado en la Escuela Politécnica de Mieres entre los días 3 y 4 de Noviembre de 2016, con un total de 20 horas lectivas.

### **3. “Cómo y dónde encontrar información para redactar trabajos académicos (Nivel II)”**

#### **Lugar y fecha de celebración**

Curso perteneciente al programa internacional de formación transversal de doctorado 2016-2017, celebrado en la Escuela Politécnica de Mieres entre los días 23 y 24 de Noviembre de 2016, con un total de 20 horas lectivas.

# Anexos

## **XI. ANEXOS**

### **1. Escala EDSS**

### **2. Sistemas funcionales en la escala EDSS**

### **3. Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple remitente-recurrente**

**3.1.** Criterios de Schumacher (1965)

**3.2.** Criterios de Poser (1983)

**3.3.** Criterios de McDonald (2001, 2005, 2010)

**3.4.** Criterios de McDonald (2017)

### **4. Características técnicas de las secuencias radiológicas empleadas**

### **5. Aprobación del estudio por el Comité de Ética**

### **6. Certificados de comunicaciones orales y póster presentados**

### **7. Artículos publicados o aceptados para publicación**

### **8. Certificados de cursos realizados de formación transversal de doctorado**

## **1. Escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke**

**0.** Exploración neurológica normal (en todos los sistemas funcionales [SF] se encuentra en grado 0; en las funciones mentales se acepta el grado 1).

**1,0.** Ninguna incapacidad. Mínimos hallazgos exploratorios en 1 de los SF (grado 1 en cualquier función, exceptuando las funciones mentales).

**1,5.** Ninguna incapacidad. Mínimos hallazgos en más de 1 SF (más de 1 grado 1, exceptuando las funciones mentales).

**2,0.** Mínima incapacidad en 1 SF (1 grado 2, el resto con grados 0 o 1).

**2,5.** Mínima incapacidad en 2 SF (2 grados 2 en 2 SF, el resto con grados 0 o 1).

**3,0.** Moderada incapacidad en 1 SF (1 grado 3, el resto con grados 0 o 1), o ligera incapacidad en 3 o 4 SF (3-4 SF con grados 2, y grados 0 o 1 en el resto). Completamente ambulante.

**3,5.** Completamente ambulante pero con moderada incapacidad en 1 SF (1 grado 3) y 1 o 2 SF con grado 2; o 2 SF con grado 3; o 5 SF con grado 2 (con 0 o 1 en el resto).

**4,0.** Completamente ambulante sin ayuda, independiente más de 12 horas al día a pesar de sufrir una grave incapacidad consistente en 1 SF con grado 4 (con grado 0 o 1 en el resto), o combinaciones de grados menores con puntuaciones mayores que las mencionadas. Puede caminar sin ayuda o descanso 500 metros.

**4,5.** Completamente ambulante sin ayuda la mayor parte del día. Puede trabajar una jornada completa, aunque tiene alguna limitación para tener una actividad plena, o necesita una ayuda mínima. Incapacidad relativamente grave consistente en 1 SF con grado 4 (con grados 0 o 1 en el resto) o combinaciones de grados menores con puntuaciones mayores que las mencionadas antes. Puede caminar sin ayuda o descanso 300 metros.

**5,0.** Camina sin ayuda o descanso unos 200 metros. Tiene una incapacidad grave que dificulta todas sus actividades diarias (por ejemplo, para trabajar necesita condiciones especiales). Grado 5 en 1 de los SF y con grados 0 o 1 en el resto, o combinaciones de grados menores que habitualmente sobrepasan la puntuación de 4.0.

**5,5.** Camina sin ayuda o descanso unos 100 metros. Tiene una incapacidad grave que imposibilita todas sus actividades diarias (grado 5 en 1 de los SF con grados 0 o 1 en el resto, o combinaciones de grados menores que habitualmente sobrepasan la puntuación de 4.0).

**6,0.** Necesita apoyo (bastón, muletas o corsé) intermitente o unilateral, para caminar 100 metros con o sin descanso (normalmente la combinación de SF tiene al menos más de 2 SF con grados 3).

**6,5.** Necesita apoyo bilateral (bastones, muletas o corsé) constante para caminar 20 metros sin descanso (normalmente la combinación de SF tiene al menos más de 2 grados 3 en los SF).

**7,0.** No puede caminar más de 5 metros sin ayuda, se encuentra en silla de ruedas casi permanentemente. Utiliza una silla normal que conduce él mismo y puede cambiarse solo. Suele estar en la silla más de 12 horas al día (normalmente la combinación de SF tiene al menos más de 1 grado 4 en los SF. Excepcionalmente es un grado 5 de la vía piramidal únicamente).

**7,5.** No puede dar más que unos pocos pasos, se encuentra en silla de ruedas permanentemente, necesita ayuda para cambiarse. Conduce él mismo pero no puede utilizar una silla normal durante todo el día. Puede necesitar una silla con motor (equivale a combinaciones de más de 1 grado 4 en los SF).

**8,0.** Actividad limitada a la cama o silla, puede usar una silla de ruedas para desplazarse, pero no puede estar fuera de la cama la mayor parte del día. Conserva en parte su cuidado personal. Generalmente mantiene la funcionalidad de sus brazos (equivale a combinaciones de varios SF en grado 4).

**8,5.** Pasa la mayor parte del día en la cama. Conserva en parte su cuidado personal. Generalmente mantiene la funcionalidad de sus brazos (tiene habitualmente varios SF en grado 4).

**9,0.** Está encamado. Es absolutamente dependiente. Puede comunicarse y comer (la mayoría de los SF supera el grado 4).

**9,5.** Está encamado. Es absolutamente dependiente. No puede comunicarse o comer/tragar (equivale a combinaciones en grado 4 en casi todos los sistemas).

