



BUAP

Facultad de Medicina

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

“Análisis del comportamiento metabólico por medio de espectroscopia e histogramas que presentan los pacientes tratados con esclerosis múltiple del IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Presenta:

Dr. Eduardo Jose Maria Herrera Isaac



Directores:

Dr. Carlos Andres Morales Montero
Dr. Arturo García Galicia

Dra. Alicia Garmendia Rebolledo

N° de registro: R-2024-2101-064

H. Puebla de Z. Febrero 2025

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DE UMAES

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

CENTRO MÉDICO NACIONAL

GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO"

SERVICIO:	Radiología
-----------	------------

Nombre de la Tesis

"Análisis del comportamiento metabólico por medio de espectroscopia e histogramas que presentan los pacientes tratados con Esclerosis Múltiple del IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho"

Asesor metodológico

NOMBRE: ARTURO GARCIA GALICIA	
DIRECCIÓN: 2 norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.	
ESPECIALIDAD: PEDIATRIA	
LUGAR DE TRABAJO: UMAE HE	Matrícula: 10579729
TEL.: 222 194 5360	e-mail: arturo.garciaga@imss.gob.mx

Asesor experto

NOMBRE: ALICIA GARMENDIA REBOLLEDO	
DIRECCIÓN: 2 norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.	
ESPECIALIDAD: NEUROLOGÍA	
LUGAR DE TRABAJO: UMAE HE	Matrícula: 98228912
TEL.:	e-mail: draaliciagarmendia@gmail.com

Asesor experto

NOMBRE: CARLOS ANDRÉS MORALES MONTERO	
DIRECCIÓN: 2 norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.	
ESPECIALIDAD: RADIOLOGÍA	
LUGAR DE TRABAJO: UMAE HE	Matrícula: 99319894
TEL.: 2851087951	e-mail: carlosandresmm@hotmail.com
NOMBRE: EDUARDO JOSE MARIA HERRERA ISAAC	
DIRECCIÓN: 2 norte 2004, Colonia Centro, CP 72000, Puebla, Pue.	
ESPECIALIDAD: IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA	
LUGAR DE TRABAJO: UMAE HE	Matrícula: 97225365
TEL.: 3318014203	e-mail: m.a.ihem94@gmail.com



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INVESTIGACIÓN EN SALUD

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 14 DE OCTUBRE DE 2024.

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: **Dr. Carlos Andrés Morales Montero, Dra. Alicia Garmendia Rebolledo y Dr. Arturo García Galicia.**

DE LA TESIS TITULADA: **"ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO METABOLICO POR MEDIO DE ESPECTROSCOPIA E HISTOGRAMAS QUE PRESENTAN LOS PACIENTES TRATADOS CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEL IMSS CENTRO MEDICO NACIONA MANUEL AVILA CAMACHO"**

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: EDUARDO JOSE MARIA HERRERA ISAAC

DE LA ESPECIALIDAD: IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2024-2101-064**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Alicia Garmendia Rebolledo

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Arturo García Galicia

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Carlos Andrés Morales Montero

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dra. Alicia Garmendia Rebolledo



Neurología Clínica
Céd. Prof. 6954984
Céd. Fed. 09663073
14 de Oct 2024



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 10 de Octubre 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El suscrito Eduardo José María Herrera Isaac, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Imagenología diagnóstica y terapéutica de fecha 2021 a 2025 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado **"ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO METABÓLICO POR MEDIO DE ESPECTROSCOPIA E HISTOGRAMAS QUE PRESENTAN LOS PACIENTES TRATADOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE DEL IMSS CENTRO MÉDICO NACIONAL MANUEL ÁVILA CAMACHO"** el cual ha sido asesorado por los doctores Dr. Carlos Andrés Morales Montero, Dra. Alicia Garmendía Rebolledo y Dr. Arturo García Galicia. en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

EDUARDO JOSE MARIA HERRERA ISAAC

Nombre y firma

Dedicatoria

A mis padres y hermanos, quienes con su amor, apoyo y fortaleza me impulsaron a seguir adelante en cada paso de este camino. Gracias por ser mi fuente inagotable de inspiración y motivación.

A mis asesores de tesis:

El Dr. Arturo García Galicia, la Dra. Alicia Garmendia Rebolledo y el Dr. Carlos Andrés Morales Montero, por su guía invaluable, dedicación y paciencia a lo largo de cada etapa de este proyecto. Su experiencia y compromiso han dejado una huella imborrable en mi formación profesional.

A los doctores que formaron parte de la jornada acumulada, en especial al Dr. Alejandro Flores Calixto y a la Dra. Adriana Carranza Bardesi, por su apoyo y presencia constante durante la realización de los estudios. Su disposición y profesionalismo fueron fundamentales para la concreción de este trabajo.

A la Dra. Mercedes Juárez Vázquez, por estar siempre a mi lado, brindándome su apoyo incondicional y ayudándome a superar todas las adversidades que surgieron durante el desarrollo de este proyecto en el servicio de Radiodiagnóstico.

Este logro es un paso más en mi camino profesional, y con orgullo dedico esta tesis a todos aquellos que me han acompañado en esta etapa, marcando el inicio de mi formación en el apasionante campo de la Neurorradiología, un sueño que hoy comienza a hacerse realidad.

Atentamente,

Dr. Eduardo José María Herrera Isaac

ÍNDICE

RESUMEN	8
MARCO TEORICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACION	20
HIPOTESIS	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	21
LOGISTICA	24
ASPECTOS ÉTICOS	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFÍA	40
ANÉXOS	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	48

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica inflamatoria, más común del sistema nervioso central que afecta más de 2 millones de personas en el mundo, se han asociado múltiples factores de riesgo que pueden desencadenar esta patología, en particular, la latitud geográfica, tabaquismo, genéticos, infecciosos y nutricionales, los cuales contribuyen para el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria, que condiciona lesiones desmielinizantes a nivel del sistema nervioso central y periférico. Para poder caracterizar la enfermedad, es indispensable el uso de resonancia magnética, con el fin de encontrar lesiones inflamatorias activas, por lo que es importante aprender a reconocerlas, ya que dependiendo del resultado, el médico tratante, puede evaluar, la mejor terapia, además del pronóstico de la enfermedad. A partir de eso se han desarrollado nuevas técnicas como la espectroscopia multivoxel, el uso de histogramas los cuales nos otorgan un panorama del comportamiento metabólico del sistema nervioso central, además del valor de intensidad del voxel, que nos ayuda para el análisis más exacto de los realces, posterior a la administración de medio de contraste, que pueden ser útil para la identificación de lesiones activas que tengan un realce discreto, así como el seguimiento de estas.

