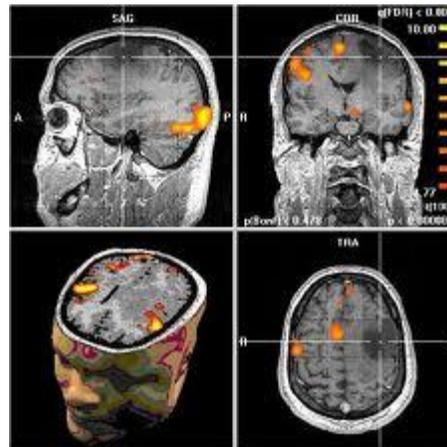
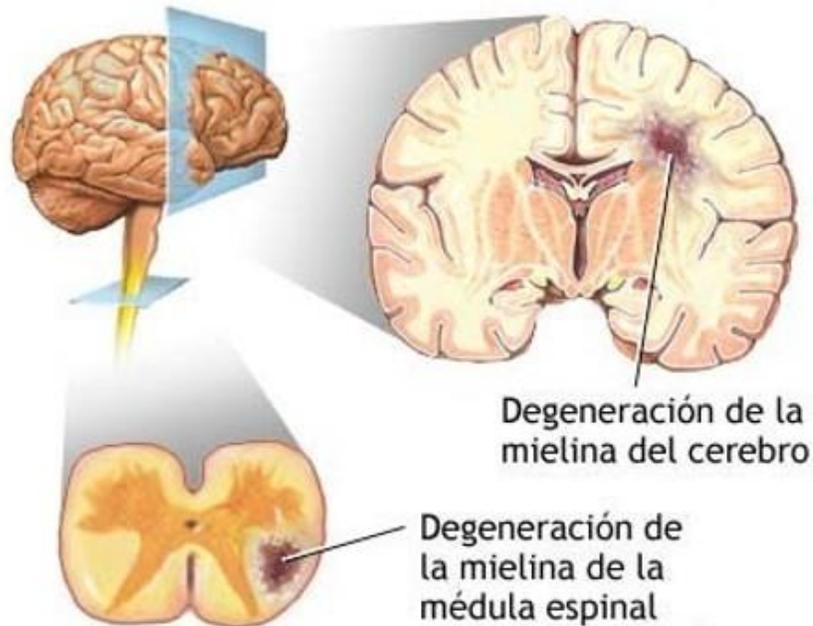


Valor de la Resonancia Magnética en el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple



Aspirante: TR. Adriana Ré

Tutor: Lic. Mariano Bertoli

ÍNDICE

INTRODUCCION	1
Capítulo 1 : La mielina	5
1-1 Concepto-características	5
1-2 Desmielinización.....	7
1-3 Enfermedades desmielinizantes.....	7
1-4 Clasificación:.....	8
1-5 Cuadro de enfermedades desmielinizantes según causas.....	10
Capítulo 2 : Esclerosis Múltiple	11
2-1 Concepto-Síntomas-Evolución	11
2-2 Placa de desmielinización	13
2-3 Daño axonal	14
2-4 Remielinización	14
2-5 Signos clínicos de la Esclerosis Múltiple.....	15
2-6 Síntomas de inicio	16
Capítulo 3 : Síntomas y signos a lo largo del curso de la enfermedad	17
3-1 Afectación visual	17
3-2 Afectación de otros pares craneales.....	17
3-3 Afectación de las vías sensitivas	18
3-4 Afectación de las vías motoras	19
3-5 Afectación de las vías cerebelosas	19
3-6 Afectación cognitiva	20
3-7 Afectación esfinteriana y sexual	20
3-8 Trastornos afectivos.....	21
3-9 Otros síntomas característicos.....	22
Capítulo 4 : Diagnóstico y tratamiento	23
4-1 Diagnóstico- Pruebas complementarias.....	23
4-1-1 Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR).....	23
4-1-2 Potenciales evocados.....	25

Capítulo 5 : Diagnóstico por imágenes.....	27
5-1 Tomografía axial computada	27
5-2 Resonancia magnética cerebral	27
Capítulo 6 : Utilidad de la RMI cerebral ante la sospecha de EM.....	28
6-1 Secuencias habituales	28
6-2 Secuencias doble inversión recuperación (DIR)	29
6-3 RM de alto campo (3.0 T)	30
6-4 RMI medular	30
6-5 Tipos de lesiones.....	31
6-6 Criterios diagnósticos	31
6-7-1 2005-Criterios de Mc Donald para el diagnóstico de la EM	33
6-7-2 2010-Criterios de Mc Donald para el diagnóstico de la EM	34
6-7-3 Información adicional para el diagnóstico de la EM	35
6-7-4 hallazgos.....	36
Capítulo 7 : Neuroimagen.....	37
7-1 Factores de neuroimagen.....	37
7-2 Características de las placas de EM en la RM.....	38
Capítulo 8 : Recomendaciones para la utilización de la RM en el diagnóstico y seguimiento de la Esclerosis Múltiple. (18)(19).....	47
8-1 Recomendaciones Generales.....	47
TABLA 1	48
TABLA 2.....	50
TABLA 3	52
TABLA 4.....	53
Capítulo 9 : Aspectos técnicos	56
9-1 Anexo 1 RESONADORES	56
9-2 Anexo 2 BOBINAS.....	56
9-3 Técnica.....	56
9-4 Protocolos recomendados: Técnicas de RM para estudios cerebrales (1,5 T) ...	59
9-5 Técnica de RM para estudios medulares (1,5 T)	60
9-6 Reposicionamiento de los estudios de RM cerebrales	61

Capítulo 10 : Contraste	62
10-1 Administración de contraste	62
10-2 Guía para identificar las lesiones que refuerzan	62
10-3 Tipo de contraste, dosis y modo de administración	63
Capítulo 11 : Lesiones activas en secuencias T2	65
11-1 Recomendaciones generales en la identificación de lesiones activas en T2 ...	66
11-2 Definición de lesiones activas en T2	66
Capítulo 12 : Características topográficas y morfológicas de las lesiones desmielinizantes detectadas por RM	68
12-1 Definición de las lesiones detectadas.....	68
Capítulo 13 : Técnicas no convencionales de RM en el diagnóstico y seguimiento de la EM	75
13-1. Espectroscopia de protón	75
13-2. Volumen cerebral	76
13-2-1. Área medular	78
13-3. Transferencia de magnetización	78
13-4. RM difusión	79
13-5. RM funcional	82
Capítulo 14 : Diagnóstico diferencial de la Esclerosis Múltiple	84
14-1. Algunas de las patologías que con más frecuencia se pueden confundir con una esclerosis múltiple, fundamentalmente al inicio:	84
Capítulo 15: Tratamiento	90
15-1. Interferones	90
15-2. Acetato de Glatiramer	91
Conclusión	93
Bibliografía	94

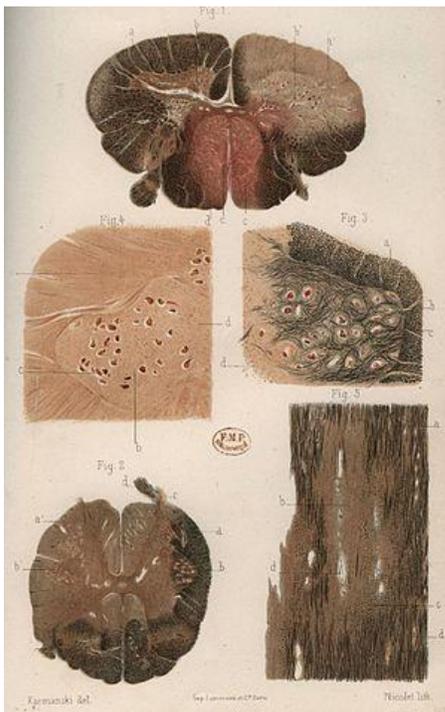
INTRODUCCION

El propósito de este trabajo descriptivo es ampliar el conocimiento adquirido en mi especialidad de Resonancia, cuando abordé por primera vez el tema, a través de publicaciones, de trabajos de investigación que se hayan llevado a cabo.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y crónica que afecta con mayor frecuencia a las mujeres, y con un comienzo generalmente entre los 20 y 40 años de edad.

La historia de la EM tiene más de un siglo. Desde entonces se plantean interrogantes, muchos de los cuales fueron descifrados, otros aún lo siguen siendo, además hoy aún siguen surgiendo interrogantes.

Hasta principios del siglo XIX, los médicos confiaban en la superstición, en los rumores, en la experiencia de los ancianos para cuidar a los enfermos.



El diagnóstico médico no estaba científicamente probado, aunque los médicos, en algunos casos, observaban síntomas con características propias de la EM según escritos descriptivos de la enfermedad que existían mucho tiempo antes. La EM siempre estuvo entre nosotros.

Fue una de las primeras enfermedades en ser descrita científicamente, cuando el método científico fue tomando importancia.

Robert Hooper (1773-1835) patólogo y médico británico, Robert Carswell (1793-1857) británico, profesor de patología y Jean Cruveilhier (1791-1873) francés, profesos de anatomía patológica, fueron los primeros en describir la enfermedad con dibujos médicos y detalles clínicos.



En 1868 Jean Martin Charcot, neurólogo francés, basándose en estos trabajos, realizó una importante contribución; lo llamaron “padre de la neurología”. Identificó a la EM como una enfermedad separada y distinta.

Luego de observar en una paciente joven unos temblores desconocidos por él, además unos síntomas neurológicos como movimientos anormales de los ojos, visión borrosa, el habla poco clara y desarticulada, la comparó con otros pacientes. Luego de que la paciente murió, el Dr. Charcot estudió su cerebro encontrando las características placas de la EM.

Charcot fue el primero que estableció el vínculo entre la misteriosa sintomatología de la que hoy es la EM y los cambios patológicos que se observan en las autopsias.

Su contribución también abarca el desarrollo de los criterios diagnósticos, entre esos criterios se encuentra la triada de Charcot:

- Diplopía (visión doble)
- Ataxia (trastorno de equilibrio y coordinación)
- Disartria (dificultad para hablar o articular bien)

Además fue el primero que realizó una descripción histológica completa de las lesiones de la enfermedad, como la pérdida de mielina y el aumento de células gliales.

Tras los trabajos de Charcot, varios investigadores encontraron casos especiales de la enfermedad:

- la **enfermedad de Devic**, también conocida como **esclerosis múltiple óptico-espinal** o **neuromielitis óptica, (NMO)**.
- tres formas patológicas: **esclerosis concéntrica de Balo**, **esclerosis de Schilder** o **esclerosis difusa** y **Esclerosis de Marburg**, también llamada **esclerosis aguda** o **esclerosis maligna**.
- una forma asociada, **neuropatía periférica autoinmune**.
- una enfermedad asociada, **encefalomielitis diseminada aguda o ADEM**.

Aunque la esclerosis múltiple (EM) sigue siendo un diagnóstico esencialmente clínico, la resonancia magnética (RM) se considera en la actualidad una técnica esencial para demostrar la diseminación espacial y temporal de las lesiones desmielinizantes que caracterizan la enfermedad.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁷⁾

La capacidad diagnóstica de la RM está basada en su elevada sensibilidad en la detección de lesiones desmielinizantes tanto a nivel cerebral como medular, y en la posibilidad de detectar variaciones temporales de las mismas. Esta elevada sensibilidad está acompañada de una elevada especificidad, la que se consigue con el correcto conocimiento de las características de señal, morfológicas, topográficas y

evolutivas de las lesiones desmielinizantes que se reflejan en los criterios diagnósticos propuestos por McDonald et al.

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible en la detección de las lesiones de la EM, ya que detecta lesiones de características desmielinizantes en el 95% de pacientes con EM clínicamente definida. Gracias a esta alta sensibilidad, se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, además contribuye en la mejor comprensión de su historia natural y a su evaluación, ya sea como marcador intermedio o definitivo, y de la eficacia de nuevos tratamientos.

Para poder conseguir una máxima eficacia de la RM en el diagnóstico de la EM es necesario conocer las características que presentan las lesiones, y las posibles modificaciones que se producen en su evolución, bien dentro de su historia natural o cuando ésta se intenta modificar farmacológicamente.

“La resonancia magnética del cerebro es la prueba más sensible para determinar anomalías estructurales debidas a la esclerosis múltiple” (4). La RM muestra anomalías focales del cerebro en más del 90% de los pacientes con EM clínicamente definida. “Esta técnica de imagen también permite distinguir entre lesiones antiguas y nuevas, lo que permite evaluar el curso de la enfermedad. La RM también permite excluir otras condiciones neurológicas que podrían ser confundidas con la esclerosis múltiple.

Sin embargo, dado que las anomalías cerebrales que se observan en la EM pueden ser producidas por otras condiciones médicas, el diagnóstico de la esclerosis múltiple no puede estar basado solo en las resonancias.”(5)

“La RM ha supuesto una revolución en el diagnóstico de la EM, ya que es una prueba sensible para lesiones desmielinizantes, reproducible y sin morbilidad. La RM es crucial cuando faltan signos clínicos, o ha habido un único brote (síndrome clínico aislado), ya que es capaz de poner de manifiesto la diseminación en espacio y tiempo de las lesiones.”(6)

“La resonancia magnética (RM) es el método paraclínico más sensible en el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), mostrando alteraciones en el 95% de pacientes con EM clínicamente definida, sin embargo, la correlación obtenida en diferentes estudios entre los parámetros que ofrece la RM y el grado de discapacidad neurológica ha sido escasa. El desarrollo y progresiva aplicación de nuevas técnicas de RM, que permiten detectar de forma específica aquellas lesiones que traducen un mayor grado de disfunción neuronal, está permitiendo optimizar la utilización de la RM en el estudio de la historia natural de la enfermedad, y consiguientemente en la monitorización de los enfermos que son sometidos a nuevos tratamientos”(6)

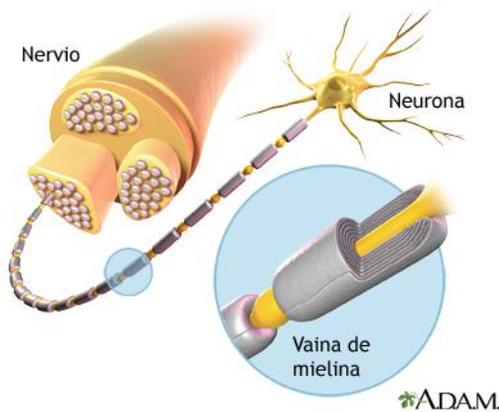
El trabajo va a comenzar con una descripción de las enfermedades desmielinizantes, origen, clasificación, diagnóstico, para luego entrar en la descripción de Dx por resonancia magnética, secuencias convencionales, no convencionales, protocolos, imágenes.

Se agregan un par de anexos con los distintos tipos de resonadores y de bobinas craneales.

Esta investigación pretende aportar el conocimiento necesario sobre las distintas secuencias, convencionales o no, aporte necesario para nuestra profesión en la protocolización del estudio y así estar informado de los avances continuos en el Dx por RM, ya sea con nuevos resonadores, como el avance continuo de los software y hardware.

Capítulo 1 : La mielina(26)

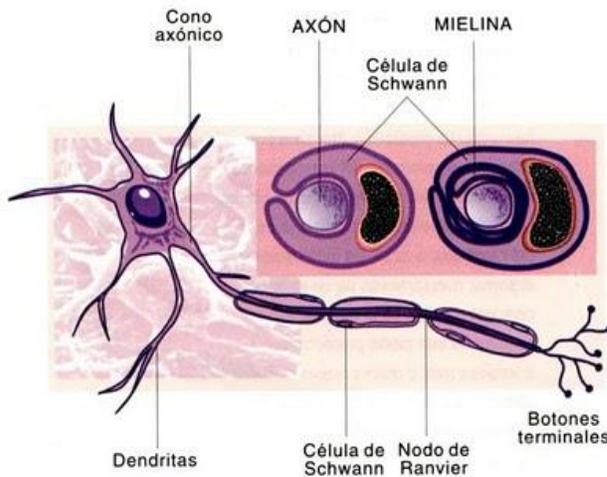
1-1Concepto-características



La **mielina** se encuentra en el sistema nervioso, es una sustancia aislante de varias capas alrededor de los axones, acelera la conducción o impulso nervioso al permitir que los potenciales de acción salten entre las regiones desnudas de los axones (Nódulos de Ranvier) y a lo largo de los segmentos mielinizados.

Es una sustancia producida por las células de Schwann presentes en las neuronas conectivas y motoras y que se enrollan a través del axón o cilindroeje formando la vaina de mielina.

El propósito de la vaina de mielina es permitir la transmisión rápida y eficiente de impulsos a lo largo de las neuronas.



En el sistema nervioso periférico, nervios craneales y raquídeos, las vainas de mielina están formadas por capas de lípidos y proteínas producidas por las células de Schwann (tipo de células de la glía) (tejido nervioso no neuronal) en los axones de las células que se encuentran fuera del sistema nervioso central y por las células llamadas oligodendrocitos en los axones de las células del sistema nervioso central.

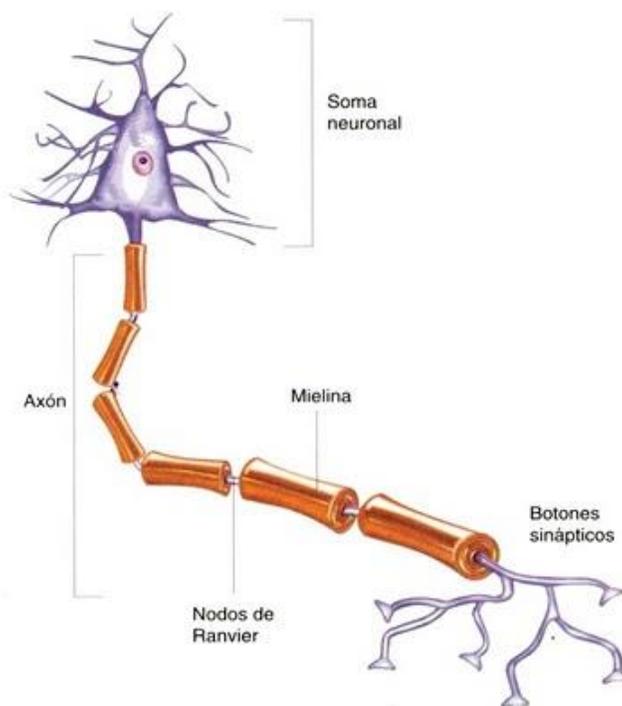
Las células de Schwann están en la membrana donde se encuentra la mielina, y como las células de Schwann se enrollan sucesivamente en zonas concretas de los axones, forman las llamadas vainas.

La vaina de mielina envuelve al axón excepto en los nódulos de Ranvier, que son espacios situados entre las vainas de mielina. La mielina actúa como aislante electroquímico, permitiendo el transporte saltatorio del impulso nervioso. De esta forma la transmisión del mensaje es mucho más rápida.

Si la vaina de mielina se deteriora, las neuronas funcionan mal, ya que el impulso nervioso se transmite lentamente o directamente ni se transmite. Esto explica que sea la base de diferentes enfermedades como la Esclerosis Múltiple, la Leucodistrofia,...

Se sabe que una neurona con los axones recubiertos de mielina, transmite cien veces más rápido los impulsos nerviosos que una neurona que no tiene los axones recubiertos con mielina, produciendo una mayor eficacia en el funcionamiento del organismo.

En el SNC, la mielina está formada por otro tipo de células de la glía, los oligodendrocitos, con muchas prolongaciones, que se enrollan alrededor de axones de varias neuronas.

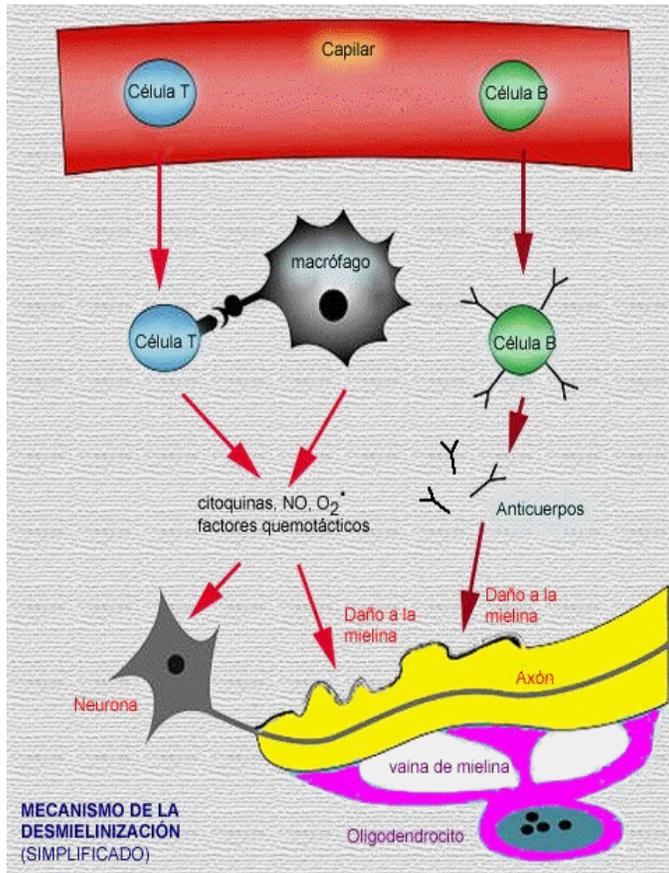


La mielina es de color blanco, por lo que decimos que los axones mielinizados de las neuronas forman la llamada sustancia blanca. Por otro lado, los cuerpos neuronales, que no están mielinizados, constituyen la sustancia gris.

La pérdida de la mielina por enfermedades ocasiona graves trastornos del sistema nervioso, pues los impulsos eléctricos no se conducen con suficiente velocidad o se detienen en mitad de los axones.

Suelen ser autoinmunes, y en este caso el sistema inmunitario ataca a la mielina al considerarla como una sustancia desconocida, ajena al organismo. (9)

1-2 Desmielinización



El mecanismo de la desmielinización tiene que ver con un trastorno autoinmune donde participan los linfocitos de la serie T (reconocedores) y los de la serie B (generadores de anticuerpos) es un mecanismo de defensa de 2^a instancia, secundario, donde a veces actúan generando, por mecanismos que no deberían suceder (autoinmune), procesos inflamatorios que atentan contra la mielina. El resultado final es la activación errónea del propio sistema inmunitario, con la consecuente producción de placas de desmielinización típicas de la EM. (Especialidad)

1-3 Enfermedades desmielinizantes

Las **enfermedades desmielinizantes** representan un grupo heterogéneo de enfermedades neurológicas que tienen en común la selectiva destrucción primaria de las vainas de mielina. La **desmielinización primaria** implica que las vainas de mielina, y en grado variable, estructuras tales como oligodendrocitos y células de Schwann, son destruidas mientras que otros componentes del sistema nervioso están relativamente preservados.

Esta predilección en la destrucción de la mielina, de ninguna manera excluye a otros componentes del sistema nervioso, tales como los axones. Además, el daño y la pérdida axonal son característicos de las lesiones desmielinizantes, y el grado de compromiso de los mismos se correlaciona con el déficit neurológico permanente.

Por lo tanto, el proceso de desmielinización representa la característica común de una gran variedad de patologías. (10) (11)

La pérdida o destrucción de la mielina puede ocurrir en el contexto de un **proceso inflamatorio**, en el cual se produce una reacción inmune dirigida contra un auto antígeno o un agente infeccioso. También, una **infección** específica de los oligodendrocitos puede alterar su metabolismo e inducir por apoptosis la muerte neuronal.

Finalmente, **defectos genéticos** de las células formadoras de la mielina pueden provocar su inestabilidad metabólica y por ende la producción de una vaina de mielina anómala, o bien alteraciones específicas en ciertas proteínas de la mielina, que in-vivo se traducen en las llamadas enfermedades **dismielinizantes**.

En términos generales, las enfermedades desmielinizantes son aquellas en las que existe un proceso patológico dirigido contra la mielina sana. En contraposición a ellas, las enfermedades dismielinizantes o leucodistrofias son aquellas en las que el origen de la enfermedad es una formación inadecuada de la mielina.

1-4Clasificación:

- **MIELINOCLASTICAS**

Enfermedades inflamatorias - desmielinizantes de etiología autoinmune

Enfermedades inflamatorias - desmielinizantes de etiología infecciosa

- **LEUCODISTROFIAS**

Enfermedades dismielinizantes con trastornos hereditarios / genéticos del metabolismo de la mielina.

Hay que tener en cuenta además, que los oligodendrocitos y células de Schwann son particularmente vulnerables al **daño isquémico**. Por lo tanto, la isquemia que afecta a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) se asocia generalmente con un proceso de desmielinización primaria, más evidente en el "área de penumbra" de las lesiones agudas. Un fenómeno similar ocurre con la isquemia aguda de los nervios periféricos.

Es rara la presencia de desmielinización primaria alrededor de los infartos crónicos, debido a la rápida remielinización de las áreas afectadas.

Esto impresiona ser diferente en zonas de hipoperfusión crónica de la sustancia blanca, como ocurre por ejemplo en la enfermedad de Binswanger, donde la disfunción en la regulación del flujo sanguíneo causada por las alteraciones vasculares que produce la hipertensión arterial, provoca una isquemia crónica incompleta con pérdida progresiva de mielina y oligodendrocitos.

La injuria isquémica aguda que sufren los oligodendrocitos secundaria a la infiltración vascular de células **tumorales**, como se observa en el linfoma primario del SNC, puede también provocar una desmielinización primaria.

Ha sido descrito en la **injuria cerebral** traumática el daño sufrido por los oligodendrocitos y el fenómeno de desmielinización primaria asociado. Si bien no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos involucrados, la íntima asociación entre la apoptosis de los oligodendrocitos y la activación de la microglia sugeriría que la presencia de toxinas provenientes de esta última desempeñaría un rol fundamental en la producción del daño.

Por último, la vaina de mielina, los oligodendrocitos y las células de Schwann pueden ser selectivamente dañados por una gran variedad de toxinas endógenas y exógenas.

Se puede concluir entonces, que la mielina es una estructura sumamente vulnerable del SNC y periférico, y que la desmielinización representa la vía final común de una gran variedad de situaciones patológicas.

La actuación simultánea de varios mecanismos responsables del compromiso de la mielina crea dificultades en la clasificación de este grupo particular de enfermedades.(10) (11) (13)

1-5 Cuadro de enfermedades desmielinizantes según causas

<p>De probable causa autoinmune</p>	<p>Esclerosis múltiple Enfermedad de Marburg Neuromielitis óptica o enfermedad de Devic Esclerosis concéntrica o enfermedad de Baló Esclerosis cerebral difusa o enfermedad de Schilder Encefalomiелitis diseminada aguda Leucoencefalitis aguda o subaguda hemorrágica necrosante</p>
<p>Infeciosas</p>	<p>Leucoencefalitis multifocal progresiva Panencefalitis esclerosante subaguda Síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA)</p>
<p>Trastornos hereditarios del metabolismo de la mielina</p>	<p>Adrenoleucodistrofia Leucodistrofia metacromática Enfermedad de Krabbe Enfermedad de Alexander Enfermedad de Canavan Enfermedad de Pelizaus-Merzbacher Fenilcetonuria Enfermedad de Tay-Sachs</p>
<p>Vasculares</p>	<p>Enfermedad de Binswanger</p>
<p>Tóxicas y metabólicas</p>	<p>Intoxicación por monóxido de carbono Déficit de vitamina B12 Intoxicación por mercurio (Enfermedad de Minamata) Ambliopía alcohol / tabaco Mielinólisis pontina central Síndrome de Marchiafava-Bignami Radiación Hipoxia</p>

Capítulo 2 : Esclerosis Múltiple⁽²⁶⁾

2-1Concepto-Síntomas-Evolución

La EM, la más común y por lo tanto la más conocida de las enfermedades desmielinizantes denominadas mielinoclásticas. Se trata de una enfermedad que lesiona múltiples áreas de la sustancia blanca del sistema nervioso central, que ocasiona principalmente desmielinización, aunque también daño axonal en un grado variable.

Principales Manifestaciones Clínicas:

- Debilidad y pesantez de piernas (bazo/humedad)
- Parestesias, inestabilidad en una extremidad, desequilibrio (hígado, riñón/flema-estancamiento sanguíneo)
- Paraparesias espásticas, fasciculaciones, espasmos (hígado/viento)
- Visión borrosa, diplopía, neuritis retro bulbar, vértigo (hígado/sangre)
- Parálisis, espasticidad, ataxia, incontinencia urinaria, impotencia (yang de riñón)

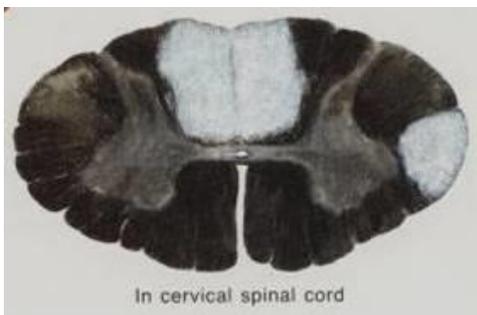
Los síntomas pueden desaparecer después de unos días o semanas, aunque el examen revela con frecuencia algún déficit residual.

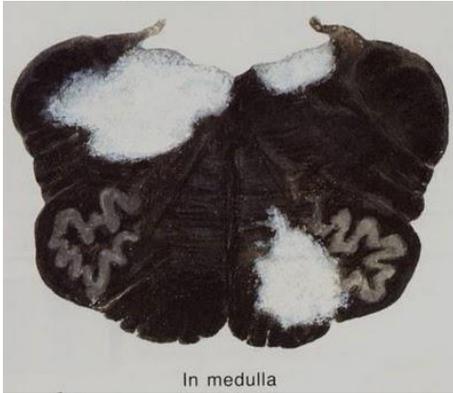
Evolución general

En intervalos de meses o años después del episodio inicial, antes de que se desarrollen nuevos síntomas o reincidan los originales. Con menor frecuencia, los síntomas son progresivos desde su inicio y la incapacidad se presenta en una etapa relativamente temprana.

Las recaídas y las remisiones por lo general incompletas, originan incapacidad creciente con debilidad, espasticidad y ataxia de los miembros, deterioro visual e incontinencia urinaria.

Los datos del examen en esta etapa suelen incluir atrofia óptica, nistagmo, disartria y déficits piramidales, sensoriales o cerebelosos en algunos o todos los miembros.