**10,0.** Muerte debida a esclerosis múltiple.

## **2. Sistemas funcionales en la escala EDSS**

### **PIRAMIDAL**

0. Normal.
1. Signos anormales sin incapacidad.
2. Mínima incapacidad.
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, o monoparesia grave.
4. Paraparesia o hemiparesia graves; Tetraparesia moderada o monoplejía.
5. Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia graves.
6. Tetraplejía.
- V. Desconocido.

### **CEREBELO**

0. Normal.
  1. Signos anormales sin incapacidad.
  2. Ataxia ligera.
  3. Ataxia de tronco o de miembros moderada.
  4. Ataxia grave de todos los miembros.
  5. Incapacidad para realizar movimientos coordinados por ataxia.
  - V. Desconocido.
- X. Se añade a cada cifra (función piramidal de grado 3 o mayor) si la exploración está artefactada por la paresia.

### **TRONCO CEREBRAL**

0. Normal.
1. Presencia de signos.
2. Nistagmo moderado u otra incapacidad grave.
3. Nistagmo u oftalmoparesias graves, o disfunciones moderadas de otros nervios craneales.
4. Disartria grave u otra discapacidad significativa.
5. Incapacidad para hablar o para tragar.
- V. Desconocido.

### **SENSIBILIDAD**

0. Normal.
1. Disminución solamente de las sensibilidades vibratoria o de reconocimiento táctil en 1-2 miembros.
2. Pérdida leve de las sensibilidades táctil, dolorosa o posicional y/o moderada de la vibratoria en 1-2 miembros, o exclusivamente de la vibratoria pero en 3 de los 4 miembros.
3. Pérdida moderada de las sensibilidades táctil, dolorosa o posicional y/o esencialmente pérdida de la vibratoria en 1-2 miembros; o ligera disminución de la táctil y la dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 miembros.
4. Déficit acusado táctil o doloroso, o pérdida de la sensibilidad propioceptiva, sola o combinada, en 1 o 2 miembros; o déficit moderado táctil o doloroso y/o grave déficit propioceptivo en más de 2 miembros.

5. Ausencia de sensibilidad en 1 o 2 miembros o déficit moderado táctil o doloroso y/o pérdida de la sensibilidad propioceptiva en la mayoría del cuerpo por debajo de la cabeza.
  6. Sensibilidad prácticamente perdida por debajo de la cabeza como característica predominante.
- V. Desconocido.

### **VEJIGA E INTESTINO**

0. Normal.
1. Goteo inicial, urgencia o retención urinaria ligera.
  2. Goteo inicial, urgencia o retención urinaria o fecal moderada, o incontinencia urinaria ocasional.
  3. Incontinencia urinaria frecuente.
  4. Necesidad de sondaje casi permanente.
  5. Pérdida del control del esfínter vesical.
  6. Pérdida del control de los esfínteres vesical y rectal.
- V. Desconocido.

### **VISIÓN**

0. Normal
1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
  2. El ojo peor tiene un escotoma y una agudeza visual máxima (corregida) entre 20/30 y 20/59.
  3. El ojo peor tiene un gran escotoma o defectos campimétricos moderados, y una agudeza visual máxima (corregida) entre 20/60 y 20/99.
  4. El ojo peor tiene grandes defectos campimétricos y una agudeza visual entre 20/100 y 20/60; o grado 3 + agudeza del ojo mejor 20/60 o menor.
  5. El ojo peor tiene una agudeza visual <20/200; o grado 4 + agudeza del ojo mejor 20/60 o menor.
- V. Desconocido.
- X. Se añade en presencia de palidez papilar temporal.

### **FUNCIONES MENTALES**

0. Normal.
1. Alteración del ánimo.
  2. Deterioro cognitivo ligero.
  3. Deterioro cognitivo moderado.
  4. Deterioro cognitivo marcado (síndrome cerebral orgánico crónico moderado).
  5. Demencia o síndrome cerebral orgánico crónico grave.
- V. Desconocido.

### **OTRAS FUNCIONES**

0. Normal.
1. Otros hallazgos neurológicos atribuidos a la esclerosis múltiple (especifíquese).
- V. Desconocido.

### 3. Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple (EMRR)

#### 3.1. Criterios de Schumacher (1965)

- Historia clínica consistente en afectación de dos o más áreas del SNC.
- Evidencia clínica objetiva de afectación de dos o más áreas del SNC.
- La clínica refleja daño a la sustancia blanca.
- Dos patrones de presentación:
  - Dos o más episodios, cada uno de al menos 24 horas de duración, y separados entre sí por al menos un mes.
  - Progresión lenta o escalonada de signos y síntomas, durante al menos 6 meses.
- Edad entre 10 y 50 años al inicio de la enfermedad.
- Signos y síntomas que no pueden ser explicados por otras enfermedades.

#### 3.2. Criterios de Poser (1983)

**Tabla n° 77.** Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de EM (Poser 1983). Tomado de: Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Actualización en esclerosis múltiple 2012. Madrid: Grupo Acción Médica; 2012.

	N.º de brotes	N.º de lesiones	Lesiones paraclínicas	LCR+ (BOC/IgG)
EMCD A1	2	2		
EMCD A2	2	1 y	1	
EMDAL B1	1	1 o	1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1 y	1	+
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1 y	1	
EMPAL D1	2			+

BOC: bandas oligoclonales; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; EMCP: esclerosis múltiple probable; EMDAL: esclerosis múltiple definida apoyada por técnicas de laboratorio; EMPAL: esclerosis múltiple probable apoyada por técnicas de laboratorio.