Material y métodos: El diseño de la investigación fue longitudinal, prospectivo, homodémico, unicentrico, se incluyeron a todos los pacientes del servicio de neurología que cumplieron con todos los criterios de inclusión, a los cuales se les realizó un estudio de resonancia magnética de cráneo, en fase simple y contrastada, además de la espectroscopia multivoxel e histogramas, una vez recolectados los datos, se realizó el análisis estadístico. Posteriormente se publicarán los resultados.

Tiempo de desarrollo: En el periodo de 01 de febrero del 2024 al 31 de julio de 2024.

Resultados: Mediante la medición en la gráfica de la espectroscopia multivoxel e histogramas se identificó una elevación de los lípidos y lactato que nos indica una actividad inflamatoria a pesar de que la resonancia magnética convencional con uso de medio de contraste (gadolinio) no lo detecto. Se encontro que el 75.75% de los pacientes del estudio presentó actividad inflamatoria y el 24.25% no la presentó, la

actividad inflamatoria se clasificó en alta 27.27%, moderada 30.3%, baja 21.21% y nula 24.25%. Por tratamiento los pacientes tratados con Interferón beta presentaron actividad inflamatoria el 52%, los tratados con Rituximab el 12%, los pacientes tratados con Fingolimod el 9.09%, los pacientes tratados con Acetato de Glatiramer el 3.03%, en los pacientes tratados con Natalizumab que representan el 9.09% de los pacientes, no se observó actividad inflamatoria, los cuales fueron considerados como actividad inflamatoria nula. Por tratamiento, los pacientes con nula actividad inflamatoria, Interferón beta 6.06 %, Rituximab 9.09%.

Tras la aplicación de las pruebas estadísticas como el método de chi cuadrada, así como la regresión logística ordinal se observó que hubo diferencias en el uso de tratamiento farmacológico en el cual utilizado como base la razón de momios o “odds ratio” para analizar la probabilidad de que se presente una respuesta inflamatoria en las TME en este caso se observó que **Interferón Beta** presentó una probabilidad más alta de inflamación en un 89%, mostrando que este tratamiento tiene el peor desempeño en este contexto, el **Rituximab** presentó la probabilidad más baja (57%), indicando que este tratamiento podría ser el más eficaz y entre los **Otros** tratamientos entre los cuales incluyen el (**Fingolimod, Natalizumab y el Acetato de glatiramer**). Se observó una probabilidad intermedia (63%).

Sin embargo 1 de los pacientes tratados con Rituximab previamente recibió tratamiento con corticoesteroides no especificado, pero tras la administración de medio de contraste las lesiones continuaban presentando realce, por lo que nos sugiere que infiere la terapia previa con corticoesteroides y puede llegar a enmascarar datos de actividad inflamatoria al momento de la realización del estudio. Se concluye que existen cambios inflamatorios detectables con el uso de espectroscopia e histogramas en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple durante su tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Antecedentes generales

1.1.1. Definición

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno autoinmune importante del sistema nervioso central (SNC), la cual tiene una etiología multifactorial y compleja que implica interacciones entre factores genéticos, inmunológicos que interactúan con el ambiente y posteriormente se manifiesta clínicamente con brotes que generan un déficit neurológico, que pueden o no persistir. En la EM, numerosos mecanismos fisiopatológicos se manifiestan en áreas multifocales de inflamación y desmielinización, así como atrofia estructural. (1–3)

1.1.2. Antecedentes históricos

Registros históricos mencionan la desmielinización de la placa neuronal desde hace 150 años. El Dr. Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1885), patólogo alemán reveló de manera clara, las características clínicas y patológicas de la EM, dio a conocer el variado curso de la enfermedad con exacerbaciones, episodios de recaída remisión y posterior cuadro progresivo. Posterior a eso, en 1849, 19 años antes de Charcot, sugirió llamar a esta patología “Hernkleroses”. Frerichs es para muchos el padre de la concepción moderna de la Esclerosis Múltiple.(4,5)

1.1.3. Epidemiología

Esta reportado que la Esclerosis Múltiple es más común en Europa, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda y el sur de Australia; es raro en Asia y en los trópicos y subtrópicos. Numerosos estudios han informado que la incidencia y la prevalencia de la Esclerosis Múltiple aumentan con la latitud, tanto al norte como al sur del ecuador.

El Dr. John F. Kurtzke neuro epidemiólogo en 1991, clasifico en 3 grupos la incidencia a nivel mundial acorde al número de casos por cada 100,000 habitantes; en alta, moderada y baja incidencia (4,6,7).

Alta incidencia	30-120:100,000 habitantes	Países del norte y centro de Europa Estados Unidos (norte). Canadá Australia Nueva Zelanda
Moderada incidencia	5-29:100,000 habitantes	Estados Unidos (Sur) Noruega Rusia. Siberia Ucrania Sudáfrica
Baja Incidencia	<5: 100,000 habitantes	Sudamérica México Caribe

Tabla 1. Incidencia Mundial de la Esclerosis Múltiple por 100,000 habitantes.

Debido a la necesidad para el manejo de la enfermedad se han generado diferentes organizaciones en favor de la atención a pacientes con el diagnóstico de EM, que han realizado seguimiento epidemiológico.(8)

En México como antecedente epidemiológico M. Velázquez-Quintana y cols. en 2003, realizaron un estudio multicéntrico con pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual observó que la incidencia varía de 1.3-13: por cada 100,000 habitantes (9).

Antecedentes Específicos

1.1.4. Factores de riesgo

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad multifactorial en la cual, aparecen factores de riesgo epidemiológicos, inmunológicos, nutricionales e infecciosos.

En cuanto a los factores de riesgo epidemiológicos es más predominantemente en regiones alejadas de los trópicos, así como en pacientes masculinos, la edad de aparición es en pacientes jóvenes de 25-35 años, asimismo, la deficiencia de vitamina D y su asociación con el HLA DRB1. (6,10).

1.1.5. Patogénesis

En cuanto a la patogénesis de la EM, las lesiones se caracterizan por desmielinización, un grado variable de inflamación, que condiciona un daño con pérdida axonal y gliosis reactiva, el infiltrado inflamatorio está compuesto por un número aproximadamente igual de células T CD4 y CD8 positivas y abundantes macrófagos/células de microglía activadas. Los datos inmunopatológicos con EM en pacientes biopsiados sugieren que la inflamación, con y sin fijación de anticuerpos y complemento, o una desaparición primaria de los oligodendrocitos con expresión desregulada de las proteínas de mielina y apoptosis de los oligodendrocitos conducen a la destrucción de la mielina y a la formación de la típica mielina desmielinizada por lo que, los oligodendrocitos maduros y las células precursoras oligodendrogiales pueden resultar dañados en un grado variable en pacientes con EM, lo que puede explicar en parte el potencial de reparación heterogénea entre los pacientes.