- de los hemisferios cerebrales y cerebelosos
- del tronco cerebral,
- de la médula espinal y
- de los nervios ópticos

Y que generalmente lo hace en forma secuencial en forma de

- recaídas y remisiones
- progresión
- aparición de nuevas lesiones visibles en la RMI, aumento de tamaño de anteriores, etc. (9) (11)

Estas características hacen que clásicamente se la considere una enfermedad con un patrón de dispersión témporo-espacial. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de etiología desconocida. Se presume una causa autoinmune, pero de origen no completamente conocido, y en cualquier caso, multifactorial, con participación e interacción de diferentes factores genéticos de susceptibilidad y diversos factores ambientales.

Comienza habitualmente en la persona joven (entre 25 y 35 años), aunque entre un 10-20 % de los casos pueden iniciar la enfermedad antes de los 15 o después de los 50 años, predomina claramente en la raza caucásica y es más frecuente en las mujeres. En el 85% de los casos la enfermedad se inicia con episodios clínicos recurrentes asociados a la aparición de focos de inflamación perivenular en la sustancia blanca que, en la mayoría de las ocasiones remiten de forma completa o prácticamente completa. Después de esta fase recurrente-remitente, la mayoría de los pacientes entran en una fase secundaria progresiva en la que se produce un aumento progresivo de discapacidad neurológica entre los episodios de recurrencia clínica.

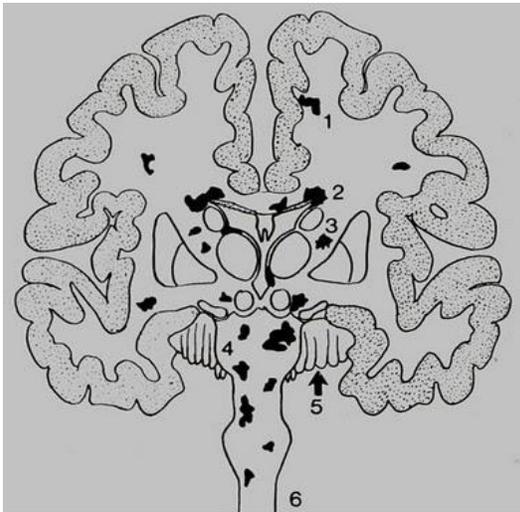
Existe una tercera forma de la enfermedad, con una incidencia de entre el 10% al 15%, en el que el curso clínico se caracteriza desde el inicio por un cuadro neurológico progresivo, generalmente en forma de un síndrome medular, sin existir fases de recurrencias clínicas. Esta última forma de la enfermedad, llamada primaria progresiva, suele iniciarse en edades más tardías (alrededor de los 40 años) y afecta con la misma frecuencia a hombres y a mujeres.(11)

2-2Placa de desmielinización

La placa de desmielinización.

El hallazgo patológico más característico en la EM es la presencia de múltiples focos o placas de desmielinización, que se distribuyen a lo largo de todo el SNC con predilección por los nervios ópticos, el tronco del encéfalo, el cerebelo, la sustancia blanca periventricular y la médula espinal. Estas áreas focales de destrucción de la mielina se producen en un contexto de reacción inflamatoria protagonizada principalmente por los macrófagos y los linfocitos T.

Puede distinguirse entre placas activas o inactivas de desmielinización. La presencia de una intensa infiltración de la placa por parte de macrófagos activados conteniendo fragmentos de mielina (resultado de la fagocitosis de la misma) caracteriza a las placas activas. Por el contrario, las placas inactivas son placas hipo celulares más o menos circunscritas, en las que no existen signos de fragmentación activa de la mielina.



En estas placas crónicas inactivas encontramos intensa gliosis y marcada reducción de la densidad axonal. También los oligodendrocitos son muy escasos o están ausentes.

Por otro lado, los estudios anatómopatológicos llevados a cabo en la última década, realizados casi exclusivamente sobre lesiones desmielinizantes activas, han mostrado la presencia de un patrón heterogéneo de desmielinización. (9)

Esta heterogeneidad se ha encontrado entre lesiones de diferentes pacientes, mientras que las placas activas dentro del mismo paciente son bastante similares. Se habla, así, de cuatro patrones:

- Desmielinización asociada a macrófagos.
- Desmielinización asociada a macrófagos con depósito local de inmunoglobulinas y activación del complemento (desmielinización mediada por anticuerpos).

- Desmielinización con alteración primaria de los procesos distales de los oligodendrocitos y apoptosis de los mismos (desmielinización asociada a oligodendropatía).
- Degeneración primaria de los oligodendrocitos en la sustancia blanca peri placa con destrucción secundaria de la mielina.

2-3 Daño axonal

Aunque es estudiada por todos como una enfermedad que causa esencialmente desmielinización con preservación relativa de los axones, también hay estudios que describen la presencia de degeneración axonal en las lesiones de EM. La densidad axonal está disminuida en la mayoría de las placas de EM y se puede decir que dicha reducción tiene lugar en dos fases:

- Fase de daño axonal agudo.

Puede ocurrir durante la desmielinización activa y, por tanto, puede observarse ya en estadios precoces de la enfermedad. Estudios han determinado la presencia de un extenso daño axonal a todo lo largo de las placas agudas y en los márgenes de las placas crónicas activas. Además de su localización próxima a las áreas de inflamación, desmielinización e infiltración por macrófagos, lo que sugiere que existe una relación entre daño axonal e inflamación.

- Fase de daño axonal crónico.

La afectación axonal en las placas crónicas inactivas de EM es típicamente menos marcado, pero igualmente evidente. El o los mecanismos responsables de esta paulatina destrucción axonal crónica no son conocidos. El daño axonal se ha puesto en relación con la discapacidad irreversible desarrollada por los pacientes.

2-4 Remielinización

Los estudios anatómo-patológicos muestran de modo consistente la presencia de remielinización, fenómeno que puede ocurrir precozmente e incluso de forma simultánea a la desmielinización. Si en las placas crónicas la remielinización es incompleta y generalmente queda restringida al borde peri placa, en las placas agudas puede producirse una extensa remielinización que dé lugar a las denominadas “shadow plaques” (placas sombreadas), que no son más que placas muy bien delimitadas de mielina pálida y gliosis.

En estas placas de remielinización completa las vainas de mielina son uniformemente delgadas. La extensión de la remielinización parece depender de la mayor o menor capacidad para llevarla a cabo por parte de los oligodendrocitos o de sus células progenitoras presentes en las lesiones.

2-5 Signos clínicos de la Esclerosis Múltiple

La EM se caracteriza por los denominados brotes, recaídas o exacerbaciones. En el 85 % de los pacientes la enfermedad se inicia con estas recaídas. El brote es un concepto clínico, que se ha definido como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas o deterioro significativo de síntomas preexistentes que habían estado estabilizados o ausentes durante al menos 30 días tras excluir fiebre o enfermedad intercurrente. Se consideran que se trata del mismo episodio los síntomas que ocurren en el mismo mes.

Los brotes representan la actividad inflamatoria recurrente que ocurre en la sustancia blanca del sistema nervioso central, que afecta a la mielina, los oligodendrocitos y a los axones neuronales. Se denomina fase remitente, latente o estacionaria al período de tiempo libre de síntomas neurológicos entre brotes.

No hay que olvidar que la fiebre puede exacerbar síntomas residuales, en este contexto se define el “pseudobrote” como empeoramiento o aparición de síntomas en presencia de fiebre, aumento de la temperatura, o enfermedad sistémica. Estos suelen aparecer de forma repetida con una duración variable que va desde horas hasta tres o cuatro días, en función de los factores exógenos o endógenos desencadenantes. Por el contrario, el brote suele ser de curso subagudo y progresivo durante días y remite en unas dos a 8 semanas con o sin síntomas neurológicos residuales. Se han identificado cuatro patrones que definen el curso clínico de la EM y condicionan diferentes estrategias terapéuticas. Estos son:

- **Remitente-recurrente (EMRR):** se caracteriza por brotes que se repiten cada cierto tiempo y que a medida que se repiten van produciendo diferentes grados de síntomas residuales. Es la forma más común al inicio, si bien muchos pacientes evolucionan posteriormente a una forma secundariamente progresiva.
- **Primariamente progresiva (EMPP):** en estos pacientes los síntomas progresan desde el inicio de la enfermedad, con algún período ocasional de estabilidad y menor discapacidad. Presentan deterioro funcional progresivo desde el inicio, no presentando exacerbaciones. Esta forma suele tener una edad de presentación más tardía y una mayor discapacidad. Representa el 10% de los casos al inicio de la enfermedad (Koch et al, 2009).
- **Secundariamente progresiva (EMSP):** la enfermedad se inicia en forma de brotes, como una remitente-recurrente, para después adoptar un curso progresivo. Es la responsable del mayor grado de discapacidad.
- **Progresiva-recurrente (EMPR):** estos pacientes presentan un curso progresivo con ocasionales exacerbaciones.

2-6 Síntomas de inicio

En general se considera como el síntoma de inicio más frecuente la alteración de la sensibilidad (45%), los síntomas pueden ser positivos en forma de parestesias o deficitarios de cualquier modalidad sensitiva. La alteración motora se sitúa en 2º lugar con un porcentaje entorno al 40%. Los síntomas debidos a disfunción del tronco-encefalo se sitúan en tercer lugar (25%).

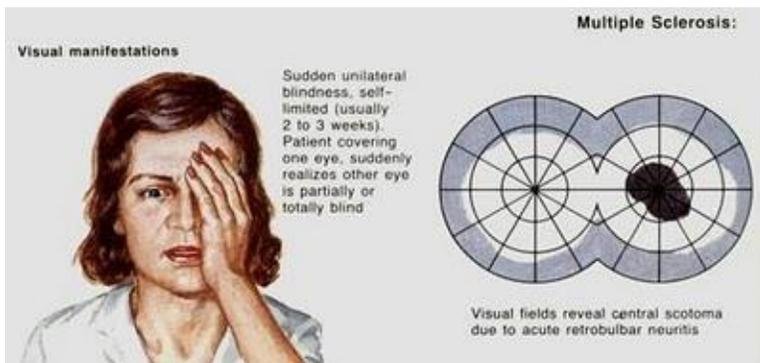
Las alteraciones visuales son muy frecuentes en el curso de la enfermedad pero como síntoma de inicio representan únicamente el 20%. El cerebelo se afecta con menor frecuencia al inicio de la EM (10-20%) y la afectación cognitiva y esfinteriana raramente se presenta en los primeros estadios de la misma.

En el caso de la EM PP, lo más frecuente es que se presente con síntomas motores en forma de paraparesia o hemiparesia espástica progresiva. Raramente se inicia con síntomas cerebelosos y de forma excepcional con síntomas tronco-encefálicos, cognitivos o visuales. Con la evolución de la enfermedad, el cuadro clínico se va haciendo más complejo y tiende a las presentaciones mixtas, estando, por ejemplo, el trastorno cognitivo presente en un 10-30% de los casos. Sin embargo, en este sentido, algunos autores también han afirmado que existe una mayor tendencia hacia la progresión dentro del mismo sistema de síntomas que hacia la implicación difusa de otros sistemas.(10) (11)

Capítulo 3 :Síntomas y signos a lo largo del curso de la enfermedad

3-1Afectación visual

La neuritis óptica es una de las manifestaciones más comunes de la EM. Se caracteriza por una disminución de agudeza visual unilateral, acompañada generalmente por fotofobia y dolor que se agudiza con los movimientos oculares. En la exploración se



encuentra un escotoma central. En raras ocasiones se presenta de forma bilateral, siendo asimétrica y más marcada en un ojo.

Estos pacientes también presentan defecto pupilar aferente, la denominada pupila de Marcus Gunn (al iluminar el ojo sano se produce una contracción pupilar bilateral, si se estimula inmediatamente el ojo patológico, la pupila de este ojo se dilata) y desaturación para los colores, particularmente para el rojo. En el examen de fondo de ojo se puede observar edema de papila cuando la lesión afecta a la cabeza del nervio óptico. En la mayoría de los casos la lesión es retro bulbar y el fondo de ojo es normal en fase aguda. Más tarde la papila se vuelve pálida como resultado de la pérdida axonal y la gliosis.

Prácticamente el 90% de los pacientes recuperan por completo la visión de 2 a 6 meses después del comienzo agudo, pudiendo persistir la desaturación de los colores.(9)

3-2Afectación de otros pares craneales

La paresia facial central es frecuente y se asocia con otros signos motores. La paresia



facial periférica se desarrolla ocasionalmente y parece ser el resultado de la desmielinización del nervio facial en el tronco del encéfalo.

Las alteraciones auditivas son infrecuentes aunque puede ocurrir una pérdida auditiva uni o bilateral debido a afectación del tronco del encéfalo. La hiperacusia ha sido descrita recientemente.

El tinnitus (ruidos o golpes que percibe el oído sin procedencia externa) es ocasional.

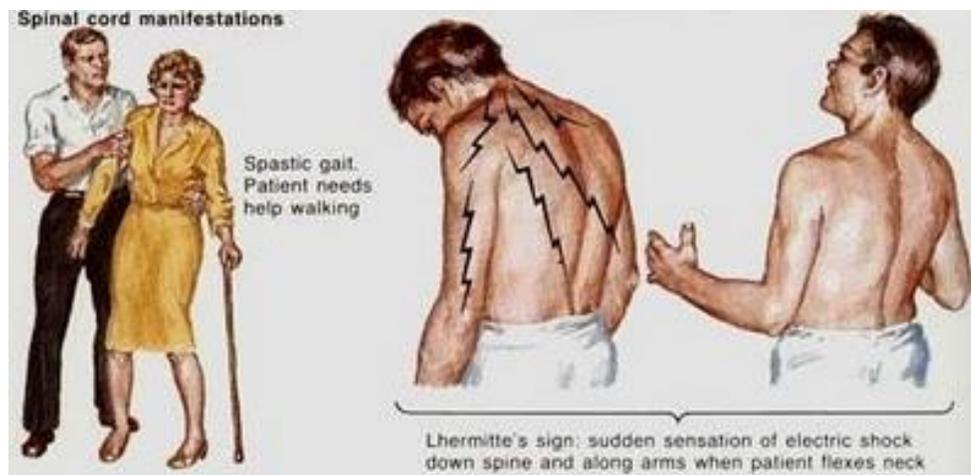
El vértigo es una queja frecuente, generalmente asociado a otros signos de afectación del tronco del encéfalo. Los pacientes se quejan de oscilopsia, es decir de movimiento subjetivo de los objetos, y de pérdida de agudeza visual al no poder realizar adecuadamente la acomodación.

La disartria es frecuente, particularmente en casos crónicos y avanzados. Se ha considerado típica de la EM, la denominada habla escandida. Otro tipo de disartria menos frecuente es el habla nasal por afectación de los pares IX y X.(9)

3-3Afectación de las vías sensitivas

Los síntomas sensitivos son comunes como síntomas de inicio y ocurren en casi todos los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad. Son el resultado de lesiones en el haz espinotalámico, cordones posteriores o ganglios dorsales. Estos síntomas pueden ser desconcertantes para el médico ya que al inicio de la enfermedad pueden acompañarse de una exploración neurológica completamente normal.

Además la distribución puede ser muy particular y no corresponderse con ningún dermatoma, nervio periférico o territorio central. Los pacientes suelen referir hormigueo, es más frecuente una sensación positiva que ausencia o disminución de sensibilidad. Las quejas más comunes incluyen cosquilleo, quemazón, tirantez.



A menudo los pacientes refieren tener la sensación de llevar puesta una prenda de ropa como un guante o una faja. Es característico el fenómeno de Lhermitte que se describe como un síntoma sensitivo transitorio que consiste en una sensación de descarga eléctrica que desciende a lo largo de toda la médula espinal e incluso de las extremidades con la flexión del cuello.

El dolor es un síntoma común en pacientes con esclerosis múltiple, estando presente en el 67% de los pacientes. Existen síndrome dolorosos distintivos de la EM. Algunos experimentan dolores severos, lancinantes en las extremidades, otros aquejan disestesias muy persistentes y a menudo quemantes.

Los pacientes con espasticidad refieren a menudo espasmos dolorosos. El dolor de espalda es más frecuente en estos pacientes que la población general, suele ser debido a malas posturas o trastornos de la marcha asociados a debilidad y espasticidad.(9)

3-4Afectación de las vías motoras

La afectación de la vía cortico espinal ocurre en un 32 al 41% de los pacientes como síntoma de inicio y está presente en un 62% a lo largo del curso de la enfermedad. La afectación de las extremidades inferiores es más frecuente que las superiores y cuando se afectan ambas son más marcados los síntomas en las inferiores.

Los síntomas incluyen paresia en grados variables que van desde debilidad hasta plejía. En las extremidades superiores predomina la debilidad distal.

Los reflejos osteotendinosos están exaltados, pudiendo aparecer clonus (movimiento violento, confuso). El reflejo cutáneo plantar suele ser extensor en el lado afectado.

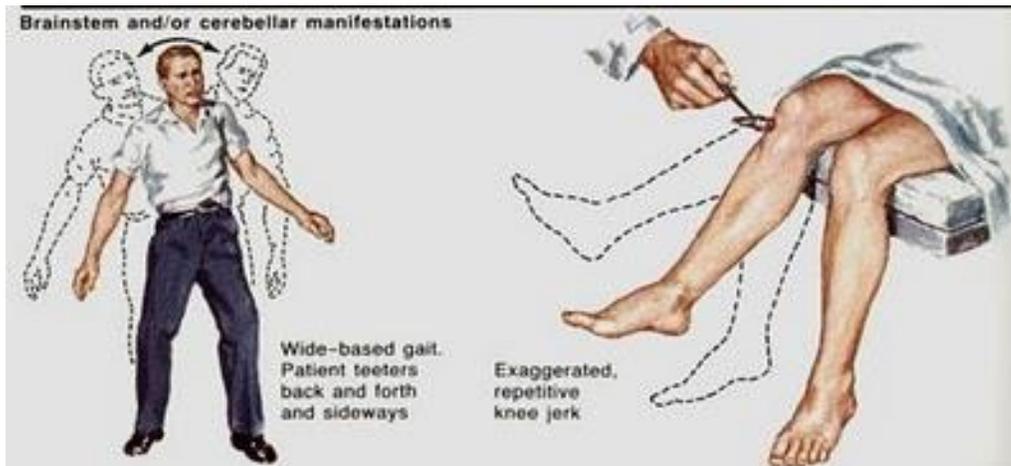
Ocasionalmente los reflejos osteotendinosos pueden estar disminuidos por interrupción del arco reflejo a ese nivel. La espasticidad es muy común, se produce generalmente en los miembros inferiores aunque también puede afectar a los superiores. Puede producir disconfort o dolor por espasmos flexores o extensores e interferir en la higiene personal. También puede dificultar el sueño.

La amiotrofia (disminución del músculo) puede ocurrir y suele afectar a los pequeños músculos de las manos. (9)

3-5Afectación de las vías cerebelosas

Son muy comunes en la EM los síntomas causados por lesiones cerebelosas, tanto vermianas como hemisféricas. La marcha atáxica representa la queja inicial en los pacientes. La exploración neurológica muestra típicamente disimetría, descomposición

de los movimientos complejos e hipotonía, sobre todo en extremidades superiores. Puede observarse temblor intencional tanto en las extremidades como en la cabeza.



Síntomas oculares derivados de afectación vestibulo cerebelosa son el nistagmus (movimientos involuntarios del ojo), disimetría ocular, ondas cuadradas. El habla puede ser escandida o explosiva.

La marcha puede verse dificultada por ataxia truncal.

Los síntomas cerebelosos a menudo se presentan junto con los debidos a afectación piramidal.⁽⁹⁾

3-6 Afectación cognitiva

La demencia franca es infrecuente en la EM, aunque son muy frecuentes alteraciones cognitivas sutiles. Estudios recientes encuentran que el 34 al 65% presenta deterioro cognitivo diagnosticado con test neuropsicológicos, pudiendo aparecer desde el inicio de la enfermedad.

Las alteraciones más frecuentes aparecen en la memoria, atención y la abstracción. Aunque sigue patrones variables, el más común es el de deterioro cognitivo subcortical. Otras alteraciones cognitivas como la afasia, la apraxia o la negligencia son infrecuentes aunque puede aparecer en casos severos con alteración del lenguaje.

No parece haber asociación entre el deterioro cognitivo, la duración de la enfermedad, el curso de la enfermedad o el tratamiento empleado. ⁽⁹⁾

3-7 Afectación esfinteriana y sexual

La afectación esfinteriana y sexual es muy frecuente en la EM, suele ser paralela a la afectación motora de extremidades inferiores.

Respecto a los síntomas urinarios los más comunes son la alteración de la frecuencia urinaria, urgencia e incontinencia. La urgencia se suele acompañar de dificultad para iniciar la micción de modo voluntario.



La historia clínica no es suficiente para conocer el estado real de la micción, es necesario realizar mediciones tales como orina residual. La retención urinaria incrementa el riesgo de infección de orina, sobre todo en mujeres, que a su vez aumentan los síntomas urinarios.

El estreñimiento es más común que la incontinencia fecal. Es debido a la disfunción autonómica así como la disminución de la movilidad general. Por otro lado los pacientes suelen disminuir la ingesta hídrica para evitar la incontinencia urinaria con lo que se agrava el estreñimiento.

La incontinencia fecal aparece en relación con el grado de incapacidad, duración de la enfermedad y la presencia de síntomas urológicos.

Los síntomas sexuales son también comunes en la EM, no solamente por la propia enfermedad, sino que también a causa de factores psicológicos y por efectos secundarios de la medicación. Aproximadamente el 50% de los pacientes se vuelven inactivos sexualmente a causa de la enfermedad y el 20% disminuyen su actividad.

Los hombres presentan disfunción eréctil y problemas con la eyaculación. Las mujeres presentan dificultades para el orgasmo aunque el síntoma más frecuente es disminución de la lubricación. Ambos, hombres y mujeres refieren disminución de la libido, si bien recientemente se han descrito casos de hipersexualidad.(9)

3-8 Trastornos afectivos

Los síntomas afectivos aparecen en dos tercios de los pacientes con EM siendo lo más frecuente la depresión. La depresión es más frecuente que en otros pacientes con patologías crónicas. Algunos ensayos recientes han encontrado relación entre el tratamiento con interferón beta y el riesgo a desarrollar depresión.

La euforia se asocia frecuentemente con moderado o severa afectación mental.

Los síntomas bipolares suelen preceder a otros síntomas neurológicos y se presentan como manía. La labilidad emocional puede ocurrir con exacerbaciones de la enfermedad.

3-9Otros síntomas característicos

Son característicos de la EM los síntomas paroxísticos sensitivos o motores que ocurren en relación con lesiones desmielinizantes. Así, lesiones del tronco del encéfalo pueden producir diplopía, parestesias faciales, neuralgia del trigémino, ataxia y disartria.

La afectación del sistema motor da lugar a contracciones tónicas dolorosas de una o dos extremidades ipsilaterales o incluso de la cara pero muy raramente de las cuatro extremidades o del tronco.

El síntoma paroxístico más frecuente es la neuralgia del nervio trigémino. Clínicamente es indistinguible de los pacientes sin esclerosis múltiple excepto en que aparece en edades más tempranas y los síntomas pueden ser con mayor frecuencia bilaterales.

El fenómeno de Uhthoff es propio de la EM. Consiste en el empeoramiento de los signos y síntomas ya existentes con pequeños aumentos de la temperatura. Probablemente es debido a bloqueos de la conducción que se alcanzan con temperaturas bajas en las fibras desmielinizadas.

La fatiga es característica de esta enfermedad, aparece en 76% de los pacientes. Se describe como el cansancio físico que no se correlaciona con el grado de actividad realizado.

Suele ocurrir durante el día y se alivia parcial o totalmente con el descanso. Parece estar relacionada con los trastornos del sueño. En ocasiones precede a un nuevo brote y persiste cuando la focalidad neurológica del mismo ha desaparecido. No se relaciona con la severidad de la enfermedad.

Otros síntomas que pueden aparecer en el curso de la enfermedad, si bien no son característicos de la misma son crisis comiciales, movimientos anormales y narcolepsia. Las crisis epilépticas son más frecuentes en estos pacientes que en la población general. Son muy infrecuentes las crisis parciales motoras, aunque puede presentar cualquier tipo de crisis. En general, las crisis presentan buena respuesta al tratamiento anticonvulsivante.

Capítulo 4 : Diagnóstico y tratamiento

4-1 Diagnóstico- Pruebas complementarias.

El diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) es esencialmente clínico. No obstante, ante la carencia de un marcador biológico específico, cada vez tienen más relevancia las pruebas complementarias, tales como:

- la resonancia magnética (RM)
- el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y
- los potenciales evocados.

Actualmente estos test se han implementado en los criterios diagnósticos de EM. La clave para el diagnóstico de EM se basa en dos criterios importantes:

- la demostración de la diseminación en el espacio y en el tiempo de las lesiones desmielinizantes. La diseminación en el espacio hace referencia a la afectación de diferentes regiones del sistema nervioso central, y
- la diseminación en el tiempo a la afectación en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

Por otro lado, se basa en descartar otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de EM y la demostración de otros hallazgos característicos de la enfermedad en RM y LCR.

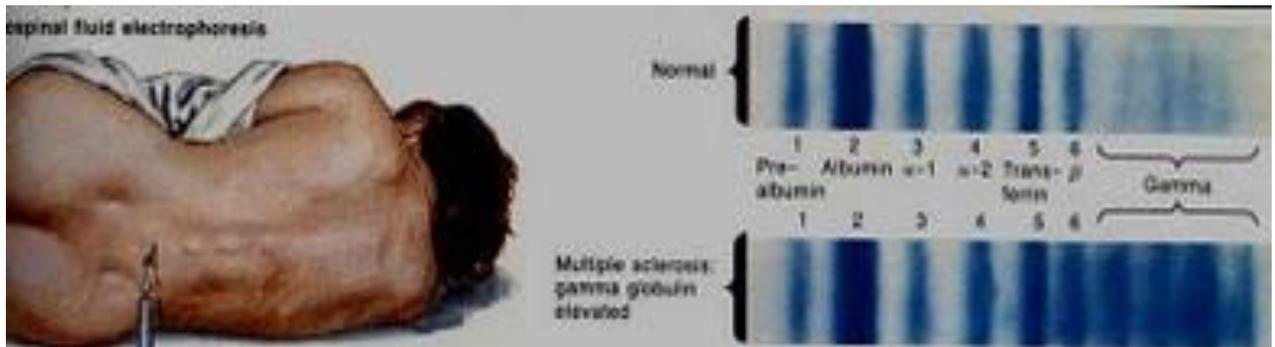
4-1-1 Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR)

- LCR anormal en más del 55 % de los casos
- IgG > 13%
- Linfocitos y proteínas aumentados
- Bandas oligoclonales (indican síntesis de IgG en el interior de la barrera hematoencefálica)
- Aumento de concentración de proteína básica de mielina durante desmielinización activa.

La demostración de síntesis intratecal de IgG, proceso característico de EM, así como la exclusión de otros diagnósticos son de gran valor para el diagnóstico.

En primer lugar es preciso realizar un **estudio del metabolismo del LCR**: el recuento celular debe ser normal o sólo discretamente elevado (<50 células), de predominio linfocitario. La proteinorraquia suele ser normal.

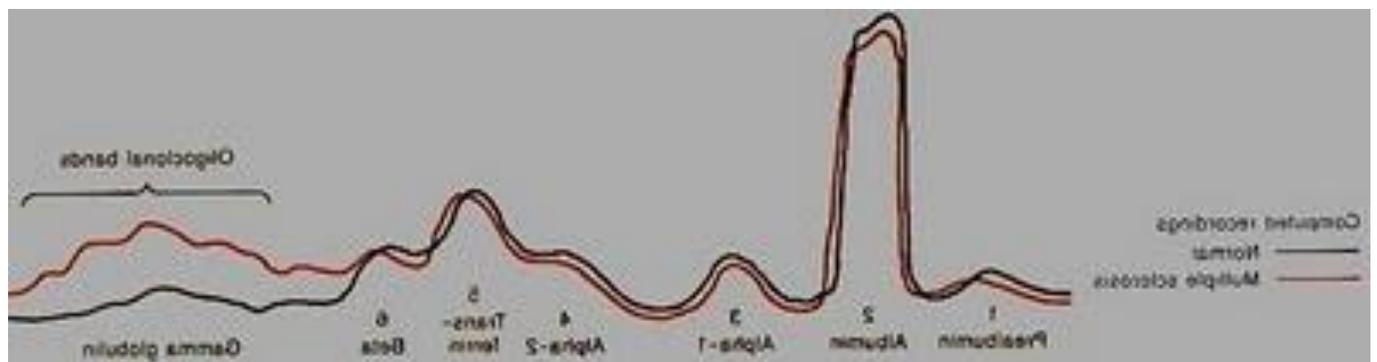
Determinación de síntesis intratecal de IgG: la determinación cuantitativa se calcula mediante el índice de IgG: IgG LCR/IgG en suero, cuyo valor normal es <0,77. Valores superiores sugieren EM. La determinación cualitativa se realiza mediante las **bandas oligoclonales** obtenidas por técnicas de isoelectroenfoque e inmunodetección con anticuerpos anti-IgG. (9)



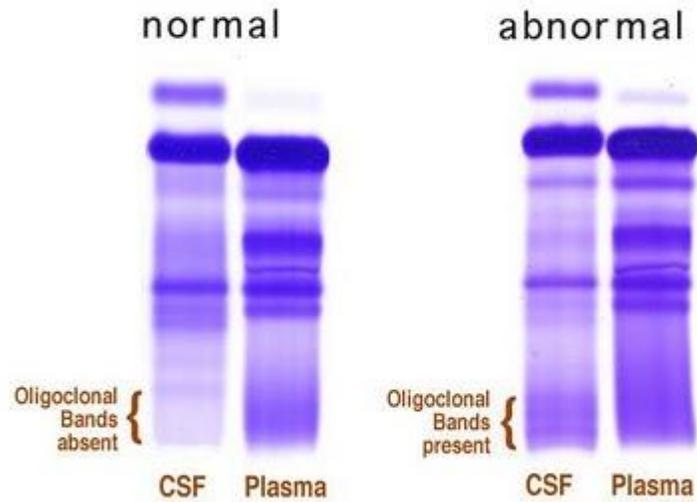
Estas bandas, presentes en LCR y no en el suero son muy sensibles y específicas para el diagnóstico de EM.

Las bandas oligoclonales IgG predicen con elevada sensibilidad y especificidad la conversión de un síndrome clínico aislado en EM clínicamente definida (EMCD).