### 3.3. Criterios de McDonald (2001, 2005, 2010)

**Tabla nº 78.** Criterios de McDonald para el diagnóstico de EMRR y evolución de los mismos. Tomado de: Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Arroyo R, Casanova V, Fernández Ó, Izquierdo G, García-Merino JA, Montalbán X, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad, A. Monografías en esclerosis múltiple. Actualización en esclerosis múltiple 2012. Madrid: Grupo Acción Médica; 2012.

Criterios, diagnósticos, formas con brotes	McDonald, 2001 <sup>(4)</sup>	McDonald, 2005 <sup>(8)</sup>	McDonald, 2010 <sup>(9)</sup>
DIS	<p>≥ 3 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 lesiones en T2 o 1 lesión captante de Gd</li> <li>• 3 o más lesiones periventriculares</li> <li>• 1 o más lesiones yuxtacorticales</li> <li>• 1 o más lesiones infratentoriales</li> </ul> <p>Una lesión medular puede reemplazar una lesión cerebral</p>	<p>≥ 3 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 lesiones en T2 o 1 lesión captante de Gd</li> <li>• 3 o más lesiones periventriculares</li> <li>• 1 o más lesiones yuxtacorticales</li> <li>• 1 o más lesiones infratentoriales</li> </ul> <p>Cualquier número de lesiones medulares se puede incluir en la cuenta lesional total</p>	<p>≥ 1 lesiones en T2 en al menos 2 de las siguientes topografías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periventricular</li> <li>• Yuxtacortical</li> <li>• Infratentorial</li> <li>• Médula espinal</li> </ul> <p>Si el paciente tiene un síndrome de tronco del encéfalo o medular, las lesiones sintomáticas se excluyen</p>
	<p>≥ 2 lesiones en T2 y BOC presentes o índice de IgG elevado</p>	<p>≥ 2 lesiones en T2 y BOC presentes o índice de IgG elevado</p>	
DIT	<p>1 lesión captante de Gd ≥ 3 meses tras el CIS</p>	<p>1 lesión captante de Gd ≥ 3 meses tras el CIS</p>	<p>1 lesión nueva en T2 o captante de Gd en relación con la RM basal, independientemente del momento en que se ha realizado respecto al inicio del CIS</p>
	<p>1 lesión nueva en T2 en relación con una RM previa obtenida ≥ 3 meses tras el CIS</p>	<p>1 lesión nueva en T2 en relación con 1 RM previa obtenida ≥ 1 mes tras el CIS</p>	<p>Presencia simultánea de una lesión captante de Gd asintomática y lesiones no captantes en cualquier momento</p>

### 3.4. Criterios de McDonald (2017)

#### Nuevas consideraciones respecto a criterios de McDonald 2010:

-En un paciente con cuadro típico de CIS, que cumpla criterios de DIS (ya sea clínicos o radiológicos), se puede alcanzar el diagnóstico de EM si presenta BOC en LCR.

-Las lesiones radiológicas sintomáticas y asintomáticas pueden ser consideradas en la determinación de DIS y DIT.

-Las lesiones corticales pueden demostrar DIS.

#### 4. Características técnicas de las secuencias radiológicas empleadas

Tabla n° 79. Características técnicas de las principales secuencias radiológicas empleadas.

<b>MP RAGE axial</b>	<i>Siemens Skyra</i>	<i>Siemens Aera</i>	<i>General Electric Signa HDxt</i>
Tiempo de repetición (ms)	2200	2000	
Tiempo de eco (ms)	2.86	3.60	
Tiempo de inversión (ms)	1110	900	
Ángulo vector magnetización (grados)	8	8	
Field of view (FOV) (mm)	240	230	
Matriz (frecuencia x fase)	208 x 320	232 x 256	
Número de cortes	192	104	
Grosor del corte (mm)	0.8	1.4	
Espacio entre cortes (mm)	0.5	0.5	
Tamaño del vóxel (mm)	0.8x0.8x0.8	0.9x0.9x0.9	

<b>FLAIR T1 sagital</b>	<i>Siemens Skyra</i>	<i>Siemens Aera</i>	<i>General Electric Signa HDxt</i>
Tiempo de repetición (ms)	1880	2000	2625
Tiempo de eco (ms)	9	6.9	24
Tiempo de inversión (ms)	851	900	
Ángulo vector magnetización (grados)	150	150	
Field of view (FOV) (mm)	220	230	240
Matriz (frecuencia x fase)	256 x 320	256 x 320	224 x 230
Número de cortes	25	22	24
Grosor del corte (mm)	4	5	5
Espacio entre cortes (mm)	0.3	0.2	0.5
Tamaño del vóxel (mm)	0.7x0.7x4	0.7x0.7x5	1x0.75x5

<b>FLAIR T1 axial</b>	<i>Siemens Skyra</i>	<i>Siemens Aera</i>	<i>General Electric Signa HDxt</i>
Tiempo de repetición (ms)	2000	1600	2625
Tiempo de eco (ms)	8.5	6.9	24
Tiempo de inversión (ms)	900	900	
Ángulo vector magnetización (grados)	150	150	
Field of view (FOV) (mm)	220	240	
Matriz (frecuencia x fase)	162 x 256	230 x 224	224 x 320
Número de cortes	25	20	22
Grosor del corte (mm)	4	5	5
Espacio entre cortes (mm)	0.3	0.3	1
Tamaño del vóxel (mm)	0.9x0.9x0.4	0.8x0.8x5	1x0.75x5

