

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

# INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO SUAREZ

EVALUACIÓN DE LA RADIACIÓN ÓPTICA DE APARIENCIA NORMAL UTILIZANDO DIFUSIÓN POR CURTOSIS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE.

#### **TESIS**

# PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA

#### **PRESENTA**

Dra. Karla Jonguitud Castillo

#### **TUTOR DE TESIS**

Dr. Fernando Robles Ramírez







DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA** 

DR. ROGER CARRILLO MEZO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ

**TUTOR DE TESIS** 





Ciudad de México a 6 de septiembre del 2021

INNN-DI-DIC-330-2021

**ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO 53/21** 

# DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ INVESTIGADOR PRINCIPAL PRESENTE

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 53/21 intitulado: "Evaluación de la radiación óptica de apariencia normal utilizando difusión por curtosis en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente", ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 03 de septiembre del 2021 como:

#### Aprobado

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta octubre 2021 según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE

DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CC.-Expediente

SERIE: 2S.1

Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, CP. 14269, Alcaldía Tialpan, Ciudad de México. Tel: (55) 5606 3822 www.gob.mx/salud.innn



#### CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 12 de Octubre 2021.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ DIRECTORA DE ENSEÑANZA PRESENTE

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

MEDICO RESIDENTE

DRA. KARLA JONGUITUD CASTILLO

TUTOR DE TESIS

DR. FERNANDO ROBLES

RAMIREZ

# **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Carlos y Dora Alicia, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi hermana Rocio, por estar conmigo y apoyarme siempre.

A Erick por su apoyo, invaluable ayuda y motivación constante.

A mi tutor Dr. Fernando Robles Ramírez que siempre me brindo ayuda con su conocimiento, experiencia y apoyo en todos los tramites de esta tesis.

A el Dr. Oscar René Marrufo Meléndez por ayudarme con la metodología del protocolo de tesis, así como a desarrollar la secuencia de DTI para medir la difusión por curtosis, y aclarar mis dudas.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

# *INDICE*

RES	SUMEN	1
1.	ANTECEDENTES	2
	La radiación óptica y la esclerosis múltiple	3
	Evaluación de la radiación óptica por imágenes	4
	Difusión por curtosis	5
	Esclerosis múltiple y difusión por curtosis	8
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3.	HIPÓTESIS	11
	Hipótesis de trabajo (H1)	11
	Hipótesis nula (H0)	11
4.	OBJETIVOS	11
	Objetivo general:	11
	Objetivos específicos:	11
5.	JUSTIFICACIÓN	12
6.	METODOLOGÍA	13
	Descripción general del estudio	13
	Manejo y procesamiento de datos	16
	Seguridad y reporte de eventos adversos	16
	Diseño	16
	Población y muestra	16
	Criterios de selección	17
	Variables	18
	Análisis estadístico	18
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
8.	CONSIDERACIONES FINANCIERAS	21
9.	RESULTADOS	22
10.	DISCUSIÓN	27
11.	CONCLUSIÓN	29
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANE	EXO 1	34

#### RESUMEN

Antecedentes. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la invasión inapropiada de linfocitos y monocitos al sistema nervioso central (SNC), donde orquestan la desmielinización de los axones, lo que conduce a una discapacidad física y cognitiva. Debido a que la radiación óptica pasa por la sustancia blanca periventricular y subcortical, puede verse afectada por lesiones desmielinizantes que típicamente se acumulan en estas áreas. Además del daño relacionado con la lesión, las anomalías cuantitativas en las imágenes de la sustancia blanca de apariencia normal, es decir, áreas sin evidencia macroscópica de lesiones en la resonancia magnética convencional, también pueden causar discapacidad. Las imágenes de curtosis por difusión (DKI) son un intento de capturar el comportamiento de difusión no gaussiana como un marcador reflectante de la heterogeneidad tisular. Se ha demostrado que los biomarcadores basados en DKI mejoran la evaluación diagnóstica en una variedad de trastornos neurológicos. En la EM, mejoraron la caracterización del daño a la sustancia gris y a la sustancia blanca aparentemente normal y se correlacionaron con el deterioro cognitivo.

**Metodología.** Fue un estudio de tipo prospectivo, descriptivo y observacional. Se incluyeron 12 pacientes con diagnostico de EMRR y 12 pacientes control, se analizó cuantitativamente la imagen de difusión por curtosis y se obtuvieron los 3 parámetros derivados de DKI, los cuales fueron curtosis media, curtosis axial y curtosis radial a nivel en la sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica.

Resultados. Se obtuvo una muestra total de 24 pacientes con una edad promedio de 37.6 años con una desviación estándar de 13.3 años. El 66.7% (16) de los pacientes eran mujeres y, complementariamente el 33.3% (8) eran hombres. Al realizar la comparación de medias de las tres variables de interés Kmean, Kax y Krad entre los grupos control y EMRR, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa para ninguna de ellas. Se observaron valores de curtosis más bajos en los pacientes con mayor duración de su enfermedad, este hallazgo sin embargo no fue estadísticamente significativo.

**Conclusión.** Utilizando la técnica de imagen de difusión por curtosis no existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de Kmean, Krad y Kmax de las radiaciones ópticas entre pacientes con EMRR y sujetos control. Aunque se observaron valores de curtosis más bajos en los pacientes con mayor duración de su enfermedad, sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo, probablemente debido a muestra poblacional insuficiente.

#### 1. ANTECEDENTES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la invasión inapropiada de linfocitos y monocitos al sistema nervioso central (SNC), donde orquestan la desmielinización de los axones, lo que conduce a una discapacidad física y cognitiva.<sup>1</sup>

La EM suele afectar a adultos jóvenes, con un inicio entre los 20 y los 40 años de edad y tiene una mayor prevalencia en las mujeres, aunque algunos pacientes experimentan su evento desmielinizante inicial durante la infancia o la adolescencia.<sup>2</sup> Es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Los déficits neurológicos suelen ser heterogéneos entre los pacientes, pero generalmente afectan las funciones motoras, sensoriales y autonómicas.<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas y el curso de la EM son heterogéneos; en la mayoría de los pacientes, hay episodios reversibles de déficits neurológicos (conocidos como recaídas) que suelen durar días o semanas y caracterizan a las fases iniciales de la enfermedad (es decir, síndrome clínicamente aislado y esclerosis múltiple remitente-recurrente [EMRR]). Con el tiempo, el desarrollo de déficits neurológicos permanentes y la progresión de la discapacidad clínica se vuelven prominentes (conocida como EM secundaria progresiva [SPMS]).<sup>2</sup>

Las lesiones de esclerosis múltiple se desarrollan típicamente en ambos hemisferios, pero su distribución suele ser levemente asimétrica en las primeras etapas. Si bien las lesiones pueden ocurrir en cualquier región del SNC, en relación con otros trastornos que causan lesiones de la sustancia blanca, las lesiones de esclerosis múltiple tienden a afectar regiones específicas de la sustancia blanca, como la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical, el cuerpo calloso, áreas infratentoriales (especialmente la protuberancia y el cerebelo) y la médula espinal (preferentemente el segmento cervical).<sup>4</sup>

Considerada originalmente como la desmielinización focal de la sustancia blanca (MW), ahora se entiende que la patología de la EM es el resultado de procesos heterogéneos que causan daño tanto focal como generalizado en todo el SNC. Estas patologías son el resultado de una cascada dinámica de inflamación (por ejemplo, infiltración celular y activación microglial), desmielinización y neurodegeneración (pérdida axonal y neuronal) que ocurren en diversos grados durante el curso de la EM.<sup>5</sup>

Allen y McKeown publicaron el artículo básico sobre la patología de la sustancia blanca aparentemente normal en la EM. Estos autores combinaron métodos histológicos, bioquímicos e histoquímicos y encontraron que el 72% de las muestras de sustancia blanca aparentemente normal en pacientes con

EM eran anormales. La definición de sustancia blanca aparentemente normal en este manuscrito fue "lo más distante posible de las placas visibles".6

Las anomalías de la sustancia aparentemente normal relacionadas con la EM incluyen varios sustratos patológicos, que van desde infiltrados inflamatorios hasta la pérdida de mielina y axones, parecen ocurrir al menos parcialmente independientemente de la carga de lesiones macroscópicas, visibles por resonancia magnética, y su extensión y gravedad podrían explicar el desarrollo de discapacidad irreversible en pacientes con EM progresiva.<sup>7</sup>

# La radiación óptica y la esclerosis múltiple.

La radiación óptica son tractos de sustancia blanca que conectan el núcleo geniculado lateral y la corteza estriada. Cada radiación contiene tres paquetes: (1) dorsal, (2) central y (3) anterior (bucle de Meyer). El paquete dorsal está ubicado en el lóbulo parietal, llevando información del campo visual inferior y termina en la corteza estriada superior al surco calcarino. El haz central y el asa de Meyer se encuentran en el lóbulo temporal, llevando información desde el campo visual superior a la corteza estriada, inferior al surco calcarino.<sup>8</sup>