1.2. DIAGNÓSTICO

1.2.1. PRESENTACION CLINICA E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

En la EM en 1996 Fred D. Lublin, Stephen C. y cols, describieron fenotipos en base al tiempo y la exacerbación de los síntomas descritos en 4 fenotipos; Remitente-recurrente; Secundaria progresiva; Primaria progresiva; Progresiva recurrente (11).

El síndrome clínicamente aislado (SCA) se considera actualmente parte del fenotipo de EM remitente recurrente (EMRR), como el evento inicial de la enfermedad, figura 1.

En la Esclerosis Múltiple secundaria progresiva (EMSP), la progresión se produce tras un período inicial de brotes. Alrededor del 50% de los pacientes con EMRR evolucionarán a una forma secundariamente progresiva después de 15-20 años de enfermedad. Esclerosis Múltiple primaria progresiva (EMPP), se caracteriza por una acumulación progresiva de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad, con ausencia de brotes antes de iniciar la fase progresiva, de acuerdo con la nueva clasificación, las formas progresivas de la enfermedad (EMSP y EMPP) son activas o inactivas, con o sin progresión de la discapacidad, figura 2.(11–14)

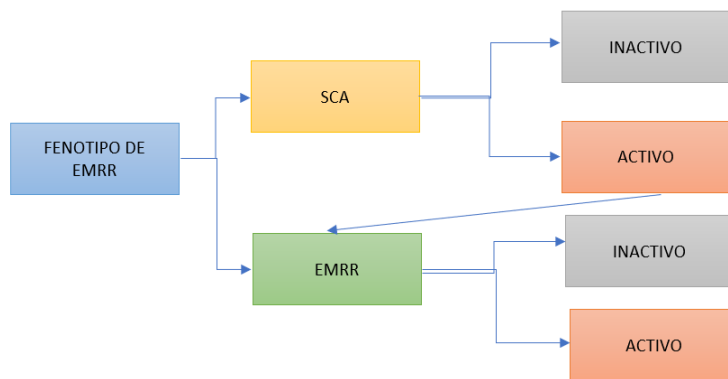


Figura 1 Fenotipos Esclerosis Múltiple recurrente remitente
Fred D. Lublín, Stephen C. y cols 2014.

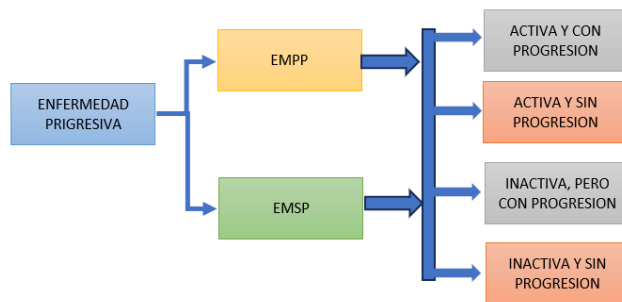


Figura 2 Fenotipos Esclerosis Múltiple enfermedad progresiva
Fred D. Lublín, Stephen C. y cols 2014.,

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad es variable e impredecible en sus manifestaciones clínicas, debido a la localización de las lesiones.

Para los criterios actuales de diseminación en el espacio, las lesiones de EM deben verse en al menos dos de las siguientes cuatro ubicaciones: cortical/yuxtacortical, periventricular, infratentorial y de la médula espinal. (14,15)

En cuanto a los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM se encuentran en la tabla 2.

Número de ataques	Número de lesiones	Requerimientos adicionales para el diagnóstico de EM
>2	>2	Ninguno
>2	1	Presenta evidencia clara de un ataque previo con una lesión en distinta localización anatómica.
>2	1	Diseminación en Espacio 1) La presencia de un brote clínico adicional o 2) Evidencia de ≥ 2 -4 lesiones vistas en resonancia magnética potenciadas en T2 en (región periventricular, cortical, yuxtacortical, infratentorial, y en medula espinal)
1	>2	Diseminación en Tiempo 1. Un ataque clínico adicional o 2. Evidencia de Realce al medio de contraste en resonancia magnética o 3. Evidencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo
1	1	Diseminación en espacio y diseminación en tiempo
0	1	Un año de progresión y 2 de seguimiento 1) Resonancia magnética una lesión hiperintensa en 1 de 3 áreas (región periventricular, cortical/yuxtacortical e infratentorial)

		2) Resonancia magnética 2 lesión hiperintensa ponderadas en T2 en medula espinal en los cordones 3) bandas oligoclonales
--	--	---

Tabla 2. de los criterios de McDonald 2017 Thomson A, Banwell B, y cols. The Lancet neurology 2018 vol. 17 (2) pág. 162 -173.

Las lesiones de EM se representan como picos topográficos que se elevan desde la base de la piscina. La localización de las lesiones se visualiza al trazar las lesiones en una cuadrícula anatómica con lateralización agrupada en las 3 regiones clave: 1) La médula espinal y los nervios ópticos ocupan el extremo poco profundo, 2) El tronco del encéfalo y el cerebelo comprende el medio; y 3) Los hemisferios cerebrales constituyen el extremo más profundo de la piscina. El agua en sí representa la capacidad funcional neurológica: En esencia, la capacidad compensatoria del sistema nervioso que mantiene “sumergidas” las regiones dañadas. Por lo tanto, la reserva funcional es una construcción “fluida”, variable en el tiempo y sujeta a períodos de agotamiento (durante fiebre o enfermedades concurrentes), renovación y disminución a lo largo del curso de la enfermedad a largo plazo en un grado variable. La superficie del agua representa el umbral clínico: aquellos picos que cruzan por encima del umbral al formarse provocan recaídas clínicas; esos picos topográficos debajo de la superficie se ven como lesiones clínicamente silenciosas en la resonancia magnética, figura 3 y 4.(16)



Figura 3.



Figura 4.

