UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Índice Bitalámico como posible nuevo biomarcador de atrofia talámica en pacientes con Esclerosis Múltiple

JUAN DAVID AGUILAR VELASCO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnosticas

Bogotá, Colombia

2019

Índice Bitalámico como posible nuevo biomarcador de atrofia talámica en pacientes con Esclerosis Múltiple

JUAN DAVID AGUILAR VELASCO

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Director (a):

Dr. Alfonso Javier Lozano Castillo

Codirector (a):

Dr. Yeyson Fabian Riaño Montañez

Línea de Investigación: Neurorradiología.

Grupo de Investigación: Grupo de Investigación en Radiología e Imágenes Diagnósticas GRID.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnosticas

Bogotá, Colombia

2019

Es mejor saber después de haber pensado y discutido que aceptar los saberes que nadie discute para no tener que pensar.

Fernando Savater.

Agradecimientos

A mis padres y mi familia que con su perseverancia, cariño y esfuerzo han forjado los valores y virtudes que me han llevado a alcanzar este sueño.

A mis profesores que día a día me orientan y me brindan las herramientas para desarrollarme en el ámbito social y profesional.

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurodegenerativa desmielinizante crónica e inflamatoria más común en adultos jóvenes de fisiopatología pobremente entendida. La Atrofia Cerebral (AC) ha sido reconocida como un marcador de progresión de la enfermedad, que dependiendo de las regiones afectadas debutará con sus diferentes fenotipos como son Esclerosis Múltiple Recaída-Remisión (EMRR), Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP), Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), y Esclerosis Múltiple Recaída Progresiva (EMRP). Esto ha generado interés en la exploración y cuantificación del volumen de las estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC). La cuantificación de la AC se limito inicialmente a la evaluación de especímenes cadavéricos, pero el advenimiento de la Resonancia Magnética (RM) y de los softwares de volumetría permitió la estimación in vivo del volumen intracraneal, teniendo como limitaciones inherentes como son la necesidad de maquinaria adicional, software especializado y de personal entrenado restringiendo su uso al campo de la investigación.

La Atrofia Talámica (AT), ha sido relacionada directamente con el proceso de neurodegeneración que conlleva a alteración de las escalas de valoración clínica (Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EEED), Índice Ambulatorio (IA), entre otras), por lo que el Volumen Talámico (VT) ha sido propuesto como marcador de progresión y de valoración de la respuesta a la Terapia Modificadora de la Enfermedad (TME). La evaluación del VT se ha determinado de manera directa (volumetría por segmentación talámica -VST-), siendo esta la prueba de oro para la cuantificación in vivo de volumen de los tálamos), e indirecta (amplitud del tercer ventrículo -ATV-), con adecuada relación con las pruebas de evaluación

clínica. En nuestro trabajo planteamos una nueva medida lineal morfométrica por RM, el ***Índice bitalámico*** (IB), la cual se puede obtener de los estudios de evaluación inicial y de seguimiento; este se comparó con otra medida lineal morfométrica que es la ATV y con la VST que es la prueba de oro en la cuantificación de atrofia talámica in vivo, para determinar si el IB permite cuantificar la atrofia talámica y puede ser usado en el análisis de las imágenes de los pacientes con EM por parte del radiólogo y el neurólogo tratante.

Para este propósito se realizó un estudio de correlación de tipo concordancia que busco determinar si la medición del IB se correlacionaba con las medidas de ATV y la VST emitido por el programa de acceso libre volBrain versión 1.0, para determinar atrofia talámica.

Dado que no se contaba con un referente en la literatura para determinar si la pérdida de volumen encefálico secundario al género y la edad en la población colombiana se comportaba de manera similar que la reportada en las bibliotecas de información de la literatura internacional, se determino también el volumen talámico de una población aparentemente comparable sin el diagnóstico de EM ni de enfermedad neurológica conocida escogida de manera aleatoria, para verificar si el reporte emitido por el programa volBrain podría ser tomado como referencia. Teniendo en cuenta que estos resultados son válidos únicamente para la población de pacientes que fue analizada y no pueden extrapolarse más allá de estos.

Los resultados mostraron que el IB no permite cuantificar adecuadamente la atrofia talámica, en cambio el aumento en la ATV se relaciona aceptablemente con la atrofia de los tálamos, algo ya reportado en la literatura. Por lo anterior se puede concluir que se deben explorar nuevas medidas en las imágenes bidimensionales para la cuantificación de AT, ya que los programas de volumetría por segmentación implican un aumento en el tiempo y los recursos lo que restringe su uso en la práctica clínica.

Palabras clave: Índice bitalámico, volumetría por segmentación talámica, amplitud del tercer ventrículo, atrofia talámica, esclerosis múltiple, volBrai

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic and inflammatory demyelinating neurodegenerative disease in young adults with poorly understood pathophysiology. Cerebral Atrophy (CA) has been recognized as a marker of disease progression, which affects the regions affected by its different phenotypes as a child Relapsed-Remission Multiple Sclerosis (RRMS), Progressive Primary Multiple Sclerosis (PPMS), Secondary Multiple Sclerosis Progressive (SMSP), and Progressive Relapsed Multiple Sclerosis (PRMS). This has generated interest in the exploration and quantification of the volume of the structures of the Central Nervous System (CNS). The quantification of CA is limited to the evaluation of cadaveric specimens, but the advent of Magnetic Resonance Imaging (MR) and volumetric software recognized in vivo intracranial volume, taking into account the inherent limitations such as the need for machinery additionally, specialized software and trained personnel restricted to its use in the field of research.

Thalamic Atrophy (TA) has been directly related to the neurodegeneration process that implies an alteration of the clinical assessment scales (Expanded Disability Status Scale (EEED), Ambulatory Index (AI), among others), so The Thalamic Volume (TV) has been proposed as a marker of progression and assessment of the response to Modified Disease Therapy (MDT). The evaluation of the TV has been determined directly (volumetry by thalamic segmentation -VTS-), this being the gold test for the in vivo quantification of the volume of the thalamus), and indirectly (amplitude of the third ventricle -ATV-), with proper relation to clinical evaluation tests. In our work we propose a new linear morphometric measurement by MRI, the Bitalamic Index (BI), the quality can obtain the initial evaluation and follow-up studies; This was compared with another morphometric linear measure that is the

ATV and with the VTS that is the gold test in the quantification of thalamic atrophy in vivo, to determine if the BI allows quantifying the thalamic atrophy and can be used in the analysis of images of patients with MS by the radiologist and the treating neurologist.

For this purpose, a correlation study of concordance type was conducted that sought to determine if the IB measurement correlated with the ATV measurements and the VST issued by the volBrain version 1.0 free access program, to determine thalamic atrophy.

Since there was no reference in the literature to determine whether the loss of brain volume secondary to gender and age in the Colombian population behaved similarly to that reported in the information libraries of international literature, it was also determined the thalamic volume of a seemingly comparable population without the diagnosis of MS or of the known neurological disease chosen at random, to verify whether the report issued by the volBrain program could be taken as a reference. Taking into account that these results are valid for the population of patients who were analyzed and cannot be extrapolated beyond these.

The results that the BI does not allow to quantify the thalamic atrophy, on the other hand, the increase in the ATV is acceptably related to the atrophy of the thalamus, something already reported in the literature. Therefore, it can be concluded that new measures should be explored in two-dimensional images for the quantification of TA, since the volume by segmentation programs imply an increase in time and resources, which restricts their use in clinical practice.

Keywords: Bitalamic index, volumetry by thalamic segmentation, amplitude of the third ventricle, thalamic atrophy, multiple sclerosis, volBrain.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **IX**

Lista de figuras ..... **XIV**

Lista de abreviaturas ..... **XV**

Introducción **1**

1. Marco teórico **5**
1.1 Historia 5
1.2 Definiciones básicas 7
1.3 Epidemiología 10
1.4 Fisiopatología 13
1.5 Fenotipos y presentación clínica 14
1.6 Resonancia magnética 15
1.7 Atrofia cerebral y atrofia talámica 16
1.8 Cuantificación de la atrofia talámica 17
1.9 volBrain 21

2. Metodología **23**
2.1 Justificación 23
2.2 Objetivos 24
2.2.1 Objetivo principal 24
2.2.2 Objetivos secundarios 24
2.3 Tipo de estudio 24
2.4 Aspectos Éticos 24
2.5 Hipotesis 26
2.6 Definición de variables 27
2.7 Materiales y métodos 30
2.8 Análisis estadístico 31
2.9 Resultados 33

3. Discusión, conclusiones y recomendaciones **35**
3.1 Discusión 35
3.2 Conclusiones y recomendaciones 36

Bibliografía **37**

Lista de figuras

Pág.