<b>FLAIR T2 axial</b>	<i>Siemens Skyra</i>	<i>Siemens Aera</i>	<i>General Electric Signa HDxt</i>
Tiempo de repetición (ms)	9000	9000	9186
Tiempo de eco (ms)	99	84	155
Tiempo de inversión (ms)	2500	2500	2200
Ángulo vector magnetización (grad)	150	150	
Field of view (FOV) (mm)	220	230	240
Matriz (frecuencia x fase)	203 x 320	210 x 320	224 x 320
Número de cortes	25	20	25
Grosor del corte (mm)	4	5	5
Espacio entre cortes (mm)	0.3	0.3	0.5
Tamaño del vóxel (mm)	0.7x0.7x4	0.7x0.7x5	1x0.75x5

<b>T1 spin echo axial</b>	<i>Siemens Skyra</i>	<i>Siemens Aera</i>	<i>General Electric Signa HDxt</i>
Tiempo repetición (ms)	484	480	400
Tiempo eco (ms)	9	8.9	
Tiempo inversión (ms)	X	X	X
Ángulo vector magnetización (grad)	70	90	
Field of view (FOV) (mm)	220	228	240
Matriz (frecuencia x fase)	173 x 256	290 x 320	224 x 256
Número de cortes	25	30	23
Grosor del corte (mm)	4	4	5
Espacio entre cortes (mm)	0.3	0.3	1
Tamaño del vóxel (mm)	0.9x0.9x4	0.7x0.7x4	1x0.93x5

## 5. Certificado de aprobación del estudio por el Comité de Ética



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias

Avda. de Roma s/n  
33011.-Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hca.es](mailto:ceicr_asturias@hca.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 30 de Octubre de 2017

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 221/17, titulado: "MEDIDAS LINEALES MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA COMO MARCADORES DE ATROFIA CEREBRAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE". Investigador Principal Dr. Ángel Ignacio Pérez Álvarez del S. de Neurología del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este estudio, les aconsejamos que el Consentimiento Informado se firme por duplicado y el Investigador guarde una copia en el archivo.

Le saluda atentamente,



Fdo: Mauricio Telenti Asensio  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias

## **6. Certificados de comunicaciones orales y póster presentados**



SOCIEDAD NEUROLÓGICA ASTURIANA

---

Colegio Oficial de Médicos  
Plaza de América, 10, 1º  
33005 OVIEDO

**D. MARÍA RICO SANTOS**, SECRETARIA DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA ASTURIANA, CERTIFICA QUE:

**D Ángel Ignacio Pérez Álvarez**

HA PRESENTADO LAS SIGUIENTES COMUNICACIONES EN LA **XIX REUNION ANUAL DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA ASTURIANA**, CELEBRADA EN GIJÓN EL **8 DE ABRIL DE 2016**

**1. Eficacia y seguridad del tratamiento endovascular en el ictus agudo por oclusión de la arteria carótida interna cervical”**

AUTORES: Santiago Fernández Menéndez, Davinia Larrosa Campo, Eduardo Murias Quintana, Pedro Vega Valdés, Edison Morales Deza, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Lorena Benavente Fernández, Sergio Calleja Puerta

**2. Enfermedades de la motoneurona en Asturias: epidemiología descriptiva de 80 casos”**

AUTORES: Carmen García-Cabo Fernández, Laura Martínez Rodríguez, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Alberto García Martínez

**3. Estudio descriptivo de las características clínicas, de imagen, neurofisiológicas y licuorales en una serie de 129 pacientes con análisis de bandas oligoclonales IgM en LCR**

AUTORES: **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Eva Cernuda Morollón, Carmen García-Cabo Fernández, Laura Martínez Rodríguez, Aida García Rúa, Patricia Suárez Santos, Walter Javier Villafani Echazú, Pedro Oliva Nacarino

#### **4. Cuando una encefalitis autoinmune sucede a una encefalitis infecciosa**

AUTORES: Patricia Suárez Santos, Aida García Rúa, Laura Martínez Rodríguez, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Carmen García-Cabo Fernández, César Ramón Carbajo, Lourdes Mozo, T. Armagué, Germán Morís de la Tassa

#### **5. Signo de Frank y circulación cerebral**

AUTORES: Laura Martínez Rodríguez, Carmen García-Cabo Fernández, Lorena Benavente Fernández, Pablo Martínez Cambor, Aida García Rúa, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Patricia Suárez Santos, Sergio Calleja Puerta

#### **6. Ataxia, hipoacusia neurosensorial y menopausia precoz familiares como manifestación de mutaciones en el gen C10orf2”**

AUTORES: **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Carmen García Cabo Fernández, Laura Martínez Rodríguez, Patricia Suárez Santos, Aida García Rúa, Alberto García Martínez

#### **7. Paramiotonía congénita: Un reto diagnóstico**

AUTORES: Laura Martínez Rodríguez, Paula Carvajal Antuña, MV. Álvarez Martínez, Carmen García-Cabo Fernández, **Ángel Ignacio Pérez Álvarez**, Patricia Suárez Santos, Aida García Rúa, Germán Morís de la Tassa

A cuyo efecto firmo el presente certificado

Dra. María Rico Santos  
Secretaria de la S.N.A.

*Oviedo a 14 de febrero de 2017*



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Nº Certificado: 161014

La Secretaria de la Sociedad Española de Neurología, la Dra. Rocío García-Ramos García, **CERTIFICA** que el siguiente póster ha sido presentado durante la LXVIII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA que tuvo lugar del 15 al 19 de Noviembre de 2016 en Valencia.