En cuanto los hallazgos por resonancia magnética

Ha sido un pilar importante para el diagnóstico, seguimiento y localización de las lesiones en la Esclerosis Múltiple, con una sensibilidad del 94 % con el uso de las secuencias T1 y T1 + Gadolinio, nos ayudan a identificar las lesiones con realces posterior a la administración de medio de contraste, los cuales son indicativos de una enfermedad activa por el proceso inflamatorio que se está llevando a cabo, sin embargo para el seguimiento y contabilizar el número de lesiones se utilizan secuencias sensibles a líquido, las cuales se encuentran las secuencias T2, T2*, Flair, DIR, T1 IR, se han propuesto estas 2 últimas ya que nos dan un mejor contraste para la identificación de lesiones corticales.

En cuanto a las lesiones de la sustancia blanca las imágenes ponderadas, en secuencias ponderadas en eco de gradiente T2 y T2*

En cuanto a que otras secuencias y aplicaciones, que nos pueden ayudar para evaluar el comportamiento inflamatorio y o neurodegenerativo tenemos la espectroscopia, la cual puede ser univoxel o multivoxel y nos proporciona información del comportamiento metabólico mediante secuencias eco de gradiente las cuales tienen la capacidad de detectar moléculas pequeñas y móviles que están presentes en cantidades milimolares. En intensidades de campo comúnmente utilizadas, como 1,5 o 3,0 T, sólo se observan señales de colina (Cho), creatina (Cr) y *N*-acetilaspartato (NAA) en el cerebro normal en tiempos de eco prolongados (p.

ej., 140 o 280 ms) mientras que compuestos como el lactato, lípidos, alanina u otros pueden ser detectables en condiciones patológicas que aumentan su concentración. En tiempos de eco cortos 35 ms o menos.

En cuanto a los metabolitos que se registran en el gráfico de la espectroscopia se encuentran en la tabla 3 en la cual detallan su función, así como la frecuencia en la que resuenan. En la imagen 1, tenemos imágenes de prueba tomadas con el equipo GE Signa Pioneer de 3 teslas de resonancia magnética del Hospital de Especialidades General de División Manuel Ávila Camacho en el que se observa un estudio de espectroscopia (17,18).

TABLA 3 METABOLITOS EN ESPECTROSCOPIA		
Metabolito	Función	Frecuencia partes por millón
N Acetil aspartato	Es uno de los aminoácidos más abundantes en el sistema nervioso central y se utiliza como un marcador de la salud neuronal	2.02 PPM
Colina	La señal de "colina" es un pico compuesto que consta de contribuciones de los grupos trimetilamina de glicerofosfocolina (GPC), fosfocolina (PC) y una pequeña cantidad de colina libre. Estos compuestos participan en la síntesis y degradación de la membrana.	3.2 PPM
Creatina	La resonancia de metilo de "creatina" ("Cr", 3,03 ppm) es un pico compuesto que consta de creatina y fosfocreatina, compuestos que participan en el metabolismo energético a través de la reacción de la creatina quinasa, generando ATP.	3.0 PPM

Mioinositol	Es un azúcar pentosa, que forma parte del sistema de segundo mensajero intracelular de trifosfato de inositol. Se ha demostrado in vitro que las células gliales contienen niveles más altos de mI que las neuronas	3.5 PPM
Lactato	La resonancia del lactato normalmente no es detectable en el cerebro en condiciones normales. Sin embargo, la MRS a menudo detecta lactato en condiciones patológicas como lesiones hipóxicas agudas o isquémicas, o en procesos inflamatorios o en tumores cerebrales o enfermedades mitocondriales	1.3 PPM
Lípidos	Son macromoléculas que forman parte en las membranas celulares y las vainas de mielina del tejido cerebral normal. Cuando el tejido cerebral se daña o altera, las macromoléculas de lípidos se transforman en lípidos móvil, son utilizados como marcador de inflamación en conjunto con el lactato.	0,9 - 1,3 PPM
Baker HZ y cols. 2011.		

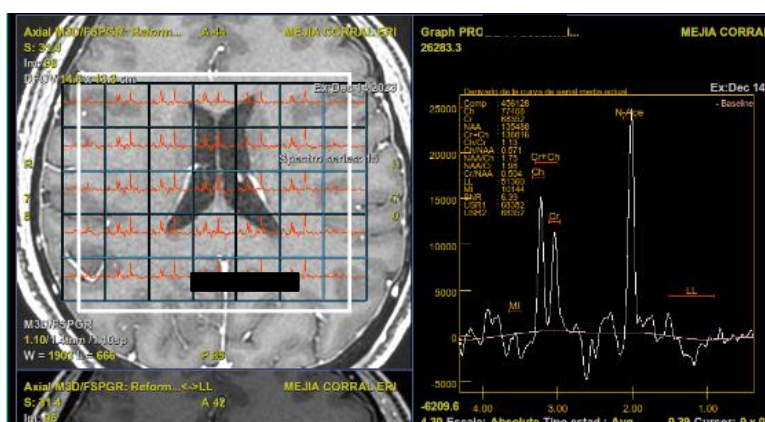


Imagen 1. Estudio de espectroscopia realizado durante la capacitación del personal técnico del Hospital de Especialidades Puebla CMN Manuel Ávila Camacho.

El siguiente método que nos ayuda, es el análisis del histograma.

El histograma, imagen 1, se basa en el análisis de textura, es un enfoque de post procesamiento de imágenes que extrae información cuantitativa de una imagen digital basándose en un análisis matemático:

$$\begin{aligned} \text{MGL} &= \frac{1}{N_p} \sum_{ij} g(i, j) \\ \text{VGL} &= \frac{1}{N_p} \sum_{ij} (g(i, j) - \text{MGL})^2 \end{aligned}$$

Una imagen de RM bidimensional (2D) es una imagen digitalizada de elementos (píxeles), caracterizada por su ubicación espacial e intensidades de nivel de gris. El análisis de textura por resonancia magnética evalúa el patrón organizativo de los píxeles de la imagen que es exclusivo de los sustratos subyacentes en un tejido. Las características de la textura son, de hecho, parámetros matemáticos que describen la distribución de las intensidades del nivel de gris para reflejar la regularidad estructural del tejido fotografiado, lo cual aplicado en la práctica clínica nos ayuda para la detección de texturas y realces tras la administración de medio de contraste, así como hiper intensidades en otras secuencias eco espin y de inversión en el cual se puede hacer del uso del ROI o Región de interés para la evaluación de las lesiones en Esclerosis Múltiple (18–20).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1. En el área de Neurología en la UMAE del IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho, se ha diagnosticado y se ha dado seguimiento, a un número importante de pacientes con la enfermedad de Esclerosis Múltiple, estos pacientes fueron previamente diagnosticados mediante los hallazgos clínicos, y estudios de resonancia magnética previos en el cual se evidenciaron lesiones desmielinizantes en cerebro y medula espinal, sin embargo no se ha logrado una adecuada detección y caracterización de las lesiones debido a que el anterior equipo de resonancia

magnética no contaba con los software para la valoración de espectroscopia multivoxel en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple así como, el análisis de histogramas que nos apoyen para la adecuada detección de nuevas lesiones activas.