Figura 2-1: Tomado de Dunselman J. (1863-1931) [Figura]. Recuperado de https://burninglampstand.tumblr.com/post/116413065288/greluc-painting-by-jan-dunselman-holy-lidwina 6
Figura 2-2: Tomado de Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. Nature Reviews Disease Primers, 4(1), 43. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4 11
Figura 2-3: Tomado de Toro, J., Cárdenas, S., Fernando Martínez, C., Urrutia, J., & Díaz, C. (2013). Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *2*(2), 80–89. https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.09. 12
Figura 2-4: Tomado de volBrain.upv.es…..……21

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
AC	Atrofia cerebral
AT	Atrofia talámica
ATV	Amplitud del tercer ventrículo
BET	Brain Extraction Tool
BSE	Brain Extractor Surface
EEED	Escala Expandida del Estado de Discapacidad
EM	Escleros múltiple
EMPP	Escleros múltiple primaria progresiva
EMRP	Escleros múltiple recaída progresiva
EMRR	Escleros múltiple recaída remisión
EMSP	Escleros múltiple secundaria progresiva
HWA	Hybrid Watershed Algorithm
IA	Índica ambulatorio
IB	Índice Bitalámico
ITACA	Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas
LCR	Líquido cefalorraquideo
MNI	Montreal Neurological Institute
PPA	Paridad del poder adquisitivo
RM	Resonancia magnética
SB	Sustancia blanca
SCA	Síndrome clínico aislado
SG	Sustancia gris
SNC	Sistema nervioso central
SRA	Síndrome radiológico aislado
TME	Terapia modificadora de la enfermedad
VST	Volumetría por segmentación talámica
VT	Volumen talámico
WAT	Watershed

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad no traumática más común que conlleva a deterioro neurocognitivo en pacientes jóvenes en el mundo (1), el primer caso descrito en la historia fue el de Santa Lidwina de Scheidam, una monja holandesa del siglo XIV (2). Se considera una entidad pobremente entendida que afecta aproximadamente hasta 2,3 millones de personas en el mundo y se ha relacionado con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, lo que generan una incidencia heterogénea entre las diferentes latitudes, teniendo mayor prevalencia en países nórdicos (3)(1)(4). La EM es más comun en personas de ascendencia Europea, con escasa presentación en asiaticos, afrodescendientes, nativos americanos e individuos Mäori(1). A pesar de su baja prevalencia tiene un impacto económico importante con una paridad del poder adquisitivo (PPA), reportada en países europeos entre 22.800 € y 57.500 € que varía dependiendo de la severidad de la enfermedad(5).

La prevalencia de EM se puede clasificar en baja (< 5/100.000 habitantes), y alta (>30/100,000 habitantes). En nuestro país el panorama es similar a otros países localizados en la zona ecuatorial con una baja prevalencia, pero con un impacto económico importante en nuestro sistema de salud que puede llegar hasta los 50 millones de pesos anuales por paciente(6).

La atrofia cerebral (AC) y especialmente la atrofia talámica (AT) se han relacionado de manera directa con el curso de la enfermedad por lo que han sido objeto de múltiples estudios. La presencia de atrofia ha mostrado un relación más fuerte que la evidencia de las lesiones desmielinizantes clásicas en el deterioro clínico de los

pacientes(7)(8)(9)(10). En la evaluación de la AT se han propuesto medidas como la amplitud del tercer ventrículo (ATV), la cual ha tenido relación con la AT y con las escalas de medición clínica (10). Desde la creación de la RM se plantearon nuevos métodos para la cuantificación de la AT, siendo la volumetría manual de los tálamos el estándar de oro(11).

La volumetría manual conlleva el incremento en el tiempo de análisis con pobre reproducibilidad y necesidad de personal experto. En la búsqueda de superar estas limitaciones se crearon programas de segmentación semiautomática y automática que permiten optimizar la tarea, lo que permitió el análisis de un mayor numero de pacientes, con disminución del margen de error generado por el análisis intra e interobservador. Entre estos programas la herramienta de acceso libre volBrain, es un programa automático que ha mostrado un rendimiento comparable con la volumetría manual(12)(13)(14)(11). Las limitaciones principales de las técnicas de volumetría son la necesidad de equipos adicionales, software y personal especializado lo impide su aplicación en el contexto clínico, por esto nosotros proponemos una nueva medida morfométrica lineal llamada Índice Bitalámico(IB), para cuantificar de manera aproximada la AT, esta se puede evaluar desde las imágenes bidimensionales de diagnóstico y seguimiento solicitadas por el Neurólogo tratante, lo que podría tener un impacto en el futuro en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación de la terapia modificadora de la enfermedad. Cabe resaltar que en Latinoamérica la investigación con programas de volumetría por segmentación ha sido escasa y solo se cuenta con un estudio desarrollado en Chile por Cordovez y colaboradores(15), encontrando resultados similares a los descritos en la literatura.

Como objetivo principal se propuso determinar si el IB es capaz de definir atrofia talámica comparado con la medición de la ATV y la VST en una población de pacientes del Hospital Universitario Nacional. Como objetivo secundario se busco determinar si la medición de la ATV en una población de pacientes del Hospital

Universitario Nacional se comportaba de manera similar a lo reportado en la literatura.

Los resultados mostraron que el IB no es capaz de determinar atrofia talámica comparado con la ATV y VST por lo que no se debe usar como medida lineal morfométrica para el análisis de imágenes bidimensionales. Se encontró que el aumento en la ATV en la población en estudio se correlacionaba con los pacientes que presentaban atrofia talámica según el reporte generado en volBrain. Por lo que es necesario explorar otras medidas de evaluación de la AT en las imágenes bidimensionales, ya que el uso de los programas de volumetría para cuantificación de AT está restringido al campo de investigación.

1. Marco teórico

1.1 Historia

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad que conlleva un importante deterioro neurológico, cognitivo y físico. Desde comienzos del milenio pasado existe lo que aparente fue la primera descripción en el texto “Isla Saga”, de San Torlakr (1133-1193), santo patrono de Islandia, en donde se describe a una mujer vikinga con alteración del lenguaje y pérdida de la visión, con aparente recuperación posterior a la oración y realización de sacrificios. Posteriormente Santa Lidwina de Scheidam, una monja holandesa del siglo XIV (1380-1433), presento una caída en el hielo mientras patinaba con síntomas subsecuentes caracterizados por dificultad en la marcha, dolores lancinantes, debilidad en el brazo derecho, ceguera, disturbios sensitivos y disfagia, configurando el primer caso registrado de EM. El neurólogo francés Jean Martin Charcot (1825-1893), fue el primero en acuñar el termino “Esclerosis en placas”, él describió los tres síntomas característicos en EM: disartria, ataxia y temblor, conocida como “tríada de Charcot”(2).

A pesar de ser una enfermedad de escasa incidencia su impacto clínico y económico es relevante, por lo que ha sido objeto de múltiples investigaciones proponiendo inicialmente hallazgos clínicos, posteriormente con el uso de la resonancia magnética (RM) el neurólogo neozelandes Ian McDonald (1933-2006), a la cabeza de un panel de expertos propuso en Londres en 2001 los primeros criterios basados con imágenes diagnósticas (RM) para evaluar diseminación en tiempo y espacio(16).

Con los años las imágenes por RM han presentado un avance vertiginoso con la mejoría en las técnicas y velocidad de adquisición permitiendo una evaluación más certera del compromiso por EM, lo que ha llevado a que se reúnan y actualicen periódicamente, modificando los criterios propuestos por el grupo de McDonald, estos consensos se realizaron en el 2005, 2010 y el último fue en el año 2017, en donde se modificaron los conceptos de diseminación en espacio y tiempo, basados en las características y localizaciones de las lesiones desmilinizantes(17)(18)(19).

Figura 1-1: Tomado de Dunselman J. (1863-1931) [Figura]. Recuperado de https://burninglampstand.tumblr.com/post/116413065288/greluc-painting-by-jan-dunselman-holy-lidwina

1.2 Definiciones básicas

En las definiciones básicas podemos encontrar(19):

- *Ataque:* Episodio clínico monofásico con síntomas informados por el paciente y hallazgos objetivos típicos de la esclerosis múltiple, que refleja un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal en el SNC, que se desarrolla de forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, y en ausencia de fiebre o infección. Ataque, recaída, exacerbación y (cuando es el primer episodio) síndrome clínicamente aislado son sinónimos.

- *Síndrome clínicamente aislado:* Episodio clínico monofásico con los síntomas informados por el paciente y los hallazgos objetivos que reflejan un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal en el SNC, que se desarrolla de forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, y en ausencia de fiebre o infección; similar a una recaída típica de la esclerosis múltiple (ataque y exacerbación) pero en un paciente que no se sabe que tiene esclerosis múltiple. Por lo tanto, si el paciente es diagnosticado posteriormente con EM (cumpliendo la diseminación en espacio y tiempo, y descartando otros diagnósticos), el síndrome clínicamente aislado fue el primer ataque del paciente. Un síndrome clínicamente aislado puede ser monofocal (que refleja una patología en un solo lugar) o multifocal; las manifestaciones específicas de un síndrome clínicamente aislado dependen de la ubicación anatómica (o ubicaciones) de la patología. Las presentaciones típicas incluyen neuritis óptica unilateral, síndrome supratentorial focal, tronco encefálico focal o síndrome cerebeloso, o mielopatía parcial; ejemplos de presentaciones atípicas incluyen neuritis óptica bilateral, oftalmoplejía completa, mielopatía completa, encefalopatía, cefalea, alteración de la conciencia, meningismo o fatiga aislada.

- *Lesiones corticales de RM:* Lesiones dentro de la corteza cerebral. Típicamente, se requieren técnicas especiales de RM tales como recuperación de doble inversión, recuperación de inversión de fase sensible y adquisición rápida preparada por magnetización con secuencias de eco gradiente para visualizar estas lesiones. Las lesiones detectadas por estas técnicas son principalmente del tipo leucocortical; las lesiones subpiales rara vez se detectan. Se necesita cuidado para distinguir las posibles lesiones corticales de los artefactos de neuroimagen.

- *Diseminación en el espacio:* Desarrollo de lesiones en distintas ubicaciones anatómicas dentro del SNC, es decir, que indica un proceso multifocal.

- *Diseminación en el tiempo:* Desarrollo o la aparición de nuevas lesiones del SNC a lo largo del tiempo.

- *Lesión Infratentorial en RM:* Lesión hiperintensa T2 en el tallo cerebral (generalmente cerca de la superficie), pedúnculos cerebelosos o cerebelo.

- *Lesión de resonancia magnética yuxtacortical:* una lesión de sustancia blanca cerebral hiperintensa en T2 que colinda con la corteza y no está separada de la sustancia blanca.

- *Lesión:* Área de hiperintensidad en una RM ponderada en T2 o con densidad de protones que tiene al menos 3 mm en el eje largo.