Es posible la determinación de bandas oligoclonales de IgM, que parecen predecir la aparición de brotes y peor evolución clínica de la enfermedad, así como la conversión a EMCD. Esta relación es más evidente para las bandas IgM específicas para lípidos. (9)



Oligoclonal Bands in CSF



4-1-2 Potenciales evocados

Los potenciales evocados evalúan la conducción de las vías nerviosas en el SNC, mediante la aplicación de un estímulo y el registro de la respuesta en otro punto de la vía. Cuando existe una pérdida de mielina, la velocidad de conducción disminuye y aumenta la latencia. En el caso de la pérdida de axones, disminuye la amplitud de la onda.

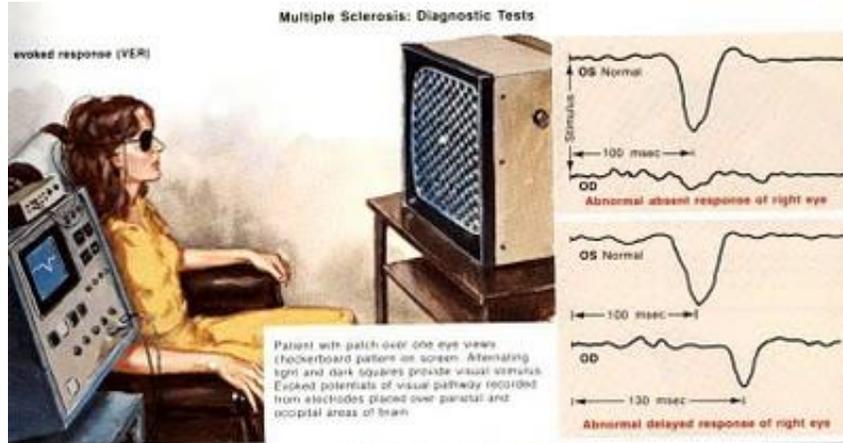
Su utilidad en EM estriba en la demostración de la desmielinización de dichas vías, que se pone de manifiesto por un aumento de la latencia, con la morfología de la onda conservada.

De esta forma se pueden demostrar lesiones clínicamente poco evidentes, colaborando en la determinación de la diseminación en el espacio.

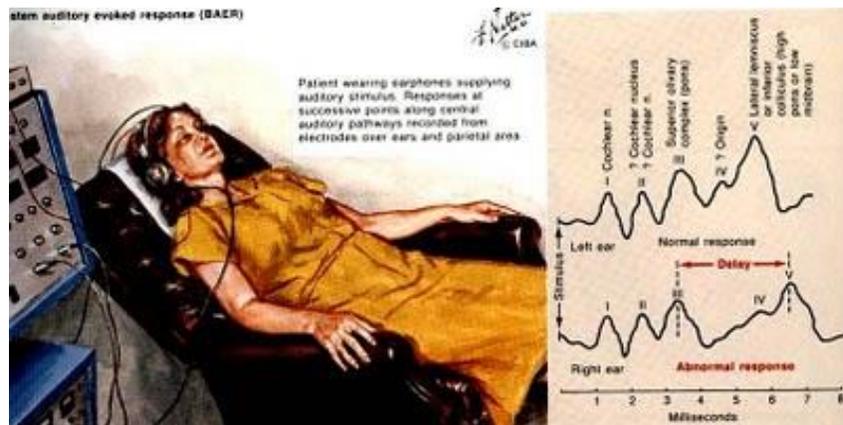
Las técnicas neurofisiológicas de mayor utilidad son los potenciales evocados visuales, que ponen de manifiesto desmielinización en el nervio óptico, seguidos por los potenciales evocados somato sensitivos para demostrar lesión en la médula.

De menor utilidad son los potenciales de tronco, los motores y los cognitivos, aunque pueden tener algún interés en situaciones concretas.

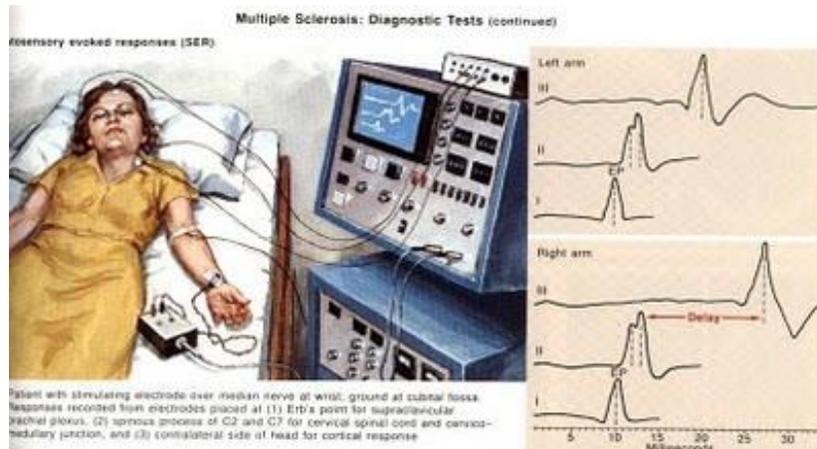
Visuales



Auditivos del Tronco encefálico



Somato Sensoriales

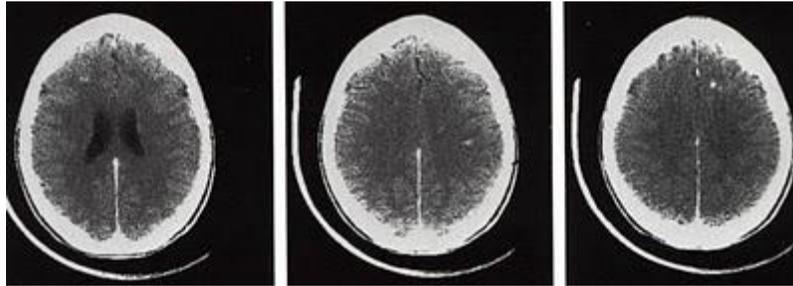


(9)

Capítulo 5 : Diagnóstico por imágenes

5-1 Tomografía axial computada

Se debe realizar retrasada de doble dosis, es posible visualizar las placas desmielinizantes. (9)



5-2 Resonancia magnética cerebral

Es la prueba más sensible para determinar anomalías estructurales debidas a la EM. Muestra anomalías focales del cerebro en más del 90% de los pacientes con EM clínicamente definida.

También permite distinguir entre lesiones antiguas y nuevas, lo que permite evaluar el curso de la enfermedad.

Además permite excluir otras condiciones neurológicas que podrían ser confundidas con la EM.

Sin embargo, dado que las anomalías cerebrales que se observan en la EM pueden ser producidas por otras condiciones médicas, el diagnóstico de la EM no puede estar basado solo en las resonancias.

La RM ha supuesto una revolución en el diagnóstico de la EM, ya que es una prueba sensible para lesiones desmielinizantes, reproducible y sin morbilidad.

- Es el estudio más sensible
- Igual que con la TAC se busca identificar las placas o lesiones de desmielinización
- Simple y con gadolinio

Capítulo 6 : Utilidad de la RMI cerebral ante la sospecha de EM

El principal valor de RMI cerebral o de columna ante la sospecha de EM es:

- Descartar otras enfermedades que puedan simular EM (tumores, enfermedad vascular, infecciosa, compresiva osteoarticular, etc.)
- Objetivar lesiones compatibles con EM
- Estimar volumen de lesiones acumuladas
- Distinguir las lesiones nuevas de las antiguas

Se debe hacer una RM cerebral y si es necesario, una medular. Secuencias con y sin contraste, cortes < de 5mm

6-1 Secuencias habituales

Las secuencias habitualmente empleadas son:

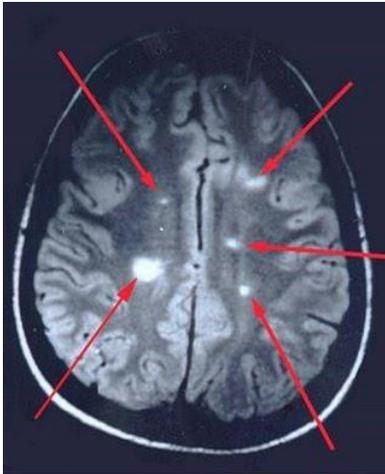
T2 axial: las lesiones se verán como hiperintensas, representan áreas de inflamación, desmielinización o gliosis cicatrizal. **Es imposible distinguir entre lesiones nuevas o antiguas, así como el proceso patológico subyacente. Permite estimar la carga lesional total.**

T1 axial: las lesiones se verán hipointensas, generalmente menos número y tamaño que en el T2, ya que sólo se verán lesiones residuales correspondientes a pérdida tisular (agujeros negros) y lesiones inflamatorias con edema que probablemente se resuelvan o desaparezcan en estudios posteriores. **Esta secuencia es importante para ver el grado de destrucción tisular y para compararla con la siguiente secuencia (T1 con gadolinio).**

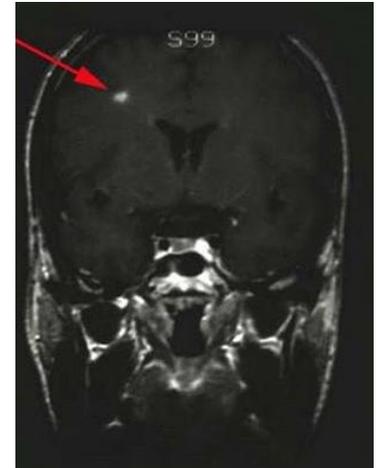
T1 con gadolinio: deben buscarse lesiones brillantes (refuerzo con gadolinio), sinónimo de ruptura de barrera hematoencefálica y de actividad. Debe recordarse que dicha actividad persiste habitualmente entre 1 y 2 meses. **Una secuencia T1 con gadolinio que muestra lesiones que tiñen junto a otras que no lo hacen, tiene el enorme valor de mostrar asincronía en las lesiones (perfil de dispersión temporal).**

FLAIR sagital y axial: esta técnica es más sensible para la detección de lesiones, especialmente corticales, que a veces pasan desapercibidas en el T2.

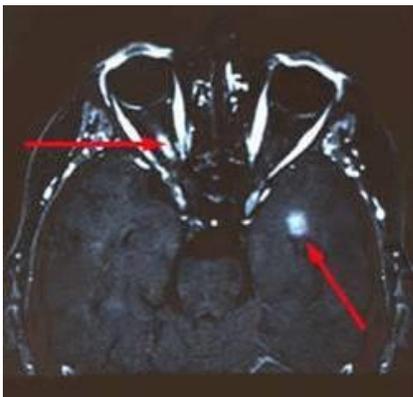
(14)



AREAS DE
DESMIELINIZACION(9)



Aproximadamente el 30% de pacientes con EM desarrollan Neuritis Óptica. Un gran número de pacientes con Neuritis Óptica desarrollan en el futuro EM-



6-2Secuencias doble inversión recuperación (DIR)

Una nueva tecnología en los estudios de RM. Utilizan un doble pulso de saturación que anula el LCR y la sustancia blanca, lo que da como resultado una sustancia blanca hipointensa que permite un mayor contraste con las lesiones desmielinizantes (hiperintensas). La secuencia DIR mejora el contraste de las lesiones cortico-yuxtacorticales e infratentoriales y aumenta la sensibilidad con respecto al T2 doble eco y flair.

La aplicación clínica es limitada ya que su disponibilidad en los equipos de RM es limitada y la baja relación señal-ruido que hace que los estudios sean relativamente largos. La calidad de esta secuencia se puede ver en equipos de 3.0 T.

De todas formas no hay evidencias suficientes como para sustituir las secuencias T2 doble eco y flair por la secuencia DIR en el estudio por RM de pacientes con EM.

6-3 RM de alto campo (3.0 T)

El uso de resonadores de alto campo (3.0 T) incrementa la sensibilidad en la detección de lesiones desmielinizantes del SNC, ya sea en lesiones que refuerzan con el gadolinio o las hiperintensas en T2. Sin embargo esto no indica que la mayor sensibilidad tenga injerencia en las decisiones terapéuticas en pacientes con diagnóstico de EM. Pero en pacientes con síndrome neurológico aislado esta mayor sensibilidad permite establecer criterios diagnósticos de diseminación espacial y temporal en mayor frecuencia, lo que podría influir en un tratamiento precoz en un mayor número de pacientes.

Las secuencias DIR y FLAIR se benefician con el campo alto ya que aumenta su relación señal-ruido, en cambio en el T1 su efecto es negativo, principalmente en las secuencias spin eco (alarga los tiempos de relajación longitudinal lo que disminuye el contraste tisular) por lo que se recomienda el uso de eco de gradiente, pero esta alternativa trae el inconveniente de que esta secuencia no es selectiva en la detección de agujeros negros crónicos, ya que en la mayoría de las lesiones visibles en T2 son hipointensas.

6-4RMI medular

Se solicita siempre con contraste. La RMI cervical es más sensible para detectar lesiones que la RMI dorsal. Se realiza un T2, primero en cortes sagitales, tratando de identificar lesiones hiperintensas; descarte estrechamientos del canal o compresiones extrínsecas.

Si se observa imágenes hiperintensas medulares en dicho corte, verificar siempre en los cortes axiales (son frecuentes las imágenes prestadas en cortes sagitales por suma de volumen con el LCR). Luego un T1 con gadolinio para detectar lesiones activas (recordar que las mismas se deben ver con anterioridad en el T2).



Se hace el Flair para confirmar o ver lesiones desapercibidas en T2. Los hallazgos más típicos en RM son lesiones múltiples en sustancia blanca, mayores que “punteadas” (en torno a los 3 mm de diámetro), con habitual afectación del cuerpo caloso, orientación perpendicular a los ventrículos (“dedos de Dawson”), y de forma ovoidea. Algunas pueden captar gadolinio, a veces en anillo o en anillo semicerrado. En médula espinal son lesiones pequeñas, con afectación menor de 3.

6-5 Tipos de lesiones

Se distinguen tres tipos de lesiones:

- Lesión aguda y lesión activa: hiperintensa en T2 y captante de contraste en T1. Puede presentar captación nodular, o bien en forma de anillo abierto. En T1 sin contraste puede visualizarse como lesión hipointensa. La duración de la captación suele ser de 2-4 semanas, aunque puede prolongarse durante meses.
- Lesión crónica: hiperintensa en T2 e hipointensa en T1. No captan contraste. Se conocen como “agujeros negros” e implican la pérdida de axones, oligodendrocitos y gliosis reactiva.
- Lesión remielinizada: hiperintensa en T2 e isointensa en T1. No captan contraste. En estas lesiones no ha habido pérdida de axones.

La RM es crucial cuando faltan signos clínicos, o ha habido un único brote (síndrome clínico aislado), ya que es capaz de poner de manifiesto la diseminación en espacio y tiempo de las lesiones. Se aplica a los criterios de McDonald modificados de 2005 y 2010.

6-6 Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la EM es esencialmente clínico, y se fundamenta en la demostración de episodios inflamatorio-desmielinizantes diseminados en el tiempo y espacio, siempre y cuando se excluyan de forma razonable otros procesos que pudieran simular episodios neurológicos recurrentes. No existe, sin embargo, ningún hallazgo clínico o prueba diagnóstica que por sí mismo sea suficiente para establecer el diagnóstico definitivo de la EM

Como en muchas enfermedades que no cuentan con marcadores biológicos específicos, fue necesario desarrollar criterios que contribuyeran a facilitar el diagnóstico (no necesariamente a hacerlo).

Por otro lado, la necesidad de homogeneizar poblaciones de pacientes para efectuar estudios clínicos o ensayos terapéuticos promovió el desarrollo de los mismos.

Históricamente los primeros estuvieron basados exclusivamente en la clínica (tríada de Charcot, Mc Alpine, Schumacher), el último de gran valor conceptual.

La aparición de estudios paraclínicos permitió su evolución (Poser, McDonald), incorporando la utilidad del LCR, los potenciales evocados y la RMI como herramientas auxiliares del diagnóstico.

La RM, que es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central, no se incluyó en estos criterios de Poser ya que en el año 1983 esta técnica no estaba suficientemente desarrollada en el campo clínico.

Con la progresiva implantación de la RM como técnica diagnóstica en múltiples procesos neurológicos, se constató la elevada sensibilidad de esta técnica en la detección de lesiones desmielinizantes en pacientes con EM clínicamente definitiva.

A partir de esta capacidad de la RM se han realizado diferentes intentos de establecer unos criterios diagnósticos de RM que permitieran también obtener unos aceptables niveles de especificidad diagnóstica.

En 2001 se establecieron los criterios de McDonald, revisados posteriormente en 2005 y 2010 (Polman et al.), que son los empleados en la actualidad. Son fundamentalmente clínicos, apoyados por las pruebas diagnósticas, pretenden demostrar la diseminación en el espacio y en el tiempo cuando la clínica es insuficiente.

6-7-1 2005-Criterios de Mc Donald para el diagnóstico de la EM (12)

Clínico Recaídas- exacerbaciones- ataques	Objetivos Lesiones en la RM	Requisitos adicionales para el Diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM
2 o más	1	Diseminación en espacio demostrada en la RM o 2 o más lesiones en la RM consistente con EM más LCR positivo o se espera otro ataque clínico
1	2 o más	Diseminación en tiempo demostrada en la RM o un segundo ataque clínico
1	1	Diseminación en espacio demostrada por la RM o 2 o más lesiones en la RM consistente con la RM más LCR positivo y Diseminación en tiempo demostrada en la RM o un 2º ataque clínico
0 (progresión desde el inicio)	1 o más	Progresión de enfermedad por un año (retrospectivo o prospectivo) y 2 de los siguientes 3 hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • RM del cerebro positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con PEV positivo. • RM de la columna positiva (2 o más lesiones focales en T2) • LCR positivo

6-7-2 2010-Criterios de Mc Donald para el diagnóstico de la EM (12)

El diagnóstico de la EM requiere la eliminación de los diagnósticos más probables y diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio

Ataques clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por : <ul style="list-style-type: none"> • 1 o más lesión en T2 en por lo menos 2 áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal) o • Se espera otro ataque clínico que comprometa otra zona diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento o • 1 lesión nueva en T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento o • Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • 1 o más lesión T2 en por lo menos 2 áreas del SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal) o • Se espera otro ataque clínico que comprometa otra zona diferente en el SNC Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento o • 1 lesión nueva en T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento o • Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectivo o prospectivo) y 2 de estos 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Diseminación en espacio en el cerebro basada en 1 o más lesión T2 en las zonas periventricular, juxtacortical o infratentorial • Diseminación en espacio en la médula espinal • LCR positivo

6-7-3 Información adicional para el diagnóstico de la EM(12)

¿Qué es un ataque, recaída o exacerbación?1

- Cualquier alteración neurológica que se ven en la EM
- Reporte subjetivo u observación objetiva
- Se excluye pseudo-ataques o único síntoma paroxístico (se acepta múltiples síntomas paroxísticos que duran más de 24 hs o más son aceptables como evidencia)
- Algunos eventos históricos, con síntomas y patrón típicos de la EM, puede proveer evidencia razonable de un evento previo desmielinizante, aún en la ausencia de hallazgos objetivos.

Determinando el tiempo entre los ataques

30 días entre el comienzo del primer evento y el comienzo del segundo evento

¿A qué se le considera evidencia de diseminación en espacio?

1 lesión T2 o más en por lo menos 2 de las 4 áreas en el SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal)

- Lesiones realizadas con gadolinio no se requieren para diseminación en tiempo y espacio (DIS por sus siglas en inglés)
- Si el tallo cerebral, las lesiones sintomáticas se excluyen y no se cuentan en el total de las lesiones.

¿A qué se le considera evidencia en la RM de diseminación en tiempo?3

- Una lesión nueva T2 y/o realizada por gadolinio en una RM de seguimiento, con relación a un escáner de base, sin tomar en consideración el momento en que se tomó el escáner, o
- Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con o sin contraste en cualquier momento.

¿Qué es un LCR positivo?

Bandas oligoclonales IgG en el líquido cefalorraquídeo (y no en el suero) o un índice elevado de IgG

Si se cumplen los criterios indicados y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico, el diagnóstico es de "esclerosis múltiple". Si se sospecha EM, pero los criterios no se cumplen totalmente, el diagnóstico es de "esclerosis múltiple posible". Si existe otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor el síndrome en su conjunto, el diagnóstico es de "no esclerosis múltiple".

La RM realizada en el momento del diagnóstico tiene especial valor predictivo para la conversión de un síndrome clínico aislado en EM clínicamente definida (aparición de un segundo brote). La presencia de 10 ó más lesiones en RM predice la conversión de un SCA a EMCD con una sensibilidad superior al 80%. Sin embargo, una RM normal no excluye el riesgo de padecer EM, ya que el 20% de estos pacientes presentarán un segundo brote en los siguientes años.

En cuanto al valor pronóstico de la RM, se ha correlacionado la acumulación de lesiones hiperintensas en T2, y el cambio en número y volumen de nuevas lesiones en los 5 primeros años de evolución, con el desarrollo de discapacidad a los 10 años.

Si bien estos nuevos criterios permiten mayor rapidez en el diagnóstico (y no un número mayor de pacientes diagnosticables) deben tenerse en cuenta sus limitaciones: no todo paciente con EM cumple con dichos criterios y por otro lado muchos pacientes con enfermedades que no son EM cumplen con dichos criterios.

No debe perderse de vista que es altamente sensible aunque su especificidad no es absoluta. Por tanto no es sensato diagnosticar a un paciente solamente "porque cumple con determinados criterios", sino porque su clínica es altamente sugestiva de EM, cumple con dichos criterios y por sobre todo han sido excluidas otras enfermedades que simulan EM y que podrían inclusive cumplir con los mismos.

6-7-4 hallazgos

(4)

HALLAZGOS DE RESONANCIA QUE SUGIEREN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

≥ 4 lesiones en la materia blanca de ≥ 3 mm de diámetro

≥ 3 lesiones en la materia blanca, de las cuales una es periventricular

Lesiones de ≥ 6 mm

Lesiones ovoides orientadas perpendicularmente a los ventrículos

Lesiones del cuerpo caloso

Lesiones en el tronco encefálico

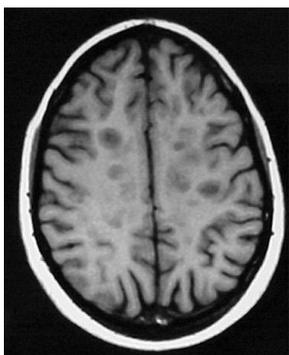
Aspecto de anillo abierto en las imágenes en T1 resaltadas por gadolinio

Capítulo 7 : Neuroimagen(18)

7-1 Factores de neuroimagen

Los hallazgos de neuroimagen están aportando datos muy importantes sobre el pronóstico y la evolución de la esclerosis múltiple. Por ejemplo, desde hace ya años está bien establecido que la presencia de anomalías en la resonancia magnética (RNM) en un primer brote se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad: mientras que el riesgo a los cinco años de desarrollar una esclerosis múltiple en los pacientes con un síndrome clínico aislado sin lesiones en la RNM es del 5%, esta cifra aumenta al 43% en aquéllos con RNM patológica.

Los hallazgos de neuroimagen que tienen un mayor impacto en el pronóstico a largo plazo son la carga lesional en T1, las alteraciones de la sustancia blanca aparentemente normal y la atrofia cerebral y medular.



En un primer momento, la presencia de un número elevado de lesiones en T2 se relacionó con un peor pronóstico y con un mayor riesgo de transformación de un síndrome clínico aislado a una esclerosis múltiple definida.

Sin embargo, esta correlación era débil con respecto a la discapacidad, especialmente cuando los pacientes entraban en fase progresiva, y fueron las lesiones hipointensas en T1, denominadas "**agujeros negros**" las que se demostró que reflejaban la destrucción axonal.

Estos agujeros negros están especialmente presentes en las formas progresivas y tienen una correlación más precisa con la discapacidad que las lesiones en T2. Otro parámetro relacionado con el pronóstico de los pacientes con esclerosis múltiple es la alteración de la sustancia blanca aparentemente normal. Este dato puede valorarse con diferentes técnicas de RNM (espectroscopia, transferencia de magnetización y RNM de tensión de difusión).

Con la espectroscopia puede demostrarse, al igual que en las zonas con placas de desmielinización, una pérdida del pico de N-acetilaspártato, elemento que se localiza casi exclusivamente en las neuronas, por lo que su disminución es atribuible a daño axonal. Existe también mucha información sobre la transferencia de magnetización, y se sabe que los valores más bajos se asocian a una mayor discapacidad tanto física como cognitiva.

Otro dato de neuroimagen muy relevante es la atrofia cerebral, cuantificada de diferentes maneras: tamaño del cuerpo caloso, tamaño ventricular, atrofia cerebral completa (*whole-brain atrophy*), el *ratio* bicaudado, etc. Con respecto a esta última determinación, que consiste en la distancia mínima entre ambos caudados dividida

por la longitud cerebral en esa misma línea, se ha observado que está claramente aumentada en la esclerosis múltiple y que se asocia con la afectación cognitiva y con otros marcadores de la RNM de mal pronóstico, como la atrofia cerebral completa.



RNM, secuencia T2. Puede observarse el claro aumento de la distancia mínima entre ambos cuernos con el consiguiente aumento del *ratio* bicaudado, dato de neuroimagen que se relaciona con un mal pronóstico y con afectación cognitiva. RNM de una paciente de 30 años de edad con una esclerosis múltiple primaria progresiva, EDSS de 7, y deterioro cognitivo incipiente

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible en la detección de las lesiones de la EM, ya que detecta lesiones de características desmielinizantes en el 95% de pacientes con EM clínicamente definida. Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, además contribuye a una mejor comprensión de su historia natural y a la evaluación, ya sea como marcador intermedio o definitivo, de la eficacia de nuevos tratamientos.

Para poder conseguir una eficacia máxima de la RM en el diagnóstico de la EM es necesario conocer las características que presentan las lesiones, y las posibles modificaciones que se producen en su evolución bien dentro de su historia natural o cuando ésta se intenta modificar farmacológicamente.

7-2 Características de las placas de EM en la RM

Todas las placas de EM se muestran, independientemente de su origen patológico o fase evolutiva, hiperintensas en las secuencias potenciadas en densidad protónica y T2, de la misma forma como lo hacen gran parte de los procesos patológicos que afectan el parénquima cerebral. Esta hiperintensidad, que por sí misma es un signo poco específico, nos dice simplemente un aumento en la concentración tisular de agua libre, pero no refleja la contribución del edema, desmielinización, inflamación, lesión axonal, gliosis o remielinización en la composición de la placa.

Esto indica, parcialmente, la débil correlación que existe entre el volumen lesional medido en las secuencias potenciadas en T2 y el grado de discapacidad neurológica que presentan los pacientes con EM.

Típicamente las lesiones visibles en las secuencias potenciadas en T2 son múltiples y de pequeño tamaño (Fig. 1) (casi siempre menores de 25 mm), si bien en ocasiones alcanzan gran tamaño debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones seudotumorales (Fig. 2).

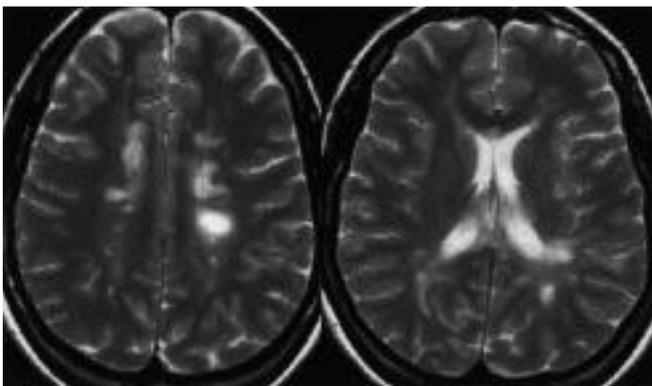


Fig. 1—Secuencia transversal potenciada en T2 en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea

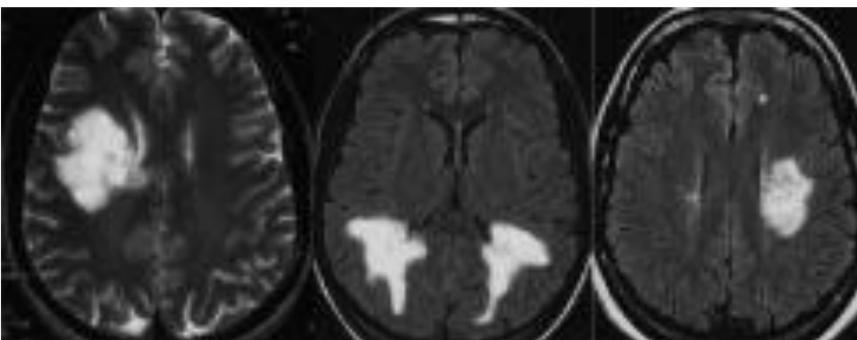


Fig. 2—Secuencias transversales potenciadas en T2 en tres pacientes diferentes con formas seudotumorales de EM. Nótese que a pesar del gran tamaño de las lesiones, éstas no producen efecto de masa. El caso de la

derecha se clasificó como una esclerosis de Baló (patrón concéntrico y en mosaico de desmielinización), y el del centro como una enfermedad de Schilder (distribución lesional simétrica periventricular posterior).

La mayoría de las placas muestran una morfología nodular, sin embargo en la gran mayoría de pacientes con EM clínicamente definidas, existe al menos una placa de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje antero posterior de los hemisferios cerebrales (Fig. 1). Esta característica topográfica tiene una clara base neuropatológica, que se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas, que en la sustancia blanca que rodea los ventrículos laterales tienen un trayecto perpendicular a las paredes endimarias.

La confluencia lesional produce placas de márgenes irregulares que, a nivel periventricular y debido a la presencia de algunas lesiones ovoideas, produce el característico margen externo en «sierra» (Fig. 1). Las lesiones tienen predisposición a situarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), cuerpo caloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial.

La presencia de lesiones en la sustancia blanca que rodea el cuerpo y asta temporal de los ventrículos laterales es un hallazgo altamente específico, si bien no muy frecuente (Fig. 3). Las lesiones del cuerpo caloso, que son infrecuentes en procesos diferentes a la EM, se sitúan preferentemente en su superficie subependimaria (margen inferior) o en su periferia adoptando una disposición radial.