La disfunción visual es una manifestación clínica común de la EM y afecta aproximadamente al 50% de los pacientes. La radiación óptica transmite información de las hemirretinas nasales contralaterales y temporales ipsilaterales, se proyectan desde las interneuronas del núcleo geniculado lateral hasta la corteza estriada. Los axones grandes y altamente mielinizados atraviesan la sustancia blanca periventricular y son susceptibles a daño inflamatorio focal en la EM.<sup>9</sup> La fracción de agua de mielina disminuida sugiere una densidad de mielina reducida en las radiaciones ópticas de los sujetos con EM. El re-análisis de la fracción de agua de mielina de radiación óptica sin la inclusión de lesiones no cambió los resultados anteriores. Además de la degeneración anterógrada, las radiaciones ópticas de la EM podrían verse afectadas por lesiones que típicamente se acumulan en la sustancia blanca periventricular y subcortical que involucra los tractos de radiación óptica.<sup>10</sup>

Debido a que la radiación óptica pasa por la sustancia blanca periventricular y subcortical, puede verse afectada por lesiones desmielinizantes que típicamente se acumulan en estas áreas. No todas estas lesiones causan síntomas; además del daño relacionado con la lesión, las anomalías cuantitativas en las imágenes de la sustancia blanca de apariencia normal, es decir, áreas sin evidencia macroscópica de lesiones en la resonancia magnética convencional, también pueden causar discapacidad.<sup>11</sup>

En diferentes estudios se identificó daño por radiación óptica sugestivo de degeneración walleriana en pacientes con lesiones del núcleo geniculado lateral. La pérdida de neuronas en el núcleo geniculado lateral de los individuos con EM también puede deberse a la degeneración transináptica anterógrada por daño del nervio óptico. Se observaron anormalidades difusas a lo largo de todo el tracto en pacientes con EM con antecedentes de ON desde el núcleo geniculado lateral, a las radiaciones ópticas y finalmente a la corteza occipital. <sup>10</sup> El sistema visual es muy susceptible a los daños causados por la EM. Además, la vía visual también puede ser el objetivo de la EM a pesar de un historial de neuritis óptica previa. La atrofia cerebral es el marcador subrogado de neurodegeneración más aceptado en la EM y es un predictor del posterior deterioro cognitivo en la EM. La correlación moderada entre la capa de fibras nerviosas de la retina y la función cognitiva refuerza el papel de los resultados de la vía visual como biomarcadores de la EM, por lo que conocimientos nuevos y significativos sobre la neurodegeneración en la EM, así como nuevos biomarcadores clínicos y de imágenes pueden ayudar a controlar la progresión de la enfermedad en estos pacientes. <sup>12</sup>

# Evaluación de la radiación óptica por imágenes

La radiación óptica muestra una variabilidad anatómica significativa entre sujetos y no se puede delinear en secuencias de imágenes por resonancia magnética convencionales.<sup>13</sup> La resonancia magnética por difusión es una técnica que puede medir el grado de movilidad de las moléculas de agua dentro del tejido biológico.<sup>14</sup> Las radiaciones ópticas a menudo se reconstruyen y analizan mediante tractografía de imágenes de tensor de difusión (DTI) basadas en imágenes de resonancia magnética de imagen.<sup>15</sup> La imagen por tensor de difusión es una modalidad de imagen que permite, in vivo, el estudio de la microestructura de los tractos de materia blanca. La medida en que estas moléculas viajan por difusión (su difusividad) se evalúa en direcciones con el objetivo de caracterizar el perfil de difusión en tres dimensiones.<sup>16</sup>

La radiación óptica se arquea anterior y lateralmente desde el cuerpo geniculado lateral antes de dirigirse posteriormente a la corteza occipital. Este curso curvo representa un desafío para la tractografía de tensor de difusión, porque los tractos de sustancia blanca del tallo temporal se entremezclan con otras fibras que tienen un curso en varias direcciones y son indistinguibles de la sustancia blanca circundante en la resonancia magnética. <sup>17</sup> Para las radiaciones ópticas, el primer ROI se coloca sobre el núcleo geniculado lateral del tálamo y el segundo ROI se puede colocar sobre la corteza a lo largo de la fisura calcarina dentro del lóbulo occipital. <sup>18</sup>

La imagen de difusión y DTI convencionales pueden proporcionar métricas de difusión convencionales, como coeficiente de difusión aparente (ADC), anisotropía fraccionada (FA) y difusividad media (MD), asumiendo que la difusión del agua sigue una distribución gaussiana. 

14 La distribución gaussiana es un modelo matemático que describe la distribución normativa de una población dada conforme a la conocida curva de campana. 

Sin embargo, la complejidad del tejido normal y patológico conduce a la difusión obstaculizada de las moléculas de agua y, por lo tanto, debe seguir una distribución no gaussiana. 

14

#### Difusión por curtosis

En teoría de probabilidad y estadística, la alteración de un patrón normativo de distribución se conoce como curtosis (Figura 1). La difusión por curtosis es una expansión de la imagen del tensor de difusión donde el tensor de difusión se estima junto con un tensor de curtosis.<sup>20</sup> Las imágenes de curtosis por difusión (DKI) son un intento de explicar esta variación para proporcionar un modelo de difusión más preciso y capturar el comportamiento de difusión no gaussiana como un marcador reflectante de la heterogeneidad tisular (Figura 2).<sup>19</sup> La imagen de curtosis por difusión, es una técnica que ha demostrado tener potencial para ser superior al DTI tradicional.<sup>18</sup>

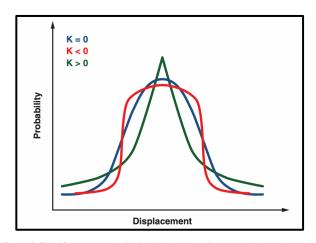


Figura 1. El gráfico muestra la distribución de probabilidad de desplazamiento de difusión con diferentes grados de curtosis. 19

Cuando se utilizan valores b más fuertes (b> 1500 s / mm2) a medida que la técnica se vuelve cada vez más sensible a distancias moleculares más cortas y estructuras celulares heterogéneas, la desintegración de la señal ponderada por difusión se desvía de la desintegración monoexponencial predicha en el modelo DTI gaussiano (Figura 3). El modelo DKI, sin embargo, encaja muy bien en el

decaimiento de la señal.<sup>19</sup> DKI requiere el uso de al menos 3 valores b y 15 direcciones de difusión. De acuerdo con estas limitaciones básicas, es posible una amplia gama de protocolos de adquisición de datos DKI. Las primeras investigaciones de DKI utilizaron 6 valores b que iban de 0 a 2500 s / mm2 en incrementos de 500 s / mm2. Sin embargo, para que le modelo se considere válido, es más eficiente y conveniente usar simplemente los 3 valores b de 0, 1000 y 2000 s / mm2. Aunque el número mínimo de direcciones de difusión es 15, normalmente se usan 30 direcciones.<sup>21</sup>

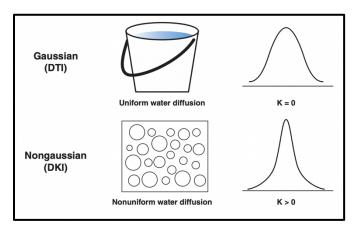


Figura 2. El diagrama muestra el desplazamiento de difusión gaussiano y no gaussiano en diferentes entornos de difusión.<sup>19</sup>

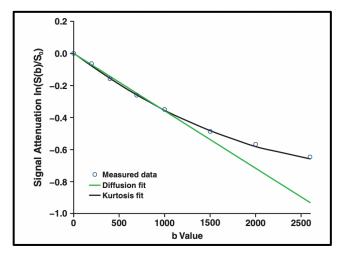


Figura 3. El gráfico muestra la medida de atenuación de la señal ponderada por difusión se desvía claramente de la función de difusión lineal (línea verde) y se ajusta bien al modelo de curtosis (línea negra).