- *Evidencia objetiva clínica o paraclínica (en lo que se refiere a un ataque actual o histórico):* Anormalidad en el examen neurológico, imágenes (RM o tomografía de coherencia óptica) o pruebas neurofisiológicas (potenciales evocados visuales) que corresponden a la ubicación anatómica sugerida por los síntomas del síndrome clínicamente aislado, p. ej., palidez del disco óptico o un defecto pupilar aferente relativo, hiperintensidad en T2

del nervio óptico en RM, adelgazamiento de la capa de fibra nerviosa retiniana en la tomografía de coherencia óptica o prolongación de latencia P100 en potenciales evocados visuales en un paciente que informa un episodio previo de alteración visual monocular dolorosa y autolimitada. Se debe tener precaución en aceptar los síntomas acompañados solo por la alteración subjetiva informada por el paciente como evidencia de un ataque actual o previo.

- *Lesión de RM periventricular:* Lesión de sustancia blanca cerebral hiperintensa en T2 que colinda con los ventrículos laterales sin sustancia blanca en el medio, incluidas las lesiones en el cuerpo calloso pero que excluye las lesiones en estructuras de materia gris profunda.

- *Curso progresivo:* Curso de esclerosis múltiple caracterizado por un aumento constante de la discapacidad neurológica documentada objetivamente, independientemente de las recaídas. Pueden ocurrir fluctuaciones, períodos de estabilidad y recaídas superpuestas.

- *Síndrome radiológicamente aislado:* Hallazgos de la RM fuertemente sugestivos de EM en un paciente sin manifestaciones neurológicas u otra explicación clara.

- *Recaída:* Ataque, recaída, exacerbación y cuando es el primer episodio se conoce como síndrome clínicamente aislado, siendo sinónimos.

1.3 Epidemiología

La EM tiene una prevalencia variada entre las diferentes poblaciones siendo más frecuente en individuos de descendencia europea y rara en pacientes de descendencia africana, asiática, nativos americanos y Māori (indígenas polinesios). La prevalencia global se estima en 2,3 millones de pacientes con prevalencias estimadas que oscilan entre 1/100.000 habitantes en población asiática y hasta 1/1.000 habitantes en población de países nórdicos, teniendo en cuenta que en algunas series se han reportado incidencias mayores que alcanzan hasta 1/400 habitantes. La edad de presentación difiere del fenotipo de enfermedad, en Esclerosis Múltiple Recaída-Remisión (EMRR) la edad oscila entre los 20 a 35 años, mientras que en el fenotipo progresivo Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP), la edad de presentación inicial se da en promedio desde la quinta década de la vida(1).

Las personas con familiares en primer grado que presenten la enfermedad tienen un riesgo de 2% al 4% de debutar con la entidad (comparado con el 0,1% de riesgo de la población general), este riesgo aumenta en un 30% a 50% en pacientes con gemelo monocigoto que curse con la enfermedad (3). El predominio ha sido mayor en mujeres con una relación de 3:1 (M:H), implicando al parecer factores propios ligados al género (obesidad, incremento en el consumo de cigarrillo, métodos de planificación o partos)(1).

La incidencia aumenta proporcionalmente con el aumento de la latitud y esto se ha relacionado con varios factores entre ellos la presencia del haplotipo HLA- DRB1, el cual presenta un gradiente latitudinal, con predominio en personas descendientes de países europeos(1). Esto ha llevado a la distribución característica de la enfermedad encontrando la mayor incidencia en Estados Unidos y Europa.

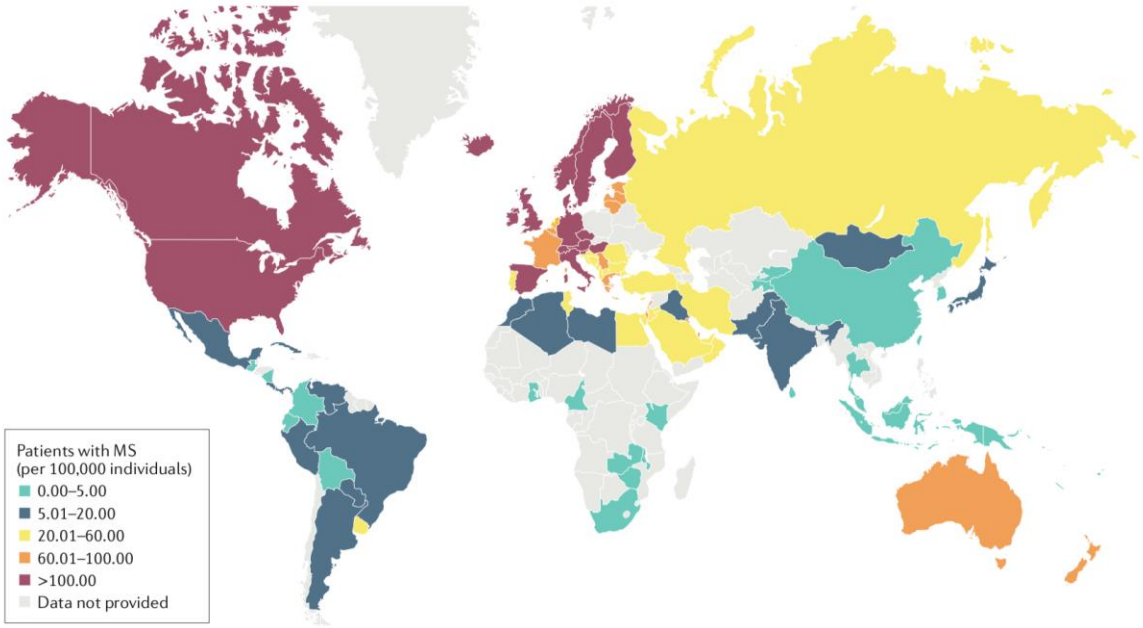


Figura 1-2: Tomado de Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. Nature Reviews Disease Primers, 4(1), 43. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4

En nuestro país la incidencia se considera baja debido a su localización ecuatorial y solo dos estudios han evaluado este fenómeno, el primero de Sanchez y colaboradores(20), quienes recopilaron datos demográficos en Antioquia, Risaralda y Caldas encontrando una incidencia entre 1.48 y 4.98/100,000. A diferencia del estudio realizado por Toro y colaboradores(20), que describieron una incidencia de 4.41/100.000 en Bogotá, teniendo la mayor incidencia en Risaralda que alcanza hasta 4.98/100,000 habitantes.

Figura 1-3: Tomado de Toro, J., Cárdenas, S., Fernando Martínez, C., Urrutia, J., & Díaz, C. (2013). Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *2*(2), 80–89. https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.09.

La población colombiana es genéticamente heterogénea dada la gran diversidad étnica por nativos americanos, europeos y africanos (principalmente subsaharianos), con abolición parcial de nuestra herencia genética indigena. El mestizaje ha hecho que la evaluación de la interacción de factores genéticos y ambientales sea compleja con pocos estudios al respecto; el estudio de Mesa y colaboradores(20), encontro que la mezcla se dio principalmente entre conquistadores y mujeres nativas. El estudio de Carmona y colegas encontro que gran parte de la carga genética en la población antioqueña era secundaria a poblaciones de descendecia judia(21).

Entre los factores de riesgo se ha encontrado que la exposición al virus del Epstein-Barr conlleva un OR de 3,6; la obseidad en etapa adolescente, la baja exposición solar (bajos niveles de vitamina D), y la mononucleosis tienen un OR de 2 cada uno, siendo los mayores factores de riesgo asociados a la enfermedad(1)(3)(4).

1.4 Fisiopatología

La comprensión del curso de la enfermedad ha cambiado progresivamente en la historia entendiendo que la enfermedad tiene una etapa temprana y tardía. En la etapa temprana se cree que las células del sistema inmune innato y adaptativo entran vía hematógena al SNC a través de la barrera hematoencefálica, el espacio subaracnoideo y los plexos coroideos. Estas células (células T CD4, T CD8 y células mieloides), tienen distribución perivascular, las cuáles junto con las células de la microglía activada y los astrocitos se llevan al daño del oligodendrocito con el fenómeno de desmielinización agregada.

En la etapa tardía el proceso infiltrativo celular disminuye y el componente neurodegenerativo deriva de sucesos como la disfunción mitocondrial, acumulación de hierro extracelular, pérdida del soporte trófico de la mielina, hipoxia, alteración en la homeostasis del glutamato además de un entorno proinflamatorio que se acompaña de compromiso inmune meníngeo que puede asemejar tejido linfoide lo que lleva al daño neuronal subsecuentemente(1)(3).

1.5 Fenotipos y presentación clínica

Los fenotipos de esclerosis múltiple se clasifican según la forma de presentación y su comportamiento evolutivo en el tiempo, entre estos tenemos(1)(3)(4):

- *Esclerosis Múltiple Recaída Remisión (EMRR)*: Es el cuadro caracterizado por la presentación del primer ataque seguido de recaídas en intervalos regulares con recuperación parcial o total entre estas.

- *Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP)*: Se define como el cuadro de curso progresivo e incapacitante desde el momento de la presentación de la enfermedad.

- *Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP)*: La mayoría de los pacientes con EMRR desarrollaran este fenotipo que se caracteriza por un curso progresivo que lleva a discapacidad irreversible independiente de las recaídas.

- *Esclerosis Múltiple Recaída Progresiva (EMRP)*: Es el fenotipo más raro y se caracteriza por una enfermedad progresiva desde el inicio con ataques agudos, con mejoría clínica completa o parcial con persistencia del deterioro durante las recaídas.

1.6 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM), marco un hito en la evaluación morfológica de las enfermedades neurodegenerativas, dada su mayor resolución de contraste y su capacidad de deslindar las estructuras intracraneanas, esta aprovecha las propiedades intrinsecas de los atomos para generar imágenes diagnósticas, en este caso los protones de hidrogeno(22).

El equipo de resonancia genera un campo magnético constante que organiza los protones de hidrogeno de manera paralela y antiparalela. Los protones son estimulados por un pulso de radiofrecuencia que altera su energía y en el proceso de tendencia a su estado basal estos emiten ese exceso de energia, el cual es detectado y registrado para generar la imagen. Las imágenes se basan en secuencias eco de espin y eco de gradiente con determinación de los tiempos de relajación en T1 y T2 principalmente(22).