5. JUSTIFICACIÓN

5.1. Debido al curso clínico, así como los fenotipos que podemos encontrar en Esclerosis Múltiple, es indispensable la detección de lesiones inflamatorias que nos indican actividad radiológica activa, y que son un marcador de gran valor para evaluar en contexto con la clínica y la funcionalidad del paciente las Terapias Modificadoras de la enfermedad (TME) seguras y efectivas, que frenen la progresión y la discapacidad. Por lo que la evaluación por espectroscopia así como el uso de histogramas pueden proporcionar datos de actividad inflamatoria durante el tratamiento farmacológico, lo cual podría condicionar que en los pacientes que padecen la enfermedad se obtenga información suficiente por medio de Imagen, en relación a la actividad radiológica que está directamente relaciona con la eficacia o ineficacia de la TME, por lo anterior, en este estudio se pretende hacer uso de las herramientas de espectroscopia multivoxel así como de los histogramas, con la finalidad de que sea un apoyo sobre el seguimiento, y así, en conjunto con marcadores clínicos, poder ponderar riesgos y beneficios en cada paciente de forma individualizada sobre el uso de TME, con el objetivo de mantener a los pacientes en no evidencia de enfermedad activa NEDA.

6. HIPÓTESIS

6.1. Hipótesis alternativa

6.1.1. Existen cambios inflamatorios detectables con el uso de espectroscopia e histogramas en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple durante su tratamiento.

6.2. Hipótesis nula

6.2.1. No existen cambios inflamatorios detectables con el uso de espectroscopia e histogramas en los pacientes con diagnóstico de

Esclerosis Múltiple durante su tratamiento.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

- 7.1.1. Demostrar que el uso de la espectroscopia y los histogramas son útiles para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la Esclerosis Múltiple

7.2. Objetivos específicos

- 7.2.1. Valorar la actividad metabólica de los diferentes metabolitos en la enfermedad en los diferentes fenotipos de Esclerosis Múltiple.
- 7.2.2. Demostrar que el uso de histogramas ponderadas en las secuencias T1 y T1 más medio de contraste nos ayudan a evaluar mejor las lesiones activas que pudieran estar ocultas o no ser visibles.
- 7.2.3. Demostrar que el uso de histogramas son una herramienta útil en el post procesamiento de las imágenes, para la evaluación del realce, así como la intensidad de señal en otras secuencias que se pueden encontrar en las lesiones activas de Esclerosis Múltiple.
- 7.2.4. Demostrar que las lesiones que presentan realce tras la administración de medio de contraste, evaluados con histogramas presentan picos de lactato y lípidos.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

- 8.1. Se realizó un estudio descriptivo; Observacional, en el que el grupo investigador adquirió, postproceso y comparo la información obtenida en los estudios de resonancia magnética en pacientes con Esclerosis Múltiple, tratados en esta unidad; Transversal en el cual se realizó una sola evaluación de los estudios adquiridos de resonancia magnética con espectroscopia multivoxel; Prospectivo debido a que ningún paciente con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, se le había realizado un estudio de resonancia magnética con espectroscopia multivoxel; Prolectivo debido a que la información de la resonancia magnética se evaluó en tiempo real con los antecedentes y tratamiento actual recibido por el servicio de neurología

en el periodo comprendido de marzo del 2024 a junio del 2024; Unicentrico ya que los pacientes fueron tratados en la unidad medica de alta especialidad Manuel Ávila Camacho; Homodemico debido a que todos los pacientes cumplían con los criterios de inclusión, con un total de 33 pacientes tratados con diferentes líneas de tratamiento entre las que se encontraban Interferon Beta, Rituximab, Fingolimod, Acetato de Glatiramer y Natalizumab; En cuanto al protocolo de resonancia magnética, Se utilizo un equipo de resonancia magnética de la marca GE modelo Signa Pioneer de 3 teslas, en cuanto al protocolo se usaron las secuencias multiplanares 3D, ponderadas en T1, T2, FLAIR, DIR, DWI/MAPA ADC, Espectroscopia multivoxel 3D AX y una secuencia T1 FSE con su posterior administración de medio de contraste el cual fue calculado 1 ml x cada 10 kg, después se realizó un post procesado del análisis metabólico con la fusión de imagenes entre la secuencia de espectroscopia multivoxel y las secuencias IR y el posterior análisis en conjunto de los histogramas fueron realizada en la estación de trabajo del equipo de resonancia magnética; En cuanto al análisis estadístico de los resultados se corrieron pruebas de Chi cuadrada con el programa SPSS, para observar la asociación entre variables ordinales y nominales en los pacientes con esclerosis multiple y sus hallazgos en estudios de resonancia magnética así como una prueba de regresión logística ordinal la cual fue realizada por el programa de STATA versión 16 para encontrar si existe relación entre el tipo de actividad inflamatoria obtenida en los estudios de resonancia magnética con la secuencia de espectroscopia con las variables independendientes el cual nos habla acerca de las TME usadas en la unidad.

8.2. Ubicación temporal

8.2.1. El estudio de investigación se llevó a cabo en el servicio de Neurología Clínica de la Unidad Médica de alta Especialidad, del Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho” IMSS, Puebla, obteniendo información del período febrero 2024 a julio 2024.

8.3. Criterios de selección

8.3.1. Criterios de inclusión

8.3.1.1. Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple tratados en el servicio de neurología del hospital con consentimiento informado.

8.3.1.2. Pacientes que cuenten con el expediente completo

8.3.1.3. Pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres.

8.3.2. Criterios de exclusión

8.3.2.1. Pacientes que presenten alergia al medio de contraste o alguna situación que contraindique el estudio de resonancia magnética.

8.3.2.2. Pacientes que no quieran firmar el consentimiento informado previo a la realización de estudio de resonancia magnética.

8.3.2.3. Pacientes menores de edad o que cuenten con alguna afectación motora que dificulte la valoración por resonancia magnética.