El modelo DKI está parametrizado por el tensor de difusión (DT) y el tensor de curtosis (KT) de los cuales se extraen varias medidas escalares rotacionalmente invariantes. Las medidas derivadas de DT más comunes son la difusividad media, axial y radial, así como la anisotropía fraccionada (FA); y las medidas derivadas de KT son curtosis axial, radial y media.<sup>22</sup>

DKI permite la cuantificación de métricas de integridad del tracto de sustancia blanca tales como difusividades intra y extra-axonales, fracción de agua axonal y tortuosidad, estas han demostrado ser más específicas que DTI estándar para procesos patológicos en tanto modelos experimentales como enfermedades neurológicas.<sup>23</sup>

Se ha demostrado que la curtosis media es sensible a cambios estructurales tanto en tejido anisotrópico, como en sustancia blanca, como en tejido isotrópico como en sustancia gris y, por lo tanto, puede proporcionar información sobre la microarquitectura tisular complementaria a la proporcionada por la anisotropía fraccionada y la difusividad media.<sup>24</sup>

La curtosis media (MK) es el promedio de curtosis de difusión a lo largo de todas las direcciones de difusión; curtosis axial (AK) es la curtosis a lo largo de la dirección axial del elipsoide de difusión; y curtosis radial (RK) es la curtosis a lo largo de la dirección radial del elipsoide de difusión. Los valores de curtosis más altos implican más impedimentos para la difusión normal y una mayor complejidad dentro del sistema de imágenes. La curtosis de distribución gaussiana ideal debe medir 0, y el valor numérico aumenta a medida que la difusión se desvía más de este patrón.<sup>19</sup>

La curtosis difusional aparente en la sustancia blanca frontal es aproximadamente un 70% más alta que en la sustancia gris cortical, lo que refleja el mayor grado de estructura de la materia blanca. El valor promedio de sustancia gris de 0.82 +/- 0.03 es similar a los valores promedio de materia gris de 0.66 +/- 0.28 y 0.78 +/- 0.12 reportados por Jensen y Helpern. En sustancia blanca, el valor medio de 1,41 +/- 0,11 es comparable a los valores de 1,03 +/- 0,27 y 1,42 +/- 0,11 de Jensen y Helpern. Por el contrario, Latt et al. informan un valor de sustancia blanca de 3,16 +/- 0,17, mientras que Chabert et al. reportan valores de sustancia blanca que oscilan entre 0,26 y 1,16. Estas discrepancias en la curtosis de difusión media pueden deberse, en parte, a diferencias en la técnica experimental (por ejemplo, el intervalo de tiempo de difusión), el método de análisis, la selección de la región de interés y la variabilidad del sujeto.<sup>25</sup>

En la sustancia blanca, la curtosis axial es típicamente baja porque la difusión a lo largo de la dirección axial de los axones es libre y relativamente sin restricciones, lo que lleva a la menor desviación de la difusión gaussiana. También en la sustancia blanca, la curtosis radial es típicamente alta ya que las membranas celulares y las vainas de mielina causan una distribución de desplazamiento no gaussiana y un patrón de difusión heterogéneo.<sup>19</sup>

Cuanto mayor sea el valor de la curtosis, más restricciones tendrá la difusión normal dentro de cada vóxel, ya sea que existan algunos factores que afecten la difusión del agua incluso si no es un ambiente

anisotrópico, a diferencia de los FA que consideran el grado de difusión en una dirección que se puede ver en el ambiente anisotrópico solamente.<sup>26</sup>

# Esclerosis múltiple y difusión por curtosis

En la esclerosis múltiple, el análisis de difusión de moléculas de agua mediante resonancia magnética es una técnica cuantitativa para revelar cambios microestructurales más específicos que la RM convencional.<sup>27</sup> Se ha informado que la difusión es muy sensible al daño tisular oculto de la EM y ha revelado anomalías en las métricas de difusión de resonancia magnética en la sustancia blanca de apariencia normal fuera de las placas de los pacientes con EM.<sup>7</sup>

Se ha demostrado que los biomarcadores basados en DKI mejoran la evaluación diagnóstica en una variedad de trastornos neurológicos. En la EM, mejoraron la caracterización del daño a la sustancia gris y a la sustancia blanca aparentemente normal y se correlacionaron con el deterioro cognitivo. 28 Yoshida y col. demostraron que la DKI era capaz de detectar anomalías en la sustancia blanca aparentemente normal, que no podían ser captadas por imágenes por resonancia magnética convencional. En su estudio, se ha demostrado una diferencia significativa (p = 0,002) entre la sustancia blanca y la sustancia blanca aparentemente normal en MK entre seis controles y 11 pacientes con EM. En otro estudio, Zhang et al. mostró que, en relación con el tejido normal, las placas de EM tienen una mayor difusividad axial, radial y difusividad media pero una menor curtosis axial, radial y curtosis media, este puede ser un signo de perdida neuronal. 20

La curtosis media (MK), uno de los parámetros derivados de la DKI, ha mostrado una mayor sensibilidad a la microestructura tisular en varios trastornos neurológicos como ictus, traumatismo craneoencefálico, glioma y enfermedades neurodegenerativas. Una disminución de MK se ha asociado con una menor densidad axonal y de mielina, lo que proporciona más información sobre la histopatología de las lesiones de EM.<sup>29</sup>

La combinación de los parámetros de difusión y curtosis puede proporcionar una mejor sensibilidad y especificidad en la detección de alteraciones en varias estructuras de la sustancia blanca. Esta predicción teórica confirmado por hallazgos de que se observaron parámetros de difusión alterados principalmente en regiones de sustancia blanca con arreglo de fibras coherente (como el cuerpo calloso y la rama anterior de la cápsula interna). El porcentaje de vóxeles de curtosis media anormales en relación con todos los vóxeles del esqueleto fue del 78,2%, lo que sugiere que la curtosis media

podría tener una mayor sensibilidad que DTI para detectar anomalías en las regiones de la sustancia blanca.<sup>30</sup>

La sensibilidad de DKI se ha evaluado en patrones de difusión relacionados con la edad en el cerebro prefrontal, astrogliosis reactiva en lesiones cerebrales traumáticas y desmielinización inducida por cuprizona en ratones, estos mostraron una mejor demostración de cambios microestructurales que con DTI. Sin embargo, hubo pocos estudios para validar los méritos de la DKI en la evaluación de pacientes con EM.<sup>30</sup>

#### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El proceso patológico de la esclerosis múltiple (EM) conduce a la formación de focos discretos macroscópicos de daño tisular en el sistema nervioso central. Estas lesiones pueden verse en las imágenes por resonancia magnética convencionales, lo que convierte a la RM convencional en una herramienta extremadamente sensible para diagnosticar la EM y monitorizar su evolución. Sin embargo, existen discrepancias entre los aspectos clínicos y neurorradiológicos de la EM: el daño visible en la resonancia magnética no es suficiente para explicar todo el espectro de manifestaciones de la enfermedad. Existe una evidencia de que la EM no respeta la materia blanca y gris de apariencia normal, ya que una amplia gama de anomalías es detectable fuera de las lesiones de la EM mediante técnicas histopatológicas o de resonancia magnética.

Una de las manifestaciones clínicas mas comunes de la EM es la disfunción visual, esto puede deberse a los axones pertenecientes a la radiación óptica atraviesan la sustancia blanca periventricular y son susceptibles a daño inflamatorio focal de la EM. Por lo tanto es necesario evaluar la radiación óptica de manera temprana, aun y cuando utilizando resonancia magnética convencional no observamos cambios en la intensidad de señal, es por eso que debemos de utilizar las secuencias funcionales y sus extensiones, las cuales nos aportan información sobre el ambiente microestructural de la radiación óptica, como la difusión por curtosis, esta es una extensión de la imagen del tensor de difusión que ha demostrado tener una mejor sensibilidad a los cambios microestructurales que con DTI, debido a que la curtosis representa el comportamiento de difusión no gaussiana. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen diferencias en los valores de difusión por curtosis entre pacientes con esclerosis múltiple con sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica y pacientes sin esclerosis múltiple?

# 3. HIPÓTESIS

# Hipótesis de trabajo (H1)

Existen diferencias significativas en los valores de difusión por curtosis entre pacientes con EMRR con sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica y en sujetos control con sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica.

# Hipótesis nula (H0)

No existen diferencias significativas en los valores de difusión por curtosis entre pacientes con EMRR con sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica y en sujetos control con sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica.

#### 4. OBJETIVOS

# Objetivo general:

Determinar los valores de difusión por curtosis en la radiación óptica aparentemente normal en pacientes con EMRR y en sujetos control.

# Objetivos específicos:

- 1. Definir los valores de difusión por curtosis en la radiación óptica aparentemente normal en pacientes con diagnostico de EMRR.
- 2. Definir los valores de difusión por curtosis en la radiación óptica aparentemente normal en sujetos control.
- 3. Comparar los valores de difusión por curtosis en la radiación óptica aparentemente normal en pacientes con EMRR y sujetos control.

# 5. JUSTIFICACIÓN

Actualmente se sabe que la esclerosis múltiple condiciona alteraciones microestructurales, que conllevan alteraciones clínicas, principalmente disfunción visual, aún y cuando la sustancia blanca es de apariencia normal en imágenes de resonancia magnética convencional, por lo que existe una brecha entre los hallazgos de la resonancia magnética convencional y la presentación clínica en los pacientes con EM; sin embargo la resonancia magnética funcional ha demostrado ser capaz de mostrar dichas alteraciones en la sustancia blanca aparentemente normal y de esta manera se pueden monitorear estrategias de tratamiento con el potencial de modificar favorablemente la evolución de la enfermedad.