La RM es la principal herramienta para la evaluación in vivo del compromiso desmilinizante ya que permite definir las lesiones y su distribución (corticales, yuxtacorticales, periventriculares o infratentoriales) y define la diseminación en tiempo(1)(3)(4)(19). El protocolo de imágenes se basa en el propuesto por el consorcio de centros de esclerosis múltiple y cuenta con las siguientes imágenes(23):

- FLAIR Axial y sagital 2D y 3D
- T2 axial 2D y 3D
- DWI
- T1 GRE 3D

1.7 Atrofia cerebral y atrofia talámica

Los tálamos son dos estructuras localizadas en el diencéfalo, se componen de aproximadamente 50 a 60 núcleos, la mayoría de los nombres de estos núcleos derivan de su posición topográfica(24). Los tálamos se consideran órganos de retransmisión involucrados en una amplia gama de funciones motoras, sensoriales, integrales y corticales superiores(9).

Los cambios involutivos del volumen del encéfalo van de la mano con proceso de envejecimiento, pero en los pacientes con EM la atrofia cerebral (AC) y la atrofia talámica (AT), son más pronunciadas que en la población general, lo que ha hecho que su medida sea un factor de evaluación de deterioro neurodegenerativo.

El proceso de disminución del volumen encefálico es secundario al fenómeno de desmielinización y pérdida axonal difusa con compromiso de la sustancia blanca (SB) y la sustancia gris (SG), afectando las estructuras subcorticales entre estas los tálamos. En el caso de la población pediátrica se ha visto que el compromiso talámico es mayor con respeto de la corteza y los otros núcleos basales (25).

La transección axonal secundaria a las lesiones de SB llevan a desconexión de los tractos de proyección hacia y desde los tálamos, siendo esto el principal factor de AT(26). La AT ha sido el primer marcador encontrado en pacientes síndrome clínico sislado (SCA), y el síndrome radiológico aislado (SRA), con evidencia en las técnicas de neuroimagen avanzada como son la tractografía por tensor de difusión (7). En los fenotipos progresivos especialmente en la EMPP, la disminución del volumen de los tálamos es uno de los parámetros más frecuentemente encontrado (27)(28)(29)(30)(31)(32)(33).

1.8 Cuantificación de la atrofia talámica

La necesidad de cuantificar la pérdida neural en los tálamos ha planteado numerosos métodos. En la imágenes de tomografía se han propuesto mediciones lineales morfométricas que se han comparado con las escalas de evaluación clínica con aceptables resultados. Entre estas medidas se ha descrito la longitud del tramo bifrontal, que es la longitud de la distancia entre los márgenes laterales de los cuernos frontales de los ventrículos laterales, el ancho de los ventrículo laterales, que es la amplitud de los mismos inmediatamente anterior al tercer ventrículo y amplitud del tercer ventrículo (ATV), que es el ancho del tercer ventrículo, entre otras; pero solo la ATV se ha relacionado con AT(34).

La volumetría manual requiere de personal con conocimiento anatómico detallado para la demarcación precisa de los límites de los componentes subcorticales; los límtes de los tálamos se han definido medialmente con las paredes laterales del tercer ventrículo, superiormente con los pisos de los ventrículos laterales para la mayor parte de su extensión rostrocaudal y lateralmente con las cápsulas internas, la definición de los limites inferiores es problemática ya que hay varias estructuras involucradas como son la zona incerta (del tálamo ventral), sustancia negra, el núcleo subtalámico, el núcleo rojo y el hipotálamo(11).

La técnicas semiautomáticas o automáticas de volumetría por segmentación cerebral son herramientas que permiten el análisis de las estructuras intracraneales con mínima intervención humana. Estos programas requieren una serie de pasos secuenciales que tendran como objetivo retirar las estructuras extracraneales, cuantificar los componentes de interes y emitir un reporte de los valores de las estructuras evaluadas.

Inicialmente se debe realizar un proceso de skull-stripping o extracción del cráneo cuyo objetivo es aislar los componentes cerebrales principales (SB, SG y LCR), del resto de estructuras extracraneales. De esta forma se eliminarán aquellos

componentes que carecen de significado para el análisis volumétrico como son el cráneo, los nervios ópticos, la duramadre y las otras estructuras circundantes(35). Dada la importancia de este proceso se busca que los software sean más robustos y precisos disminuyendo el márgen de error. Para cumplir este objetivo se han desarrollado cuatro métodos que son(36):

- *Enfoque basado en la intensidad*: Se fundamenta en el uso de umbrales de intensidad para separar regiones que pertenecen al cerebro de aquellas que no. Son sensibles al ruido o a la falta de homogeneidad en la intensidad. Una herramienta que utiliza este procedimiento es, por ejemplo, el método de Watershed (WAT).

- *Enfoque basado en el borde*: Este se basa en el empleo de gradientes, trata de localizar el límite entre las regiones del cerebro y el resto. Una herramienta que se basa en este procedimiento es Brain Extractor Surface (BSE), de BrainSuite(37). Esta herramienta aplica, en primer lugar, un filtro de difusión anisotrópica que permite suavizar el ruido y, después, utiliza un operador que permite localizar contornos cerrados, como son los bordes del cerebro.

- *Enfoque basado en la deformación*: La herramienta Brain Extraction Tool (BET), basándose en este enfoque, elimina todo el tejido que no pertenezca al cerebro de una RM cerebral ponderada en T1 o T2. Esta herramienta encuentra, en primer lugar, el umbral que distingue el cerebro del resto de cuerpos y genera un modelo deformable que evoluciona para adaptarse a la superficie del cerebro mediante la aplicación de un conjunto de fuerzas de modelado localmente adaptables.

- *Enfoques híbridos*: Un ejemplo es la herramienta Hybrid Watershed Algorithm (HWA), que combina algoritmos de watershed y modelos de

superficies deformables para una mayor precisión en la extracción del cerebro.

Luego del proceso de extracción del cráneo se debe realizar el proceso de segmentación y normalización de la imagen. En el proceso de segmentación se realiza la extracción de las estructuras de interés mediante la agrupación de los píxeles (Minimo elemento de la imagen con valor de intensidad de brillo definido), estos se pueden agrupar dependiendo de la similitud de los mismos (pixeles que compartan una característica común), de la conectividad (pixeles que se encuentren conectados entre sí), y de la discontinuidad (formas geométricas que definen las estructuras que ayudan a la delimitación de los contornos). Los principales métodos para realizar segmentación son los siguientes:

- *Basado en atlas:* Este método se basa en que la estructura a analizar ya ha sido segmentada de manera manual previamente por una persona experta. Estos atlas pasan por el proceso de extracción del cráneo y por un filtro o corrección del sesgo magnético, que mejora las inhomogeneidades de la imagen(30).

- *Graph Cut*: El otro método se basa en un método de minimización de la energía(36).

La normalización del cerebro consiste en la transformación de las imágenes en un espacio anatómico de coordenadas, que permite ajustar el tamaño, la orientación y la localización de las estructuras intracraneales comparándolo con la imagen de referencia de los atlas. Los atlas cuenta con plantillas que generalmente se basa en el formato MNI (Montreal Neurological Institute)(37). Estas plantillas fueron adquiridas a partir del análisis y segmentación de imágenes de RM de pacientes sanos y pacientes con ciertas patologías (Alzheimer, entre otras)(38)(39).

Existen diversos softwares y herramientas que permiten realizar la segmentación cerebral, entre estos FIRST, FSL, FSL-BET, SPM, BEaST, Morfometría Basada en Vóxeles, Brain MAPS, Freesurfer y volBrain(40)(41)(42)(43)(44)(12).

Estos software utilizan las imágenes isotrópicas ponderas en T1 (T1 3D), ya que presenta una alta resolución de contraste, lo que permite discernir entre las estructuras a segmentar (SB, SG y LCR), con un mejor resultado(45). Los programas de volumetría pueden ser de acceso y uso libre o de uso restringido sujeto a un costo económico. Entre las herramientas mencionadas, Freesurfer es un programa de acceso libre diseñado por la Universidad de Harvard para el análisis de la neuroimagenes, tiene como objetivo generar reconstrucciones de las superficies de la corteza cerebral y generar modelos macroscópicos, los inconvenientes principales de su uso son la necesidad de equipos adicionales y el incremento en el tiempo de procesamiento, que puede tomar varias horas restringiendo su uso al campo de investigación y limitando su implementación en el contexto clínico(40).

1.9 volBrain

El programa de volumetría automática volBrain es una herramienta de acceso libre elaborada por el Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA), de la Universidad Politécnica de Valencia y del Centro Nacional para la Investigación Científica de Francia(12).

El proceso de volumetría se basa en una serie de pasos secuenciales, inicialmente se realiza un proceso de filtrado de la imagen para disminuir parcialmente el ruido, después un proceso de corrección de la inhomogeneidad para aumentar la calidad de la imagen. Posteriormente la imagen a segmentar se localiza en el mismo espacio geométrico de una plantilla MNI, la cuál se toma de la base de datos de bibliotecas internacionales(http://www.brain-development.org) (http://www.oasis-brains.org) (https://sites.google.com/site/brainseg). Finalmente, la imagen se somete a otro proceso de corrección fina de la homogenización y un método de normalización de la intensidad para mejorar las diferencias entre la SB, SG y el LCR. Posterior a esto se emite un informe con los valores volumétricos de las estructuras subcorticales, en donde basado en una nomenclatura de colores se establece si el resultado se encuentra en rango normal para la edad y el género (negro), aumentado (verde), o disminuido de tamaño (rojo).