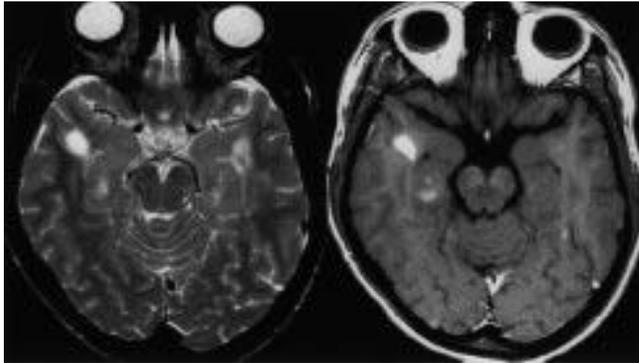


Fig. 3—Secuencias transversales potenciadas en T2 y en T1 tras la administración de contraste en paciente con EM clínicamente definida. Se observa una típica lesión adyacente al asta temporal ventricular que muestra un realce nodular en el estudio contrastado.

Esta afectación del cuerpo caloso se considera un marcador sensible y específico de EM y se identifica mejor con la obtención de imágenes en el plano sagital potenciadas en densidad protónica y T2, por lo que es aconsejable utilizar estas secuencias en el diagnóstico inicial de la enfermedad (Fig. 4).

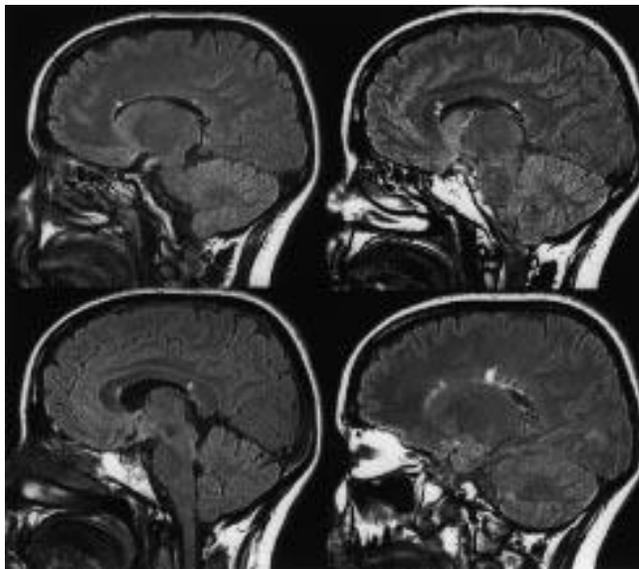


Fig. 4—Secuencia potenciada en T2 (FLAIR) en el plano sagital en paciente con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas peri ventriculares y en la superficie subependimaria del cuerpo caloso

Las lesiones corticales se describen con frecuencia en los estudios neuropatológicos, pero son difíciles de detectar con RM debido a su pequeño tamaño y a la dificultad que existe en diferenciarlas del líquido cefalorraquídeo de los espacios subaracnoideo de la convexidad cerebral.

Más fáciles de identificar con RM son las lesiones yuxtacorticales que se detectan hasta en un 66% de pacientes con EM clínicamente definida.

Estas lesiones, que se consideran un hallazgo específico en el diagnóstico inicial de la enfermedad, afectan las fibras en «U» especialmente a nivel frontal y su presencia se correlaciona con la existencia de trastornos neuropsicológicos.

La detección de lesiones en el parénquima infratentorial contribuye de forma significativa al incremento de la especificidad diagnóstica de la RM en la EM.

Estas lesiones afectan preferentemente las superficies cisternales de la protuberancia, los pedúnculos cerebelosos medios (Fig. 5) y el suelo del IV ventrículo, al contrario de las lesiones isquémicas, que se localizan preferentemente en la sustancia blanca central de la protuberancia.

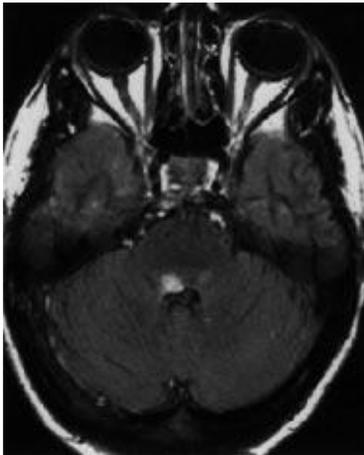


Fig. 5—Paciente con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante correspondiente a una oftalmoplejía internuclear. La RM (secuencia transversal potenciada en T2) muestra una típica lesión desmielinizante en el suelo del IV ventrículo afectando el fascículo longitudinal medial.

Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado en cráneo caudal, localizándose tanto a nivel central como anterior y posterior, si bien tienen una predisposición a situarse periféricamente y a afectar los cordones posteriores (Fig. 6).

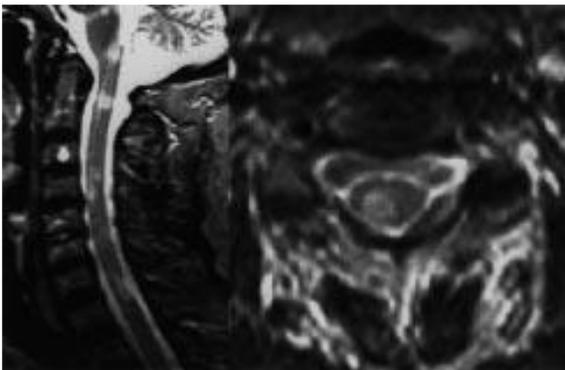


Fig.6—RM cervical (secuencias potenciadas en T2 en plano sagital y transversal) en paciente con EM clínicamente definida. Se observan múltiples placas desmielinizantes que no afectan completamente el área transversal medular.

Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión cráneo caudal, ni más del 50% del área transversal, localizándose la mayoría de ellas a nivel cervical o dorsal superior.

Raramente tienen carácter expansivo, con excepción de algunas placas agudas, que suelen realizarse tras la administración de contraste indicando actividad inflamatoria (Fig. 7). Estas placas activas son mucho menos frecuentes en la médula que en el parénquima encefálico. En aproximadamente el 50% de los pocos pacientes con EM clínicamente definida y con un examen de RM cerebral normal, se identifican lesiones medulares compatibles con placas desmielinizantes, por lo que un estudio medular completo está indicado en pacientes con EM clínicamente definida cuando el craneal sea normal o con lesiones poco específicas.

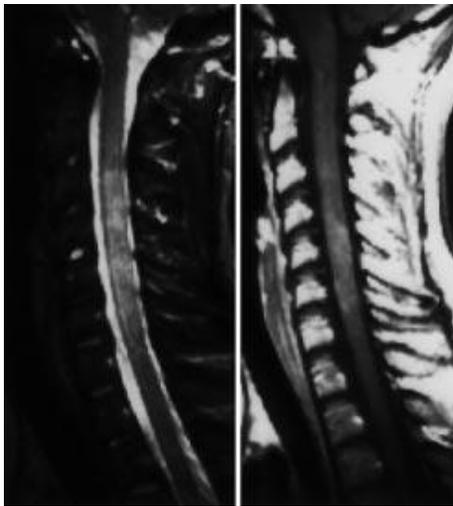


Fig. 7—RM cervical (secuencias sagitales potenciadas en T2 y T1 tras la administración endovenosa de contraste) en paciente con mielitis aguda. Se observa una lesión de carácter discretamente expansivo que se extiende craneocaudalmente a lo largo de más de dos cuerpos vertebrales y que se realza de forma homogénea con el contraste.

Por otro lado, la existencia de un estudio craneal y medular normal en un paciente con EM clínicamente definida debe hacer reconsiderar este diagnóstico. Las lesiones en la médula espinal son más frecuentes y extensas en las formas progresivas de la enfermedad, especialmente en las secundarias progresivas.

La detección de lesiones incidentales en la médula espinal con RM en pacientes asintomáticos es un hecho excepcional, al contrario de lo que ocurre en el parénquima encefálico, donde se observan focos de hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 en el 50% de sujetos por encima de los 50 años. Por esta razón la práctica de una RM medular está especialmente indicada en el diagnóstico inicial de pacientes con formas de inicio tardío, como son las primarias progresivas, donde puede ser difícil diferenciar placas desmielinizantes de lesiones incidentales o isquémicas. En estos casos la detección de lesiones en la médula espinal apoyaría la sospecha diagnóstica de EM.

La hiperseñal que producen las lesiones desmielinizantes en las secuencias potenciadas en T2 refleja un aumento de la concentración de agua, pero su substrato

patológico varía en función de su fase evolutiva. En las lesiones agudas la hiperseñal se debe a la existencia de edema vasogénico y celular, y en menor escala a la infiltración macrofágica y a la activación y proliferación de astrositos.

En las lesiones crónicas la contribución histopatológica a la alteración de la señal de RM es más heterogénea. Estas placas, formadas por un espacio relativamente acelular, contienen en proporciones variables axones desmielinizados, astrositos reactivos ricos en citoplasma (gliosis) y aumento de líquido extracelular de bajo contenido proteico (edema vasogénico). El número y volumen de las lesiones visibles en T2 se relaciona directamente con la duración y fase clínica de la enfermedad, y con el grado de discapacidad clínica permanente.

Así la carga lesional es mínima en el inicio de la fase remitente-recurrente y máxima en fases avanzadas de las formas secundarias progresivas. Esta relación entre carga lesional y discapacidad neurológica es mínima o incluso inexistente en las formas primarias progresivas, en las que a pesar de existir una discapacidad neurológica importante, el volumen lesional cerebral es pequeño.

Esta discrepancia clínico-radiológica en esta forma particular de la enfermedad puede explicarse, al menos parcialmente, por la relevancia que tiene en la discapacidad de estos enfermos la afectación medular.

Alrededor del 10-20% de las lesiones visibles en densidad protónica/T2 se identifican en las secuencias potenciadas en T1 en forma de hiposeñal con relación a la sustancia blanca normal (Fig. 8). Esta hiposeñal probablemente refleja un origen patológico diferente en función de que la lesión sea activa o crónica.

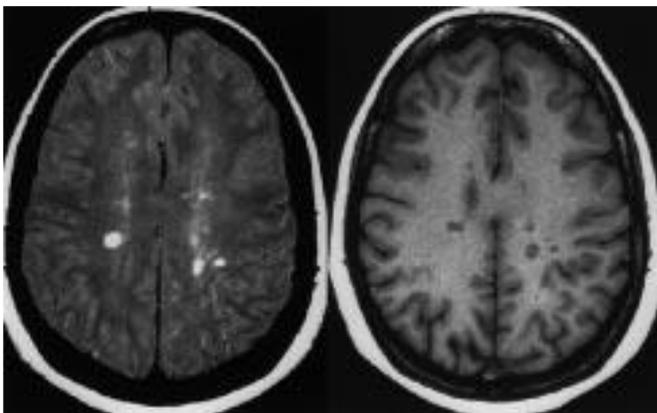


Fig. 8—Secuencias transversales potenciadas en densidad protónica (izquierda) y en T1 (derecha) en paciente con EM en forma secundaria progresiva. Las lesiones hipointensas en T1 no mostraban actividad inflamatoria y reflejan lesión tisular irreversible. Estas lesiones son más frecuentes en las formas progresivas de EM.

En las primeras refleja la presencia de edema y grados variables de destrucción tisular, y su hiposeñal puede desaparecer o al menos reducirse en intensidad y tamaño cuando se resuelve el proceso inflamatorio (Fig. 9).

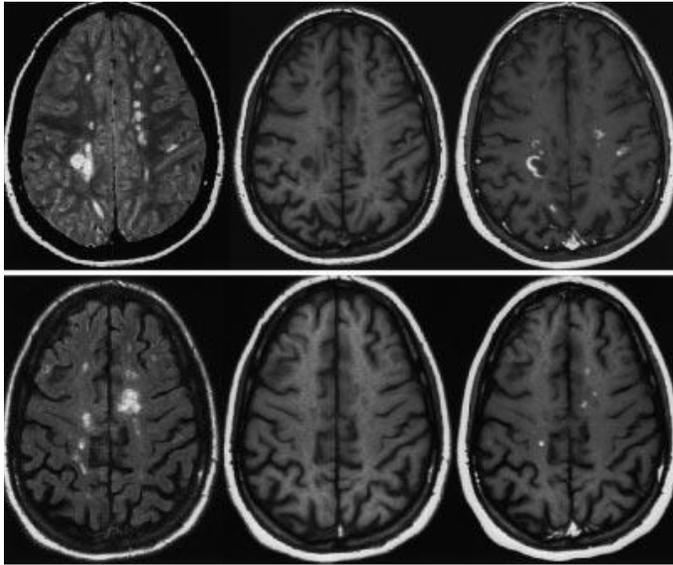


Fig. 9—Secuencias potenciadas en densidad protónica (izquierda) y en T1 antes (centro) y tras la administración de contraste (derecha) en un paciente con EM en forma recurrente-remitente. En la fila superior está representado un estudio inicial, en el que se observa la existencia de lesiones hipointensas en T1 que se realzan periféricamente con el contraste intravenoso. En la fila inferior está representado un estudio control efectuado a los 12 meses, que muestra la desaparición de las lesiones hipointensas en T1 coincidiendo con la resolución de la actividad inflamatoria. Estos agujeros negros «activos» no indican por tanto daño tisular irreversible

En las placas crónicas, la hiposeñal es persistente y refleja la presencia de destrucción tisular irreversible. La presencia de lesiones hipointensas en T1 es poco frecuente a nivel infratentorial y medular. La mayor especificidad en la detección de lesiones con mayor destrucción tisular que muestran las secuencias potenciadas en T1 con relación a las secuencias potenciadas en T2, hace que la utilización de la carga lesional medida en T1 mejore la correlación de la RM con las escalas de discapacidad clínica.

La utilización de secuencias potenciadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético (gadolinio-DTPA) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria. El gadolinio tiene un poderoso efecto paramagnético que induce un acortamiento de los tiempos de relajación longitudinal.

En condiciones normales no atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto no varía la señal de resonancia del tejido cerebral. Sin embargo, cuando existe una alteración en la permeabilidad de la barrera, el gadolinio la atraviesa y produce un acortamiento del T1 (hiperintensidad) en el tejido adyacente. En la EM la identificación de lesiones que se realzan con el gadolinio se correlaciona histológicamente con la fase inflamatoria del desarrollo lesional.

Así tanto en los modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica como en la EM el realce lesional con el gadolinio se asocia a la presencia de macrófagos activos en relación con el proceso desmielinizante. Este realce parece ser un acontecimiento constante y precoz en las lesiones de EM en las formas remitente-recurrente y secundaria progresiva, pudiendo adoptar diferentes formas (nodular, anillo concéntrico completo, anillo concéntrico incompleto, semiluna) que dependerán de la localización en la placa desmielinizante de las zonas con actividad inflamatoria (Fig. 10).

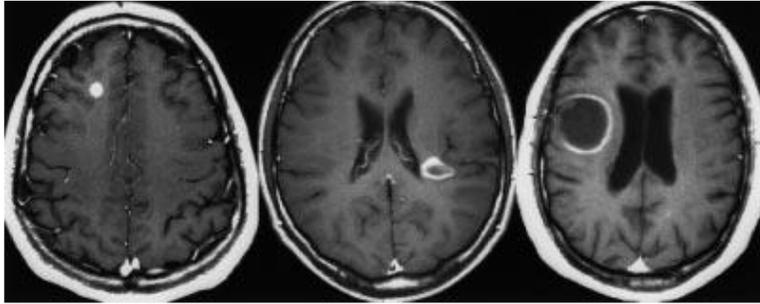


Fig. 10—RM craneal (secuencias potenciadas en T1 tras la administración de contraste) en tres pacientes diferentes con lesiones con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce: nodular (izquierda); en anillo (centro); y en anillo incompleto (derecha)

La presencia de un realce periférico incompleto es un signo altamente específico de lesiones desmielinizantes, siendo de gran ayuda en lesiones de gran tamaño para diferenciarlas de lesiones tumorales o infecciosas (Fig. 11). Los segmentos de la periferia de la lesión en los que no existe realce coinciden con el margen de la lesión que contacta con sustancia gris, donde existe un menor grado de reacción inflamatoria.

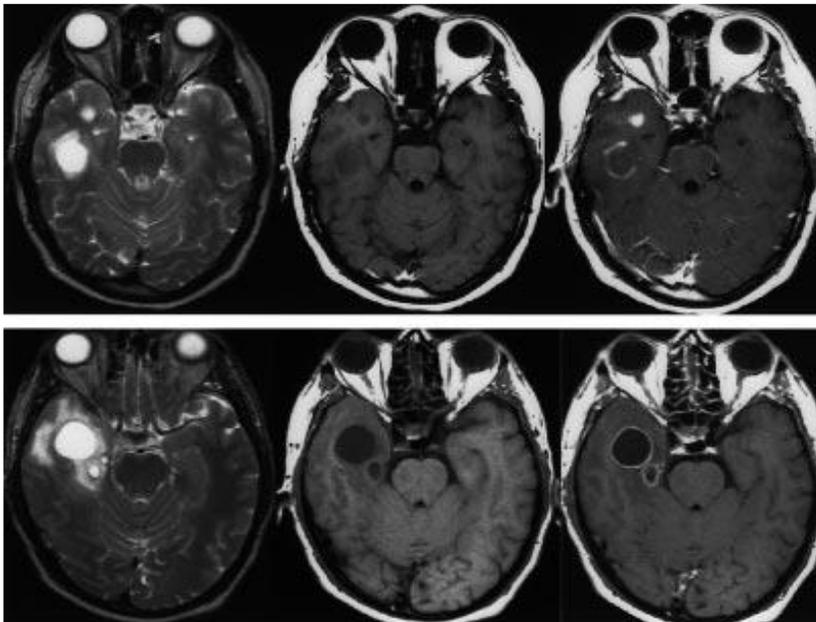


Fig. 11—Utilidad del signo del anillo incompleto para el diagnóstico diferencial de lesiones seudotumorales. El paciente representado en la fila superior corresponde a una EM con lesiones activas seudotumorales situadas en el lóbulo temporal derecho. Tras la administración de contraste la lesión de mayor tamaño se realza en forma de anillo incompleto (margen incompleto en contacto con la sustancia gris cortical). El paciente de la fila inferior muestra

lesiones de características similares pero el realce en anillo es completo. La biopsia de la lesión confirmó el diagnóstico de astrocitoma anaplásico

La incidencia de lesiones que se realzan con el contraste es más frecuente en las formas recurrentes de la enfermedad, si bien se ha objetivado una progresiva disminución de las mismas cuando se entra en la forma secundaria progresiva. En la forma primaria progresiva las lesiones activas son poco frecuentes, reflejando un menor grado de inflamación de esta forma clínica de la enfermedad, si bien recientemente se ha observado que en sus fases iniciales el número de lesiones activas es similar a las que se detectan en las formas secundarias progresivas. Varios estudios

han demostrado que el número y volumen de estas lesiones predicen la aparición y severidad de recurrencias clínicas.

También se han encontrado diferencias en el número de placas activas en diferentes subgrupos clínicos, con un menor número en las formas benignas que en las formas remitentes-recurrentes, y en las formas remitentes-recurrentes que en las secundarias progresivas. La consideración de que el realce con el gadolinio en una lesión indica actividad inflamatoria se fundamenta en varios datos objetivos:

1. las lesiones de nueva aparición, visibles en las secuencias potenciadas en T2, son las que muestran realce (Fig. 12);

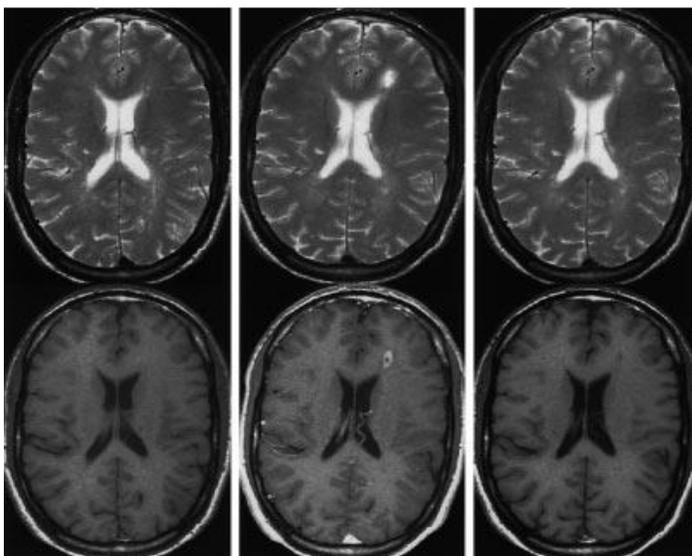


Fig. 12—Estudio evolutivo con RM (secuencias transversales potenciadas en T2 y T1 con contraste) en un paciente con EM clínicamente definida. Estudio basal (izquierda), a los dos meses (centro) y a los cuatro meses (derecha). En el estudio de los dos meses se identifica la aparición de una nueva lesión hiperintensa en secuencias T2 situada en la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho que se realza con el contraste endovenoso. El control posterior muestra la desaparición del realce y la disminución en el tamaño de la lesión.

2. las lesiones con realce son más numerosas durante fases de recurrencia clínica;
3. la duración del realce entre dos y ocho semanas, tiempo similar al de la duración espontánea de los episodios de recurrencia clínica;
4. virtualmente cada lesión activa en la médula se acompaña de nuevos síntomas;
- y
5. el número de lesiones con realce se correlaciona con los niveles de proteína mielínica básica en el LCR (marcador de destrucción mielínica).

El realce con el contraste de las lesiones agudas es reversible y no suele durar más de un mes, si bien en un 20% de los casos lo hace durante más tiempo, e incluso en un 5% persiste durante tres o cuatro meses.

En ocasiones este realce puede reaparecer en la periferia de lesiones crónicas reactivadas.

El tratamiento con altas dosis de esteroides intravenosos produce una resolución o marcada disminución de todas las lesiones activas, si bien este efecto es transitorio, ya que en exámenes consecutivos se ha observado una reaparición de lesiones activas al cabo de varias semanas después de la finalización del tratamiento.

Capítulo 8 : Recomendaciones para la utilización de la RM en el diagnóstico y seguimiento de la Esclerosis Múltiple.(18)(19)

En los últimos años con la incorporación de terapias nuevas que modifican el curso de la enfermedad incluso desde sus etapas más iniciales, se hace necesario establecer algunas recomendaciones sobre la forma de utilizar la RM, para que esta sea eficaz no sólo en el diagnóstico inicial de la enfermedad sino también en su seguimiento.

Un grupo de neuroradiólogos y neurólogos con experiencia en EM consensuaron unas recomendaciones para el uso de la RM en el diagnóstico y seguimiento de la EM, dirigidas a la práctica asistencial y no a estudios de investigación o de monitorización de ensayos clínicos donde las técnicas, el tipo de análisis a realizar y los tiempos requeridos para los estudios de seguimiento son diferentes.

8-1 Recomendaciones Generales

- RM en el diagnóstico inicial de un síndrome neurológico aislado (**tabla1**)

Una RM craneal debe obtenerse en todo paciente con un cuadro clínico presuntivo de un primer brote de origen desmielinizante (principalmente neuritis óptica unilateral, síndrome de tronco, mielitis parcial).

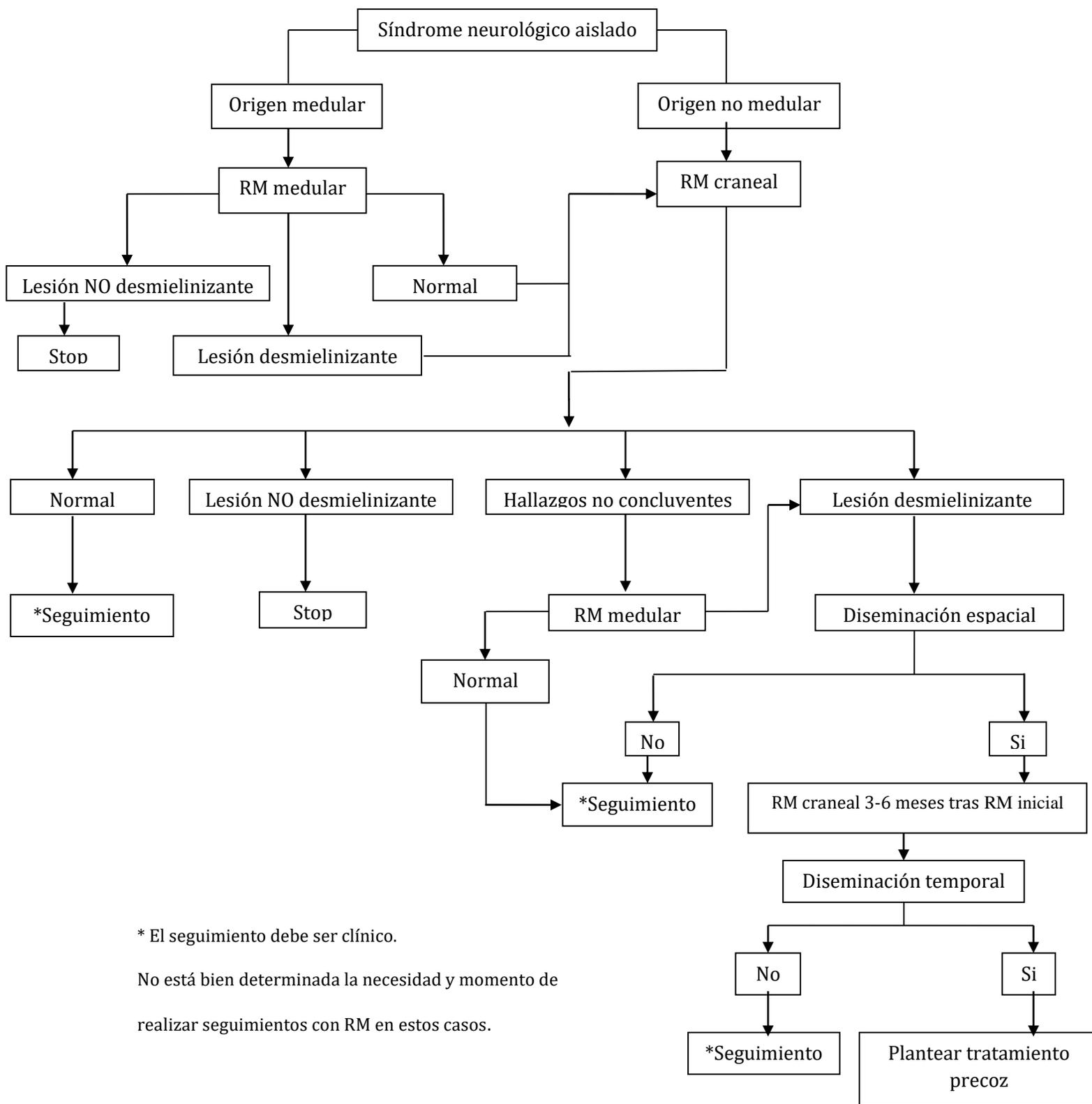
En esta situación la RM debe realizarse con preferentemente y siempre que sea posible de forma previa al inicio de tratamiento corticoideo, ya que éste suprime temporalmente el realce con el gadolinio de las lesiones activas. El objeto de este estudio inicial es identificar la existencia de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central y definir sus características (topográficas, morfológicas y numéricas), así como descartar lesiones de origen no desmielinizante causales del cuadro clínico.

La presencia de lesiones con características desmielinizantes implica una probabilidad de desarrollar una EM de casi el 90%, mientras que su ausencia la reduce al 20% a los 14 años. A pesar de que la RM orbitaria tiene una elevada sensibilidad en detectar la afección del nervio óptico en la fase aguda de la neuritis óptica, esta exploración no se considera necesaria para confirmar este diagnóstico.

En pacientes que debutan con un síndrome medular debe realizarse además del estudio de RM craneal, una RM medular con el objeto de confirmar la lesión desmielinizante sintomática y descartar lesiones causales de otro origen.

TABLA 1

RM en el diagnóstico inicial de la esclerosis múltiple



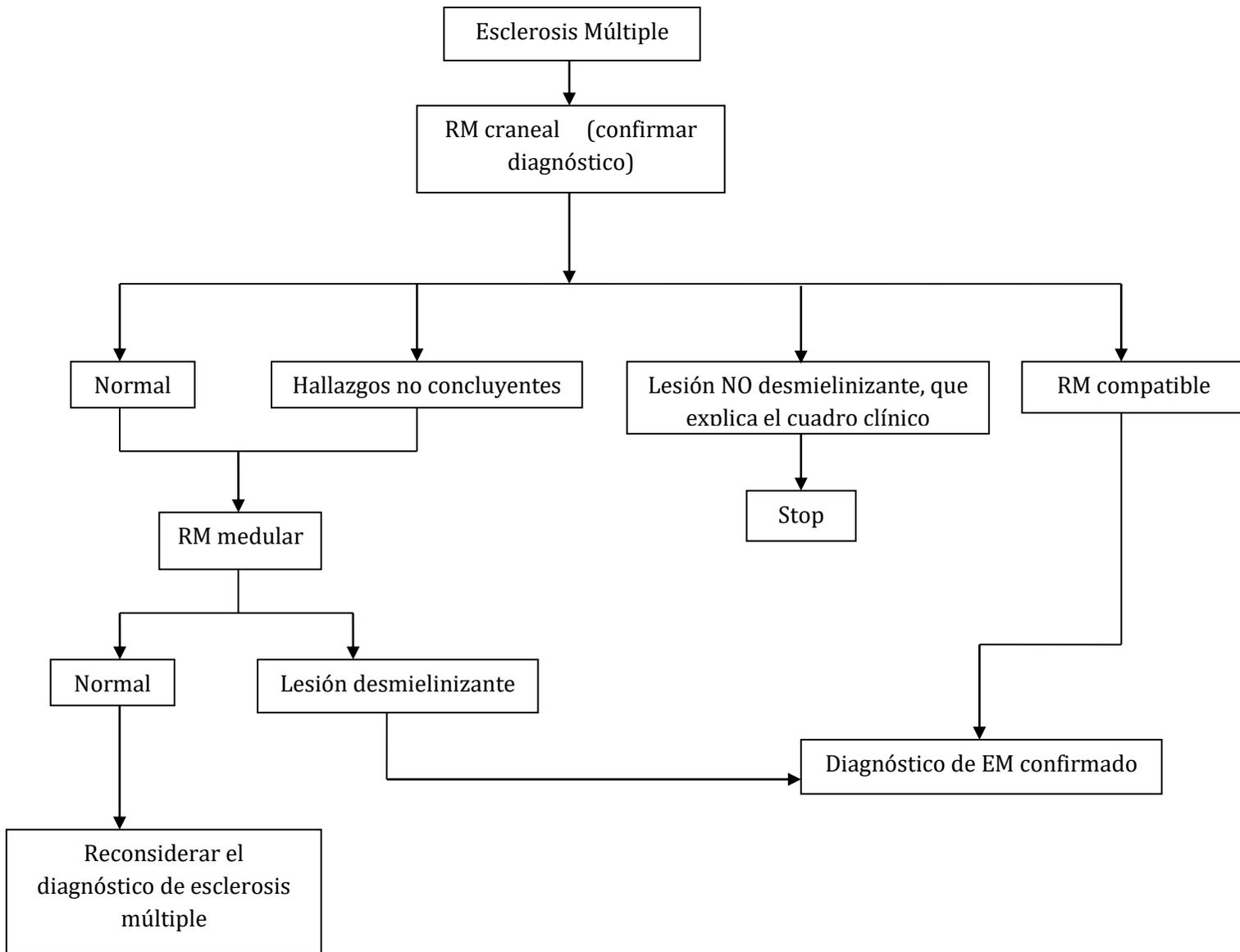
* El seguimiento debe ser clínico.