El DTI se ha utilizado anteriormente para evaluar la integridad del tejido cerebral y para evaluar tractos específicos de materia blanca, no obstante, una limitación fundamental de DTI es que el análisis de datos se aproxima a la dinámica de difusión del agua dentro del tejido cerebral como si fuera un proceso gaussiano, por lo tanto, DTI no caracteriza completamente la difusión de agua en el cerebro. Una extensión de la imagen del tensor de difusión son las imágenes de difusión por curtosis, este método clínicamente factible amplía el modelo DTI para incluir efectos de difusión no gaussianos. Como resultado, la DKI tiene el potencial de proporcionar biomarcadores más sensibles para evaluar cambios estructurales microscópicos que ocurren en la sustancia blanca de apariencia normal a nivel de la radiación óptica, lo que podría conducir a mejores biomarcadores predictivos para la progresión de la enfermedad, por lo que es necesario establecer si la DKI muestra diferencias significativas en los valores entre pacientes con esclerosis múltiple con sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica y pacientes sin esclerosis múltiple.

# 6. METODOLOGÍA

# Descripción general del estudio

Este protocolo se aplicó a los pacientes que acudieron al área de resonancia magnética en el servicio de neurorradiología del INNN a realizarse un estudio de RM de encéfalo, ya sea simple o contrastado y con diagnóstico clínico de esclerosis múltiple remitente recurrente, establecido en el expediente clínico electrónico. A la llegada del paciente a el área de recepción se le entregó un consentimiento informado impreso (Ver Anexo 1), en el cual se explicó por el investigador. Únicamente se incluyeron los estudios de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que no figuraron en los criterios de exclusión. A estos pacientes se les realizó su estudio en equipo de 3 Teslas (Siemens, Magnetom Skyra) equipado con una bobina de cabezal estándar de 20 canales y almohadillas de esponja para limitar el movimiento de la cabeza y reducir el ruido del escáner. Se realizó el estudio de RM de rutina para EM, el cual incluía la secuencia T2/FLAIR 3D con tiempo de repetición (TR) = 9000.0ms; tiempo de eco (TE) = 103.0ms; grosor de corte de 4.0mm; campo de visión (FOV) de 220 × 220mm, tiempo de la secuencia: 3:38min y se les agregó una secuencia de tensor de difusión para obtener las imágenes de DKI, utilizando 30 direcciones MPG, 3 valores de b (0,1000,2000 s/mm2), TR de 5010ms; TE de 105.20ms; FOV de 220 × 220mm; grosor de corte: 2.20mm y tiempo de la secuencia 5:56min.

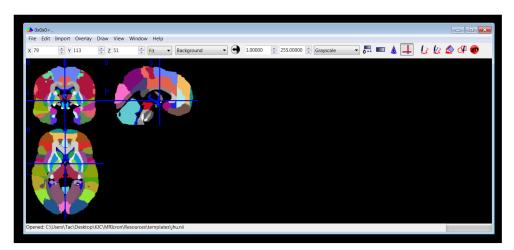


Figura 1. Programa MRIcronGL. Convertidor de imágenes a archivo tipo .nfti.

Posteriormente la imagen obtenida de DTI se cargó en MRIcronGL versión 20.19.15.5144 (Figura 1), el cual se obtuvo de manera gratuita en www.nitrc.org/projects/mricron, este programa proceso las imágenes obtenidas y las convirtió a un archivo formato .nfti , este archivo se proceso posteriormente

en un programa llamado Diffusional Kurtosis Estimator (DKE) versión 2.6.0 (Figura 2), que se obtuvo gratuitamente en www.nitrc.org/projects/dke, en este programa se introdujeron el numero de direcciones y valores de b que se utilizaron para la obtención de las imágenes de DTI, dicho programa arroja 3 archivos kmean.nii (archivo utilizado para curtosis media), kax.nii (archivo utilizado para curtosis axial) y krad (archivo utilizado para curtosis radial). Cada archivo fue cargado en otro programa, Medical Image Processing, Analysis and Visualization (MIPAV) versión 10.0.0 (Figura 3), el cual se obtiene de manera gratuita en la pagina mipav.cit.nih.gov/download.php, aquí se delimitará un volumen de interés (VOI) de tres dimensiones, con un tamaño de 29 vóxeles, en la sustancia blanca de apariencia normal, la cual corresponderá a tejido de apariencia normal dentro de la radiación óptica al menos a 1cm de distancia de las lesiones visibles en la secuencia T2/FLAIR 3D (Figura 4); este procedimiento de colocación de VOI se repetirá mediante coordenadas dadas por el mismo programa, en los tres archivos kmean.nii, kax.nii, y krad.nii, de esta manera se obtendrán los valores de curtosis media, axial y radial (Figura 5). Se entiende por curtosis media el promedio de la difusión por curtosis a lo largo de todas las direcciones de difusión en el axón, la curtosis radial es la difusión por curtosis perpendicular a la fibra axonal y la curtosis axial es la difusión por curtosis paralela a la fibra axonal. Los valores de curtosis más altos implican más impedimentos para la difusión normal y una mayor complejidad dentro del sistema de imágenes.

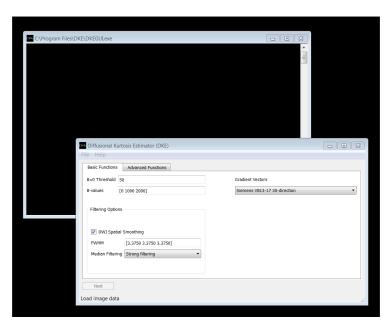


Figura 2. Programa DKE. En este programa se tienen que especificar las direcciones y los valores de b que fueron utilizados para la obtención de la secuencia DTI.

En los sujetos control se realizó el mismo procedimiento previamente descrito, colocando el VOI en la sustancia blanca aparentemente normal a nivel de la radiación óptica, obteniendo los tres valores de curtosis.

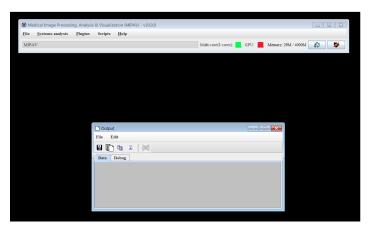


Figura 3. Programa MIPAV.

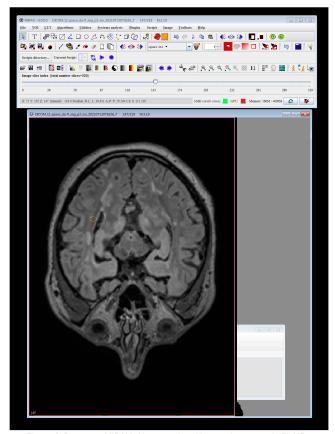


Figura 4. Programa MIPAV. Al cargar el archivo con la secuencia FLAIR automáticamente el programa gira la imagen 180°, se mide 1cm a partir de la lesión y se coloca el VOI en la sustancia blanca aparentemente normal.

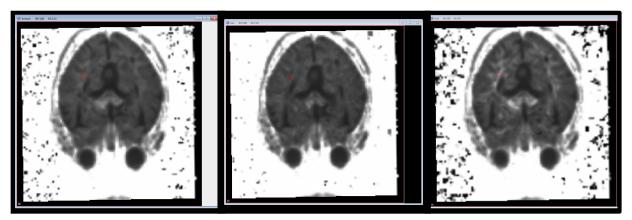


Figura 5. Programa MIPAV. Se presentan las imágenes derivadas de los archivos kmean.nii, kax.nii, y krad.nii, con en VOI colocado para la medición de curtosis.

# Manejo y procesamiento de datos

El procesamiento de los datos fue electrónico, los valores de curtosis en los pacientes con EMRR y de los sujetos control fueron guardados en una base de datos local del programa Excel. Por último, se realizó el análisis estadístico en base a dichos resultados. Los archivos obtenidos a partir del DTI fueron resguardados en una memoria externa durante el tiempo que duró el protocolo.

# Seguridad y reporte de eventos adversos

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el nivel de riesgo del estudio de investigación con riesgo mínimo, ya que fue un estudio prospectivo que empleo el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

#### Diseño

Es un estudio de tipo prospectivo, descriptivo y observacional.

#### Población y muestra

Se incluyeron en el estudio a pacientes mayores de 18 años, derechohabientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez con diagnóstico de EMRR documentado en el expediente clínico, así como pacientes sin diagnóstico de esclerosis múltiple y que cumplieron con los criterios de inclusión.

En base a una prevalencia de 20 por cada 100,000 habitantes (0.02) se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra con un marco muestral desconocido:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * p * q}{d^2}$$

Con los siguientes valores:

Alfa = $\alpha$ = 0.050	Prevalencia de enfermedad = p = 0.020
Nivel de confianza = 1- $\alpha/2$ = 0.975	Complemento de p = q = 0.980
Z de (1- α/2)= 1.96	Precisión = d = 0.050

Con un tamaño de la muestra obtenido de = n = 30 pacientes.