Las ventajas principales del uso de este programa radican en poder realizar el análisis de las imágenes sin el uso de equipos especializados ni personal experto ya que el análisis se realiza *on line*, el inconveniente es que las imágenes deben ser sometidas a varias modificaciones con anonimización de la imagen, conversión a formato NIFTI, lo que requiere el uso de programas adicionales, para finalmente enviar el nuevo archivo de manera comprimida de la imagen ponderada en T1 3D con el inherente aumento del proceso.

volBrain Volumetry Report. version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job147328	Female	27	20-Jun-2019

Tissue type	Volume (cm^3/%)	
White Matter (WM)	456.57 (38.12%)	[30.36, 44.78]
Grey Matter (GM)	569.35 (47.53%)	[46.32, 58.08]
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	171.87 (14.35%)	[5.53, 14.94]
Brain (WM + GM)	1025.92 (85.65%)	[85.06, 94.47]
Intracranial Cavity (IC)	1197.79 (100.00%)	

Image information	
Orientation	radiological
Scale factor	0.67
SNR	29.05

Structure

Cerebrum	Total (cm^3/%)	Right (cm^3/%)	Left (cm^3/%)	Asym.(%)
	871.35 (72.75%)	435.41 (36.35%)	435.94 (36.39%)	-0.1205
	[73.63, 82.46]	[36.82, 41.29]	[36.75, 41.22]	[-1.71, 2.07]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
472.23	399.11	234.67	200.74	237.56	198.37
(39.43%)	(33.32%)	(19.59%)	(16.76%)	(19.83%)	(16.56%)
[39.28, 49.33]	[27.46, 40.01]	[19.64, 24.68]	[13.72, 20.07]	[19.63, 24.67]	[13.72, 19.96]

Cerebelum	Total (cm^3/%)	Right (cm^3/%)	Left (cm^3/%)	Asym.(%)
	131.96 (11.02%)	65.00 (5.43%)	66.96 (5.59%)	-2.9783
	[8.63, 11.37]	[4.29, 5.67]	[4.32, 5.71]	[-4.93, 3.47]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
93.71	38.25	44.89	20.11	48.82	18.14
(7.82%)	(3.19%)	(3.75%)	(1.68%)	(4.08%)	(1.51%)
[6.16, 8.93]	[1.51, 3.40]	[3.03, 4.43]	[0.75, 1.76]	[3.12, 4.51]	[0.75, 1.65]

Brainstem	Total (cm^3/%)
	22.63 (1.89%) [1.44, 2.00]

Structure	Total (cm^3/%)	Right (cm^3/%)	Left (cm^3/%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	14.07 (1.17%)	6.57 (0.55%)	7.50 (0.63%)	-13.3016
	[0.00, 1.84]	[0.00, 0.91]	[0.00, 0.97]	[-65.9205, 48.14]
Caudate	6.50 (0.54%)	3.33 (0.28%)	3.16 (0.26%)	5.1948
	[0.44, 0.65]	[0.22, 0.33]	[0.22, 0.32]	[-7.9243, 10.53]
Putamen	6.52 (0.54%)	3.28 (0.27%)	3.23 (0.27%)	1.4803
	[0.53, 0.74]	[0.26, 0.37]	[0.27, 0.38]	[-7.4163, 4.37]
Thalamus	7.63 (0.64%)	3.67 (0.31%)	3.97 (0.33%)	-7.8259
	[0.76, 0.98]	[0.38, 0.49]	[0.38, 0.50]	[-7.8482, 4.19]
Globus Pallidus	1.80 (0.15%)	0.87 (0.07%)	0.93 (0.08%)	-7.5121
	[0.14, 0.22]	[0.07, 0.11]	[0.07, 0.11]	[-16.8201, 12.30]
Hippocampus	7.85 (0.66%)	3.97 (0.33%)	3.88 (0.32%)	2.1843
	[0.48, 0.65]	[0.24, 0.33]	[0.23, 0.32]	[-7.8790, 11.64]
Amygdala	1.36 (0.11%)	0.65 (0.05%)	0.71 (0.06%)	-9.1671
	[0.09, 0.15]	[0.05, 0.08]	[0.05, 0.07]	[-12.2499, 19.41]
Accumbens	0.46 (0.04%)	0.22 (0.02%)	0.25 (0.02%)	-11.5607
	[0.04, 0.08]	[0.02, 0.04]	[0.02, 0.04]	[-39.2266, 11.61]

**All the volumes are presented in absolute value (measured in cm^3) 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 1-4 Tomado de volBrain.upv.es. En donde se muestra que los volúmenes de los tálamos se encuentran disminuidos (rojo), con respecto a un paciente del mismo género y la misma edad(plantilla). El volumen de los hipocampos esta aumentado (verde), con respecto a la plantilla y las demás estructuras subcorticales evaluadas están dentro del rango esperado (negro), con respecto a la plantilla.

2. Metodología

2.1 Justificación

La AT esta relacionada directamente con el deterioro de las escalas de evaluación clínica y se presenta antes de encontrar hallazgos clínicos significativos por lo que su cuantificación es prioritaria como un nuevo biomarcador. La cuantificación del VT ya sea de manera manual o automática es el estándar de oro pero su uso en la práctica clínica es restringida, por lo que las medidas lineales morfométricas adquiridas en imágenes bidimensionales siguen brindado una cuantificación de la AT. Como ya se había descrito en la literatura la amplitud del tercer ventrículo muestra una medida indirecta de la atrofia talámica, por lo que es necesario explorar nuevas medidas que pueden ser adquiridas en los estudios de diagnóstico y seguimiento.

El índice bitalámico se propone como una nueva medida lineal morfométrica para cuantificar la atrofia talámica y de esta manera pueda ser utilizada como un nuevo biomarcador de la enfermedad.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal

Determinar si el IB es capaz de definir atrofia talámica comparado con la medición de la ATV y la VST en una población de pacientes del Hospital Universitario Nacional.

2.2.2 Objetivo secundario

Determinar si la medición de la ATV en una población de pacientes del Hospital Universitario Nacional se comportaba de manera similar a lo reportado en la literatura.

2.3 Tipo de estudio

Estudio de correlación de tipo concordancia.

2.4 Aspectos Éticos

Este proyecto se rigió bajo las políticas de investigación pública que constituye los estándares para la investigación y se basa en principios de justicia, respeto, no maleficencia, beneficencia, autonomía y capacidad. Se ajusta a la normatividad internacional particularmente la declaración de Helsinky (46), y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas “CIOMS” y la resolución 08430 de 1993 del ministerio de salud.

Este estudio tuvo un diseño retrospectivo luego no realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos por tanto se considero como investigación sin riesgo de

acuerdo con la resolución 08430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, artículo 11 (47).

Los datos fueron obtenidos de estudios previamente adquiridos en el Hospital Universitario Nacional, que cumplían los criterios de inclusión y que contaran con las imágenes para calcular el índice bitalámico, la amplitud del tercer ventrículo y la volumetría por segmentación talámica de los pacientes con EM en el período descrito. Por lo anterior este estudio no requirió consentimiento informado, estuvo bajo el amparo de las “Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos”(48), y la resolución 08430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, artículo 16, parágrafo primero (47).

Los datos personales de los pacientes que participaron en el estudio estuvieron sujetos a las políticas de protección de datos. La información recolectada fue grabada en un computador portátil al cual sólo tuvo acceso el investigador principal, las imágenes utilizadas en la publicación fueron editadas para que sean anónimas y no proporcionen datos personales. Dado el diseño de la investigación no se consideró dilemas éticos adicionales.

Finalmente, se garantizó mediante la certificación de buenas practicas clínicas de los investigadores y asesores metodológicos que la investigación fue llevada a cabo con el mejor rigor científico y respetará los principios de Helsinki ya mencionados previamente.

Por lo anterior expuesto el protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia con acta de evaluación No. 018-305-18 del 27 de noviembre de 2018 y por el comité de ética del Hospital Universitario Nacional en el acta de CEI-HUN-acta-2019-07 de 19 de julio de 2019.

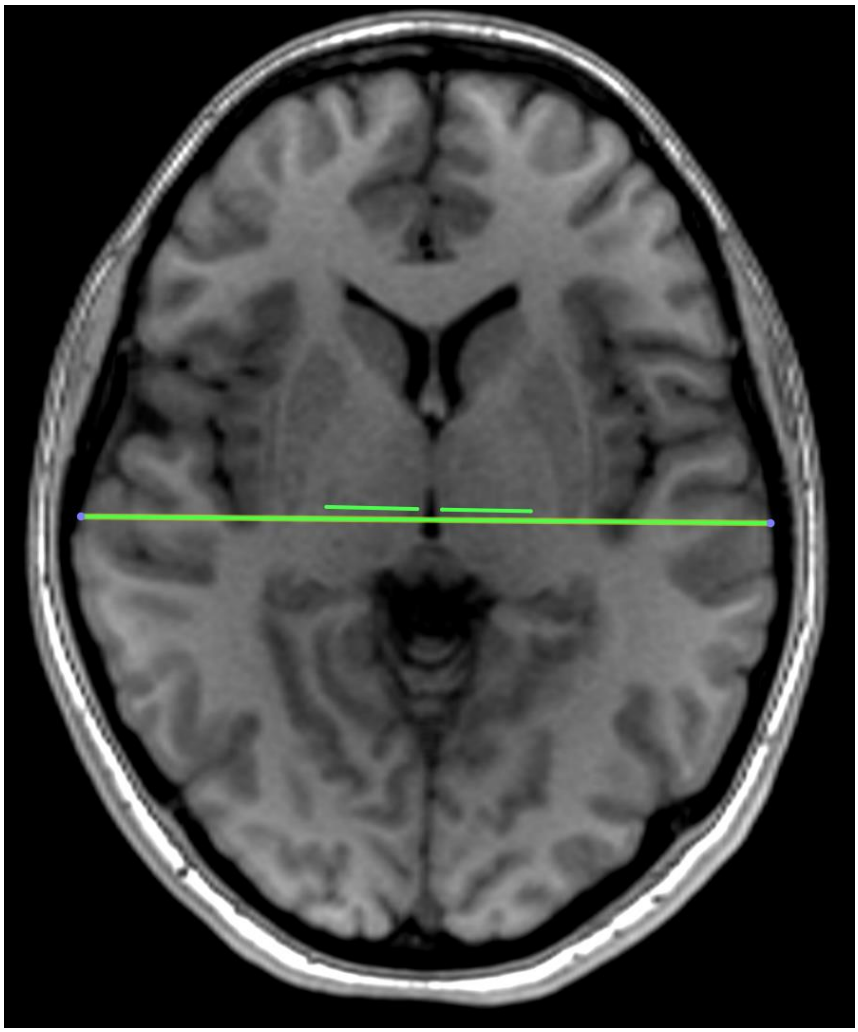
2.5 Hipotesis

HA: El índice bitalámico es capaz de determinar la atrofia talámica de manera similiar que la amplitud del tercer ventrículo y la volumetría por segmentación talámica.