No está bien determinada la necesidad y momento de realizar seguimientos con RM en estos casos.

- RM en la confirmación diagnóstica de EM (**tabla2**)
 - ✓ Es altamente aconsejable practicar un estudio de RM craneal en todo paciente diagnosticado clínicamente de esclerosis múltiple, en el caso de que no se le hubiera realizado esta exploración previamente con el objeto de confirmarlo.
 - ✓ Con el objeto de confirmar el diagnóstico de EM, los estudios craneales deben complementarse con un estudio medular en los siguientes supuestos:
 - Pacientes con diagnóstico clínico de EM y en los que el estudio RM craneal sea normal. En estos casos la detección de lesiones subclínicas en la médula espinal de características desmielinizantes apoyaría el diagnóstico clínico.
 - Pacientes con sospecha clínica de EM en los que los hallazgos de la RM craneal no sean concluyentes para poder confirmar este diagnóstico. En este supuesto, la identificación de lesiones subclínicas en la médula espinal de características desmielinizantes apoyarían el diagnóstico de EM.

TABLA 2

RM en la confirmación diagnóstica de la esclerosis múltiple



- La utilización de la RM en el seguimiento de pacientes con el diagnóstico de sospecha o definitivo de EM no está justificado, al menos que se cumpla alguna de las siguientes situaciones:
 - ✓ En pacientes con un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante en los que una RM diagnóstica craneal identifique lesiones de características desmielinizantes con criterios de diseminación espacial (**Tabla 3**), es recomendable realizar un nuevo examen de RM 3-6 meses después del primer examen de RM, con el objeto de identificar una lesión activa (realce con Gadolinio) lo que permitiría cumplir el criterio de diseminación temporal (**Tabla 4**). En caso positivo el diagnóstico de EM puede establecerse aún en ausencia de un nuevo episodio clínico. Recientemente se ha propuesto que la simple detección de una lesión nueva en T2 en un estudio de RM efectuado al menos 3 meses después de un examen previo también puede utilizarse para demostrar diseminación temporal, incrementándose significativamente la sensibilidad sin disminuir la especificidad diagnóstica de la RM. La repetición de la RM más allá de los dos estudios iniciales, cuando éstos no demuestren diseminación temporal de las lesiones no está justificada, ya que a medida que transcurre tiempo disminuye la posibilidad de que la RM detecte de forma precoz esta diseminación temporal con relación a la clínica.
 - ✓ Empeoramiento clínico inesperado o sospecha clínica de patología concomitante (aparición de síntomas atípicos de EM).

No existen suficientes evidencias que justifiquen la utilización rutinaria de la RM para reevaluación lesional antes del inicio de terapia inmunomoduladora/inmunosupresora o en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con el diagnóstico de EM.

En algunos estudios protocolizados puede utilizarse la RM con este propósito, si bien hay que tener en cuenta que un estudio aislado de RM no permite caracterizar bien el grado de actividad lesional, ya que éste está sujeto a importantes modificaciones temporales.

Tampoco existen suficientes evidencias que permitan identificar, mediante estudios de RM, los pacientes que van a responder de forma positiva a tratamiento inmunomodulador y por tanto detectar de forma precoz aquellos que van a presentar fallo de tratamiento. Es por ello, que no está justificada la utilización rutinaria de la RM en la monitorización individualizada de la respuesta a tratamiento.

TABLA 3

Criterios de diseminación espacial (RM) en las formas recurrentes

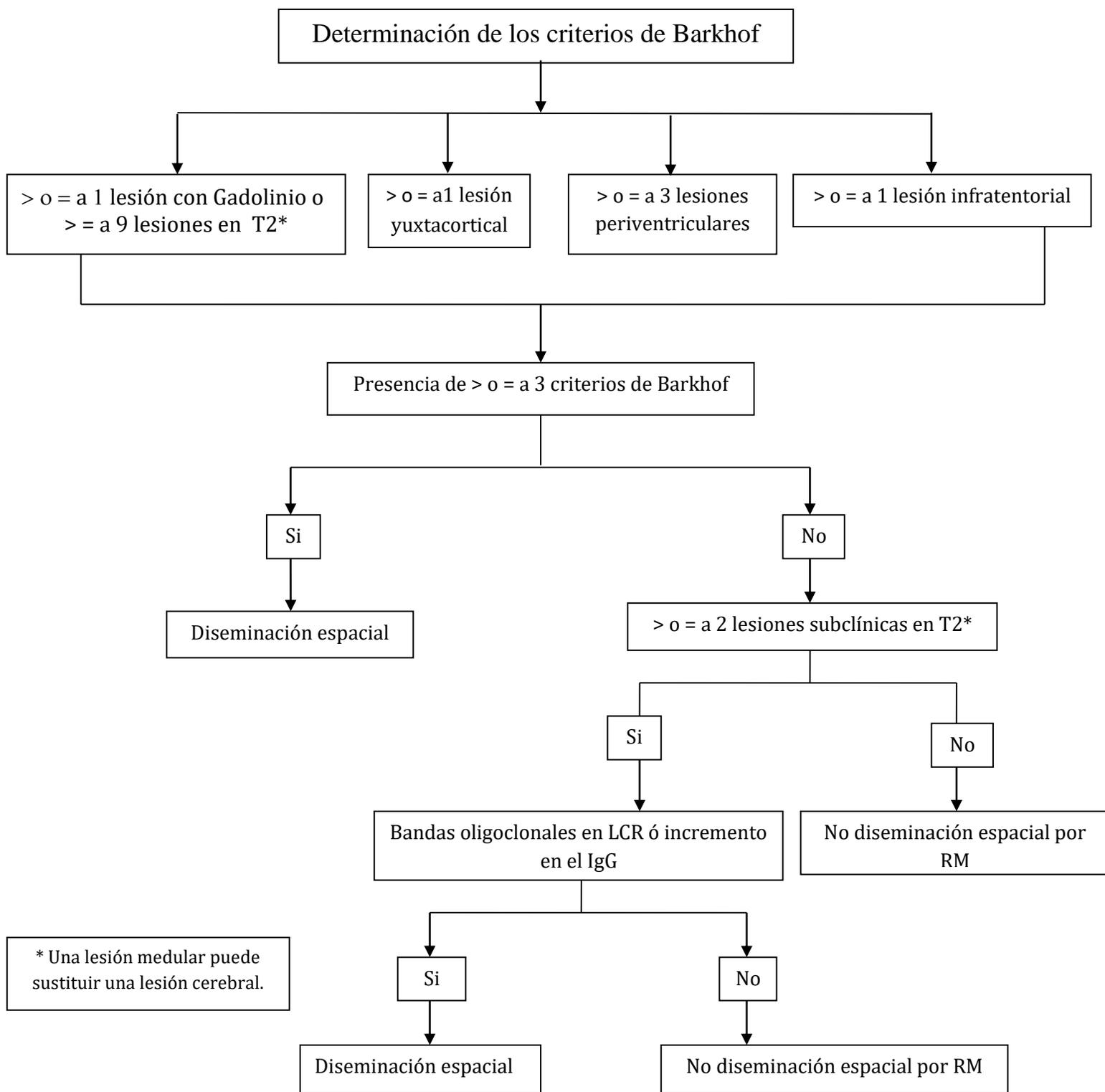
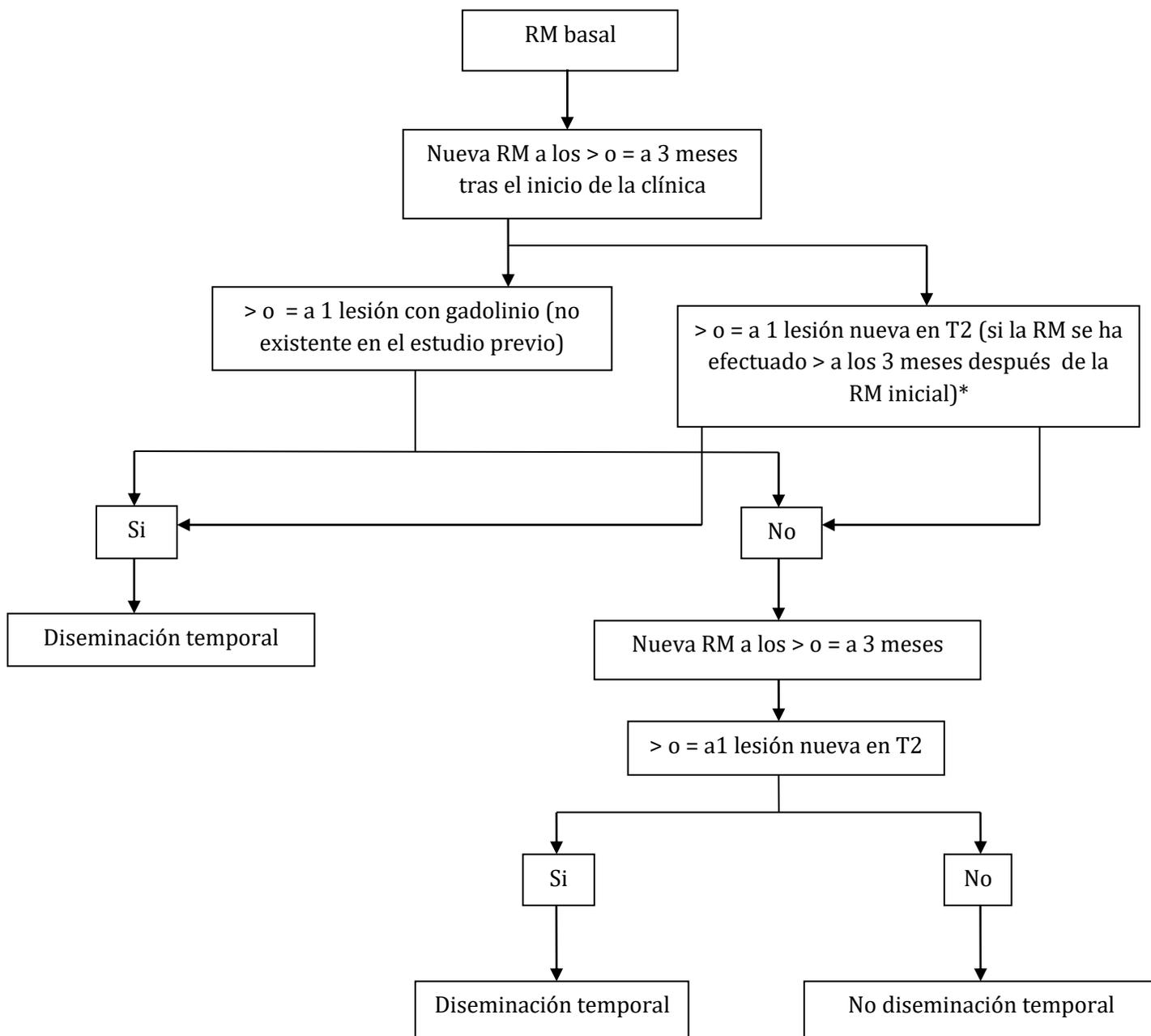


TABLA 4

Criterios de diseminación temporal (RM)



* Modificación a los criterios de McDonald et al. Propuestos por Dalton et al. (Ann Neurol 2003; 53:673-676) y Frohman et al. (Neurology 2003; 61:602-611).

- La interpretación diagnóstica de los hallazgos de los estudios de RM debe realizarse junto a los datos clínicos (historia clínica, examen neurológico), en todo paciente evaluado por primera vez con el diagnóstico de sospecha o definitivo de EM. La simple presencia de lesiones focales en el parénquima encefálico no permite establecer el diagnóstico de EM, ya que diferentes procesos pueden mostrar alteraciones similares.

Las solicitudes de exploración por RM deben indicar el motivo y la medicación recibida por el paciente que pueda influir en los hallazgos e interpretación de la RM:

- ✓ Síndrome neurológico aislado (tipo, fecha de inicio).
- ✓ Motivo de práctica de un estudio de seguimiento (sospecha de patología concomitante, empeoramiento clínico insospechado).
- ✓ Paciente en tratamiento corticoideo, inmunomodulador o inmunosupresor.

Para minimizar las interpretaciones falsamente positivas es aconsejable indicar en los informes radiológicos el nivel de evidencia sugestivo del diagnóstico de esclerosis múltiple basado en las características topográficas, morfológicas y dinámicas de los estudios craneales y/o medulares. Los niveles de evidencia se clasifican en cuatro clases:

- ✓ Clase A: hallazgos típicos que apoyan el diagnóstico de EM en el contexto clínico adecuado.
 - ✓ Clase B: hallazgos equívocos que obligan a considerar un diagnóstico alternativo además del de EM.
 - ✓ Clase C: estudio de RM normal que le confiere un elevado valor predictivo negativo (95%). En esta situación el diagnóstico de EM no puede ser excluido, pero sí que debe considerarse muy poco probable.
 - ✓ Clase D: presencia de alteraciones características de otra patología, y que explican la sintomatología del paciente. En esta situación el diagnóstico de EM puede descartarse.
- La utilización de Gadolinio debe considerarse en las siguientes situaciones:
 - ✓ Diagnóstico inicial: en la mayoría de ocasiones se debe administrar Gadolinio, ya que la detección de lesiones activas tiene valor diagnóstico y pronóstico. No es recomendable la utilización de contraste cuando las secuencias ponderadas en T2 no muestren lesiones focales de probable origen desmielinizante.
 - ✓ En estudios de seguimiento: la administración de Gadolinio en los estudios de seguimiento es opcional, ya que depende de su objetivo y de las alteraciones detectadas en el estudio no contrastado.

- El informe radiológico debe incluir una información mínima adecuada a las necesidades diagnósticas:
 - ✓ Descripción de los hallazgos: número de lesiones, localización lesional (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, cuerpo calloso), tamaño y forma, características de señal (hipointensas en T1, presencia y tipo de realce con contraste), presencia de atrofia.
 - ✓ Análisis comparativo con estudios previos: número de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en secuencias ponderadas en T2, número de lesiones que realzan con Gadolinio, progresión de la atrofia.
 - ✓ Interpretación de los hallazgos y diagnóstico diferencial.
 - ✓ Aplicación en el diagnóstico inicial de los criterios diagnósticos de diseminación espacial y temporal (**Tablas 3 y 4**).

De forma opcional pero altamente recomendable puede utilizarse una hoja de recogida de datos que incluyan la información más relevante obtenida con la RM. Una copia en placa y/o en dispositivo electrónico (preferentemente en formato DICOM) de los estudios de RM deben mantenerse de forma permanente.

El paciente puede guardar de forma personal estos estudios electrónicos que permitiría en un futuro disponerlos para la práctica de análisis comparativos y cuantitativos.

Capítulo 9 : Aspectos técnicos(18)

9-1 Anexo 1 RESONADORES(29)

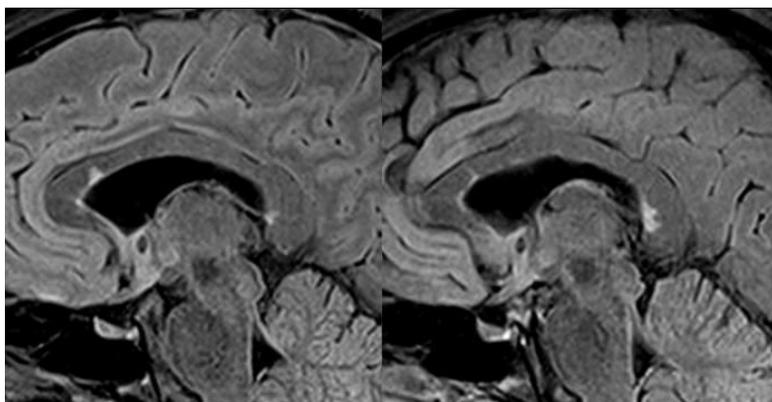
9-2 Anexo 2 BOBINAS(27)(28)

9-3 Técnica

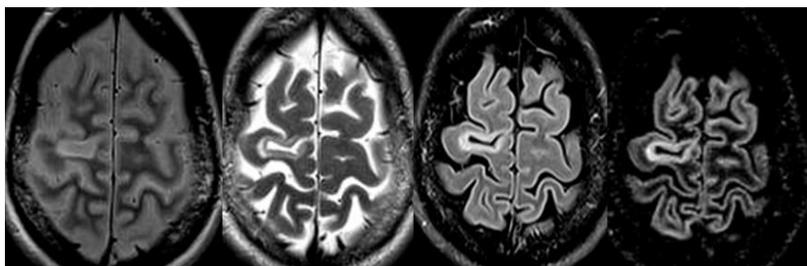
Los estudios se realizan de manera óptima en equipos de alto campo, aunque son también aceptables los realizados en medio y bajo campo.

En los estudios cerebrales son preferibles las secuencias en eco de spin rápidas (Fast/turbo) a las spin eco convencionales para las imágenes ponderadas en T2, ya que se acorta el tiempo de estudio y eso indica reducción de los artefactos por movimiento.

Las secuencias Flair se recomienda obtenerlas en los planos sagital y axial, por los menos en los estudios diagnósticos, ya que son muy sensibles para detectar lesiones en el cuerpo caloso y yuxtacorticales. También se recomienda utilizarlas en forma complementaria con las secuencias T2 debido a que el Flair es muy sensible a las lesiones supratentoriales pero no así para las infratentoriales y medulares. La combinación de ambas secuencias brinda una máxima sensibilidad en un tiempo razonable.

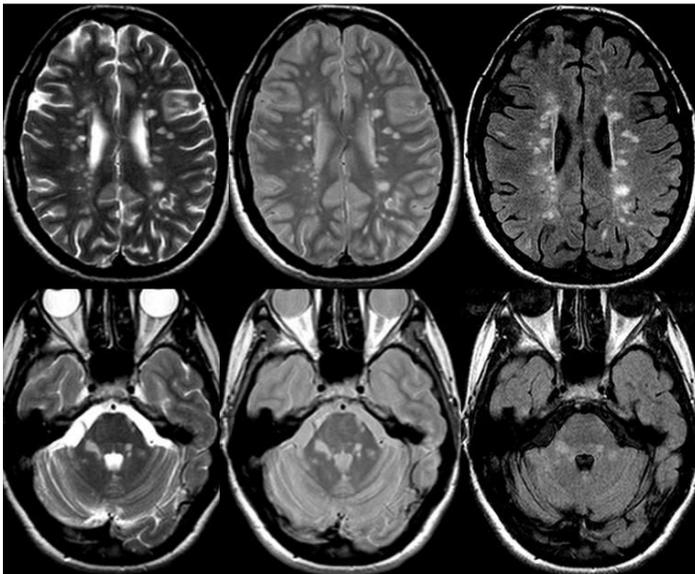


RMN Secuencia FLAIR en el plano sagital en paciente con un primer episodio clínico que sugiere tener un origen desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas en la superficie subependimaria del cuerpo caloso.



RM cerebral en un paciente con EM clínicamente definida. Secuencias ponderadas en densidad protónica, T2, FLAIR y DIR en el plano transversal. Se observa una lesión yuxtacortical frontal

izquierda. La lesión se objetiva mejor en las secuencia FLAIR y DI



RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2, densidad protónica y FLAIR en el plano transversal en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan múltiples y pequeñas lesiones desmielinizantes supratentoriales y en la fosa posterior. La secuencia FLAIR muestra de forma ligeramente más evidente que las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica las lesiones supratentoriales, pero es claramente inferior en la detección de las lesiones infratentoriales.

En los estudios medulares las secuencias spin eco convencionales son las más sensibles para localizar lesiones en el plano sagital, pero debido a los artefactos que produce el movimiento pulsátil del LCR y de la propia médula se hace necesario sincronizar estas secuencias con el ciclo cardíaco o el pulso periférico, lo que hace que los tiempos de adquisición sean muy largos, en cambio con las eco de spin rápidas, aunque sean menos sensibles, no es necesario esta sincronización, se acortan los tiempos y son de calidad diagnóstica aceptable en la mayoría de los casos.



RM medular. Secuencias ponderadas en densidad protónica y T2 en plano sagital en un paciente con EM clínicamente definida, que muestran pequeñas lesiones desmielinizantes medulares. Las secuencias en densidad protónica son muy sensibles en la detección de las lesiones, al mostrarse hiperintensas en relación con el tejido medular normal y al líquido cefalorraquídeo. Las secuencias T2 facilitan su localización en el seno de la médula espinal.

Algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad de la secuencia STIR en el diagnóstico de la esclerosis medular, pero estas secuencias con frecuencia producen artefactos que causan falsos positivos, por lo que se recomienda que su uso no sea aislado.

Para reducir los artefactos que se producen a raíz de la pulsación del LCR se recomienda, en la obtención de las imágenes transversales de la médula espinal, utilizar secuencias en eco de gradiente con un TE corto en el segmento cervical, también pueden utilizarse secuencias Fast ponderadas en T2.

La elección de alguna de estas secuencias va a estar condicionada a las características de los equipos. Las imágenes de la medula dorsal se deben adquirir con secuencias Fast T2 con TE largo.

El uso de bobinas phase-array de columna beneficia los estudios medulares, permite imágenes de alta resolución con amplio campo de visión, se obtienen estudios medulares completos de alta calidad y en tiempos cortos. La resolución en plano de las imágenes que se obtienen en los estudios RM cerebrales deben ser de 1mm x 1mm y el grosor entre 3 y 5 mm. Sin separación entre cortes.

Los cortes que se obtienen deben abarcar todo el parénquima encefálico, para ello se requieren aproximadamente 24 si se utilizan cortes de 5mm y 42 cuando son de 3 mm. La adquisición de cortes de 5 mm permite obtener estudios en tiempos relativamente cortos y es posible sea que sea el protocolo a utilizar en la mayoría de los casos, obtener cortes contiguos de 3 mm:

- Aumenta la sensibilidad para detectar pequeñas lesiones
- Reduce el efecto de volumen parcial
- Facilita el corregistro de imágenes entre distintas secuencias

Pero, también aumenta el tiempo de estudio y disminuye la relación señal ruido. El aumento en la sensibilidad para detectar pequeñas lesiones con cortes de 3 mm no ha significado un gran impacto en el diagnóstico de la EM. Por lo tanto decidir el corte a utilizar va a depender de lo que se quiere analizar en las imágenes, por ejemplo si se quiere analizar el volumen de la lesión es más recomendable utilizar cortes de 3 mm. Los estudios medulares se deben obtener con cortes consecutivos de 3 mm.

**9-4 Protocolos recomendados: Técnicas de RM para estudios cerebrales
(1,5 T)(18)**

Parámetros	Densidad protónica	T2	3D T1	T1	Flair	T1 gadolinio
Tipo de secuencia	SE o Fast SE	SE o Fast SE	SPGR MPRAGE TFE	SE	Fast Flair	SE
TR (ms)	2800-4000	2800-4000	Variable en función del equipo	450-650	8000 12000	450-650
TE (s)	14-20	80-120	Variable en función del equipo	<25	80-120	<25
TI (ms)	-	-	Variable en función del equipo	-	2200 2800	-
Orientación	Oblicua transversal	Oblicua transversal	Sagital o Coronal o Axial	Oblicua transversal	Sagital-oblicua transversal	Oblicua transversal
Número de cortes	24-44	24-44	140-160	24-44	24-44	24-44
Adquisiciones	2	2	1-2	1-2	2	2
Grosor (mm)	3,5	3,5	1-1,5	3,5	3,5	3,5
Separación (mm)	0	0	0	0	0	0
Compensación de flujo	opcional	opcional	-	no	si	si
Gadolinio	Puede obtenerse tras la administrac. de gadolinio	Puede obtenerse tras la administrac. de gadolinio			Puede obtenerse tras la administ. de gadolinio	1
Indicación	siempre	siempre	Opcional. Si se pretende realizar análisis volumétr. Cerebral	Siempre en el diag. inicial, opcional en el seguimiento	Siempre en el diagnóstico inicial, opcional en el seguimiento	Siempre

Resolución en plano = 1 x 1 mm. Orientación oblicua transversal: paralela a la línea subcallosa

9-5 Técnica de RM para estudios medulares (1,5 T)(18)

Parámetros	Densidad protónica	T2	T1	T2	T2	T1 c/gadolinio
Tipo de secuencia	SE o Fast SE	SE Fast SE	SE	EG/Fast SE	Fast SE	SE
TR (ms)	2800-4000	2800-4000	450-650	700-900 2800-4000	2800-4000	450-650
TE (ms)	14-20	80-120	<25	20-30/80-120	80-120	<25
Orientación	sagital	sagital	sagital	transversal	transversal	sag/transv
Núm de cortes	11	11	11	variable	variable	variable
Adquisiciones	2-4	2-4	2	2	2	2
Grosor mm	3mm	3mm	3mm	3mm	3mm	3mm
Gap mm	0	0	0	variable	Variable	0-variable
Gadolinio						0.2cc/kg adq. 5-20 min tras inyección
Sincronismo cardíaco	Necesario en sec. SE	Necesario en sec. SE	-	-	-	-
Indicación	Siempre	Siempre	Opcional	Opcional, confirmar lesiones identificadas en el plano sagital o sobre segmentos medulares con alta sospecha clínica	Opcional Confirmar lesiones identificadas en el plano sagital o sobre segmentos medulares con alta sospecha clínica	Opcional Si se pretende identificar actividad inflamatoria

Resolución en plano = 1 x 1 mm

Las secuencias en plano sagital deben abarcar toda la extensión medular. De forma adicional pueden realizarse secuencias con campos de visión reducidos para estudios de segmentos medulares con alta sospecha clínica de lesión o para confirmar lesiones no bien definidas en las imágenes holomedulares.

Si el estudio medular se realiza tras un estudio cerebral en el que se ha administrado contraste, deben obtenerse las secuencias T1 con contraste antes de las secuencias T2 de doble eco. No es necesario obtener en esta situación secuencias antes de la administración de contraste. Las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica pueden adquirirse de forma sincrónica (doble eco) o independiente.

9-6Reposicionamiento de los estudios de RM cerebrales(18)

La demostración de los cambios temporal y espacial de las lesiones en pacientes con diagnóstico de EM se puede realizar mediante estudios seriados de RM cerebral. El análisis de estos cambios puede estar afectado por diferencias en el posicionamiento de los cortes tomográficos de los estudios de RM a comparar. Mínimas variaciones en el reposicionamiento de los cortes pueden dificultar la visión de nuevas lesiones o variaciones de tamaños de las mismas o producir variaciones en la cuantificación del volumen lesional.

Por lo tanto es necesario el uso de una técnica de reposicionamiento sencilla, fácil de reproducir, que permita incluso comparar estudios de distintos centros de atención. La más utilizada es la de GALLAGHER et al, que indica como prerrequisito obtener planos en doble oblicuidad.

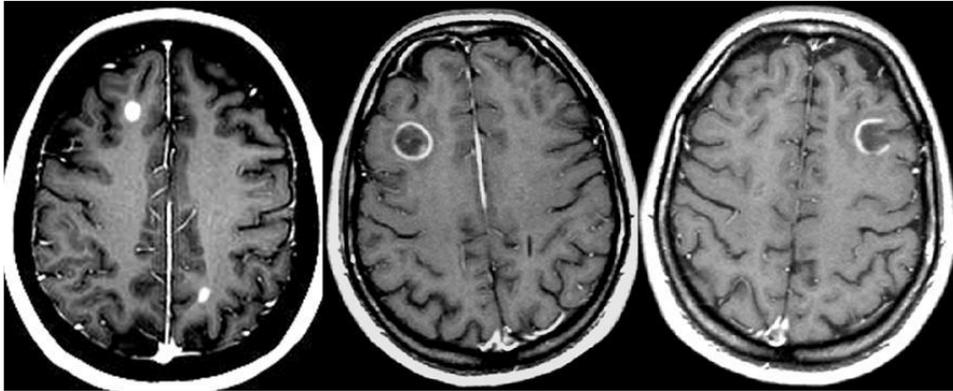
El uso de cortes de 3mm y elementos de fijación de la cabeza facilita el reposicionamiento de los estudios y a minimizar errores de cuantificación lesional. El uso de las técnicas de correregistro entre secuencias obtenidas en tiempos diferentes, también es una estrategia para minimizar errores de posicionamiento.

En el último tiempo se han incorporado técnicas de posicionamientos automáticas basadas en aplicar herramientas de inteligencia artificial que reconoce la estructura del tallo cerebral y el cuerpo caloso que permiten un posicionamiento con mínimos márgenes de errores.

Capítulo 10 : Contraste

10-1Administración de contraste(18)

El uso de secuencias ponderadas en T1 combinada s con la inyección de gadolinio (contraste paramagnético) permite identificar las lesiones con actividad inflamatoria a partir del refuerzo de señal que presentan (hiperseñal). Este refuerzo lo provocan las lesiones desmielinizantes de nueva aparición y pueden adoptar diferentes formas (nodular, anillo completo e incompleto).



El anillo incompleto, signo específico de las lesiones desmielinizantes, es útil para diferenciar las lesiones desmielinizantes seudotumorales de las tumorales o infecciosas.

El refuerzo de las lesiones agudas es reversible y dura promedio 3 semanas y suele a veces reaparecer en la periferia de lesiones crónicas reactivadas. El uso de corticoides suprime rápidamente el realce en las lesiones agudas, aunque puede producirse un efecto rebote de la actividad si se suprime el tratamiento.

El uso de secuencias con contraste tiene importancia en el diagnóstico inicial de la enfermedad, ya sea para demostrar la diseminación espacial como temporal de las lesiones según criterios Mc Donald el at. Además son importantes en los estudios de seguimientos a fin de valorar el grado de actividad inflamatoria y el progreso de las lesiones.