Sin embargo, el universo muestral fueron los pacientes con diagnóstico de EMRR que se realizaron estudio de resonancia magnética en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", de cualquier edad y de ambos sexos, en el período comprendido entre Mayo de 2021 a Agosto del 2021, así como sujetos control pacientes sin diagnóstico de esclerosis múltiple y que cumplieron con los criterios de inclusión, con edad similar a la de los pacientes con EMRR. La muestra obtenida fue de 12 pacientes con diagnóstico de EMRR y 12 sujetos control.

#### Criterios de selección

- I. Inclusión
- Hombres y mujeres mayores de 18 años derechohabientes del INNN Manuel Velasco Suarez con diagnóstico clínico de esclerosis múltiple remitente recurrente que acudan a realizarse RM de encéfalo simple o contrastada.
- Hombres y mujeres con edades similares a los pacientes seleccionados en el punto 1, derechohabientes del INNN Manuel Velasco Suarez sin diagnóstico clínico de esclerosis múltiple remitente recurrente que acudan a realizarse RM de encéfalo simple o contrastada.
  - II. Exclusión

Pacientes con antecedente de patología concomitante como lesión isquémica, neoplásica, cambios postquirúrgicos o radioterapia.

III. Eliminación

Pacientes con estudio de resonancia magnética no diagnóstica por mala planeación, presencia de artefactos o que no cuenten con secuencias T2/FLAIR 3D o DTI.

# **Variables**

Variable de desenlace (dependiente)						
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición		
Curtosis media	Promedio de la difusión por curtosis a lo largo de todas las direcciones de difusión.	Es el valor medio de la curtosis de difusión para cada gradiente espacial y es un parámetro adimensional que refleja el grado de limitación de la difusión.	Cuantitativa continua	Escalar		
Curtosis radial	Curtosis a lo largo de la dirección radial (transversa, perpendicular a la fibra axonal) del elipsoide de difusión.	Medida perpendicular al vector propio de curtosis principal.	Cuantitativa continua	Escalar		
Curtosis axial	Curtosis a lo largo de la dirección axial (paralela a la fibra axonal) del elipsoide de difusión.	Curtosis de difusión medida a lo largo del vector propio de curtosis principal	Cuantitativa continua	Escalar		
	Principales variables independientes, covariables y confusoras					
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición		
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Número de años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos		
Sexo	Conjunto de los individuos que comparten esta misma condición orgánica.	Condición orgánica que distingue a un hombre y a una mujer	Cualitativa dicotómica	1.Masculino 2.Femenino		
Tiempo de evolución de la esclerosis múltiple	Tiempo que pasa desde el diagnóstico de una enfermedad o el comienzo del tratamiento hasta que la enfermedad empieza a empeorar o se disemina a otras partes del cuerpo.	Número de años cumplidos desde el momento del diagnóstico de EMRR y la realización del estudio actual.	Cuantitativa discreta	Años de evolución		

# Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron utilizando el programa computacional llamado Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 20.0. Se calcularon parámetros de estadística descriptiva, así como la comparación de resultados con la prueba t de Student, la cual se utiliza para

determinar si hay una diferencia significativa entre las medias de dos grupos, donde especificamos el nivel de la probabilidad (nivel de la alfa, nivel de la significancia, p). En este estudio busco una significancia estadística de p <0.05.

# 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se presento el protocolo de investigación al comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velásquez Suárez. El estudio cumplió con los lineamientos éticos establecidos en la Ley General de Salud, ya que no interfiere en el diagnóstico y manejo del paciente; en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes y de los hallazgos encontrados de los mismos. Debido a que se trató de un estudio prospectivo se les explicó a los pacientes que además de realizarse el estudio de resonancia magnética rutinario, se agregaría otra secuencia con una duración de 5:56 min con el fin de la realización de un trabajo de investigación. En caso tal de que los pacientes deseen participar se les pidió que firmaran un consentimiento informado (Anexo 1) confirmando su interés en el estudio. Debido a que la modalidad de imagen que se utilizó funciona con radiación electromagnética (una radiación no ionizante) no ocasionara efectos deletéreos para las personas que sean candidatas para la realización del mismo. Las imágenes ilustrativas fueron anonimizadas.

Los pacientes que contaban con alguna condición que contraindique la realización de la RM no formaron parte de nuestra investigación.

Este estudio se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

# 8. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a) Aporte financiero

No requerido

b) Recursos con los que se cuenta

#### Recursos humanos:

Médico residente de segundo año de la subespecialidad de Neurorradiología como tesista. Médico adscrito al servicio de Neurorradiología como tutor de tesis y pacientes que acudan al área de resonancia magnética con y sin EMRR.

#### Recursos físicos:

Resonador magnético de 3 Teslas Siemens Magnetom Skyra, estación de trabajo HP Z440 con programas gratuitos MRIcronGL versión 20.19.15.5144, DKE versión 2.6.0, MIPAV versión 10.0.0 y programa de visualización de imágenes Carestream Vue PACS versión 12.1.5.5151.

c) Recursos a solicitar

Ninguno

d) Análisis del costo por paciente

Precio del estudio de resonancia magnética\*

\*Valor dependiente de la clave asignada por servicio social y de la vigencia del programa de gratuidad. Estudio solicitado durante la consulta de esclerosis múltiple, y en el caso de pacientes control fue solicitado durante la consulta por cualquier otro servicio del INNN.

#### 9. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 24 pacientes con una edad promedio de 37.6 años con una desviación estándar de 13.3 años. El 66.7% (16) de los pacientes eran mujeres y, complementariamente el 33.3% (8) eran hombres. En la tabla 1 se muestran los principales hallazgos por tipo de paciente.

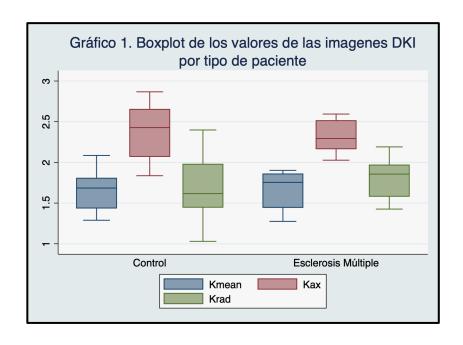
Tabla 1. Características generales y hallazgos en RM utilizando DKI por tipo de Paciente					
	<b>Global</b> 100% (24)		<b>Control</b> 50% (12)	<b>EMRR</b> 50% (12)	Valor p
Edad	37.66 ± 13.3		$37.66 \pm 13.6$	$37.66 \pm 13.6$	1.000*
Kmean	1.65 ± 0.22		$1.64 \pm 0.23$	$1.65 \pm 0.22$	0.923*
Kax	$2.35 \pm 0.26$		$2.38 \pm 0.32$	$2.32 \pm 0.19$	0.571*
Krad	$1.74 \pm 0.31$		$1.69 \pm 0.38$	$1.79 \pm 0.23$	0.458*
Sexo	Femenino	66.7% (16)	66.7% (8)	66.7% (8)	0.667 <sup>Σ</sup>
Sexu	Masculino	33.3% (8)	33.3% (4)	33.3% (4)	0.667-
Tiempo de evolución (años)	4.67 ± 2.9		-	4.67 ± 2.9	-

 $<sup>\</sup>hat{S}$ ignificancia lograda en la prueba t de Student con igualdad de varianza muestras independientes  $\Sigma$  Significancia lograda en una prueba exacta de Fisher

Como primeros hallazgos observamos que no hay una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de la edad entre el grupo control y el grupo de EMRR; la variable sexo no mostró una asociación significativa lo que nos indica que, existirá una frecuencia similar de hombres y mujeres entre los grupos de control y de EMRR. Para estas dos variables que no mostraron una diferencia o asociación estadísticamente significativa, es un hallazgo fundamental ya que, nos muestra que nuestros grupos son homogéneos al menos para estas dos posibles variables confusoras.

El tiempo promedio de evolución en los pacientes con EMRR fue de  $4.67 \pm 2.9$ .

Posteriormente al realizar la comparación de medias de las tres variables de interés Kmean, Kax y Krad entre los grupos control y EMRR, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa para ninguna de ellas, obteniendo "valores p" por arriba de alfa, valores que nos indican que no tenemos elementos para rechazar la hipótesis nula de la prueba t de Student. Estos hallazgos podemos observarlos de manera visual en el Gráfico 1.