**Título:** Estudio descriptivo de las características licuorales en una serie de pacientes con enfermedades desmielinizantes y análisis de bandas oligoclonales IgM

**Autores:** Pérez Álvarez, Ángel Ignacio; Cernuda Morollón, Eva; Serrano Pertierra, Esther; García-Cabo Fernández, Carmen; Martínez Rodríguez, Laura; García Rúa, Aida; Suárez Santos, Patricia; Villafani Echazú, Walter Javier; Oliva Nacarino, Pedro

**Centro de trabajo:** Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Valencia a 21 de Noviembre de 2016.

Rocío García-Ramos García  
Secretaria de la Junta Directiva de la  
Sociedad Española de Neurología

Via Laietana, 23, Entlo. A-D  
08003 Barcelona  
Tel. 933426233 Fax 934125654  
e-mail: secre@sen.org.es web: www.sen.es

C/ Fuerteventura, 4 Planta Baja Of. 4  
28703-San Sebastián de los Reyes. Madrid  
Tel. 91 3148453 Fax 91 3148454  
e-mail: relinst@sen.org.es web: www.sen.es



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Nº Certificado: 171228

La Secretaria de la Sociedad Española de Neurología, la Dra. Rocío García-Ramos García, **CERTIFICA** que el siguiente póster ha sido presentado durante la LXIX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA que tuvo lugar del 21 al 25 de Noviembre de 2017 en Valencia.

**Título:** Índice de cuerpo caloso como medida indirecta de atrofia cerebral en fases iniciales de enfermedades desmielinizantes

**Autores:** Pérez Álvarez, Ángel Ignacio; Cernuda Morollón, Eva; Serrano Pertierra, Esther; Villafani Echazú, Walter Javier; Fernández Menéndez, Santiago; Martínez Rodríguez, Laura; Oliva Nacarino, Pedro

**Centro de trabajo:** Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Valencia a 27 de Noviembre de 2017.

Rocío García-Ramos García  
Secretaria de la Junta Directiva de la  
Sociedad Española de Neurología

Via Laietana, 23, Entlo. A-D  
08003 Barcelona  
Tel. 933426233 Fax 934125654  
e-mail: secre@sen.org.es web: www.sen.es

C/ Fuerteventura, 4 Planta Baja Of. 4  
28703-San Sebastián de los Reyes. Madrid  
Tel. 91 3148453 Fax 91 3148454  
e-mail: relinst@sen.org.es web: www.sen.es



SOCIEDAD NEUROLÓGICA ASTURIANA

---

**Colegio Oficial de Médicos  
Plaza de América, 10, 1º  
33005 OVIEDO**

**Dña. MARÍA RICO SANTOS, SECRETARIA DE LA SOCIEDAD  
NEUROLÓGICA ASTURIANA, CERTIFICA QUE:**

Al. Pérez Álvarez, P. Suárez Santos, E. Ameijide Sanluis, M. Castañón Apilánez, A. García Rúa, WJ. Villafani Echazú, M. González Delgado, P. Oliva Nacarino..

HAN PRESENTADO LA COMUNICACIÓN ORAL:

**VALORACIÓN DE LA ATROFIA CEREBRAL EN ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE MEDIANTE MEDIDAS BIDIMENSIONALES DE  
CUERPO CALLOSO**

EN LA **XXI REUNION ANUAL** DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA  
ASTURIANA, CELEBRADA EN OVIEDO EL **23 DE MARZO DE 2018.**

Dra. María Rico Santos  
Secretaria de la S.N.A.

*Gijón a 23 de marzo de 2018*



SOCIEDAD NEUROLÓGICA ASTURIANA

Colegio Oficial de Médicos  
Plaza de América, 10, 1º  
33005 OVIEDO

EL DR. GERMÁN MORÍS DE LA TASSA, EN SU CALIDAD DE PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD NEUROLÓGICA ASTURIANA, CON MOTIVO DE LA XXI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD, CELEBRADA EN OVIEDO EL DÍA 23 DE MARZO DE 2018,

CERTIFICA QUE:

LA COMUNICACIÓN ORAL PRESENTADA EN DICHA REUNIÓN:

VALORACIÓN DE LA ATROFIA CEREBRAL EN  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE MEDIDAS BIDIMENSIONALES  
POR LOS DRES. DEL CUERPO CALLOSO

A. Pérez Álvarez, P. Suárez Santos, E. Ameijide Sainza,  
M. Castañón Apibuez, A. García Rico, J. Villafami, M. González-  
HA OBTENIDO EL Delegado. Polina Nacarino.

10 PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

Dr. Moris de la Tassa  
Presidente de la SNA

Dra. Rico Santos  
Secretaria de la SNA

En Gijón a 23 de marzo de 2018



# EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

Volume 25, Supplement 2, June 2018

## Abstracts of the 4<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology

Lisbon, Portugal

### Disclaimer:

This abstract volume has been produced using author-supplied copy. Editing has been restricted to some corrections of spelling and style where appropriate. No responsibility is assumed for any claims, instructions, methods or drug dosages contained in the abstracts: it is recommended that these are verified independently.



**HEAD OFFICE:** Breite Gasse 4/7  
1070 Vienna, Austria

**PHONE:** +43 1 889 05 03  
**FAX:** +43 1 889 05 03 13  
**E-MAIL:** [headoffice@ean.org](mailto:headoffice@ean.org)  
**WEB:** [www.ean.org](http://www.ean.org)