10-2Guía para identificar las lesiones que refuerzan(18)

Una lesión que refuerza con el contraste, se define como un área donde se evidencia un gran incremento de señal en secuencias ponderadas en T1 con relación a la misma área en un secuencia T1 anterior a la administración del contraste, o si no tenemos un T1 anterior, en relación con el tejido adyacente normal (con señal normal en T2).

Focos hiperdensos de pequeño tamaño, no se deben considerar como lesiones con refuerzo ya que por lo general son estructuras vasculares.

Las lesiones que refuerzan con el contraste, por lo general se las asocian a focos hiperintensos en T2. Es condición obligada en lesiones de fosa posterior y muy recomendable para la localización supratentoriales, no imprescindible cuando la localización es yuxtacortical donde el T2 no es tan sensible. Aquí lo importante es no confundir lesiones que refuerzan con estructuras vasculares leptomeningea.

Una lesión "NUEVA" que refuerza es la que se localiza sobre una lesión visible en T2 que no reforzaba en estudios previos, mayormente es nueva también en T2, pero a veces puede verse sobre una lesión persistente en T2.

Lesión con "REFUERZO PERSISTENTE" es la que ya se identificaba en estudios previos de RM. Por lo general esta lesión se asocia a una señal hiperintensa en T2, a veces puede cambiar de tamaño.

Algunas placas desmielinizantes pueden ser parcial o totalmente hiperintensas en T1 sin contraste. Suele ser frecuente en las formas secundarias progresivas y se la suele asociar a atrofia cerebral y discapacidad. No se conoce el mecanismo exacto de este hecho por lo que se hace necesario realizar el T1 previo, sin contraste, al menos en los estudios iniciales a fin de evitar falsos positivos con respecto a las lesiones activas en el T1 con contraste.

Los artefactos de flujo dificultan la interpretación de lesiones, principalmente en fosa posterior, por eso es necesario relacionar con un área de hiperseñal en T2 y que el T1 tras el contraste se obtenga con gradientes de compensación de flujo a fin de minimizar artefactos.

10-3 Tipo de contraste, dosis y modo de administración(18)

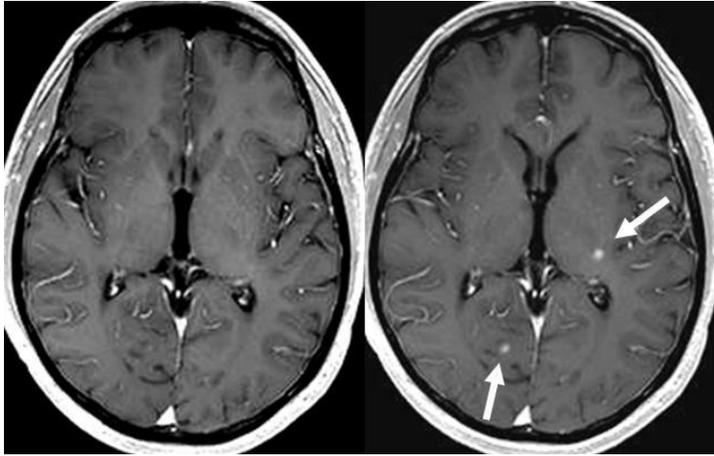
Los contrastes que se utilizan en la práctica diaria son los que contienen gadolinio. Se administra por vía intravenosa a una concentración de 0,5/1,0 mmol/ml y con una dosis de 0,1 mmol/kg de peso.

El T1 debe realizarse entre 5 y 10 minutos tras la inyección de contraste y no más tarde de 20 minutos.

El uso de triple dosis de contraste y un T1 de forma retardada (20-30 minutos) son estrategias que aumentan la sensibilidad en la detección de lesiones que refuerzan pero también disminuye su especificidad.

El incremento de coste y la falta de datos que demuestren una mayor eficacia (diagnóstica y pronóstica) hace que éstas prácticas no estén justificadas en la práctica clínica habitual.

Una buena estrategia para aumentar la sensibilidad en detección de lesiones activas es combinar el uso de doble dosis de contraste y un retraso en la adquisición (5-10 minutos).



RM cerebral con secuencias ponderadas en T1 con contraste en paciente con EM. La imagen de la derecha se obtuvo tras la administración de una dosis simple de contraste (0,1mmol/kg de peso) y la de la derecha tras una dosis doble (0,2mmol/kg de peso). Obsérvese el incremento en la sensibilidad en la detección de lesiones activas con el uso de doble dosis (flechas).

La administración de contraste está contraindicada o se debe realizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada/grave (fallo renal agudo o estadio 3, 4 y 5 de enfermedad renal crónica), pacientes que han recibido o van a recibir un trasplante hepático y neonatos por el riesgo de contraer fibrosis sistémica nefrogénica.

Este riesgo se minimiza con dosis mínimas necesarias y con el uso de compuestos con gadolinio más estables. También se debe valorar el administrar contraste a pacientes gestantes y en lactancia.

El gadolinio atraviesa la barrera placentaria y se elimina con la leche, por lo que es incorporado por el feto o ingerido por el lactante, el desarrollo renal es incompleto lo que origina un riesgo a que se desarrolle una fibrosis sistémica nefrogénica.

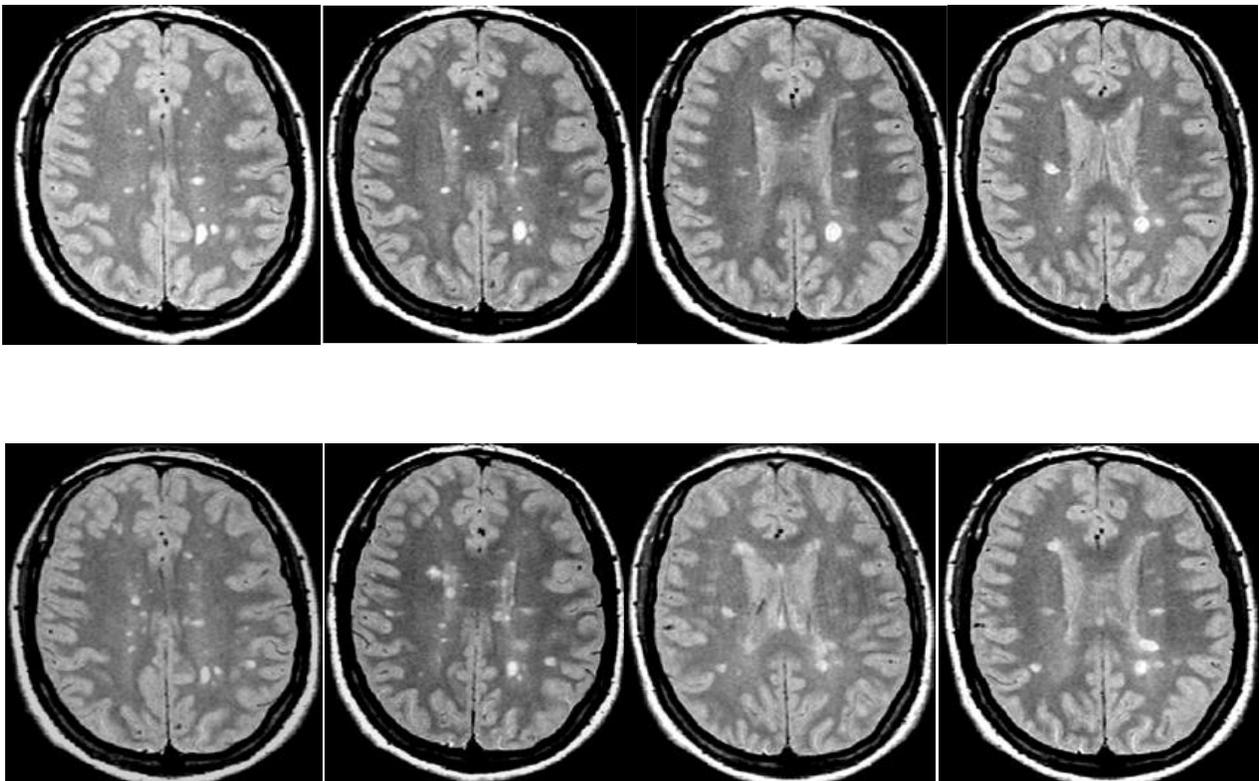
Por este motivo se aconseja posponer los estudios de seguimiento de RM a pacientes con EM, gestantes o en período de lactancia.

Capítulo 11 : Lesiones activas en secuencias T2(18)

Habitualmente las lesiones activas se identifican a partir de la detección de lesiones que refuerzan en el T1 tras la administración del contraste. Pero también se pueden identificar lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en secuencias T2 con doble eco.

El uso combinado del T1 con contraste y el T2 aumenta un 10-15% la detección de lesiones activas en relación con el uso aislado del T1 con contraste.

La identificación de lesiones activas con T2 de doble eco (corto-largo) se realiza a partir de un análisis visual de un conjunto de secuencias ya sean convencionales o secuencias Fast.



Lesiones nuevas en secuencias T2. Estudio seriado de RM cerebral en un paciente diagnosticado de EM (secuencias ponderadas en T2 con eco corto). El estudio inicial (fila superior) muestra múltiples lesiones focales de características desmielinizantes. El examen de seguimiento obtenido con las mismas características técnicas y anatómicas un año más tarde muestra múltiples lesiones nuevas (flechas).

11-1 Recomendaciones generales en la identificación de lesiones activas en T2(18)

- Focos pequeños de hiperseñal (<3mm) no se deben considerar importantes.
- No se deben tener en cuenta las áreas de una suave hiperseñal únicamente, en relación con el parénquima normal.
- La intensidad de señal de una lesión activa debe ser > que la de la sustancia gris adyacente en un T2 con eco corto.
- En el caso que una lesión activa sea isoíntensa en relación a la sustancia gris adyacente en un T2 con eco corto, se puede considerar aún activa si aparece hiperíntensa en el T2 con eco largo o si visualiza en dos cortes consecutivos.
- Un factor crítico para valorar lesiones activas en T2 es el reposicionamiento de los estudios a comparar. En caso que el reposicionamiento no sea óptimo, se debe analizar con sumo cuidado los cortes adyacentes en es de determinar que una lesión sea activa. Los desplazamientos de rotación o paralelos pueden causar cambios aparentes en tamaño y posición de la lesiones.
- En pacientes con un elevado volumen de lesiones se hace muy difícil detectar lesiones activas en T2. Adoptar una actitud conservadora.

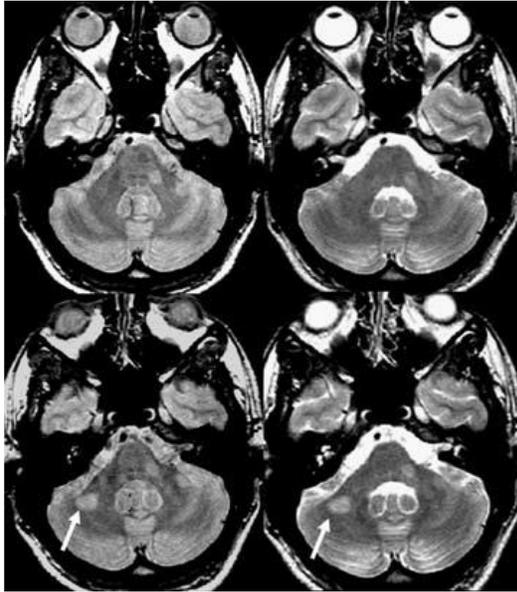
11-2 Definición de lesiones activas en T2(18)

Las lesiones activas que se detectan con secuencias T2 se pueden subclasificar en: **NUEVAS Y AUMENTADAS.**

NUEVA: es cuando aparece un área de hiperseñal en T2, donde, en estudios anteriores con T2 eco corto, era una zona de tejido normal.

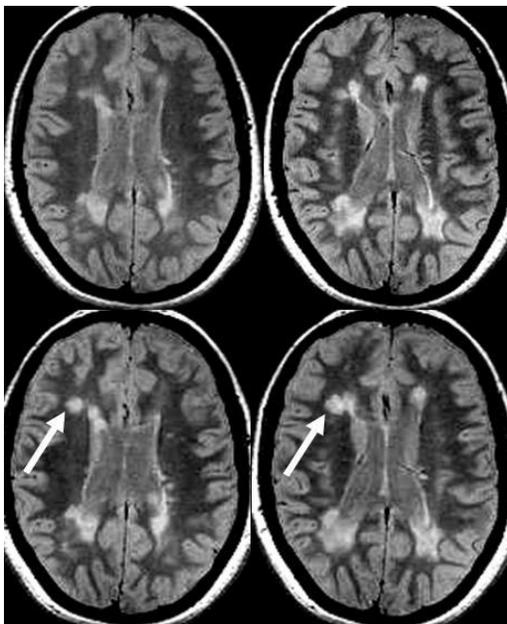
Es recomendable confirmar esta hiperseñal tanto en T2 con eco corto como con eco largo y es obligatoria en las regiones susceptibles de artefactos de flujo, como los polos temporales y la fosa posterior.

También se considera una lesión NUEVA si está conectada a una lesión preexistente por una zona de sust. Blanca menos hiperíntensa.



Lesiones nuevas infratentoriales. Estudio seriado de RM cerebral en un paciente diagnosticado de EM (secuencias ponderadas en T2 con eco corto y largo). El estudio inicial (fila superior) muestra lesiones focales de características desmielinizantes en la protuberancia, y el examen de seguimiento obtenido un año más tarde una lesión nueva en el hemisferio cerebeloso derecho visible tanto en el eco corto como en el largo (flechas). La identificación de lesiones nuevas en la fosa posterior debe confirmarse en los dos ecos de las secuencias T2

AUMENTADA: son aquellas con evidente cambio en su volumen en relación a estudios previos, o simplemente ha cambiado de forma debido al reposicionamiento no muy óptimo, esto es motivo para que no sea considerada AUMENTADA una lesión, si solo ha cambiado de forma. Para definirla como aumentada debe incluir un incremento de al menos el 100% de su diámetro o detectar el aumento en al menos dos cortes consecutivos. Si las lesiones son < a 5 mm se deben dar ambos criterios. La dificultad en cumplir ambos criterios en lesiones ubicadas en la fosa posterior, se recomienda no contemplar estas posibilidades.



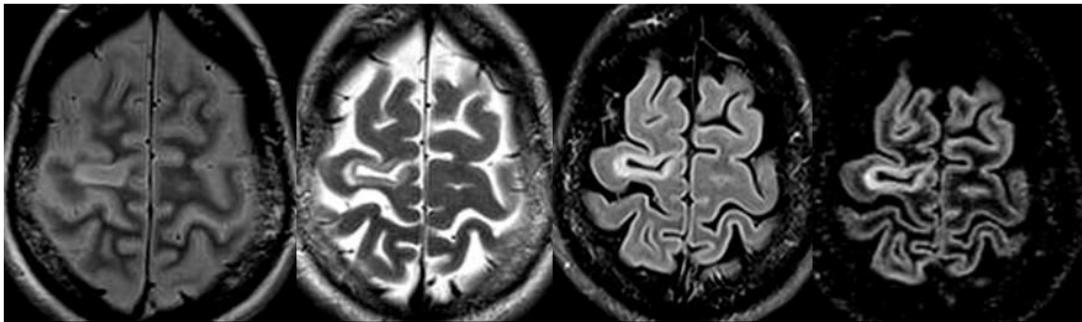
Lesiones aumentadas en secuencias T2. Estudio seriado de RM cerebral en un paciente diagnosticado de EM (secuencias ponderadas en T2 con eco corto). El estudio inicial (fila superior) muestra lesiones desmielinizantes subcorticales y peri ventriculares. En el examen de seguimiento obtenido un año más tarde se identifica una lesión aumentada de tamaño, que se confirma en dos cortes consecutivos (flechas).

Capítulo 12 : Características topográficas y morfológicas de las lesiones desmielinizantes detectadas por RM(18)

12-1 Definición de las lesiones detectadas

Las lesiones hiperintensas detectadas en T2 se definen como:

- **LESIONES SUBCORTICALES:** localizadas en la sustancia blanca del hemisferio cerebral y que no contactan con ventrículos ni con el córtex.
- **LESIONES CÓRTICO-YUXTACORTICALES:** afectan la sustancia gris cortical y/o sustancia blanca yuxtacortical (fibras en U)

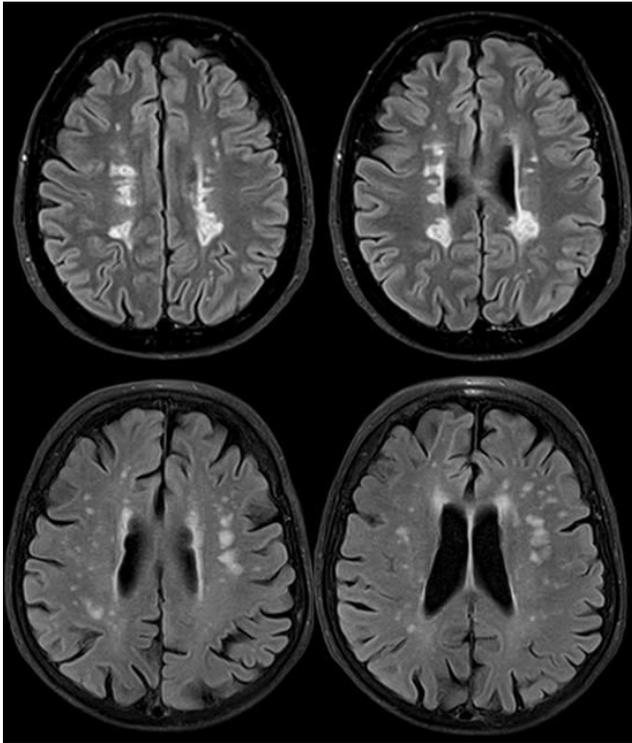


RM cerebral en un paciente con EM clínicamente definida. Secuencias ponderadas en densidad protónica, T2, *fast-FLAIR* y DIR en el plano transversal. Se observa una lesión yuxtacortical frontal izquierda. La lesión se objetiva mejor en las secuencia *fast-FLAIR* y DIR

La sustancia gris, aunque en menos cantidad que la sustancia blanca, también tiene fibras mielinizadas, motivo por el cual también puede estar afectada la mielina de la sustancia gris cortical, cerebral y cerebelosa. Pero las lesiones corticales puras son difíciles de detectar con RM, ya sea por su pequeño tamaño, el escaso contraste en relación al LCR que las rodea y la menor reacción inflamatoria si la comparamos con lesiones en la sustancia blanca.

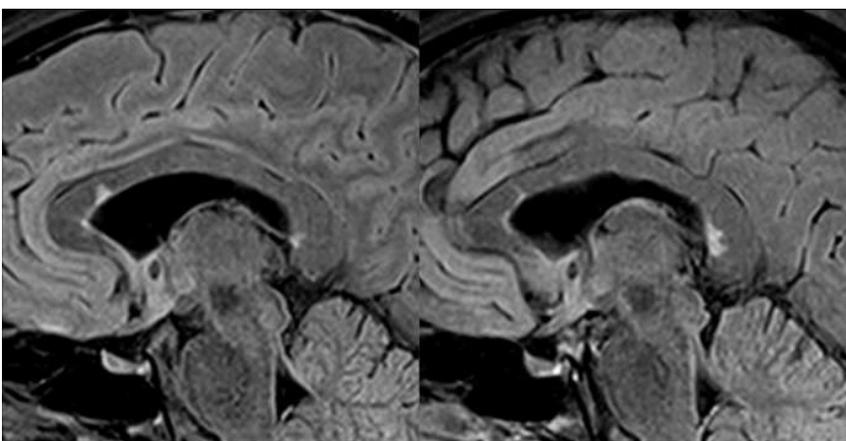
Las lesiones yuxtacorticales son más fáciles de detectar con RM, en especial con el *fast-FLAIR* y sobre todo con DIR (doble inversión recovery). La presencia de al menos una lesión cortico-yuxtacortical es uno de los criterios diagnósticos de Mc Donald para ver diseminación espacial.

- **LESIONES PERIVENTRICULARES:** son las que contactan con los ventrículos laterales y en menor grado con el 3er. Ventrículo. La presencia de al menos 3 lesiones periventriculares es uno de los criterios diagnósticos de Mc Donald para ver diseminación espacial.



Secuencias axiales *fast-FLAIR* en un paciente con EM clínicamente definida (fila superior) y en un paciente con una enfermedad cerebrovascular (fila inferior). En el paciente con EM se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea, con su eje mayor perpendicular a las paredes ventriculares. Nótese las diferentes características morfo-topográficas de las lesiones de origen vascular.

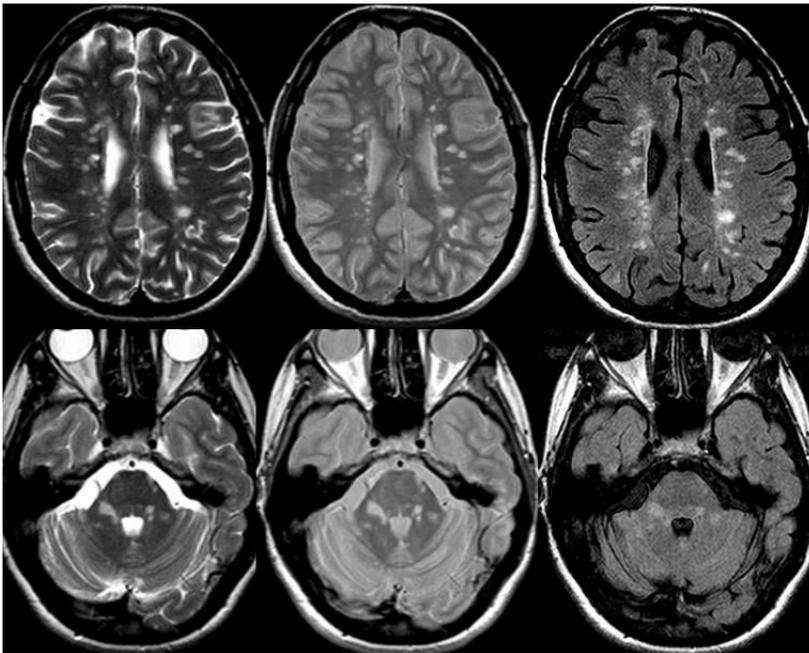
- **LESIONES DEL CUERPO CALLOSO**: lesiones focales o difusas que se encuentran a lo largo del cuerpo calloso, también pueden ser consideradas periventriculares. La secuencia FLAIR en el plano sagital son las más sensibles para detectar estas lesiones. Las bandas transcallosas son lesiones líneas que atraviesan transversalmente el cuerpo calloso, se visualizan en secuencia T2 transversal, son una degeneración walleriana del cuerpo calloso secundaria a lesiones paracallosas. Estas bandas no se deben considerar como lesiones del cuerpo calloso.



RM cerebral. Secuencia *fast-FLAIR* en el plano sagital en paciente con un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas en la superficie subependimaria del cuerpo calloso.

- **LESIONES TALÁMICAS O DE GANGLIOS BASALES:** se ubican en el seno de los núcleos grises.
- **LESIONES INFRATENTORIALES:** se sitúan en el cerebelo, mesencéfalo, protuberancia o bulbo raquídeo. En las imágenes de RM de la fosa posterior son frecuentes los artefactos, esto hace necesario identificar las lesiones tanto con eco corto como largo en las secuencias T2.

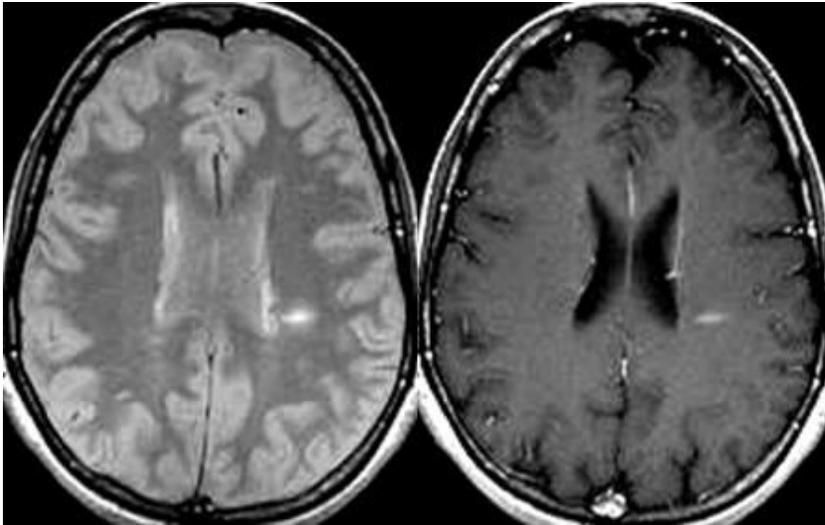
El FLAIR es menos sensible que el T2 de doble eco para las lesiones infratentoriales. La presencia de al menos una lesión infratentorial es uno de los criterios diagnóstico de Mc Donald para demostrar diseminación espacial.



RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2 (izquierda), densidad protónica (centro) y *fast-FLAIR* (derecha) en el plano transversal en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan múltiples y pequeñas lesiones desmielinizantes supratentoriales y en la fosa posterior. La secuencia *fast-FLAIR* muestra de forma ligeramente más evidente que las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica las lesiones supratentoriales, pero es claramente inferior en la detección de las lesiones infratentoriales.

- **LESIONES OVOIDEAS:** de forma ovoidea, eje mayor perpendicular al eje antero posterior de los hemisferios cerebrales. En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EM definido, tienen al menos una placa con esta morfología.

Esta característica ayuda, a través de la RM, a diferenciar las lesiones vasculares, ya que éstas no presentan esta morfología. Tener en cuenta que esta morfología solo se puede analizar en cortes transversales ya que en el plano sagital las placas de EM y las lesiones vasculares pueden adoptar esta forma.



RM cerebral. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda), y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en un paciente con un síndrome neurológico aislado. Obsérvese la típica lesión desmielinizante de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje antero-posterior del cráneo, que además se realza con el gadolinio.

- **AGUJEROS NEGROS:** son lesiones hipointensas en secuencias SE ponderadas en T1, siempre asociadas a áreas hiperintensas en T2.

Estas lesiones hipointensas reflejan una destrucción tisular irreversible, por lo que permite diferenciar a las lesiones desmielinizantes con escasa destrucción tisular, las que se muestran isointensas.

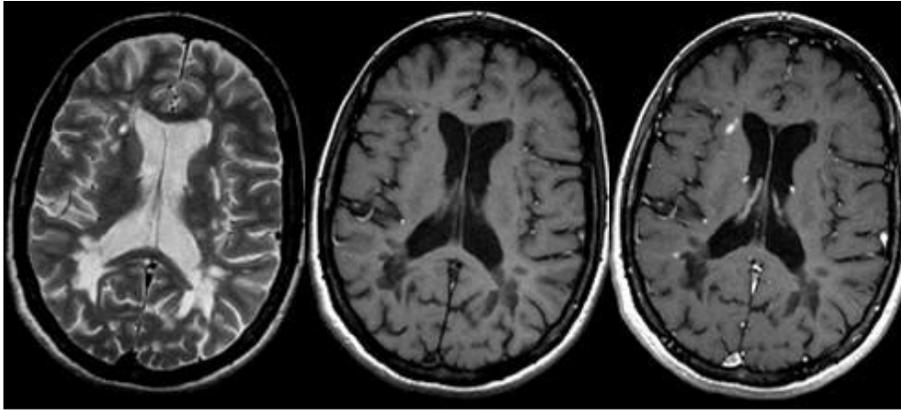
Esta especificidad se pierde si el T1 se obtiene con eco de gradiente o IR, ya que en ellas se muestran prácticamente todas las lesiones visibles en T2 como lesiones hipointensas.

Los agujeros negros se detectan especialmente en el parénquima supratentorial, son más escasos en el infratentorial y en la médula espinal. Las lesiones con éstas características pero que refuerzan total o parcialmente (por lo general periféricos) tras el suministro de contraste no se los debe considerar agujeros negros.

Estas imágenes hipointensas son lesiones desmielinizantes edematosas **ACTIVAS**.

Es frecuente que estos agujeros negros persistan unos meses tras el cese del refuerzo con contraste, por lo que se debe considerar **AGUJERO NEGRO CRÓNICO** pasado los 6 meses sin refuerzo.

Estos agujeros negros “crónicos” son irreversibles y su número o volumen se lo ha relacionado con el grado de discapacidad, se han utilizado estos parámetros como un marcador de progresión del componente neurodegenerativo de la enfermedad.



RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2 (izquierda), T1 (centro) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con EM secundaria progresiva. Obsérvese como muchas de las lesiones visibles en

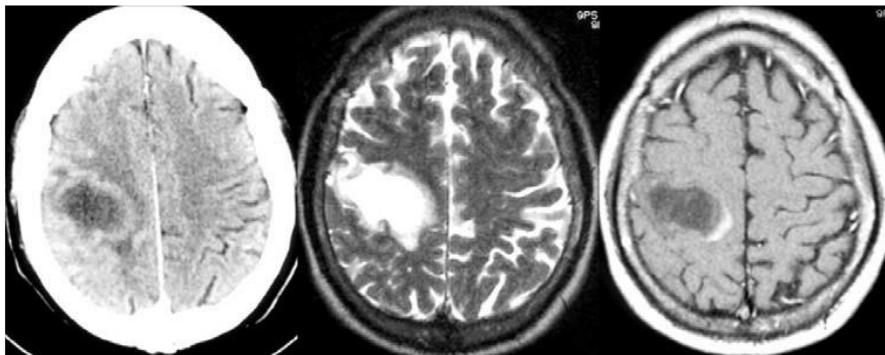
las secuencias T2 son hipointensas en las secuencias T1, sin mostrar realce tras la administración de contraste (agujeros negros irreversibles).

- **LESIONES SEUDOTUMORALES:** las áreas lesionales que resultan de la unión de múltiples lesiones no se deben considerar como lesiones seudotumorales. Por lo general las lesiones seudotumorales son lesiones activas que se sitúan en los hemisferios cerebrales que pueden ocasionar síntomas clínicos sugestivos de un proceso expansivo, aunque no se descartan que sean asintomáticas.