Una característica de las imágenes obtenidas en resonancia magnética mediante DKI es que, evalúan la curtosis presente en el procesamiento de la imagen de los tejidos. La curtosis es el grado en que los datos se acumulan en el centro de la distribución, logrando ser de tres formas: leptocúrtica, platicúrtica y mesocúrtica, esta última con un con un valor "0" para el coeficiente de curtosis. Tomando esto en cuenta, presentamos en la Tabla 2 los valores del coeficiente de curtosis para las funciones de distribución de los valores de las variables Kmean, Kax y Krad que, como podemos darnos cuenta todos los coeficientes son menores en el grupo de EMRR. Esto podría explicarse a que, debido a la presencia de la enfermedad la dispersión de todos los posibles valores queda acotada en un rango limitado.

Por último, en la Tabla 3 se presenta una matriz de correlaciones entre el tiempo de evolución de la EMRR y los parámetros DKI.

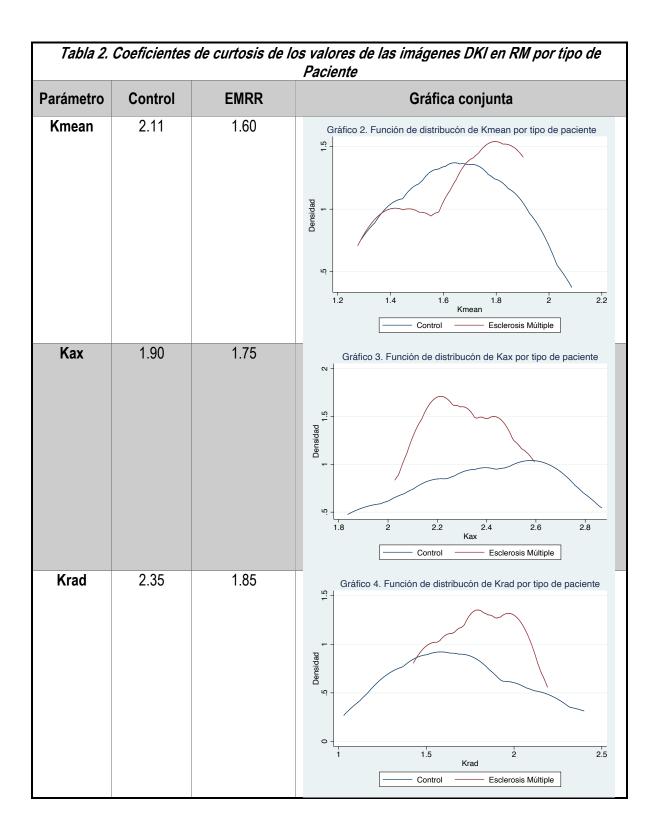
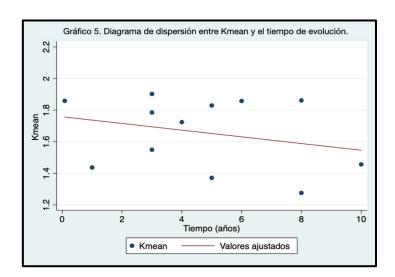
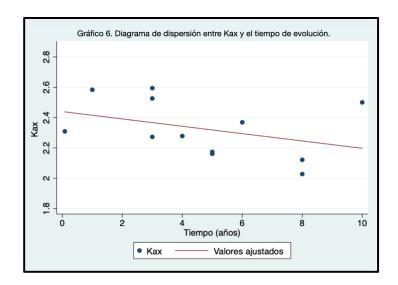
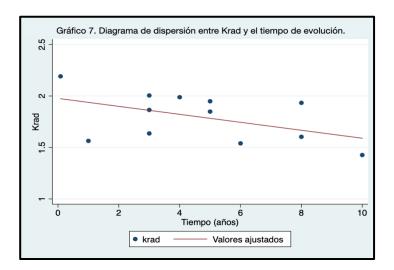


Tabla 3. Matriz de correlaciones entre las variables Kmean, Kax y Krad y el tiempo de evolución en los pacientes con EMRR.					
	Kmean	Kax	Krad	Tiempo de evolución (años)	
Kmean	1.000				
Kax	-0.0258 (p*= 0.904)	1.000			
Krad	0.2875 (p*= 0.173)	-0.1511 (p*=0.4809)	1.000		
Tiempo de evolución (años)	-0.2772 (p*=0.383)	-0.3764 (p*=0.227)	-0.4871 (p*=0.108)	1.000	
*Significancia lograda para el coeficiente correlación de Pearson					

Estas correlaciones se realizaron con la intención de identificar una relación lineal entre el tiempo de evolución y los parámetros Kmean, Kax y Krad. Observamos que, aunque no son significativos ninguno de los coeficientes de Pearson, de los parámetros DKI con relación al tiempo de evolución, llama la atención que todos los coeficientes tienen un valor negativo. Incluso en los siguientes gráficos (Gráfico 5, Gráfico 6 y Gráfico 7) de dispersión podemos observar esta tendencia.







# 10.DISCUSIÓN

Como se ha demostrado en los resultados no se logró obtener una muestra de pacientes y sujetos controles que fuera igual o mayor a la requerida de acuerdo con el cálculo del tamaño de muestra especificado en la metodología. En el análisis estadístico de las variables Kmean, Krad y Kax no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EMRR y sujetos control por lo que no fue posible rechazar la hipótesis nula en este trabajo.

Se observaron valores de curtosis más bajos en los pacientes con mayor duración de su enfermedad, este hallazgo, aunque no fue estadísticamente significativo, es interesante debido a que refleja la evolución natural de la enfermedad. A mayor duración de la enfermedad se produce mayor daño a la microestructura tisular con pérdida de axones y neuronas (neurodegeneración) así como desmielinización progresiva. Como se ha demostrado en la literatura la menor densidad axonal y de mielina en la sustancia blanca de apariencia normal se corresponden con valores más bajos de los indicadores de curtosis.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran la muestra poblacional insuficiente obtenida, creemos que, los coeficientes no lograron una significancia estadística debido al limitado tamaño de muestra poblacional, así como la ausencia de correlación histopatológica.

El daño tisular microscópico en los pacientes con esclerosis múltiple se ha correlacionado con el grado de discapacidad cognitiva y física. Los avances en el tratamiento de esta enfermedad y su curso crónico hacen necesaria la disponibilidad de métodos no invasivos para evaluar la integridad tisular del parénquima cerebral. Con ello se podrá designar un pronóstico más certero y en caso necesario valorar cambios al tratamiento de los pacientes.

Una de las ventajas de utilizar la difusión por curtosis para estos fines es que provee una mejor caracterización de la microestructura tisular en comparación con el método de difusión convencional (DTI) y las imágenes anatómicas. Otra ventaja de la técnica es que no es necesario utilizar medio de contraste intravenoso y que la duración de la secuencia es relativamente corta (aproximadamente 6 minutos) y bien tolerada. Dentro de las desventajas se encuentra la ausencia de estandarización de los parámetros técnicos para su realización (p. ej. valores de b) así como la ausencia de valores de referencia determinados en la población sana y con EMRR.

Para obtener una mejor sensibilidad de la microestructura tisular, el DKI se ha introducido como una técnica complementaria que incorpora efectos de difusión no gaussianos. La curtosis ha mostrado una mayor sensibilidad a la microestructura tisular en varios trastornos neurológicos como ictus,

traumatismo craneoencefálico, glioma y enfermedades neurodegenerativas. Una disminución de curtosis, principalmente la curtosis media, se ha asociado con una menor densidad axonal y de mielina, lo que brinda más información sobre la histopatología de las lesiones de EMRR.

Es por esto por lo que considero necesaria la investigación posterior de esta técnica novedosa, así como su estandarización y validación como un biomarcador útil en EMRR.

# 11.CONCLUSIÓN

Utilizando la técnica de imagen de difusión por curtosis no existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de Kmean, Krad y Kmax de las radiaciones ópticas entre pacientes con EMRR y sujetos control. Aunque se observaron valores de curtosis más bajos en los pacientes con mayor duración de su enfermedad, este hallazgo no fue estadísticamente significativo, probablemente debido a muestra poblacional insuficiente. Por lo que al ser una técnica promisoria es recomendable realizar posterior investigación y validación en beneficio de los pacientes.

Para futuros proyectos de investigación podría proponerse un punto de corte de curtosis que, aunado a otros parámetros dentro de la resonancia magnética, mejoré la identificación de los pacientes con EMRR, así como en posteriores investigaciones, podría determinarse el efecto que tiene el avance del tiempo de evolución en los diferentes parámetros DKI.