ISSN 1351-5101(201806)25:6+2

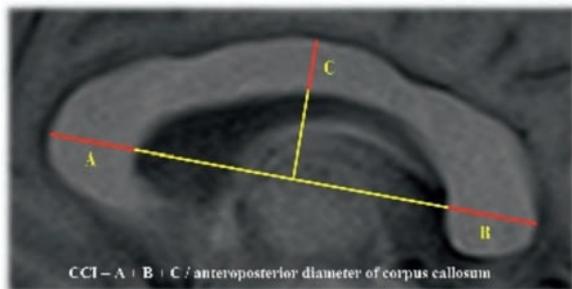
## EPO2074

### Evaluation of brain atrophy in early Multiple Sclerosis by corpus callosum index

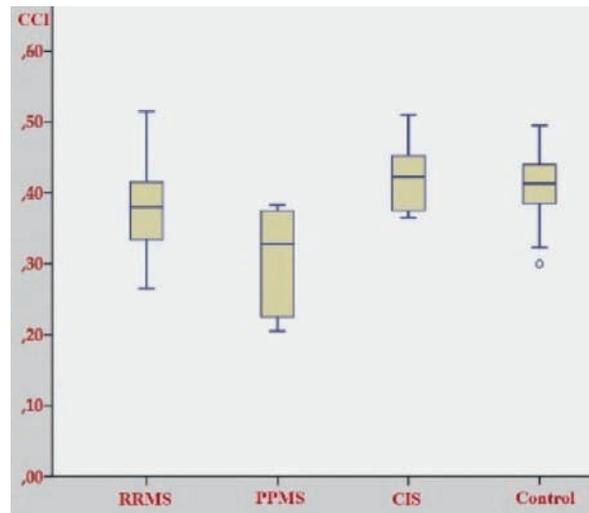
E. Ameijide<sup>1</sup>, M. Castañón Apilánez<sup>1</sup>, A. García Rúa<sup>1</sup>, P. Suárez Santos<sup>1</sup>, P. Siso García<sup>1</sup>, D. Fuentes Castañón<sup>1</sup>, W. Villafani Echazú<sup>1</sup>, P. Oliva Nacarino<sup>2</sup>, M. Gonzalez Delgado<sup>2</sup>, A.I. Pérez Álvarez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Neurology, Oviedo, Spain, <sup>2</sup>Oviedo, Spain

**Background and aims:** Neurodegeneration has emerged as a significant phenomenon in Multiple Sclerosis (MS) even in the earliest stage of the disease. Recently, the corpus callosum index (CCI) has been described as a reliable biomarker correlated with whole brain volume and long-term disability. Our aim is to assess the applicability of CCI in newly diagnosed patients.

**Methods:** We prospectively enrolled 76 patients who were studied between October 2012 and August 2016 with a new diagnosis of CNS demyelinating disease. The control group consisted of 101 age-matched healthy controls. CCI was obtained in 241 brain MRI by manual measurements (on a conventional best mid-sagittal T1W, T2 and FLAIR).



**Results:** Among the 76 patients in the study (29% males, 71% females, mean age 37.4 years), 82.9% filled the criteria for relapsing-remitting MS (RRMS), 6.6% for primary progressive MS (PPMS) and 10.5% were diagnosed with Clinically Isolated Syndrome (CIS). Their mean CCI was 0.373 (SD 0.05, CI95%). In the control group (64% females, mean age 37.7 years), mean ICC was 0.411 (SD 0.03, CI95%). There was a reduction in mean CCI observed in both groups of MS patients, markedly in PPMS group (0.303), but also among RRMS patients (0.372), when compared to healthy controls. No differences between CIS patients (0.421) and controls (0.411) were observed.



**Conclusion:** Our study confirms a reduction in CCI in the early stages of MS. This method could be a useful alternative to volumetric measurements, which are almost restricted to clinical trials nowadays

**Disclosure:** Nothing to disclose

## POD386

**The influence of glatiramer acetate on Th17-immune response in Multiple Sclerosis**M. Melnikov<sup>1</sup>, M. Pashenkov<sup>2</sup>, A. Boyko<sup>1</sup><sup>1</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*, <sup>2</sup>*National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation*

## POD387

**Autoimmune hepatitis after high-dose methylprednisolone for multiple sclerosis relapse in a patient with autoimmune thyroiditis: a coincidental association?**A. Barros<sup>1</sup>, J. Sequeira<sup>1</sup>, A. Sousa<sup>1</sup>, V. Borges<sup>2</sup>, C. Capela<sup>1</sup>, R. Pedrosa<sup>1</sup>, M. Manita<sup>1</sup><sup>1</sup>*Centro Hospitalar Lisboa Central, Neurology, Lisbon, Portugal*, <sup>2</sup>*Centro Hospitalar de Lisboa Central, Gastroenterology, Lisbon, Portugal*

## POD388

**Estimation of cerebral atrophy in multiple sclerosis patients by two-dimensional linear measurements**P. Suárez Santos, A. Garcia Rua, M. Castañón Apilánez, E. Ameijide Sanluis, D. Fuentes Castañón, P. Siso García, W. Villafani Echazú, P. Oliva Nacarino, M. Gonzalez Delgado, A.I. Pérez Álvarez  
*Hospital Universitario Central de Asturias, Neurology, Oviedo, Spain*

## POD389

**Does the diagnosis of Multiple Sclerosis change the relationship with the life partner?**Ł. Rzepiński, S. Wawrzyniak*10th Military Research Hospital and Polyclinic, Department of Neurology, Bydgoszcz, Poland*

## POD390

**Comorbid diseases in patients with Multiple Sclerosis**N. Ahmadova, A. Koskderelioglu, M. Gedizlioglu  
*Izmir Bozyaka Education and Research Hospital, Department of Neurology, Izmir, Turkey*

## POD391

**Combined cycling and rTMS to enhance the effects of Sativex in Progressive Multiple Sclerosis: a pilot randomised, sham-controlled study**C. Zanetta, M. Pisa, S. Guerrieri, M. Fichera, A. Nuara, F. Esposito, V. Martinelli, M. Comola, G. Comi, L. Leocani  
*Scientific Institute San Raffaele, Department of Neurology, Milan, Italy*