Hay ocasiones que se hace difícil diferenciar las lesiones seudotumorales de las tumorales o infecciosas. En estos casos:

- ✓ El contexto clínico
- ✓ La presencia de un realce en anillo incompleto
- ✓ Un patrón lesional tipo Baló
- ✓ La detección de lesiones desmielinizantes en el resto del tejido cerebral o en la médula espinal

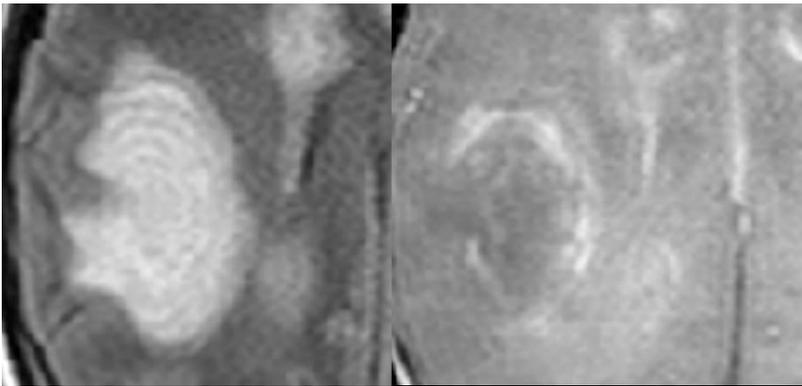
Son datos de ayuda para hacer un diagnóstico diferencial. El uso de secuencias de DIFUSION y de ESPECTROSCOPIA localizada de protón puede ser de ayuda para un diagnóstico diferencial con tumores o abscesos.



TC cerebral con contraste (izquierda) y RM cerebral con secuencias ponderadas en T2 (centro) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con una lesión seudotumoral de origen desmielinizante. Obsérvese como la lesión muestra un realce en anillo incompleto con su margen abierto en contacto con la sustancia gris cortical.

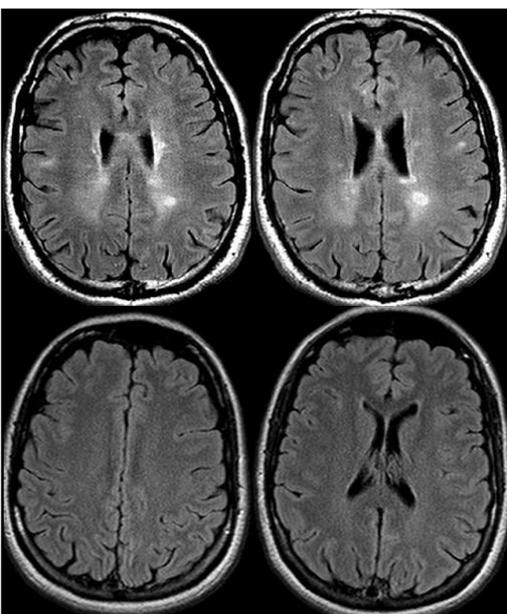
- **LESIONES TIPO BALO:** por lo general son lesiones seudotumorales. En el T2 adopta un aspecto como en “capas de cebolla” o con un patrón en mosaico, las bandas más hipointensas y de menor grosor reflejan zonas de sustancia blanca con mielina más conservada y las hiperintensas y más gruesas áreas de sustancia blanca desmielinizada.

En lesiones de gran tamaño es frecuente encontrar centros sin bandas, completamente desmielinizados. Tras el contraste, estas lesiones suelen realzar en forma periférica, en ocasiones adoptando un patrón concéntrico.



RM cerebral con secuencias ponderadas en T2 (izquierda) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con una lesión desmielinizante tipo Baló. Obsérvese el característico patrón de bandas concéntricas y el realce periférico con el contraste.

- **SUSTANCIA BLANCA SUCIA:** son áreas focales o difusas de discreta intensidad en T2, se localizan en la sustancia blanca próxima o no a lesiones focales subcorticales o peri ventriculares, afecta principalmente y a veces en forma bilateral, a pacientes con EM en la forma progresiva. Su señal menos intensa se asimila a la sustancia gris cortical.



RM cerebral. Secuencias transversales *fast-FLAIR* obtenidas en un paciente con EM (fila superior) y en un sujeto sano (fila inferior). Obsérvese como además de las lesiones focales existe una discreta hiperseñal difusa de la sustancia blanca hemisférica en el paciente con EM en comparación con las imágenes obtenidas en el sujeto sano.

- LESIONES MEDULARES: son muy frecuentes en pacientes con EM y detectarlas significa aumentar la especificidad y sensibilidad de los estudios de RM. Para ser consideradas típicas de EM deben tener ciertas características:
 - ✓ Ser hiperintensas en T2
 - ✓ Tener más de 3mm de diámetro
 - ✓ Extensión cráneo caudal inferior a 2 cuerpos vertebrales
 - ✓ No producir tumefacción importante en la médula (excepción, algunas lesiones sintomáticas agudas pueden tener aspecto seudotumoral)
 - ✓ Afectación incompleta del área transversal medular

Capítulo 13 :Técnicas no convencionales de RM en el diagnóstico y seguimiento de la EM(17) (18)

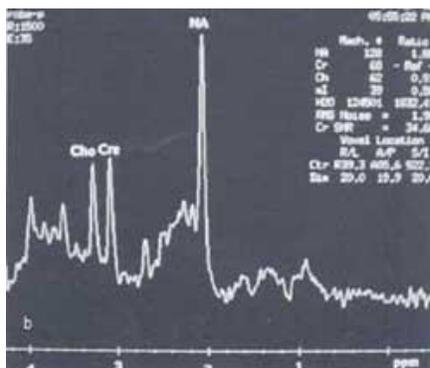
Se realiza un gran esfuerzo en los últimos años para desarrollar y aplicar nuevas técnicas de RM que permitan detectar de forma específica, sencilla, reproducir lesiones macro o microscópica cuyo proceso patológico se correlacione mejor con el grado de discapacidad clínica permanente, como la desmielinización grave y la destrucción axonal.

Hay para destacar estas técnicas:

- La estimación del grado de daño axonal a partir de la cuantificación de la concentración del N-acetilaspártato por medio de la **ESPECTROSCOPIA DE PROTON**.
- El cálculo del volumen cerebral y del área axial medular como medida de atrofia, la cuantificación del grado de mielinización, a partir de la **RELACIÓN DE TRANSFERENCIA DE MAGNETIZACIÓN**.
- El uso de secuencias de **DIFUSION** que determinan el sustrato lesional de las lesiones macro y microscópicas y que miden la integridad y organización de las fibras axonales.
- La **RM funcional**, se utiliza para evaluar el efecto de la neuroplasticidad cerebral y explicar parcialmente la disociación clínica-radiológica de los pacientes con EM.

Sin embargo, el uso de estas técnicas no convencionales en el diagnóstico y seguimiento de la EM es limitado fuera de los ensayos clínicos o estudios experimentales, en general su uso no está justificado en los estudios de RM en la práctica clínica.

13-1. Espectroscopia de protón(15)(16)



Axial flair; curva espectroscópica normal mostrando los diferentes metabolitos en concentraciones normales, en partes por millón (ppm).

Es un examen que permite el estudio del metabolismo cerebral “in vivo” y da información bioquímica no invasiva de los tejidos. Registra las señales de los metabolitos que están presentes en el tejido cerebral.

En pacientes con EM permite obtener información bioquímica de las lesiones patológicas visibles en T2 y del tejido en apariencia normal.

En la biografía no hay acuerdo sobre el valor de la ERM con referencia al diagnóstico diferencial entre lesiones pseudo tumorales de origen desmielinizante y los procesos tumorales. Algunos autores opinan que no hay suficientes diferencias en el patrón espectral de cada proceso (disminución del N-acetilaspártato, elevación de la colina y de lípidos) y para otros si hay diferencias suficientes, en especial con el uso de TE diferentes. Por lo tanto en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas no deben ser basadas en la ERM únicamente.

La ERM es capaz de detectar nuevas alteraciones bioquímicas en la sustancia blanca antes que sean detectadas por las secuencias T2 o T1 con gadolinio en pacientes con EM. Las lesiones activas que refuerzan en el T1 c/g presentan disminución del NAA y aumento de la colina y lípidos. La alteración del NAA tiene relación con el grado de discapacidad. Estos datos se han utilizado en estudios experimentales para evaluar la progresión de la enfermedad.

Las lesiones crónicas de la EM que no refuerzan en el T1 c/g y son visibles en T2 representan estados avanzados de desmielinización.

Las lesiones secuenciales hipointensas en T1, llamadas agujeros negros muestran disminución del NAA, indicador de pérdida axonal irreversible y aumento del ml (mioinositol) indicador de gliosis.

- La complejidad técnica de los estudios
- Limitada reproducibilidad
- El coste en tiempo

Han impedido el uso de la ERM como técnica de utilidad clínica en pacientes con EM. No hay datos suficientes que justifiquen el uso de la ERM en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM.

13-2. Volumen cerebral

Los pacientes con EM desarrollan una atrofia cerebral progresiva, de la cual no se conoce por completo los mecanismos de por qué se produce; lo que sí está claro es que la origina una pérdida axonal y mielínica

La relación entre la extensión de lesiones focales vistas en T2 y el grado de atrofia no está bien determinada, hay una disociación. Esto indica que hay otros mecanismos en el desarrollo de la atrofia, por ejemplo una alteración microscópica en la sustancia blanca y sustancia gris cortical y subcortical.

La cuantificación de la atrofia cerebral con RM se utiliza a fin de medir el grado de pérdida de tejido cerebral.

La medida del volumen cerebral se puede calcular a partir de imágenes ponderadas en T1 a las que se les aplica programas automáticos de segmentación que calculan los volúmenes intracraneal y del parénquima cerebral de forma reproducible.

Pero hay factores que influyen en la medida cerebral:

- Astrocitosis reactiva (aumenta el volumen cerebral)
- Fluctuaciones en la concentración de agua como efecto de determinados tratamientos anti edemas y antiinflamatorios

Lo que hace que este parámetro subestime el grado real de atrofia cerebral, principalmente en las fases iniciales.

En pacientes con EM el análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris se correlaciona mejor con el grado de discapacidad y la presencia de alteraciones neurocognitivas, que el de la sustancia blanca.



Segmentación automática regional cerebral. A partir de secuencias T1 (izquierda) se aplican programas que permiten realizar un análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris (centro) y de la sustancia blanca (derecha).

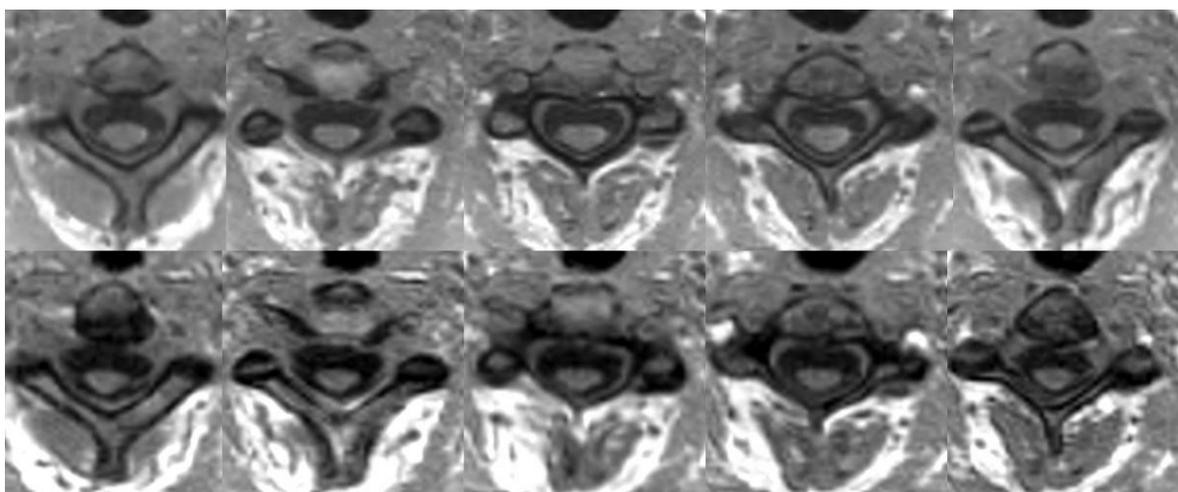
La detección de atrofia de la sustancia gris es la única forma de evaluar, mediante RM, el daño cortical en pacientes con EM. Por lo tanto es aconsejable que los estudios volumétricos cerebrales cuantifiquen la sustancia gris de forma selectiva. Se necesita programas de segmentación automáticos, sin embargo estos programas, con frecuencia, clasifican erróneamente como sustancia gris de apariencia normal a las lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca.

Esto hace que los programas de segmentación se deban utilizar con enmascaramiento de las lesiones, lo que lo hace un procedimiento muy lento, de difícil aplicación en la práctica clínica.

13-2-1. Área medular

La atrofia medular es frecuente en las formas progresivas de la enfermedad, es más evidente en la zona cervical y no se relaciona con el volumen lesional en T2. El origen más probable es la destrucción axonal secundaria a deformación Walleriana (lesión axonal con pérdida del segmento distal).

Hay estudios que han demostrado que el grado de atrofia cervical tiene gran relación con el grado de discapacidad neurológica. La atrofia medular se puede cuantificar en el segmento cervical a partir de imágenes 3D en T1 en el plano sagital, en las cuales se realizan reconstrucciones axiales en el segmento C2-C3, en las que se calcula su área.



RM medular. Cuantificación del área transversal del segmento medular cervical a tiempo basal (fila superior) y 6 años más tarde (fila inferior). Imágenes ponderadas en T1 en el plano transversal obtenidas a partir de una secuencia 3D en el plano sagital. Obsérvese la disminución del área transversal medular tras 6 años de seguimiento (área medular de 68,6 mm² en el estudio inicial y 54,9 mm² en el de seguimiento).

13-3. Transferencia de magnetización⁽²³⁾

La transferencia de magnetización es una técnica de RM que genera una forma de contraste diferente a las secuencias clásicas basadas en los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2). Su mecanismo básico se basa en el intercambio de magnetización entre los patrones de agua y los que forman parte de macromoléculas grandes y con poca movilidad, como la mielina.

La relación de transferencia de magnetización (RTM) nos refleja la capacidad de las macromoléculas de intercambiar magnetización con las moléculas de agua circundante. Esta técnica que permite obtener datos cuantitativos y altamente reproducibles, ofrece un mapa indirecto de la concentración de mielina en el parénquima encefálico, o sea que si disminuye el RTM nos está indicando una pérdida de estructura macromolecular rica en mielina.

Los datos cuantitativos que nos permite obtener miden indirectamente además del grado de mielinización de la sustancia blanca y sustancia gris de apariencia normal, las placas desmielinizantes. El RTM se relaciona con el porcentaje de axones residuales y el grado de desmielinización. En la EM el RTM está disminuido en lesiones como también en la sustancia blanca de apariencia normal, también se lo relaciona con la discapacidad cognitiva.

Se ha demostrado en recientes estudios la utilidad de la transferencia de magnetización como método cuantitativo del grado de desmielinización y destrucción tisular. Donde se estableció una mejor correlación entre el grado de disfunción neurológica y de atrofia cerebral y el valor medio de transferencia de magnetización de todo el parénquima encefálico que el que se obtiene con la cuantificación de la carga lesional medida en secuencias T2.

Esto es un indicador de que la transferencia de magnetización podría ser un mejor índice de la carga lesional global. Sin embargo, su utilización en los estudios de RM diagnósticos y de seguimiento individual en pacientes con EM no está justificada, ya que no ha demostrado valor diagnóstico y pronóstico.

13-4. RM difusión(20)(21)(22)

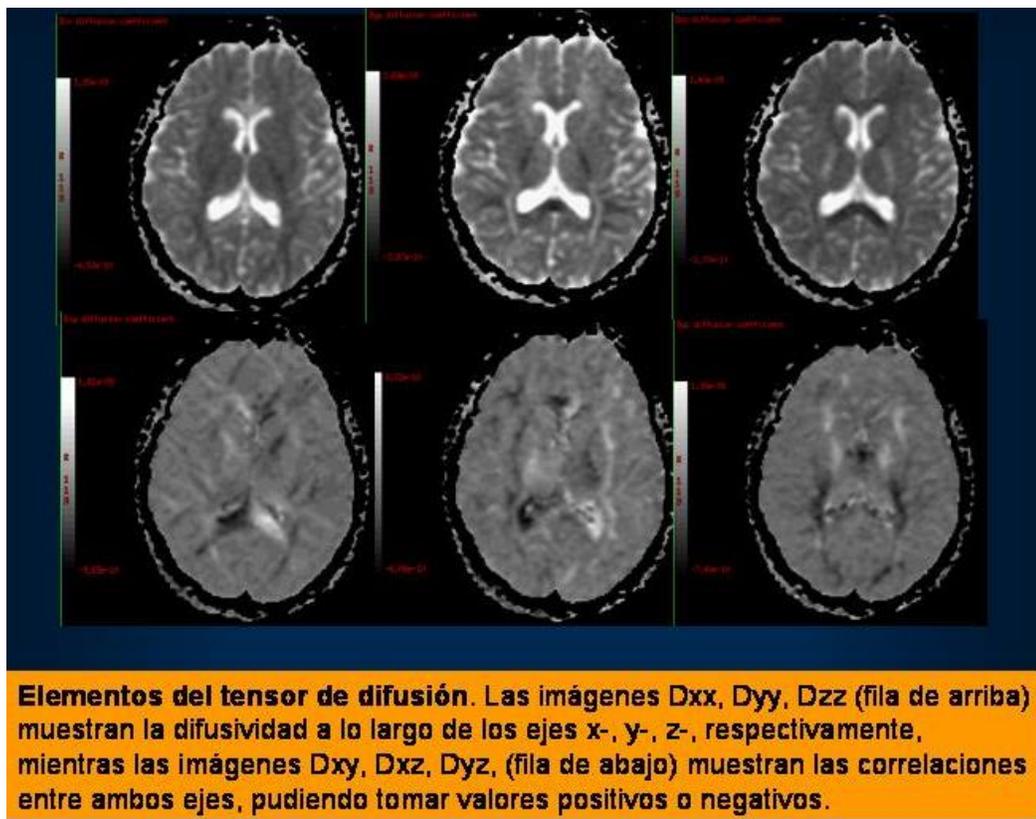
Esta secuencia, puede utilizarse como complemento de las secuencias convencionales en estudios diagnósticos a fin de caracterizar lesiones focales desmielinizantes que presentan diagnóstico diferencial de origen vascular agudo o infeccioso (abscesos).

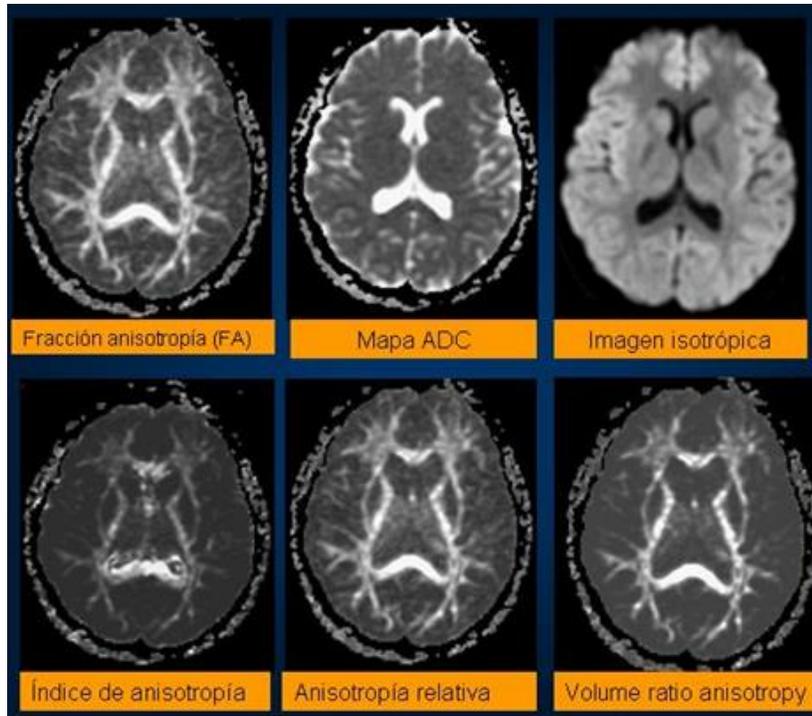
Se diferencia de la secuencia de difusión tradicional porque no da un valor global, sin diferenciar, de la difusión de cada tejido, sino que aplica gradientes en los diferentes planos del espacio lo que da una información sobre la difusión del agua según el plano.

El tensor de difusión es una aplicación matemática que se utiliza para estudiar las características estructurales de la sustancia blanca. Se basa en las propiedades de orientación de difusión de las moléculas de agua en el cerebro.

Esta herramienta matemática brinda imágenes en las cuales se pueden analizar características de las fibras axonales cerebrales y medulares en pacientes con EM, como su estructura y organización, a través de diferentes parámetros como:

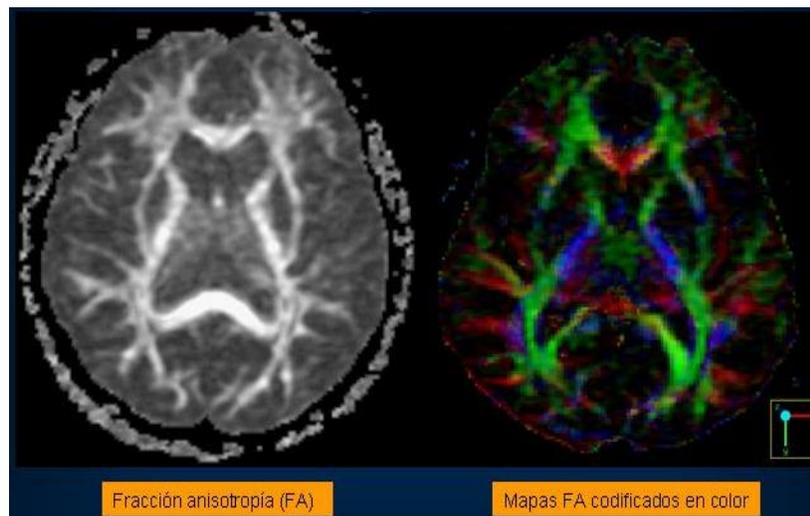
- La **DIFUSIBILIDAD MEDIA**: representa la media del movimiento molecular, independientemente de la dirección y proporciona una medida general de la estructura tisular y celular. **La difusión radial**, es la transversa, perpendicular a la fibra axonal y se relaciona con la integridad de la mielina, aumenta cuando hay desmielinización. **La difusión axial** da información sobre la difusividad paralela a la fibra axonal y se relaciona con su integridad y densidad, aumenta cuando hay destrucción o reducción de fibras.-
- La **FRACCION DE ANISOTROPIA**: es la medida que se obtiene a partir de la direccionalidad del agua, que puede ser libre (isotrópica) o unidireccional (anisotrópica). Nos da información sobre el grado de alineación de las estructuras celulares en el seno de los tractos nerviosos y su integridad estructural.-

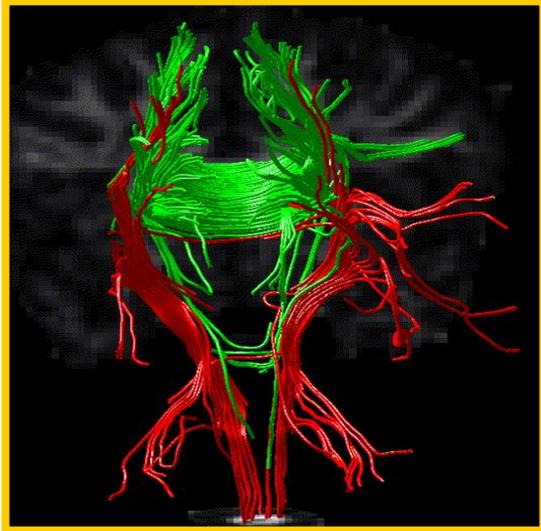




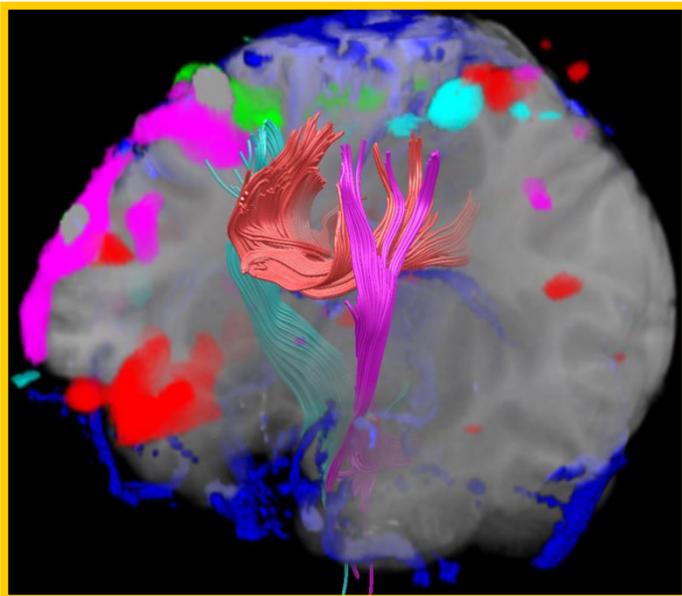
Estos parámetros son capaces de detectar anomalías en las lesiones visibles en T2 y también en la sustancia blanca de apariencia normal, además se correlaciona con el grado de discapacidad neurológica y de deterioro cognitivo.

La RM difusión también permite obtener mapas axonales (**TRACTOGRAFIA**) que dan una información sobre cómo se organizan las conexiones corticales y como se proyectan en la sustancia blanca, además se puede visualizar los tramos de sustancia blanca y alteraciones no detectadas en las secuencias convencionales.





Ilustra visualmente la dirección del agua dentro de los tractos de la sustancia blanca.



Evalúa la dirección e integridad de los tractos utilizando base de datos de la difusión.

Su uso actual se limita principalmente a estudios de investigación.-

13-5. RM funcional(24)(25)

La RM funcional (RMf) es una técnica de RM que permite visualizar áreas cerebrales en relación con una tarea o un estímulo específico. El uso clínico más habitual de la RMf es la identificación pre quirúrgica de zonas funcionalmente críticas, con el objetivo de facilitar la práctica de una cirugía lo más funcional posible.

La RMf también se está utilizando en el estudio de la anatomía funcional normal y en investigar el fenómeno de neuroplasticidad tanto en sujetos sanos como en pacientes con diferentes procesos neurológicos o psiquiátricos, entre los que destaca la EM.

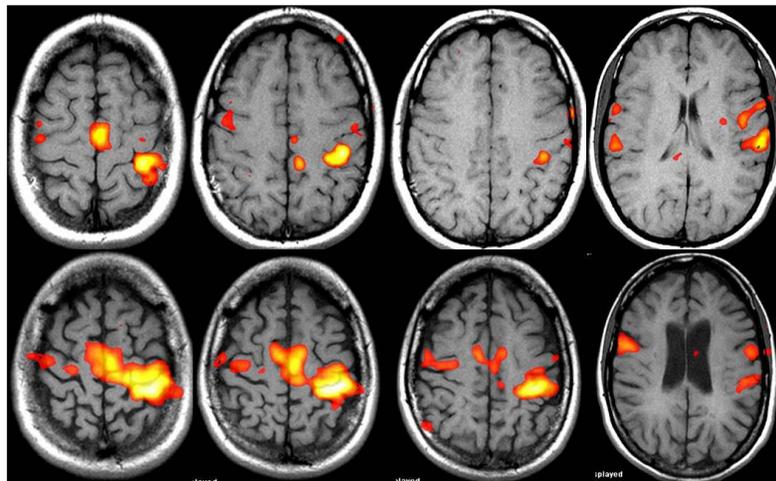
En pacientes con diferentes fenotipos de EM y grados de discapacidad, la RMf muestra cambios en el patrón de activación cortical ante paradigmas motores, sensitivos y cognitivos que probablemente reflejan una reorganización funcional cerebral como respuesta a la lesión tisular.

Estos cambios incluyen un aumento en la intensidad de la activación cerebral normal y el reclutamiento de áreas corticales que normalmente no se activan.

Estos hallazgos, que se han interpretado como fenómenos adaptativos o compensatorios, intentan minimizar el grado de discapacidad neurológica y cognitiva atribuible al daño neuroaxonal irreversible, y explicarían, al menos parcialmente, la disociación clínico-radiológica entre la extensión y gravedad del daño tisular detectados por RM y de discapacidad en estos pacientes.

Estos patrones de hiperactividad cortical, que se identifican ya en las fases más tempranas de la enfermedad, pueden variar en el tiempo en relación con un agotamiento de la capacidad de reorganización cortical y pueden modularse con terapias farmacológicas y rehabilitadoras.

En un futuro, quizá pueda utilizarse la RMf como un marcador en la evaluación de la eficacia de terapias que modulen o promuevan el fenómeno de neuroplasticidad.



RM funcional. Estudio de RM funcional obtenido en un sujeto sano durante una tarea motora simple (movimiento flexo-extensor de la mano derecha) (fila superior). Obsérvese el típico patrón de activación del hemisferio cerebral contra lateral (áreas motoras primaria y suplementaria izquierdas), y en menor grado del área motora primaria homolateral. Un estudio de RM funcional obtenido con las mismas características en un paciente con una EM remitente recurrente y escasa discapacidad neurológica (fila inferior) muestra una hiperactivación tanto del córtex sensorio motriz y área suplementaria motora contra laterales, como del córtex motor primario y área suplementaria motora homolaterales (comparar con el patrón de activación del sujeto sano).

Capítulo 14 :Diagnóstico diferencial de la Esclerosis Múltiple(26)

Cuando la presentación clínica de una esclerosis múltiple es típica, los criterios de McDonald pueden bastar para el diagnóstico. Sin embargo, muchos pacientes no comienzan de esta manera. En ocasiones el cuadro es aislado y no cumple criterios de McDonald o bien es atípico o con un contexto epidemiológico poco sugerente.

Por otro lado, no olvidar que el diagnóstico de la EM es un diagnóstico clínico, no existiendo ninguna prueba patognomónica, que exige la exclusión de otras explicaciones para los síntomas que presenta el paciente. Existen muchas causas de déficit neurológico que pueden imitar una EM, sobre todo en fases precoces.

La RM craneal puede ser de gran ayuda. Un cuadro clínico aislado puede presentarse con múltiples lesiones desmielinizantes de distinta cronología en la resonancia, lo cual sugeriría el diagnóstico de EM.