# 12.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ramaglia V, Rojas O, Naouar I, Gommerman JL. The Ins and Outs of Central Nervous System Inflammation-Lessons Learned from Multiple Sclerosis. Annu Rev Immunol. 2021 Apr 26;39:199-226. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-124155. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33524273.
- 2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Nov 8;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2018 Nov 22;4(1):49. PMID: 30410033.
- 3. Sjøgård M, Wens V, Van Schependom J, Costers L, D'hooghe M, D'haeseleer M, Woolrich M, Goldman S, Nagels G, De Tiège X. Brain dysconnectivity relates to disability and cognitive impairment in multiple sclerosis. Hum Brain Mapp. 2021 Feb 15;42(3):626-643. doi: 10.1002/hbm.25247. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242237; PMCID: PMC7814767.
- 4. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JJG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain. 2019 Jul 1;142(7):1858-1875. doi: 10.1093/brain/awz144.
- 5. Cortese R, Collorone S, Ciccarelli O, Toosy AT. Advances in brain imaging in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419859722. Published 2019 Jun 27. doi:10.1177/1756286419859722.
- 6. Bruck, W, Stadelmann, C. Pathology of the normal-appearing white matter in multiple sclerosis. In: Filippi, M, Comi, G (eds) Normal-appearing white and grey matter damage in multiple sclerosis. Milan: Springer-Verlag, 2004, 3–8.
- 7. Rocca MA, Cercignani M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. Neurology. 2000 Sep 26;55(6):882-4. doi: 10.1212/wnl.55.6.882. PMID: 10994017.
- 8. Tantiwongkosi B, Salamon N. Imaging of Retrochiasmal and Higher Cortical Visual Disorders. Neuroimaging Clin N Am. 2015 Aug;25(3):411-24. doi: 10.1016/j.nic.2015.05.005. PMID: 26208417.
- Zeng C, Du S, Han Y, Fu J, Luo Q, Xiang Y, Chen X, Luo T, Li Y, Zheng Y. Optic radiations are thinner and show signs of iron deposition in patients with long-standing remitting-relapsing multiple sclerosis: an enhanced T<sub>2</sub>\*-weighted angiography imaging study. Eur Radiol. 2018 Oct;28(10):4447-4454. doi: 10.1007/s00330-018-5461-8. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713769; PMCID: PMC6132724.
- 10. Manogaran P, Vavasour IM, Lange AP, Zhao Y, McMullen K, Rauscher A, Carruthers R, Li DKB, Traboulsee AL, Kolind SH. Quantifying visual pathway axonal and myelin loss in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Neuroimage Clin. 2016 May 26;11:743-750. doi: 10.1016/j.nicl.2016.05.014. PMID: 27330974; PMCID: PMC4908282.

- Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, Calabresi PA. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. Arch Neurol. 2009 Aug;66(8):998-1006. doi: 10.1001/archneurol.2009.107. PMID: 19667222; PMCID: PMC2784485.
- Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Gabilondo I, Martínez-Heras E, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, Llufriu S, Tercero A, Andorra M, Roca MF, Lampert E, Zubizarreta I, Saiz A, Sanchez-Dalmau B, Villoslada P. The multiple sclerosis visual pathway cohort: understanding neurodegeneration in MS. BMC Res Notes. 2014 Dec 15;7:910. doi: 10.1186/1756-0500-7-910. PMID: 25512202; PMCID: PMC4300678.
- 13. Winston GP, Mancini L, Stretton J, Ashmore J, Symms MR, Duncan JS, Yousry TA. Diffusion tensor imaging tractography of the optic radiation for epilepsy surgical planning: a comparison of two methods. Epilepsy Res. 2011 Nov;97(1-2):124-32. doi: 10.1016/j.eplepsyres.20 11.07.019. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885257; PMCID: PMC3223565.
- 14. Lin L, Bhawana R, Xue Y, Duan Q, Jiang R, Chen H, Chen X, Sun B, Lin H. Comparative Analysis of Diffusional Kurtosis Imaging, Diffusion Tensor Imaging, and Diffusion-Weighted Imaging in Grading and Assessing Cellular Proliferation of Meningiomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Jun;39(6):1032-1038. doi: 10.3174/ajnr.A5662. Epub 2018 May 10. PMID: 29748203: PMCID: PMC7410633.
- 15. Arrigo A, Calamuneri A, Mormina E, Gaeta M, Quartarone A, Marino S, Anastasi GP, Aragona P. New Insights in the Optic Radiations Connectivity in the Human Brain. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Jan 1;57(1):1-5. doi: 10.1167/iovs.15-18082. PMID: 26746012.
- 16. Dayan M, Munoz M, Jentschke S, Chadwick MJ, Cooper JM, Riney K, Vargha-Khadem F, Clark CA. Optic radiation structure and anatomy in the normally developing brain determined using diffusion MRI and tractography. Brain Struct Funct. 2015 Jan;220(1):291-306. doi: 10.1007/s00429-013-0655-y. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24170375; PMCID: PMC4286633.
- 17. Yamamoto A, Miki Y, Urayama S, Fushimi Y, Okada T, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation: analysis with 6-, 12-, 40-, and 81-directional motion-probing gradients, a preliminary study. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Jan;28(1):92-6. PMID: 17213432; PMCID: PMC8134109.
- 18. Hijaz TA, McComb EN, Badhe S, et al. Diffusion tensor imaging tractography tutorial and introduction to major white matter tract anatomy and function. *Neurographics*. 2019;9(1):62–74.
- 19. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. AJR Am J Roentgenol. 2014 Jan;202(1):W26-33. doi: 10.2214/AJR.13.11365. PMID: 24370162.
- 20. Sahin S, Çam I, Öztürk O, Efendi H, Anık Y, Gundogdu O. White Matter Evaluation in Multiple Sclerosis Through Magnetic Resonance Kurtosis Imaging. Cureus. 2019 Dec 19;11(12):e6424. doi: 10.7759/cureus.6424. PMID: 31988823; PMCID: PMC6970098.

- 21. Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. NMR Biomed. 2010 Aug;23(7):698-710. doi: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416; PMCID: PMC2997680.
- 22. Tabesh A, Jensen JH, Ardekani BA, Helpern JA. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. Magn Reson Med. 2011 Mar;65(3):823-36. doi: 10.1002/mrm.22655. Epub 2010 Oct 28. Erratum in: Magn Reson Med. 2011 May;65(5):1507. PMID: 21337412; PMCID: PMC3042509.
- 23. Buyukturkoglu K, Fleyser L, Byrd D, Morgello S, Inglese M. Diffusion Kurtosis Imaging Shows Similar Cerebral Axonal Damage in Patients with HIV Infection and Multiple Sclerosis. J Neuroimaging. 2018 May;28(3):320-327. doi: 10.1111/jon.12497. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29380545.
- 24. Raz E, Bester M, Sigmund EE, Tabesh A, Babb JS, Jaggi H, Helpern J, Mitnick RJ, Inglese M. A better characterization of spinal cord damage in multiple sclerosis: a diffusional kurtosis imaging study. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Sep;34(9):1846-52. doi: 10.3174/ajnr.A3512. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23578677; PMCID: PMC7965615.
- 25. Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 2005 Jun;53(6):1432-40. doi: 10.1002/mrm.20508. PMID: 15906300.
- Arab A, Wojna-Pelczar A, Khairnar A, Szabó N, Ruda-Kucerova J. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders. Brain Res Bull. 2018 May;139:91-98. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.015. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29378223.
- 27. Yoshida M, Hori M, Yokoyama K, Fukunaga I, Suzuki M, Kamagata K, Shimoji K, Nakanishi A, Hattori N, Masutani Y, Aoki S. Diffusional kurtosis imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: preliminary clinical experience. Jpn J Radiol. 2013 Jan;31(1):50-5. doi: 10.1007/s11604-012-0147-7. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23086313.
- 28. Chuhutin A, Hansen B, Wlodarczyk A, Owens T, Shemesh N, Jespersen SN. Diffusion Kurtosis Imaging maps neural damage in the EAE model of multiple sclerosis. Neuroimage. 2020 Mar;208:116406. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116406. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31830588.
- 29. Thaler C, Kyselyova AA, Faizy TD, Nawka MT, Jespersen S, Hansen B, Stellmann JP, Heesen C, Stürner KH, Stark M, Fiehler J, Bester M, Gellißen S. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions in fast diffusional kurtosis imaging. PLoS One. 2021 Feb 4;16(2):e0245844. doi: 10.1371/journal.pone.0245844. PMID: 33539364; PMCID: PMC7861404.

30. Li HQ, Yin B, Quan C, et al. Evaluation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using tract-based spatial statistics analysis: diffusion kurtosis imaging. BMC Neurol. 2018;18(1):108. Published 2018 Aug 7. doi:10.1186/s12883-018-1108-2.





Formato No. 1

LIC. SANITARIA 04 AM 0913012

ANEXO 1.

# FORMATO MÍNIMO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Evaluación de la radiación óptica de apariencia normal utilizando difusión por curtosis en pacientes con esclerosis multiple."

No. Registro: 53/21

Fecha de elaboración: 14/05/2021. Fecha de última modificación: DD/MM/AAAA.