## POD392

**Patient-reported fatigue in progressive Multiple Sclerosis**F. McDougall<sup>1</sup>, D. Miller<sup>2</sup>, M. Brown<sup>3</sup>, C. Slota<sup>3</sup>, L. Doward<sup>4</sup>, S. Belachew<sup>1</sup>, L. Julian<sup>5</sup><sup>1</sup>*F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland*, <sup>2</sup>*Cleveland Clinic, Mellen Center, Cleveland, USA*, <sup>3</sup>*RTI-HS, Research Triangle Park, North Carolina, USA*, <sup>4</sup>*RTI-HS, Manchester, United Kingdom*, <sup>5</sup>*Genentech, Inc., South San Francisco, USA*

## POD393

**Slower articulation rate reflects greater brain atrophy in Multiple Sclerosis**J. Rusz<sup>1</sup>, B. Benova<sup>2</sup>, H. Ruzickova<sup>2</sup>, M. Novotny<sup>1</sup>, T. Tykalova<sup>1</sup>, T. Uher<sup>2</sup>, M. Vaneckova<sup>3</sup>, M. Andelova<sup>2</sup>, K. Novotna<sup>2</sup>, L. Kadrnozkova<sup>2</sup>, J. Motyl<sup>2</sup>, K. Kucerova<sup>2</sup>, D. Horakova<sup>2</sup><sup>1</sup>*Czech Technical University in Prague, Faculty of Electrical Engineering, Prague, Czech Republic*, <sup>2</sup>*Charles University, Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic*, <sup>3</sup>*Charles University and General University Hospital, Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic*

## POD394

**Headache in Multiple Sclerosis**R. Douma, S. Ben Amor, H. Anis, S. Najja, M. Benhalima, S. Benammou  
*Sahloul hospital, Neurology, Sousse, Tunisia*

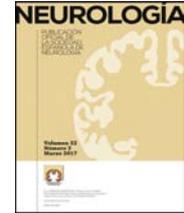
## 7. Artículos publicados o aceptados para publicación

Neurología. 2017;xxx:xxx-xxx



# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



### CARTA AL EDITOR

#### Cuantificación de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante medidas bidimensionales

#### Quantification of brain atrophy in multiple sclerosis using two-dimensional measurements

Sr. Editor:

El concepto *No evidence of disease activity* (NEDA) ha sido formulado como una forma de valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple<sup>1</sup>. La reciente inclusión de la ralentización en la progresión de la atrofia cerebral dentro de los criterios NEDA 4<sup>2</sup> ha abierto un nuevo frente en el manejo de esta enfermedad. Se hace, por tanto, necesario evaluar la atrofia cerebral como forma de monitorizar la respuesta al tratamiento.

Aunque un radiólogo experimentado es capaz de detectar cambios en el volumen cerebral a través de una inspección cualitativa de los estudios de resonancia magnética cerebral principalmente en función de la dilatación de los espacios ventriculares, se hace necesario un examen cuantitativo que permita identificar con precisión estas modificaciones.

El método de elección para su evaluación es el análisis de los volúmenes cerebrales (volumen encefálico y cerebral global, volumen de sustancia blanca y gris) a partir de secuencias radiológicas tridimensionales y mediante diferentes herramientas informáticas automatizadas o semi-automatizadas que se han ido desarrollando con este propósito. Estos métodos se han posicionado como el *gold standard* debido a su reproducibilidad y sensibilidad<sup>3</sup>. Sin embargo, es frecuente que precisen cierto grado de supervisión manual, puesto que existen errores en la segmentación cerebral que derivan en muchos casos de una particular anatomía de las estructuras cerebrales y de los diferentes protocolos de adquisición de imágenes<sup>4</sup>. A pesar de que son métodos válidos y precisos, su implementación en la práctica clínica diaria dista de ser una realidad hoy en día<sup>5</sup>. Son varios los motivos que lo justifican: se trata de técnicas que requieren formación previa para su adecuado manejo, los resultados pueden demorarse varias horas y precisan una validación externa por personal entrenado. Además, faltan protocolos estandarizados en la realización de estudios de resonancia magnética y no se han definido con exactitud los rangos de normalidad<sup>6</sup>.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.004>

0213-4853/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

En contraposición se sitúan las medidas lineales manuales aplicables sobre secuencias bidimensionales, que son un reflejo indirecto de la atrofia cerebral, y en muchos casos se basan en la evaluación del ensanchamiento del sistema ventricular que se produce como consecuencia del proceso neurodegenerativo<sup>7,8</sup>. Algunas de las medidas que se mencionan en la literatura son el ancho del tercer ventrículo<sup>9</sup>, el índice bicaudado<sup>10</sup>, el índice bifrontal<sup>11</sup>, el índice de Evans<sup>12</sup>, el índice de cuerpo calloso (ICC)<sup>13</sup> y el área de cuerpo calloso<sup>14</sup>. Se trata de mediciones sencillas, que no precisan entrenamiento específico, de rápida obtención sobre secuencias convencionales. La principal desventaja es la falta de reproducibilidad debido a la incertidumbre inherente al posicionamiento de los marcadores lineales entre exploraciones repetidas o entre diferentes observadores<sup>4</sup>. Este es el motivo principal por el cual su empleo no traspasa los límites de los trabajos de investigación, siendo escasos los trabajos existentes en la literatura que se encargan específicamente de valorar su validez. Hemos tratado de analizar la reproducibilidad de varias de estas medidas, con especial énfasis en el ICC, en tanto en cuanto se trata de una medida de reciente descripción y son pocos los trabajos que lo han abordado.