HO: El índice bitalámico no es capaz de determinar la atrofia talámica de manera similiar que la amplitud del tercer ventrículo y la volumetría por segmentación talámica.

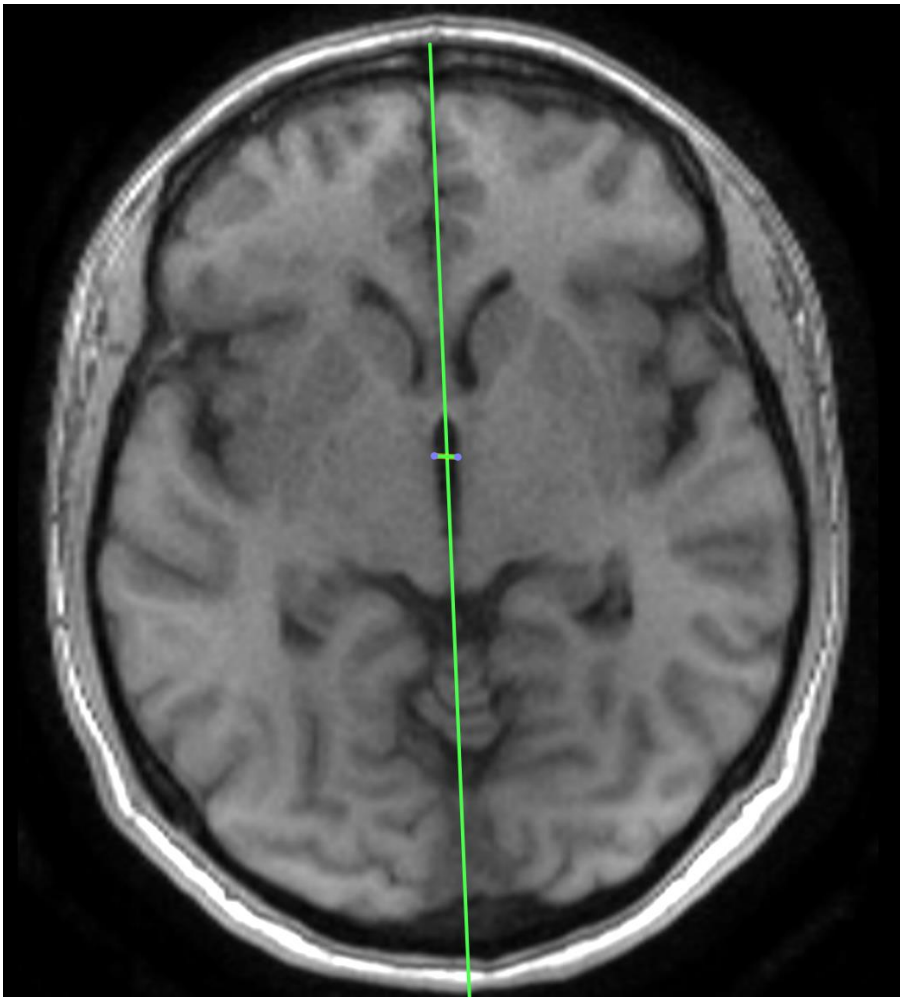
2.6 Definición de variables

- *Índice bitalámico:* Es la razón entre la sumatoria de los diámetros transversos de los tálamos en un corte por imágenes de RM en donde se identifica las comisuras blancas anterior y posterior, divido por el diámetro transverso del encéfalo en este mismo nivel. Como es una razón no cuenta con unidades.



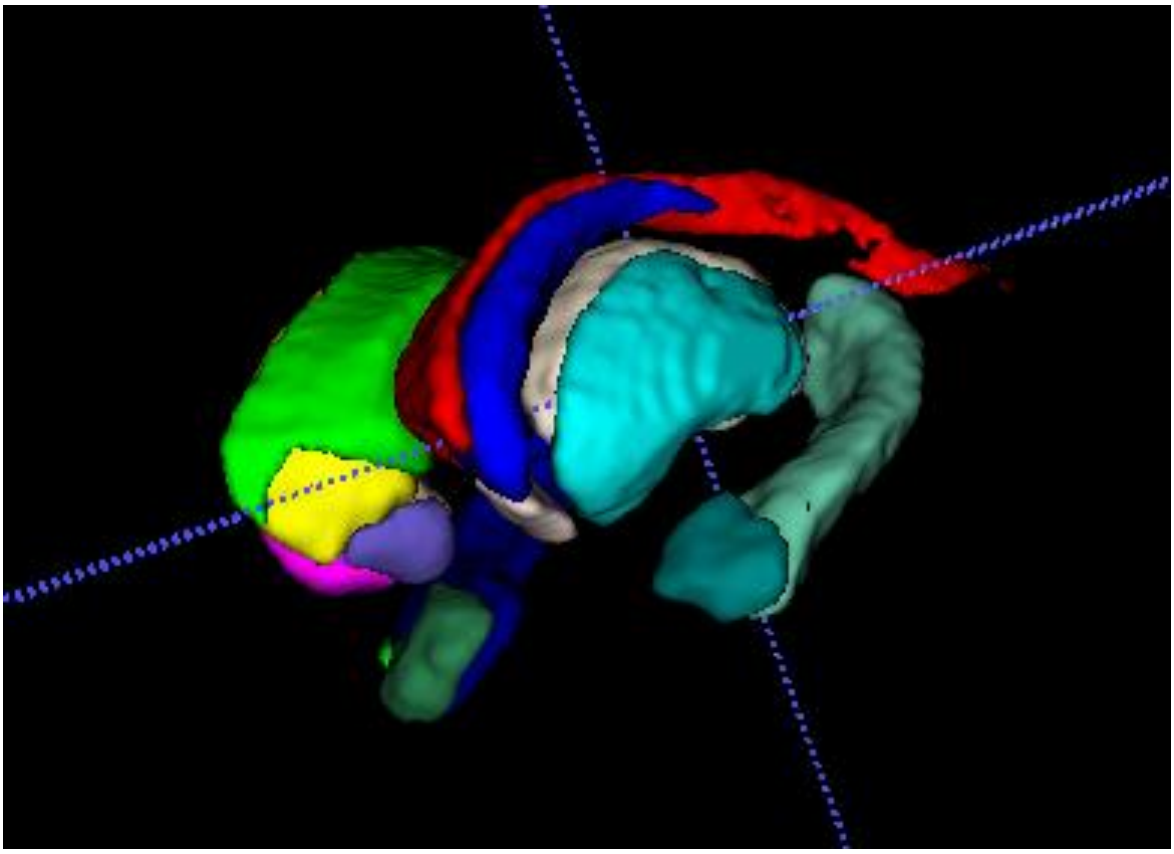
Tomado de Horosproject.org

- *Amplitud del Tercer Ventrículo:* Es la medida del diámetro transverso mayor del tercer ventrículo en el corte axial por imágenes de RM en donde se pueda definir las porciones anterior, media y posterior del tercer ventrículo, las unidades se manejan en mm.



Tomado de Horosproject.org

- *Volumetría por segmentación talámica:* La volumetría por segmentación talámica se obtiene del reporte emitido por el software de acceso libre volBrain versión 1.0, el cuál cuenta con un valor cuantitativo en centímetros cúbicos (cm^3) y un valor cualitativo en código de colores, si la estructura segmentada esta en el rango esperado (negro), aumentada (verde), o disminuida (rojo).



Tomado de volBrain.upv.es

2.7 Materiales y métodos

Es un estudio de pruebas diagnósticas para el cuál se selecciono de manera aleatoria una población de pacientes con un riesgo elevado de tener atrofia talámica como lo son pacientes con EM, para esto se tomaron pacientes con diagnóstico de EM entre la edad de 20 y 50 años si otros factores fuera a la edad y el género para el desarrollo de atrofia talámica, que ingresaron entre el período de enero de 2016 hasta mayo de 2019 al servicio de radiología del Hospital Universitario Nacional para la realización de estudios de RM de seguimiento solicitados por el Neurólogo tratante, sin tener en cuenta el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, el fenotipo de EM ni la TME.

Además, se seleccionaron de manera aleatoria pacientes entre los 20 y 50 años en el mismo período de tiempo con un riesgo bajo de tener atrofia talámica (pacientes sin EM ni enfermedad neurológica conocida a quienes se le realizó RM de cráneo). se definió como prueba de oro para atrofia talámica el reporte generado por el programa volBrain en donde se especifica en valores cuantitativos el volumen talámico y en código de colores si el valor es normal (negro), elevado (verde) y bajo (rojo), como se explico previamente. En la literatura no se identificaron estudios que compararan el IB entre pacientes con EM y población sana, por lo cual se usó la información de los volúmenes talámicos calculada en el estudio de Bergsland y colaboradores(49), para la estimación del tamaño de muestra. Para el cálculo se uso la fórmula de Lemeshow (50), como se muestra a continuación:

$$n = \frac{4 * \sigma^2 (Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} + Z_{(1-\beta)})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

α=0,05

β=0,2

μ_1= 19,1

μ_2= 21

σ=2,2

Con los parámetros arriba mencionados, se necesitarían 42 sujetos (23 por grupo). Dado que no se conoce la diferencia entre el índice bitalámico entre población sana y con esclerosis múltiple, se decidió tener una tamaño de muestra del doble al estimado, incluyendo 50 sujetos por grupo.