LIC. SANITARIA 04 AM 0913012

Formato No. 1

Por favor, lea esta forma informativa con cuidado. Tómese el tiempo para hacer todas las preguntas que desee. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad

#### 1. INTRODUCCIÓN:

Un comité de ética y un comité de investigación con revisión independiente responsable por la conducta ética y los principios científicos en este centro de investigación han aprobado este estudio. Por favor, lea esta información cuidadosamente. Tome su tiempo para preguntar las dudas que tenga. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizara un estudio de resonancia magnética con la finalidad de realizar una secuencia de DTI. Esta secuencia está en investigación debido a que aún no se han determinado cuales son los parámetros óptimos para obtener un adecuado resultado.

Antes de decidir si usted desearía participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y discútala con su médico y a cualquier persona que usted prefiera antes de aceptar participar. Esto explica el estudio y lo que se espera que usted haga durante el mismo.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte del mismo. Su tratamiento y actitud de su doctor hacia usted no se verán afectados en el caso de decidir que no desea formar parte de este estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho. Usted también podrá retirarse una vez enrolado durante el estudio si es que así lo desea, con las mismas implicaciones mencionadas previamente.

Se le está solicitando considerar su participación en este estudio por que ha sido diagnosticado con ES-CLEROSIS MULTIPLE.

La información científica disponible para elaborar esta técnica proviene de Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. En este proyecto se utilizó la secuencia DTI, que es la que se pretende realizar en este estudio. No se han reportado efectos adversos con el uso de esta secuencia ya que la modalidad de imagen que se utilizara funciona con radiación electromagnética (una radiación no ionizante) y no ocasionara efectos deletéreos para las personas que sean candidatas para la realización del mismo.

#### 2. PARTICIPANTES

En este estudio sólo podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión:

#### Criterios de Inclusión

 Hombres y mujeres mayores de 18 años derechohabientes del INNN Manuel Velasco Suarez con diagnostico clínico de esclerosis múltiple remitente recurrente que acudan a realizarse RM de encéfalo simple o contrastada.

En este estudio no podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de exclusión.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de patología concomitante como lesión isquémica, neoplásica, cambios postquirúrgicos o radioterapia.
- Pacientes con estudio de resonancia magnética no diagnóstico por mala planeación, presencia de artefactos o que no cuenten con secuencias T2/FLAIR 3D o DTI.





LIC. SANITARIA 04 AM 0913012

#### 3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Formato No. 1

Con el siguiente proyecto de investigación se pretende demostrar que la difusión por curtosis tiene el potencial de proporcionar biomarcadores más sensibles para evaluar cambios estructurales microscópicos que ocurren en la sustancia blanca de apariencia normal a nivel de la radiación óptica, lo que podría conducir a mejores biomarcadores predictivos para la progresión de la Esclerosis Múltiple.

#### 4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 30 pacientes formaran parte de este estudio en el transcurso de 5 meses.

Los pacientes seleccionados deberán tener el diagnóstico de Esclerosis Multiple. Todos serán invitados a participar, se les realizaran el estudio de Resonancia Magnética.

#### 5.PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

A estos pacientes se les realizara su estudio en equipo de 3 Teslas (Siemens, Magnetom Skyra) equipado con una bobina de cabezal estándar de veinte canales y almohadillas de esponja para limitar el movimiento de la cabeza y reducir el ruido del escáner. Se realizara el estudio de RM de rutina para EM, el cual incluye la secuencia T2/FLAIR 3D con un tiempo de la secuencia de 5min y se les agregara una secuencia de tensor de difusión para obtener las imágenes de DKI, utilizando 30 direcciones MPG y 3 valores de b (0,1000,2000 s/mm2) y tiempo de la secuencia. Tiempo total del estudio: 40min.

Posteriormente el investigador con la imagen obtenida de DTI se cargara en MRIcronGL version 20.19.15.5144, este programa se procesara las imágenes obtenidas y las convierte a un archivo formato .nfti , este archivo se procesa en un programa llamado Diffusional Kurtosis Estimator (DKE) version 2.6.0, dicho programa arroja 3 archivos. Cada archivo sera cargado en otro programa, Medical Image Processing, Analysis and Visualization (MIPAV) version 10.0.0, aquí se delimitará un volumen de interés (VOI) de tres dimensiones, con un tamaño de 100 voxeles, en la sustancia blanca de apariencia normal, la cual corresponderá a tejido de apariencia normal dentro de la radiación óptica al menos a 1cm de distancia de las lesiones visibles en la secuencia T2/FLAIR 3D y se obtendrán valores para este proto-

#### 6. COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio no cuenta con financiamiento externo. Los pacientes considerados a participar deberán de pagar el costo de acuerdo a su clave de asignación del instituto de lo siguiente:

Estudio de resonancia magnética.

#### RIESGOS O INCONVENIENCIAS RAZONABLES Y PREVISIBLES

La modalidad de imagen que se utilizara funciona con radiación electromagnética (una radiación no ionizante) y no ocasionara efectos deletéreos para las personas que sean candidatas para la realización del mismo.

#### 7. POSIBLES BENEFICIOS ESPERADOS

Conducirá a mejores biomarcadores predictivos para la progresión de la esclerosis múltiple y así monitorear estrategias de tratamiento con el potencial de modificar favorablemente la evolución de la enfermedad.

#### 8. EMBARAZO Y LACTANCIA, ANTICONCEPCIÓN.





LIC. SANITARIA 04 AM 0913012

Formato No. 1

No se incluirán a pacientes con embarazo o lactancia. Las mujeres con potencial de embarazo deberán tener una prueba de embarazo negativa al ingresar al estudio. Si usted está o sospecha estar embarazada durante su participación en el estudio, contacte a su doctor del estudio inmediatamente.

#### 9. PARTICIPACIÓN -RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede voluntariamente detener su participación en este estudio en cualquier momento. Si usted elige retirar su consentimiento, necesitará informar a su doctor del estudio inmediatamente.

Si usted tiene alguna preocupación sobre esto, por favor platíquelo con el personal del estudio.

#### 10. COMPENSACIONES POR LESIÓN

No se le cobrara por ninguna evaluación extra por parte del investigador principal, relacionada con el proyecto de investigación. No habrá costos adicionales para usted por su participación en este estudio.

En el caso de lesión directamente relacionada con la investigación, el tratamiento médico necesario, dentro de los estándares de tratamiento establecidos, será proporcionado para ayudarlo en la recuperación de dicho daño. El tratamiento por daños relacionados con la investigación puede incluir pruebas de laboratorio, rayos X, y otros procedimientos utilizados en el diagnóstico y tratamiento. Esto a través de los recursos del instituto y la red de salud de la SSA. Ninguna otra compensación será cubierta. Usted debe notificar al médico del estudio inmediatamente, de cualquier lesión relacionada con la investigación. El médico notificara a la Dirección de Investigación del instituto de esta situación. Este proyecto NO cuenta con financiamiento económico.

#### 11. CONFIDENCIALIDAD

Los datos de su participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, serán examinados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación y/o quienes sean nombradas para su análisis, incluyendo a los representantes de las autoridades de salud de México y otras agencias reguladoras con propósitos de inspección.

Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar sus datos personales e identidad, salvo que dicha información sea requerida oficialmente por alguna autoridad mexicana o del extranjero.

#### 12. INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Para cualquier duda o comentario posterior, podrá comunicarse por correo electrónico o por teléfono con los investigadores a cargo del protocolo: Dr. Fernando Robles Ramirez en el teléfonos 56063822, Ext: 1067 de Resonancia Magnética o con a la subinvetigadora Dra. Karla Jonguitud Castillo, al correo electrónico: karla.jongui@gmail.com, en los télefono 56063822, Ext: 1067 de Resonancia Magnética.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada para el paciente sobre el presente estudio, en particular las secciones que describen el propósito, descripción y procedimientos del estudio, los riesgos y beneficios previstos que van a utilizarse sobre las cuales he tenido de hacer preguntas y he comprendido todas las respuestas. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el estudio de "Evaluación de la radiación óptica de apariencia normal utilizando difusión por curtosis en pacientes con esclerosis multiple.". Estoy enterado de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación, incluyendo





LIC. SANITARIA 04 AM 0913012 Formato No. 1 las agencias reguladoras, incluso si abandono o me retiro anticipadamente del estudio. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

Nombre del sujeto	Firma	Fecha y Hora	
No. de Expediente:			
Nombre del Representante Legal	Firma	Fecha y Hora	
Nombre del quien obtuvo el Consentimiento Informado	Firma	Fecha y Hora	
No. Cedula Profesional			
Nombre del testigo 1  Relación con el participante:  Dirección:		Fecha y Hora	
Nombre del testigo 2  Relación con el participante:  Dirección:	Firma	Fecha y Hora	

Ante cualquier duda o aclaración del participante en la investigación sobre sus derechos humanos, podrá dirigirse con la Dra. Zoila Gloria Trujillo De Los Santos. Presidenta del Comité de Ética en Investigación. Tel: 5556 063822 ext. 5027 y 2511 de lunes a viernes de las 8:00 a las 15:00 hrs.