Se ha tomado una muestra de 113 pacientes con enfermedad desmielinizante (principalmente esclerosis múltiple remitente-recurrente) y 101 sujetos sanos con resonancia magnética cerebral normal. En la totalidad de sujetos sanos se ha calculado el ancho del tercer ventrículo, índice bicaudado, bifrontal e índice de Evans, así como el área y perímetro del cuerpo calloso. En la totalidad de individuos (pacientes y controles) se ha calculado el ICC, cuyos componentes se señalan en la figura 1. Tras varios meses de intervalo de tiempo, la totalidad de medidas han sido nueva-

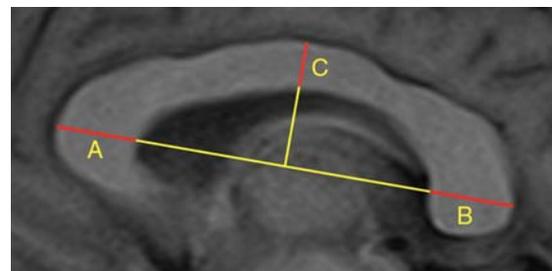


Figura 1 Segmentos que participan en el cálculo del ICC.

Cómo citar este artículo: Pérez-Álvarez AI, et al. Cuantificación de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante medidas bidimensionales. Neurología. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.004>

# Revista de Neurología

## Informe de Evaluación

Barcelona, 11/07/2018

**Referencia: 2018157**

**Título: Valoración de la atrofia cerebral en esclerosis múltiple mediante el índice de cuerpo caloso**

**Evaluación:**

Primera  
Segunda

**Fecha recepción: 19/04/2018**

## Conclusión de la evaluación

Distinguido Dr. Pérez Álvarez,

Le estamos muy agradecidos por remitir su trabajo a Revista de Neurología. La lectura crítica del mismo, realizada por nuestros revisores, ha conducido a su aceptación definitiva como Original.

Reiteramos nuestro agradecimiento por su confianza en Revista de Neurología.  
Reciba un cordial saludo,

Responsable

Firma del Editor

**Dra. Cristina Auger Acosta**  
**Director de área**

Viguera Editores. S.L.U. Inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona. Tomo 33.162, folio 118. Sección general, hoja B-224579. CIF B 62441

1 / 1

## 8. Certificados de cursos realizados de formación transversal de doctorado



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
University of Oviedo

### LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO

---

#### CERTIFICA

---

Que

**ANGEL IGNACIO PEREZ ALVAREZ**

con Documento Identificativo nº

ha asistido al curso

#### **CÓMO Y DÓNDE ENCONTRAR INFORMACIÓN PARA REDACTAR TRABAJOS ACADÉMICOS. FUENTES DE REFERENCIA (NIVEL I)**

desarrollado por esta Universidad dentro del **Programa de Formación Transversal de Doctorado** del **Centro Internacional de Postgrado** celebrado en las fechas siguientes

<b>Fechas de impartición</b>	28 y 29 de octubre de 2016
<b>Horas lectivas</b>	20

Y para que conste, a los efectos oportunos, expide el presente Certificado en Oviedo a  
24 de enero de 2017

Código de Verificación Electrónica: <b>92d1b60c-a3ed-42bf-85f9-d1a478b5a5d7</b> Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección <a href="http://sede.uniovi.es/validador/codigoverificacion">http://sede.uniovi.es/validador/codigoverificacion</a>		
Firmante	Universidad de Oviedo	
Fecha y hora de la firma	24/01/2017 16:27:19 GMT+0100	
Emisor del certificado firmante	O=FNMT-RCM, C=ES, OU=AC Componentes Informáticos	



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
*University of Oviedo*

## LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO

---

### CERTIFICA

---

Que

**ANGEL IGNACIO PEREZ ALVAREZ**

con Documento Identificativo nº

ha asistido al curso

### **CÓMO CITAR Y ELABORAR LA BIBLIOGRAFÍA EN UN TRABAJO ACADÉMICO**

desarrollado por esta Universidad dentro del **Programa de Formación Transversal de Doctorado** del **Centro Internacional de Postgrado** celebrado en las fechas siguientes

<b>Fechas de impartición</b>	3 y 4 de noviembre de 2016
<b>Horas lectivas</b>	20

Y para que conste, a los efectos oportunos, expide el presente Certificado en Oviedo a  
30 de enero de 2017

Código de Verificación Electrónica: <b>7fb4b567-f251-4461-9d9f-e7e113a3485e</b> Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección <a href="http://sede.uniovi.es/validador/codigoverificacion">http://sede.uniovi.es/validador/codigoverificacion</a>		
Firmante	Universidad de Oviedo	
Fecha y hora de la firma	30/01/2017 12:59:42 GMT+0100	
Emisor del certificado firmante	O=FNMT-RCM, C=ES, OU=AC Componentes Informáticos	



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
University of Oviedo

## LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO

---

### CERTIFICA

---

Que

**ANGEL IGNACIO PEREZ ALVAREZ**

con Documento Identificativo nº

ha asistido al curso

### **CÓMO Y DÓNDE ENCONTRAR INFORMACIÓN PARA REDACTAR TRABAJOS ACADÉMICOS (NIVEL II)**

desarrollado por esta Universidad dentro del **Programa de Formación Transversal de Doctorado** del **Centro Internacional de Postgrado** celebrado en las fechas siguientes

<b>Fechas de impartición</b>	23 y 24 de noviembre de 2016
<b>Horas lectivas</b>	20

Y para que conste, a los efectos oportunos, expide el presente Certificado en Oviedo a  
30 de enero de 2017

Código de Verificación Electrónica: <b>da3ff9d6-bef5-4e4b-828f-07371c8136f6</b> Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección <a href="http://sede.uniovi.es/validador/codigoverificacion">http://sede.uniovi.es/validador/codigoverificacion</a>		
Firmante	Universidad de Oviedo	
Fecha y hora de la firma	31/01/2017 09:17:59 GMT+0100	
Emisor del certificado firmante	O=FNMT-RCM, C=ES, OU=AC Componentes Informáticos	