2.8 Análisis estadístico

El software volBrain brindo datos adicionales como el promedio del porcentaje del volumen con respecto a la cavidad craneana que es la relación del volumen de los tálamos con respecto al volumen intracraneal y también determino la correlación del volumen de los tálamos con el volumen craneal que nos determina si el volumen de los tálamos se encuentra en rango de normalidad para el grupo etario (edad y género), lo que nos permitió determinar que nuestra población de pacientes sin EM y enfermedad neurológica conocida se comportaban de manera similar a los pacientes de los cuáles se realizó las plantillas de la biblioteca del programa volBrain.

Se realizaron análisis descriptivos usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para variables con distribución simétrica se usó como medida de tendencia central el promedio y como medida de dispersión la desviación estándar, en las variables con distribuciones asimétricas se usó la mediana y los rangos como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente. Las variables cuantitativas también se describieron de forma gráfica usando gráficos de caja y bigote de acuerdo con el estado de enfermedad. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas.

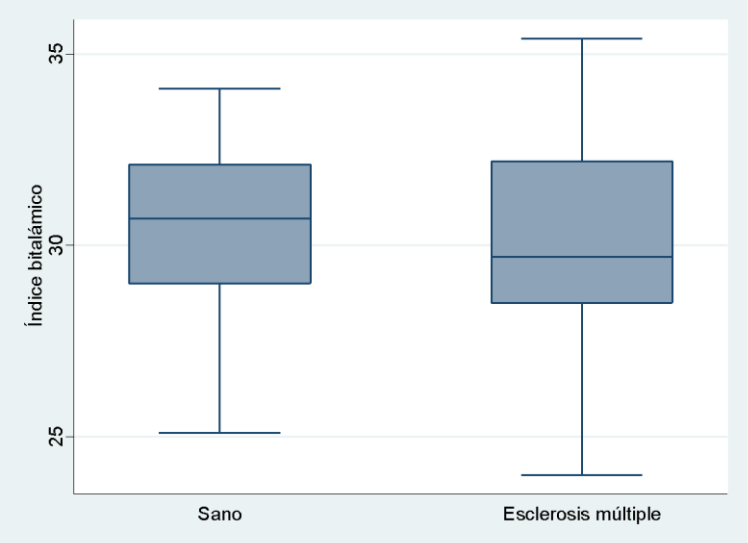
Se estimó la relación lineal entre el índice bitalámico y el volumen talámico, considerando este último como la prueba de oro para medir atrofia talámica. Para la estimación del coeficiente de correlación lineal de Pearson, se estandarizaron las medidas del volumen talámico y el índice bitalámico restado a cada valor su

media y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar. Se calculó el coeficiente con su intervalo de confianza y se describió de forma gráfica la relación entre las dos medidas usando un gráfico de dispersión.

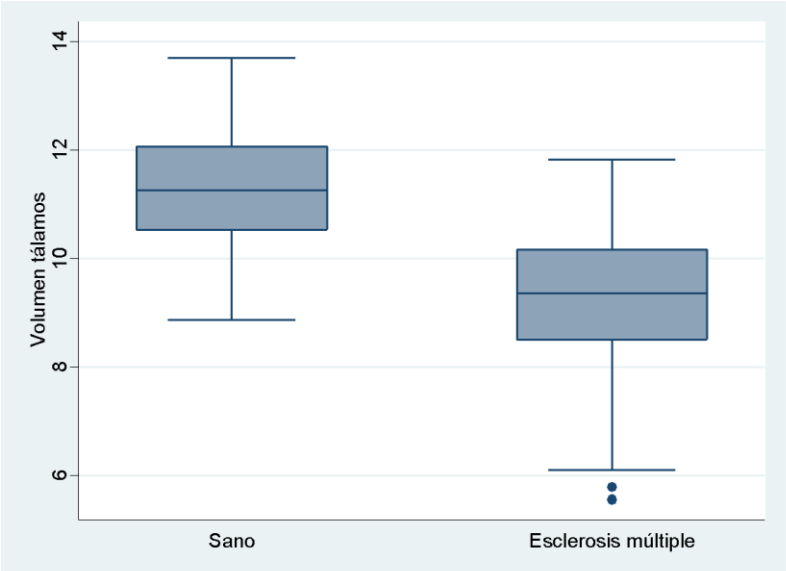
Se realizaron análisis inferenciales para comparar los volúmenes talámicos, el índice bitalámico, la amplitud del tercer ventrículo y el porcentaje del volumen del tálamo en relación con el volumen intracraneal, entre sujetos sanos y pacientes con esclerosis múltiple. Para las variables cuantitativas se usó la prueba t de student para muestras independientes, en los casos que la variable siguiera una distribución normal, la cual fue verificada usando la prueba de Shapiro Wilk. Cuando no se cumplió el supuesto de normalidad se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para el análisis inferencial de las variables cualitativas se construyeron tablas de contingencia, realizando pruebas de independencia mediante la prueba chi cuadrado. En los casos que no se cumplió el supuesto de número de casos por celda, se usó la prueba exacta de Fischer. Los análisis se realizaron a dos colas para un nivel de error tipo I de 0,05.

2.9 Resultados

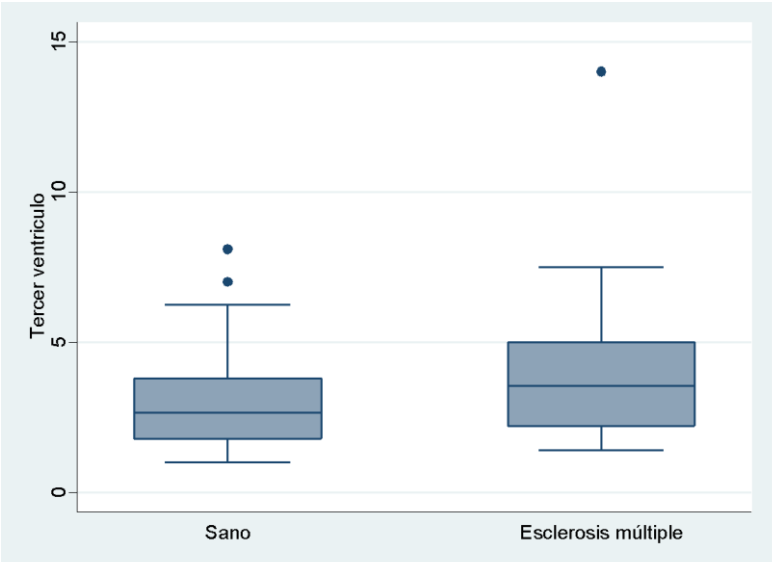
El promedio del índice bitalámico fue del 30,56% con una desviación estándar de 2,06% en los pacientes sin enfermedad neurológica y de 30,16% con una desviación estándar de 2,55% con EM con una *p* de 0,14 la cual no es estadísticamente significativa.



El volumen por segmentación talámica fue de 11,28 cc con una desviación estándar de 1,13 cc en pacientes sin enfermedad neurológica y de 9,14 cc con una desviación estándar de 1,55 cc en pacientes con EM con una *p* significativa <0,01.

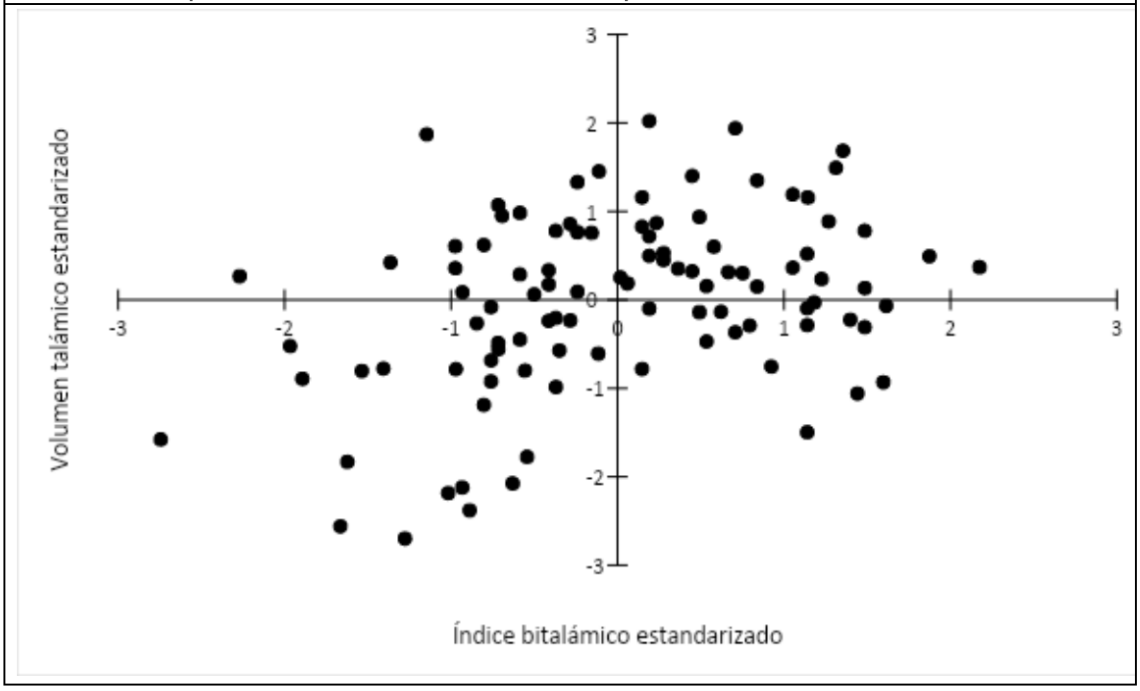


La mediana de la amplitud del tercer ventrículo fue de 2,65 mm con rango intercuartil de 7,1 mm en pacientes sin enfermedad neurologica y de 3,55 mm con rango intercuartil de 12,6 mm con una *p* significativa 0,007.