En una estudio del 2008 llevada a cabo por Miller et al se distinguen cuatro grupos de pacientes:

1-Pacientes con hallazgos clínicos y pruebas complementarias típicas de esclerosis múltiple. En este caso el diagnóstico más probable es el de esclerosis múltiple si se satisfacen los requerimientos de los criterios de McDonald.

2-Datos compatibles con esclerosis múltiple pero el paciente presenta, además, signos de alarma que sugieren otro posible diagnóstico alternativo. Debe proseguir el estudio para establecer el diagnóstico diferencial.

3-Varios datos que apuntan a un diagnóstico distinto de esclerosis múltiple.

4-Esclerosis múltiple con datos de otra enfermedad sobreañadida.

14-1.Algunas de las patologías que con más frecuencia se pueden confundir con una esclerosis múltiple, fundamentalmente al inicio:

Enfermedad de Sjörgren:

Triada de keratoconjuntivitis, xerostomía y enfermedad del conectivo, siendo la artritis reumatoide la más frecuente. Sólo imita una EM de forma excepcional, en cuyo caso los anticuerpos anti-Ro y anti-La proporcionan el diagnóstico.

Enfermedad de Beçet

Salvo excepciones, no se parece a una EM.

La clínica neurológica más frecuente es meningoencefalitis, síndrome pseudobulbar e hipertensión intracraneal. La afectación medular y tronco-encéfalica deben distinguirse de una EM. En estos casos el LCR tiene más células que en EM, las lesiones pueden tener efecto masa y la clínica sistémica apunta a Beçet.

Vasculitis sistémicas:

Wegener,

Churg-Strauss,

PAN.

Se distinguen por su afectación sistémica.

Vasculitis primaria del SNC

Cefalea, confusión, meningismo, crisis, ictus. La RM suele ser poco específica y puede dar lugar a error.

Enfermedad cerebro vascular

Varios infartos en pacientes jóvenes podrían confundirse con EM. La resonancia sería de gran ayuda en estos casos.

Sarcoidosis

Se trata de una enfermedad granulomatosa sistémica. El 5% de los pacientes tienen afectación del SNC pero es rara su afectación aislada. Una vez más, como en otras enfermedades sistémicas, los síntomas exceden la afectación neurológica aislada.

Afecta a nervios craneales, meninges, nervio óptico y médula. Estas últimas dos podrían confundirse con una EM, sobre todo teniendo en cuenta que el curso clínico es variable. La placa de tórax, ECA sérica y el TC de órbitas sacarán de dudas. Las lesiones en la RM craneal pueden tener efecto de masa y captar contraste durante más tiempo que una EM. La punción lumbar muestra pleocitosis a expensas de neutrófilos y eosinófilos con ECA alta y glucosa ocasionalmente disminuida

- Infeciosas:

La enfermedad de Lyme ocasiona cuadros neurológicos variados. Se debe sospechar en paciente en zona endémica. El antecedente de picadura de garrapata muchas veces no se recuerda pero en la primera fase aparece rash y síndrome constitucional además de mono neuropatías (VII), parestesias y síndromes medulares. En fase

crónica puede imitar a una EM con afectación medular progresiva, mielitis transversa, ataxia y lesión de pares craneales. En la resonancia aparecen lesiones mixtas por vasculitis y desmielinización.

[La sífilis](#) se ha considerado siempre la gran imitadora de un gran número de enfermedades. La serología y VDRL en LCR nos darán el diagnóstico.

[El VIH](#) produce mielopatía vacuolar que cursa con paraparesia espástica progresiva y ataxia sensitiva. Se debe tener en mente el complejo demencia-SIDA. La resonancia puede ser similar a una EM aunque la atrofia es más precoz y las lesiones están peor definida

La [leuco encefalopatía multifocal](#) progresiva afecta a inmunosuprimidos y está provocada por el virus JC. En la resonancia se aprecian áreas múltiples subagudas en sustancia blanca y fosa posterior. Las lesiones son asimétricas, extensas, sin efecto masa y no captantes. La clínica cursa con plejias, afasia, hemianopsia, crisis, demencia. Podría imitar una enfermedad de Marburg.

La [enfermedad de Whipple](#), una entidad extremadamente rara que cursa con clínica gastrointestinal, mal absorción y afectación del SNC.

[Linfoma primario](#): es otro gran imitador. Si es multifocal puede remedar una EM. Tiene predilección periventricular, puede tener efecto de masa y la clínica es subaguda y rápidamente progresiva. Puede captar gadolinio y presentar una respuesta inicial radical al tratamiento esteroideo seguido de una recurrencia rápida. El diagnóstico requiere biopsia.

- [Enfermedades hereditarias:](#)

[MELAS](#): isquemia que excede territorios vasculares.

[Ataxia de Friedrich](#): herencia mendeliana, síntomas más simétricos y progresivos que en una EM, bandas oligoclonales generalmente ausentes. Nos pueden confundir las lesiones inespecíficas de sustancia blanca. El diagnóstico definitivo lo da la genética.

[Leucodistrofias:](#)

Son alteraciones dismielinizantes que afectan a adultos jóvenes y niños. Rara vez dan problemas para el diagnóstico diferencial de EM del adulto. Quizás la que pueda ocasionar más problemas es la adrenomieloneuropatía de inicio en la edad adulta, si bien junto con la paraparesia espástica suele existir una polineuropatía asociada y la

imagen en RM es la de una afectación extensa y simétrica de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, sin realces tras la administración de gadolinio, y sin atrofia.

Déficit B12

Rara vez da problemas de diagnóstico diferencial con EM: solo se plantearía si existiese debilidad espástica sin signos de neuropatía periférica. La RM muestra hiperseñal en columnas posteriores. El signo de Lhermitte es frecuente en ambas entidades. Es causa de demencia.

Fenilcetonuria:

Existe una alteración del metabolismo de fenilalanina. La paraplejia espástica progresiva aparece si el paciente deja la dieta, pudiendo dar lugar a "brotes". En la RM hay aumento simétrico en T2 de señal en sustancia blanca, de predilección periventricular y occipital. Estas lesiones son reversibles.

- Paraneoplásicos:

Degeneración subaguda cerebelosa: grave, rápidamente progresiva, ataxia simétrica. Típica de tumores ginecológicos. Las formas asociadas a carcinoma de células pequeñas de pulmón tienen menos componente cerebeloso y más cerebral y espinal. Se puede afectar sistema nervioso periférico. En LCR pleocitosis linfocitaria con bandas. Los anticuerpos anti neuronales dan el diagnóstico. La neuroimagen en los síndromes paraneoplásicos que afectan al sistema nervioso central no plantea problemas diagnósticos con una EM.

Celiaquía

Degeneración espino-cerebelar, encefalopatía, mioclonus y neuropatía periférica. Hay casos de degeneración cerebelosa asociada a anticuerpos Antigliadina sin celiaquía.

- Síndromes aislados o mono sintomáticos

Mielitis transversa: cuadro monofásico de desmielinización agudo o subagudo, generalmente simétrico, que se extiende de forma ascendente y/o transversa en la médula. Muchos pacientes se recuperan completamente. La mielitis es una forma clásica de presentación de EM, pero las lesiones en estos casos son más asimétricas, y lo habitual es que se trate de una mielitis parcial, predominantemente de cordones posteriores. Lo único que diferencia con certeza ambos cuadros es un tiempo de seguimiento suficiente para descartar un segundo evento.

El LES y otras enfermedades sistémicas pueden provocar mielitis transversa. En estos casos conviene recordar que aunque es infrecuente que no existan más síntomas sistémicos, estos pueden quedar eclipsados por lo dramático de la mielitis.

Mielitis necrotizante aguda. Se produce una inflamación grave de la médula con tetraparesia flácida arreflexia, anestesia y afectación de esfínteres que se asocia a una clínica sistémica con fiebre y meningismo. En el LCR aparece pleocitosis polimorfo nuclear con consumo de glucosa, lo que hace sospechar un cuadro infeccioso y complica la decisión de tratar.

Existen otros cuadros de mielitis que pueden confundirse con EM. A veces, lo único que los diferencia es el seguimiento en el tiempo.

- **Afectación visual**

Neuritis óptica isquémica anterior: en casos en los que no hay arteritis, puede ser difícil de distinguir de una neuritis óptica. La NOIA suele afectar a población más anciana, sin diferencia entre sexos y con mayor dolor ocular. El papiledema casi siempre está presente y el descenso de agudeza visual es súbito.

Neuropatía óptica hereditaria de Leber: el diagnóstico definitivo lo da el análisis de DNA mitocondrial. Orienta a Leber una pérdida de visión sincrónica en ambos ojos, escotoma ceco-central, microangiopatía retiniana y papiledema en fases precoces.

CRION: (chronic relapsing inflammatory optic neuropathy). Descenso agudo y grave de agudeza visual asociado a dolor ocular muy protagonista. Puede ser uni o bilateral simultáneo. En nervio óptico capta gadolinio de forma franca y está engrosado en la RM craneal. Si se instaura tratamiento precoz con corticoides intravenosos, puede haber recuperación visual. En ocasiones requiere inmunosupresión.

- **Otros:**

Coreoide-retinopatía central serosa

Neuroretinitis

Neuritis óptica paraneoplásica: asociada a carcinoma microcítico de pulmón con anticuerpos IgG tipo CRMP-5

Recordar que la pérdida de visión progresiva rara vez corresponde a una EM y debe buscarse otro diagnóstico.

- [Síntomas sensitivos](#)

[Neuritis migratoria sensitiva de Wartenberg](#). Al parecer, se produce por estiramiento de nervios cutáneos. Aparece un dolor lancinante, superficial en territorio del nervio cutáneo afectado seguido de una hipoestesia que puede durar semanas. Es recurrente, lo cual puede llevar a confundirla con una EM, pero el territorio es siempre cutáneo (nunca segmentario) y la historia es típica.

Y, como siempre en Neurología, habrá que descartar cuadros somatomorfos, tanto en pacientes sanos que presentan síntomas neurológicos de origen psicógeno, como en pacientes con EM que "añaden" síntomas.

Capítulo 15 Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz. Al parecer se puede acelerar la recuperación con:

- Prednisona 60 mg. / d VO
- Dexametasona 16 mg. / d (1 a 3 días) con dosis de reducción
- Metilprednisolona 500 mg. IV por (3 a 5 días)
- ACTH 80 U en 500 ml de sol. Glucosada / día (3 días) disminuyendo la dosis 10 U cada 3 días
- Inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida)
- Interferón beta (aminora frecuencia de los ataques)

Desde la descripción original de la esclerosis múltiple (EM) por Charcot en 1868, la búsqueda de un tratamiento que pudiera alterar favorablemente la evolución natural de la enfermedad dio lugar al desarrollo de una gran cantidad de ensayos terapéuticos.

Pero no fue sino hasta épocas recientes y con la aparición de una nueva serie de fármacos conocidos con el nombre de "inmunomoduladores", cuya acción está centrada en modificar algunos aspectos de la respuesta inmune desencadenada ante la presencia de un antígeno no identificado aún, que se logró ejercer un impacto favorable en el curso clínico de la EM.

Estos inmunomoduladores son:

- **INTERFERONES**
- **ACETATO DE GLATIRAMER**

15-1. Interferones

En 1957, Isaacs y Lindenmann describieron la presencia de ciertos agentes biológicos denominados "interferones" (IFN) por su capacidad para "interferir" con las infecciones virales. En la actualidad se han identificado 3 tipos básicos de IFN:

- **IFN α** , producido principalmente por linfocitos y macrófagos
- **IFN β** , sintetizado especialmente por fibroblastos
- **IFN γ** , segregado por células T activadas en presencia del antígeno sensibilizante.

Históricamente, el uso de los IFN en el tratamiento de la EM se remonta a 1981, cuando Jacobs y col. según un estudio realizado reportaron que la administración

intratecal de IFN β reducía la frecuencia de recaídas de la enfermedad. Un efecto similar pudo constatarse en el grupo control al recibir tratamiento activo con IFN β n en la segunda fase del estudio. Hubo estudios también que confirmaron el efecto reductor del IFN γ .

Estas observaciones confirmaron que los IFN no sólo eran productos biológicamente diferentes, sino que además diferían en su acción clínica. Quedaba aún por determinar, entre otras cosas, si la eficacia de los mismos podía ser mantenida al administrarse por vía sistémica en lugar de intratecal.

Actualmente y mediante la utilización de técnicas de ingeniería genética se han desarrollado 2 moléculas de IFN β que pueden ser administradas por vía sistémica y con un adecuado perfil de seguridad:

- **IFN β recombinante 1-a** obtenido a partir de cultivos de células de ovario de hámster y con una estructura química idéntica al IFN β n. Las formas comerciales disponibles son: **Avonex®** y **Rebif®**.
- **IFN β recombinante 1-b** para cuya elaboración se requiere en primer lugar de la modificación bioquímica del gen del IFN β humano y de esta manera obtener una molécula más estable. Luego, el gen modificado es introducido en un plásmido de E. coli, y la molécula de ADN recombinante obtenida es finalmente añadida a cultivos de E. coli. Su nombre comercial es **Betaserón®** para los EE.UU. y **Betaferón®** para el resto del mundo.

15-2. Acetato de Glatiramer

El acetato de glatiramer (AG), previamente conocido como Copolímero-1 y cuyo nombre comercial es **Copaxone**, es un polímero sintético compuesto por L-alanina, L-lisina, L-glutámico y L-tirosina.

Su aplicación en el tratamiento de la EM deriva directamente de la experiencia obtenida a partir de estudios de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE).

En dichos estudios se observó que el AG no sólo podía suprimir el desarrollo de formas agudas y crónicas de EAE inducidas por proteína básica de mielina (PBM) en una amplia variedad de especies animales (cobayos, conejos, ratones, ciertos primates), sino que además era efectivo en revertir los signos clínicos de la enfermedad una vez instalados.

Fueron evaluados parámetros de efectividad clínica, la buena tolerancia del fármaco y la ausencia de toxicidad o de efectos desfavorables sobre la evolución clínica de la enfermedad, esto impulsó el desarrollo de ulteriores investigaciones.

En resumen podemos decir que la experiencia adquirida a través de estas primeras investigaciones, permitió el desarrollo de los estudios que finalmente demostraron el impacto que los IFN y el AG tienen sobre el curso clínico de la enfermedad.

Conclusión

La RM es una técnica muy sensible y con gran especificidad en la identificación de lesiones desmielinizantes en el SNC.

Esta técnica ofrece información diagnóstica y pronóstica de gran importancia, pero todavía es limitada la información que se obtiene del sustrato patológico lesional, o sea que cosa está en la base u origen patológico de la lesión incluso con técnicas de RM no convencionales, las cuales hoy apenas aportan valor diagnóstico y pronóstico sumadas a las técnicas convencionales.

Además dado que las anormalidades cerebrales que se observan en la EM, pueden ser producidas por otras patologías desmielinizantes, no debemos olvidar que el diagnóstico no puede estar basado solo en las IRM.

Disponer de unas recomendaciones para la realización y la interpretación de los estudios de RM en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM en la práctica clínica debe servir para racionalizar los recursos y para optimizar los resultados clínicos que se derivan de su práctica.

Bibliografía

(1) SALUD180. Medicinas y enfermedades. Historia de la Esclerosis Múltiple. Por Samuel Arroyo.

<http://www.salud180.com/salud-z/la-historia-de-la-esclerosis-multiple>

(2) **Wikipedia**. Esclerosis Múltiple. (Mayo 2015)

http://es.wikipedia.org/wiki/Esclerosis_m%C3%BAltiple#Historia

(3) **Esclerosis Múltiple**. Blog. Historia de la Esclerosis Múltiple. (5/12/2010)

<http://esclerosismultipleuia.blogspot.com.ar/2010/12/historia-de-la-esclerosis-multiple.html>

(4) <http://www.shuangyi.com.mx/Francisco/ESCLEROSIS/diagnostico.htm>

(5) <http://neurowikia.es/content/diagn%C3%B3stico-de-la-esclerosis-m%C3%BAltiple>

(6) **RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL SEGUIMIENTO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**. A. Rovira Cañellas, J. Alonso Farré, J. Rio Izquierdo. Unidad de Resonancia Magnética Vall d'Hebron (I.D.I.) Unidad de Neuroinmunología Clínica. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/emultiple-7.html>

(7) **Revista española de Esclerosis Múltiple**. Revisión. Nº 11. Charcot, historia de un descubrimiento. Ángel L. Guerrero. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (6/2009)

http://www.revistaesclerosis.es/pdf/partes/v1_11jun09_2.pdf

(8) **NEUROWIKIA**, El portal de contenidos en neurología-enfermedades neurológicas-enfermedades desmielinizantes y esclerosis múltiple-Esclerosis Múltiple.

[http://www.neurowikia.es/content/esclerosis-m%C3%BAltiple\(10/2013\)](http://www.neurowikia.es/content/esclerosis-m%C3%BAltiple(10/2013))

(9) **NEUROCIRUGIA DISTRITO FEDERAL**: Blog creado para difundir información sobre la especialidad de Neurocirugía, así como de las patologías más frecuentes del Sistema Nervioso Central y Periférico. Material didáctico para los residentes en Neurociencias e información práctica para los profesionales de la salud. Publicado por El Ciudadano X en 16:10 Etiquetas: Enfermedades Desmielinizantes, Esclerosis Múltiple

[http://neurocirugiadf.blogspot.com.ar/2010/07/enfermedades-desmielinizantes.html\(10/2013\)](http://neurocirugiadf.blogspot.com.ar/2010/07/enfermedades-desmielinizantes.html(10/2013))

(10) **ENFERMEDADES DESMIELINISANTES Luis Leonardo Rios López**
<http://www.slideshare.net/dr.hetereo/enfermedades-desmielinizantes1>(10/2013)

(11) **ENFRMEDADES DE LA MIELINA. Unidad de Neurología. Hospital Universitario. Quirón. Madrid.**
<http://infodoctor.org/neuro/cap6.htm>(10/2013)

(12) **CRITERIOS DE MCDONALD 2010 para el diagnóstico de la EM.**
<http://hablemosdeem.com/desdemibalcon/wp-content/uploads/2010/02/2010-Criterios-de-McDonald-para-el-diagnóstico-de-la-Esclerosis-Múltiple.pdf> (12/2013)

(13) **Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.** Concepto, clasificación y epidemiología. P.E. Bermejo Velasco, M.R. Blasco Quílez, A.J. Sánchez López y A. García Merino Servicio de Neurología. Unidad de Neuroinmunología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. Majadahonda. Madrid. España. Medicine. 2011; 10(75):5065-8.
<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v10n75a90002399pdf001.pdf>

(14) **Neuro-Imagen en Esclerosis Múltiple.** Dr. Nicolás Sgarbi. Prof. Adj. Departamento Clínico de Radiología Hospital de Clínicas pdf
<http://www.institutodeneurologia.edu.uy/sitio/documentos/EM.pdf>(22-4-13)

(15) **UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHILE.** Cuadernos de neurología. Vol XXVL. Espectroscopia por Resonancia Magnética en Neurología. “la biopsia no invasiva”. Dr. Isidro Huete. Depto. Radiología. Escuela de Medicina. PUC. Dra. Mirta López. Servicio de Neurología. Hospital San Pablo de Coquimbo
<http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2002/espectroscopia.html> (4/2014)

(16) http://www.mri-dt.com/pdf/nmr_espectroscopia_cerebro.pdf (4/2014)

(17) **Revista Española de Esclerosis Múltiple** del 18 de junio de 2011
http://www.revistaesclerosis.es/pdf/v3_18_junio2011.pdf(4/2014)

(18) **ELSEVIER.** Revista de Neurología. Vol.25. Num 4 de junio 2010. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. A. Rovira. M. Tintoré. J.C. Álvarez-Cermeño. G. Izquierdo. J.M. Prieto.
<http://zl.elsevier.es/es/revista/neurologia-295/recomendaciones-utilizacion-e-interpretacion-los-estudios-resonancia-13152454-documento-consenso-2010>

(19) **SENR.ORG.** Recomendaciones para la utilización e interpretación de la RM en la esclerosis múltiple: republicación parcial. Àlex Rovira, Cristina Auger, Mar Tintoré, José Carlos Álvarez Cermeño, Francisco Bravo-Rodríguez, Beatriz Brea, Guillermo Izquierdo, Cecilio Poyatos, José María Prieto, Jorge Villanúa. Estas guías han sido parcialmente publicadas previamente en “Neurología” (Neurología. 2010;25(4):248—265).
<https://www.senr.org/wp-content/uploads/2015/06/Recomendaciones-para-la-utilizacion-de-la-RM-en-el-diagnostico-y-seguimiento-de-la-Esclerosis->

Multiple.pdf(12/2013)

(20)pdf.posterng.netkey.at/download/index.php?module=get_pdf. "SERAM 2012 / S-0755 / **Alteraciones en la sustancia blanca cerebral (RM-Difusión tensorial)** en pacientes con dolor agudo y crónico." by: "E. Granell Moreno" (5/2014)

(21)**SOCIEDD ESPAÑOLA DE RADIOLOGIA MÉDICA**. Tensor de difusión: introducción anatómico-técnica sencilla para principiantes. **Autores:** Laura Martín Cuesta, Marta Pelaz, Enrique Marco de Lucas, Elena Sánchez, Agustín Gutiérrez, Consuelo Díez. **Institución:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla <http://seram2006.pulso.com/modules.php?name=posters&idcongresssection=2&do=viewposter&sec=&idpaper=1469&part=1&full=&papertype=2&haveportada=1&viewposter=1> (5/2014)

(22)**Estudio comparativo** de los valores de difusión por RM de las radiaciones ópticas en pacientes diagnosticados de síndrome clínico aislado con pacientes controles. TREBALL DE RECERCA 2009-2010. AUTOR: FERNANDO FACAL DE CASTRO http://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_195754/TR-FacaldeCastro.pdf. (2012)

(23)**Esclerosis Múltiple Últimas Noticias**. Nuevos métodos de resonancia magnética puede mejorar la Esclerosis Múltiple, Evaluación. *Fuente: Hoy MedPage © 2013 MedPage hoy, LLC (03/02/13)* <http://esclerosismultipleultimasnoticias.blogspot.com.ar/2013/02/nuevos-metodos-de-resonancia-magnetica.html>

(24)**WIKIPEDIA**. Imagen por Resonancia Magnética Funcional. [es.wikipedia.org/wiki/Imagen por resonancia magnetica funcional](http://es.wikipedia.org/wiki/Imagen_por_resonancia_magnetica_funcional). (2013)

(25)**Scielo**, revista chilena de radiología. *Vol. 9 N° 2, año 2003;86-9*. RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA EXPLORAR LA ACTIVIDAD CEREBRAL Y OBTENER UN MAPA DE SU CORTEZA. *Dra. María Rosario Rosales F. Neuroradiólogo Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo* http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082003000200008

(26)**DESMILINIZANTES NEURO 2010**. Especialidad RM. D. Golzman.

(27)**Lic. Alejandra Patricia Cork**. Resonancia Magnética Nuclear. Bobinas en Resonancia Magnética: tipos modelos y aplicaciones. PDF.<http://alejandracorkrmn.fullblog.com.ar/bobinas-en-resonancia-magnetica-tipos-modelos-y-aplicaciones.html>. (5/06/2013)

(28)**Revista chilena de radiología**. Versión On-line **ISSN 0717-9308**. Rev. Chil. Radiol. v.15 supl.1 Santiago 2009: s4-s9. RESONANCIA MAGNÉTICA, HACIA LA

CAPTURA DE LOS TIEMPOS FISIOLÓGICOS. *TM. Iván Soza G. Departamento de Imágenes. Servicio de Resonancia Magnética. Clínica Alemana de Santiago*
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082009000400002

(29)El diario del centro del país. **Resonancia magnética de alto campo: más nítido, más rápido.** 24 de Junio de 2014.Dr. Osvaldo Paesani. Director del Grupo Roentgen. Lic. Eugenio Righi. Servicio de Resonancia Magnética.
<http://www.eldiariocba.com.ar/noticias/nota.asp?nid=83005>

ANEXO_1

RESONADORES DE ALTO CAMPO

A los resonadores se los clasifica, según la intensidad del campo magnético que puedan generar, en equipos de alto, medio y bajo campo.

El campo magnético de los resonadores influye en la calidad de imagen que generan, en la sensibilidad y especificidad, principalmente cuando se trata de detectar pequeñas lesiones.

Es importante conocer el diagnóstico a la hora de hacer un estudio, ya que todos los equipos no tienen las mismas características y aplicaciones.

Los avances tecnológicos y el aumento de la intensidad de campo han disminuido los tiempos de estudios y la resolución de las imágenes. Estudios de cráneo o columna que tenían una demora de 45 minutos a 1 hora, con los nuevos equipos se llegan a hacer en 15 minutos o menos.

Además de la disminución del tiempo de estudio, hay otras ventajas como: *ampliación de la gama de estudios*, además de las imágenes, se puede obtener *información del comportamiento molecular y funcional* de algunas regiones del cuerpo, por ejemplo el cerebro.

Permiten hacer estudios específicos como:

- técnica de difusión
- tractografía
- espectroscopia
- y estudios funcionales del SNC. Estas técnicas adicionales al protocolo de cerebro permiten por ejemplo diagnosticar un ACV isquémica en la primera hora de sucedido.
- ❖ reducen las secuencias de corte por los avances de la tecnología y de los software.
- ❖ Pueden realizar un estudio de cuerpo entero (total body) en aproximadamente 40 minutos. Esta nueva aplicación permite identificar metástasis diseminadas en el cuerpo sin necesidad de contraste.

- ❖ Se puede realizar la *colangiorenancia* (estudio de la vía biliar) en pocos minutos gracias a las técnicas ultrarrápidas y la ayuda de sensores inalámbricos que regulan la respiración y así evitar artefactos en la imagen.
- ❖ Se puede obtener hasta 100 imágenes en inspiración contenida en segundos, al repetir esta secuencia se obtiene una dinámica que nos va a permitir distinguir entre una lesión benigna y maligna
- ❖ La angiorresonancia por parte o de cuerpo entero. Con la ayuda de un software especial para el pos proceso de imágenes, permite quitar tejido y mostrar solo venas y arterias o algún tejido que se quiera resaltar.
- ❖ Las técnicas de difusión que permiten localizar con precisión lesiones pequeñas y en su comienzo como los ACV isquémico donde es posible determinar el tiempo de evolución de las lesiones y si son agudas o crónicas.
- ❖ La tractografía estudia las fibras nerviosas del SNC y proporciona imágenes 3D.
- ❖ Los mapas de difusión y los volúmenes 3D permiten programar cirugías o realizar tratamientos con precisión.
- ❖ La espectroscopia permite estudiar el metabolismo celular IN VIVO, dando una información bioquímica de los tejidos, en especial del cerebro, no invasiva. Los metabolitos son presentados en un gráfico espectral donde la variación de los valores normales permiten diferenciar las distintas patologías.



RESONADOR MAGNETICO PHILIPS ALTO CAMPO. INGENIA 1.5 TESLA.



PHILIPS INGENIA 1.5T 100% DIGITAL, PHILIPS PANORAMA, PHILIPS INTERA 1.5 T Y PHILIPS ACHIEVA 1.5T 16



PHILIPS ACHIEVA de 3 TESLA



ANEXO 2

BOBINAS PHASED ARRAY

El factor tiempo en Resonancia Magnética es el principal responsable de la evolución constante de SOFTWARE, HARDWARE, SECUENCIAS Y HERRAMIENTAS para acelerar los procesos de estudio que generan la imagen.

Este constante desarrollo abarca la *transmisión*, la *recepción* y el *procesamiento de datos*.

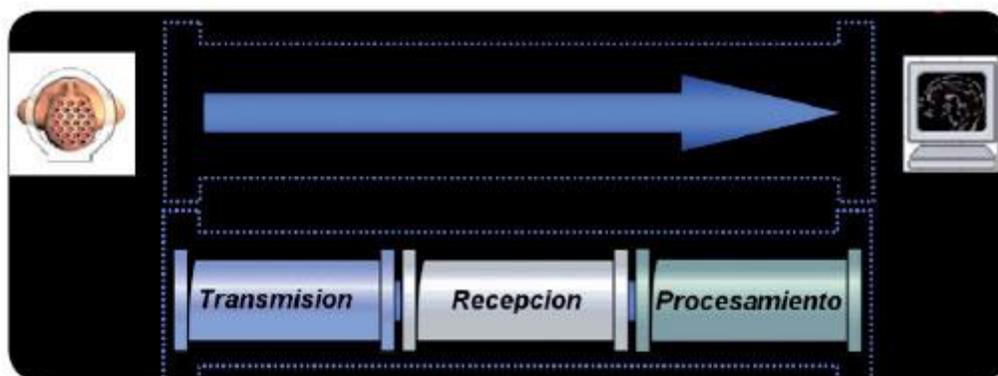


Figura 1. Transmisión relacionada con emisión de radiofrecuencia (RF). Recepción implica el desarrollo de nuevas bobinas. Procesamiento es la incorporación de computadores capaces de trabajar con una gran cantidad de información en tiempo corto.

Estos avances han sido importantes en la resolución espacial y temporal de la imagen y por lo tanto una mejora importante en la sensibilidad y especificidad de los exámenes.

Dentro de estos avances importantes están las bobinas multireceptoras o lo que llamamos, dependiendo de las empresas comerciales, *Phased Array* o *Sinerg*.

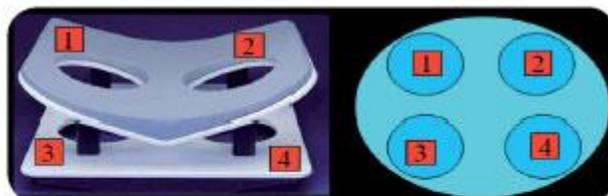


Figura 4. La bobina representada es una phased array, de cuatro receptores (elementos), cada receptor recibe señal independiente y luego contribuyen los cuatro a una imagen final, obteniendo mayor relación señal ruido y mayor cobertura.

Una bobina phased array es un conjunto de elementos, cada uno conectado a un canal del receptor de RF, en forma independiente. Se tiene más cobertura y mejora la relación señal-ruido aún más que la de cuadratura.



Para estudios cervicales



Para rodilla



Para muñeca

Esaote



Para pie y tobillo



Para muñeca



Para col. vertebral



Para tobillo y pie



Para cráneo



Para cráneo



Large Body Coil



Small Body Coil



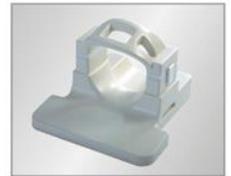
Head Coil



Shoulder Coil



Knee Coil



Neck Coil