8.3.3. Criterios de eliminación

8.3.3.1. Pacientes que quieran retirarse del estudio voluntariamente

8.3.3.2. Pacientes que presenten reacción al medio de contraste durante la realización del estudio.

8.4. Diseño y tipo de muestreo

8.4.1. Determinístico

8.4.2. A conveniencia del investigador

8.5. Operación de variables

8.5.1. Se utilizarán variables de tipo dependientes e independientes.

8.5.2. Variables dependientes

8.5.3. La cuantificación cualitativa de los metabolitos en Resonancia Magnética por medio de la espectroscopia multivoxel.

8.5.4. El tratamiento otorgado en la unidad.

8.6. Variables independientes

8.6.1. Género del paciente.

8.6.2. Tratamiento otorgado en la unidad.

8.6.3. Edad del paciente.

8.6.4. EDSS (Expanded Disability Status Scale).

8.6.5. Fenotipo de esclerosis múltiple

LOGISTICA

Método de recolección de datos

Se revisaron los expedientes de pacientes con Esclerosis Múltiple de los diferentes fenotipos de la consulta externa de Neurología médica del Centro Médico Nacional IMSS UMAE Puebla y se capturaron en una base de datos diseñada por el investigador Médico Residente.

11.3 Recursos financieros.

Recursos propios de los investigadores asociados.

Recursos propios del hospital.

Resonador GE modelo signa Pioneer.

Medio de contraste.

ASPECTOS ÉTICOS

Se realizó éste estudio conforme a los reglamentos de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la Salud de los Estado Unidos mexicanos vigente, en las Normas y Reglamentos en materia de investigación del IMSS y en base a la Asociación Médica Mundial (AMM) que ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, el Código de Nuremberg y las normas del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS), se consideran los 3 principios éticos generales dentro de la investigación clínica:

Principio de Respeto: Todo individuo debe ser tratado como agente autónomo.

Principio de beneficencia: El individuo debe ser tratado de manera ética no solo respetando sus decisiones y protegiendo de algún daño, sino también asegurar su bienestar.

Principio de Justicia: La distribución de beneficios y obligaciones debe realizarse de manera equitativa.

Plasmados mediante el consentimiento informado, el cual está compuesto por tres elementos: información, comprensión y voluntariedad.

Siempre y cuando se pretenda promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica donde se envió el protocolo de la investigación para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio.

Al ser aceptado y validado se llevó a cabo el estudio en el cual no se pone en riesgo la vida del paciente, no se atentó contra los valores universales o normas de conducta moral en nuestro medio social, toda la información será de carácter confidencial, bajo consentimiento de la dirección del hospital y procurando siempre los derechos humanos y la confidencialidad de la información obtenida.

Proponemos a los comités de Ética en Investigación y al de investigación en Salud permitir se lleve a cabo el presente protocolo de estudio, esperando que los resultados obtenidos nos den la oportunidad de identificar y plantear abordajes acordes a las lesiones identificadas.

Por último, el estudio se llevó a cabo de acuerdo con la ley General de Salud y de acuerdo con los lineamientos a la Ley General de protección de datos personales.

RESULTADOS

El presente estudio se realizó en pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados en el IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho en el periodo comprendido de febrero a julio de 2024, comprendió una población de 34 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple; 22 mujeres y 12 hombres en un rango de edad de 27 a 66 años a los cuales se les tomó resonancia magnética simple y contrastada. Se realizó el análisis del comportamiento metabólico usando la secuencia de espectroscopia multivoxel así como el uso de histogramas durante el post-procesamiento de las imágenes con el fin de localizar las lesiones con actividad inflamatoria a través del uso de las secuencias T1 con medio de contraste, la secuencia FLAIR 3D cube y la secuencia DIR 3D cube, así como el cambio del mapa de colores con la finalidad de encontrar las lesiones hiper intensas asociada al proceso de inflamación. Al usar esta herramienta y fusionando las secuencias con la espectroscopia se visualiza mejor localización de los picos de lípidos y lactatos asociadas a la lesión o en áreas de la sustancia blanca subcortical

como el ejemplo de la imagen 1 en el que se representa el mapa de colores usando la secuencia DIR como imagen anatómica.

El cuadro representa los voxels de la espectroscopia, así como la colocación del ROI (Región de interés), esta secuencia fue usada como imagen anatómica para la identificación de lesiones por medio de la espectroscopia. En la imagen 2 se observan la medición en la gráfica de la espectroscopia multivoxel identificando una elevación de los lípidos y lactato identificados en la gráfica entre (1.3-0.9) partes por millón, dicha elevación no sobrepasa el pico de creatina.

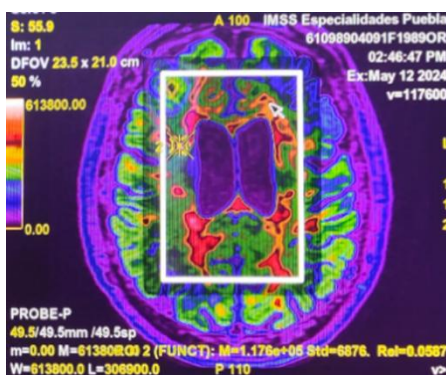


IMAGEN 1
ESTUDIO POST PROCESAMIENTO Y FUSION DE LA
SECUENCIA DIR Y ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL

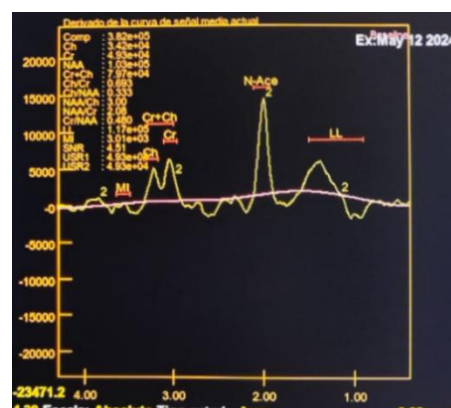
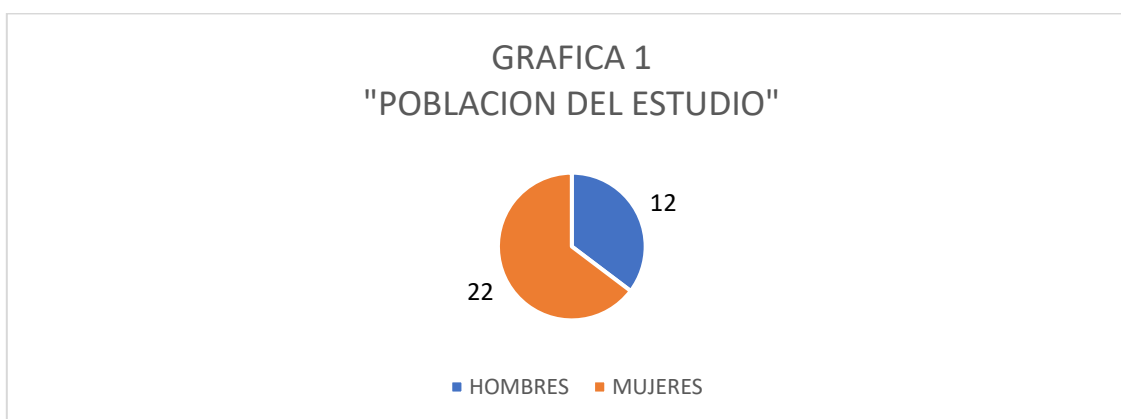