Se realizó la estimación del coeficiente de correlación lineal de Pearson entre el índice bitalámico y la volumetría por segmentación talámica apreciando un coeficiente de 0,37 (IC 95%; 0,18 – 0,55), con el siguiente gráfico de dispersión.

Gráfico de dispersión entre el volumen talámico y el índice bitalámico estandarizados



3. Discusión, conclusiones y recomendaciones

3.1 Discusión

En la población estudiada el promedio de edad fue de 34,3 años con una distribución en género del 61% en mujeres (n:61) y 39% en hombres (n:39), mostrando una relación aproximada casi de 2:1 a diferencia de la reportada en la literatura de 3:1.

Se observo que la población de pacientes que no presentaban EM o enfermedad neurológica conocida presentaban volúmenes generalmente dentro de rangos esperados para la edad según el programa de volumetría volBrain, lo que permite inferir que los reportes generados de atrofia talámica en pacientes con EM son por el curso de la enfermedad, lo cuál es válido en esta población de pacientes y no es extrapolable a la comunidad colombiana en general.

El índice bitalámico no mostro diferencias significativas en la medición de la atrofia talámica en pacientes con EM y sin EM o enfermedad neurológica conocida; siendo este un estudio de de correlación de tipo concordancia en fase inicial se permitió un sesgo de espectro, a pesar de este sesgo su medición no se relaciono de manera adecuada con los resultados de atrofia talámica generados por el programa volBrain, por lo que esta medida no permite cuantificar atrofia talámica. A pesar de esto se considera que los resultados pueden ser secundarios al número de

pacientes por lo que se deberá plantear en un futuro un estudio con un mayor número de pacientes en donde se podría obtener un mejor resultado.

3.2 Conclusiones y recomendaciones

De este estudio se puede concluir que el Índice bitalámico no debe usarse como medida morfométrica en las imágenes bidimensionales para la cuantificación de atrofia talámica, por lo que se deben buscar nueva medidas en las imágenes convencionales ya que los programas de volumetría semiautomaticos o automaticos son de uso restringido al campo de la investigación. El aumento amplitud del tercer ventrículo mostro una relación con la medición de atrofia talámica emitida por el programa volBrain, por lo que en un futuro trabajo se debería evaluar su valor comparado con las escalas de evaluación clínica, por lo que se puede usar como medida morfométrica lineal. Cabe resaltar que los resultados pueden ser secundarios a la muestra escogida por lo que también se debería plantear un nuevo estudio con un mayor número de pacientes lo cuál podría mejorar la correlación del índice bitalámico con la atrofia talámica.

Bibliografía

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2018 Dec 8;4(1):43. Available from: http://www.nature.com/articles/s41572-018-0041-4
2. Covo P. Introducción a la historia de la esclerosis múltiple. Acta Neurológica Colomb. 2015;31(1):119–24.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jan 11;378(2):169–80. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401483
4. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis - A quiet revolution. Nat Rev Neurol [Internet]. 2015;11(3):134–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.14
5. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler J [Internet]. 2017 Jul;23(8):1123–36. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517694432
6. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. Value Heal [Internet]. 2011;14(5 SUPPL.):S48–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.023
7. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic Atrophy in MS: An MRI Marker of Neurodegeneration Throughout Disease.

Ann Neurol [Internet]. 2018;n/a-n/a. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/ana.25150

8. Bergsland N, Tyblova M, Krasensky J, Carl E. Thalamic Atrophy Is Associated with Development of Clinically. 2013;268(3):831–41.
9. Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. Neurology. 2013;80(2):210–9.
10. Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2004;61(2):226.
11. Power BD, Wilkes FA, Hunter-Dickson M, van Westen D, Santillo AF, Walterfang M, et al. Validation of a protocol for manual segmentation of the thalamus on magnetic resonance imaging scans. Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]. 2015;232(1):98–105. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.02.001
12. Manjón J V., Coupé P. Volbrain: An online MRI brain volumetry system. Front Neuroinform. 2016;10(JUL):1–14.
13. Ashburner J, Friston KJ. Voxel Based Morphometry. Encycl Neurosci. 2009;471–7.
14. 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;42(1):315–22.
15. Cordovez M J, Gálvez G M, Rojas C G, Bravo C C, Cerda E A. Uso de volumetría y carga lesional en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple. Experiencia local y revisión de la literature. Rev Chil Radiol. 2013;19(4):156–64.
16. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2001 Jul 1;50(1):121–7. Available from: https://doi.org/10.1002/ana.1032

17. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” Ann Neurol [Internet]. 2005 Dec 1;58(6):840–6. Available from: https://doi.org/10.1002/ana.20703
18. 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;69(2):292–302.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteriaTHOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73.
20. Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. Mult Scler Relat Disord. 2013;2(2):80–9.
21. Mejía-Buriticá L, Agudelo-Restrepo C, Gómez-Hoyos JC, Cabrera-Hemer DN. Genética de la esclerosis múltiple: Una perspectiva epidemiológica y molecular. Arch Med. 2009;5(1).
22. Gibby WA. Basic principles of magnetic resonance imaging. Neurosurg Clin N Am. 2005;16(1):1–64.
23. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. Am J Neuroradiol. 2016;37(3):394–401.
24. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. Child’s Nerv Syst. 2002;18(8):386–404.
25. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, Ahmed R, Dwyer MG, Horakova D, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. Expert Rev Neurother. 2016;16(7):777–93.
26. Deppe M, Krämer J, Tenberge JG, Marinell J, Schwindt W, Deppe K, et al.

Early silent microstructural degeneration and atrophy of the thalamocortical network in multiple sclerosis. Hum Brain Mapp. 2016;37(5):1866–79.

27. Radue EW, Bendfeldt K, Mueller-Lenke N, Magon S, Sprenger T. Brain atrophy: An in-vivo measure of disease activity in multiple sclerosis. Swiss Med Wkly. 2013;143(November):1–11.
28. 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 [Internet]. 2016;366:229–33. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.04.054
29. Pareto D, Sastre-Garriga J, Alberich M, Auger C, Tintoré M, Montalban X, et al. Brain regional volume estimations with NeuroQuant and FIRST: a study in patients with a clinically isolated syndrome. Neuroradiology. 2019;61(6):667–74.
30. Chu R, Hurwitz S, Tauhid S, Bakshi R. Automated segmentation of cerebral deep gray matter from MRI scans: Effect of field strength on sensitivity and reliability. BMC Neurol. 2017;17(1).
31. Pontillo G, Lanzillo R, Russo C, Stasi MD, Paolella C, Vola EA, et al. Determinants of deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: A multimodal MRI study. Am J Neuroradiol. 2019;40(1):99–106.
32. Tewarie P, Schoonheim MM, Schouten DI, Polman CH, Balk LJ, Uitdehaag BMJ, et al. Functional brain networks: Linking thalamic atrophy to clinical disability in multiple sclerosis, a multimodal fMRI and MEG Study. Hum Brain Mapp. 2015;36(2):603–18.
33. González MM, 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;6(AUG):1–6.
34. Rao SM, Glatt S, Hammeke TA, Michael P, Khatri BO, Rhodes AM, et al. and Neuropsychological Impairment. 1985;
35. Eskildsen SF, Coupé P, Fonov V, Manjón J V., Leung KK, Guizard N, et al. BEaST: Brain extraction based on nonlocal segmentation technique. Vol.

59, NeuroImage. 2012. p. 2362–73.

36. Chen Y-S, Chen L-F, Wang Y-T. Multiresolutional graph cuts for brain extraction from MR images. In: ProcSPIE [Internet]. 2013. Available from: https://doi.org/10.1117/12.2031540
37. Leung KK, Barnes J, Modat M, Ridgway GR, Bartlett JW, Fox NC, et al. Brain MAPS: An automated, accurate and robust brain extraction technique using a template library. Neuroimage [Internet]. 2011;55(3):1091–108. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.067
38. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. Neurology [Internet]. 2009/12/30. 2010 Jan 19;74(3):201–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042704
39. Maclaren J, Han Z, Vos SB, Fischbein N, Bammer R. Reliability of brain volume measurements: A test-retest dataset. Sci Data. 2014;1:1–9.
40. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage [Internet]. 2012;62(2):774–81. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912000389
41. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. Neuroimage [Internet]. 2012;62(2):782–90. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911010603
42. Popescu V, Battaglini M, Hoogstrate WS, Verfaillie SCJ, Sluimer IC, van Schijndel RA, et al. Optimizing parameter choice for FSL-Brain Extraction Tool (BET) on 3D T1 images in multiple sclerosis. Neuroimage [Internet]. 2012;61(4):1484–94. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912003552
43. Chard DT, Parker GJM, Griffin CMB, Thompson AJ, Miller DH. The reproducibility and sensitivity of brain tissue volume measurements derived from an SPM-based segmentation methodology. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2002 Mar 1;15(3):259–67. Available from: https://doi.org/10.1002/jmri.10064
44. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. Neuroimage [Internet].

1999;9(2):179–94. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903950

45. Clark KA, Woods RP, Rottenberg DA, Toga AW, Mazziotta JC. Impact of acquisition protocols and processing streams on tissue segmentation of T1 weighted MR images. Neuroimage [Internet]. 2006;29(1):185–202. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905005136
46. Manzini JL. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. Acta Bioeth. 2000;6(2):321–34.
47. Colombia M de SR de. Resolucion No 8430 de 1993 - 1. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993;1–12.
48. Salud. P por el C de O internacionales de las CM (CIOMS) en colaboración con la OM de la. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. 2002;
49. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. Mult Scler. 2016;22(10):1327–36.
50. Ogston SA, Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of Sample Size in Health Studies. Biometrics. 1991;47(1):347.