IMAGEN 2
GRAFICA CUANTITATIVA DE ESPECTROSCOPIA SOBRE
EL ROI PRESENTANDO ELEVACION DE L-L

De la población estudiada del total fueron 34 pacientes, 12 del sexo Masculino que correspondió al 35.29% y 22 pacientes femenino en relación al 64.71%, grafica 1.



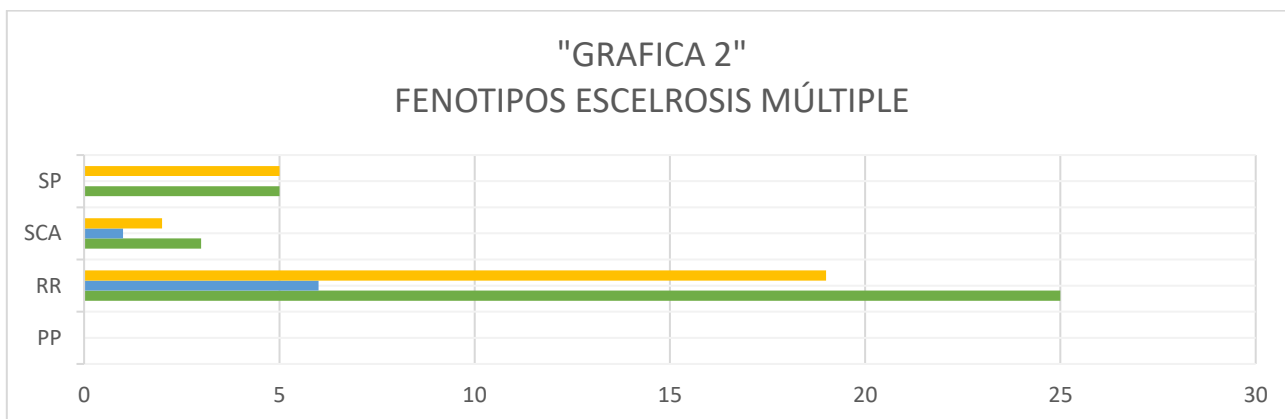
Las edades actuales al momento del estudio en la población estudiada total presento una media de 42 años, mediana de 40.5 años y moda de 31años. Por sexo el rango de edades fue en hombres de 30 a 66 años y en mujeres de 27 a 64 años.

Se encontró para hombres una media de 41.14 años, mediana de 37 años y moda de 31 años, mientras que para las mujeres una media de 41.71 años, mediana de 40.5 años y moda de 35 años, tabla 6.

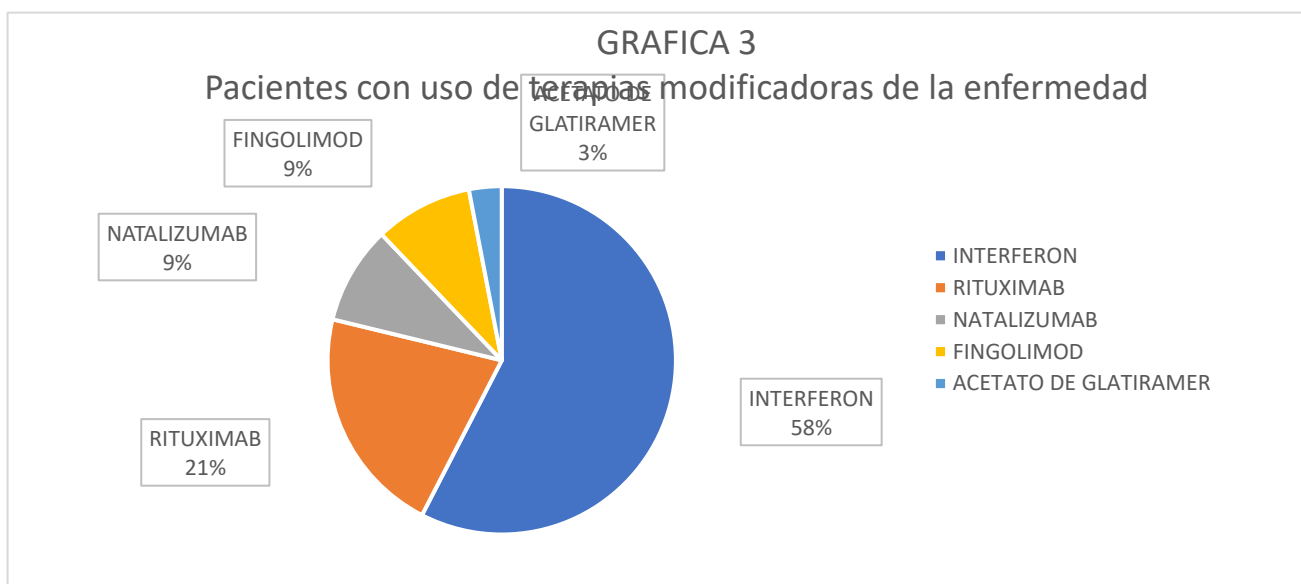
TABLA 6 RANGO Y EDADES ACTUALES EN AMBOS SEXOS AL MOMENTO DEL ESTUDIO			
	PROMEDIO/TOTAL	HOMBRES	MUJERES
RANGO	27 a 66 años	30 a 66 años	27 a 64 años
MEDIA	42.11	41.14	41.71
MEDIANA	40.5	37	40.5
MODA	31	31	35

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple y de las cuales tenían una terapia establecida modificadora de la enfermedad en la unidad fueron 33 pacientes mientras 1 paciente al momento del estudio estaba en inicio de protocolo de terapia.

En cuanto a los fenotipos descritos en la Esclerosis Múltiple en los pacientes tratados en la unidad, se encontró un total de 33 pacientes, en el cual 25 pacientes presentaban el fenotipo de recurrente remitente, (RR) que representa un total de 75.75%, en el fenotipo de síndrome clínico aislado (SCA) se encontró un total de 3 pacientes que representa un porcentaje de 9.09%, en el fenotipo secundario progresivo (SP) fueron un total de 5 pacientes con un 15.15%, en el fenotipo primario progresivo (PP) no se encontró ningún paciente al momento del estudio. El total de pacientes tratados se muestra en la en la gráfica 2.



Los tratamientos establecidos en los pacientes de Esclerosis Múltiple en la unidad fueron para Interferón beta 19 pacientes que representa el 55.88%, Rituximab 7 pacientes que representa el 20.59%, Natalizumab 3 que representa el 8.82%, Fingolimod 3 que representa el 8.82%, Acetato de Glatiramer 1 paciente que representa el 2.94%, por iniciar tratamiento 1 paciente que representa el 2.94% gráfica 3.



Para evaluar de manera convencional y comparar la presencia de actividad inflamatoria en la resonancia, se localizaron lesiones, las cuales presentan realce en alguna lesión tras la administración de medio de contraste, sin embargo aquí se tomaron en cuenta el total de pacientes con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple y con y sin llevar tratamiento, con un total de 34 paciente, de los cuales 32 pacientes no mostraron realce tras la administración de medio de contraste representando el 94.12% y solo 2 pacientes presentaron realce tras la administración de medio de contraste representando el 5.88%. Sin embargo al usar la secuencia de espectroscopia multivoxel, se identificaron los picos de lípidos y lactato, los cuales están asociados a procesos inflamatorios, así como destrucción de membranas, en pacientes sanos no deben de estar presente su elevación; De los pacientes que presentaron esta elevación de lípidos y lactato en total fueron 26 pacientes que representa un 76.47%, los otros 8 pacientes que no presentaron una elevación de

lípidos y lactato fueron 8 pacientes, que representa un 23.52% del total de la muestra, como se observa en la tabla 9.

TABLA 9 PACIENTES QUE PRESENTARON DATOS DE RESPUESTA INFLAMATORIA				
METODO	NO INFLAMACION		INFLAMACION	
RM CONTRASTADA	32	94.11%	2	5.88%
ESPECTROSCOPIA	8	23.52%	26	76.47%

Sin embargo, de los pacientes los cuales resultaron positivos tanto en la resonancia magnética contrastada, llegaron 1 resultado positivos también en la espectroscopia multivoxel, con una respuesta inflamatoria catalogada como alta y la segunda paciente tenía un antecedente de recaída, la cual se le administro tratamiento con corticoesteroides antes del estudio de resonancia ambos pacientes, eran tratados con Rituximab.

Para poder medir de mejor manera la respuesta inflamatoria, se clasificaron de acuerdo con el pico de lípidos y lactato presentados en la gráfica, y contrastados con los metabolitos de creatina que es el más estable, y el N acetil Aspartato que es el metabolito asociado a viabilidad neuronal. De acuerdo a la presentación de los hallazgos se pudo determinar 4 tipos de actividad metabólica: primer grupo pacientes con nula actividad inflamatoria, en el cual el pico de lípidos y lactato estaba invertido o por debajo del promedio de lo representado en el voxel; segundo grupo pacientes que presentaban elevación del pico de lípidos y de lactato pero que no sobrepasaban el pico de creatina catalogados como leve actividad inflamatoria; El tercer grupo son pacientes que presentaban un pico de lípidos y de lactato y superaban el pico de creatina sin sobrepasar el pico de N acetil aspartato catalogados como moderada actividad inflamatoria; El cuarto grupo fueron pacientes que presentaron un pico de lípidos y de lactato que sobrepasaban los picos de creatina y de N acetil aspartato que fueron catalogados como alta actividad inflamatoria.

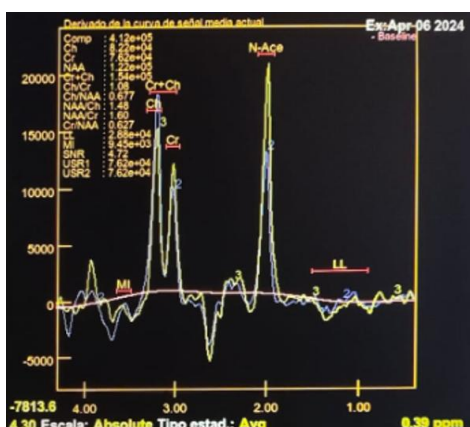


Imagen 2
Actividad nula

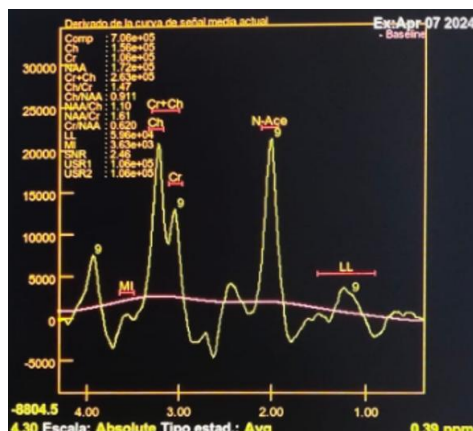


Imagen 3
Actividad baja

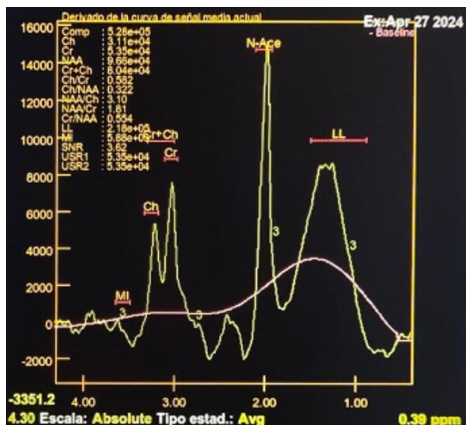


Imagen 4
Actividad moderada

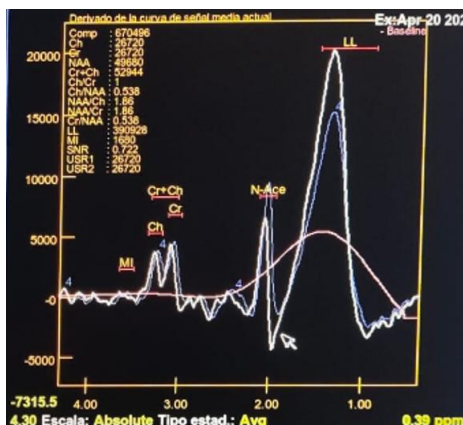
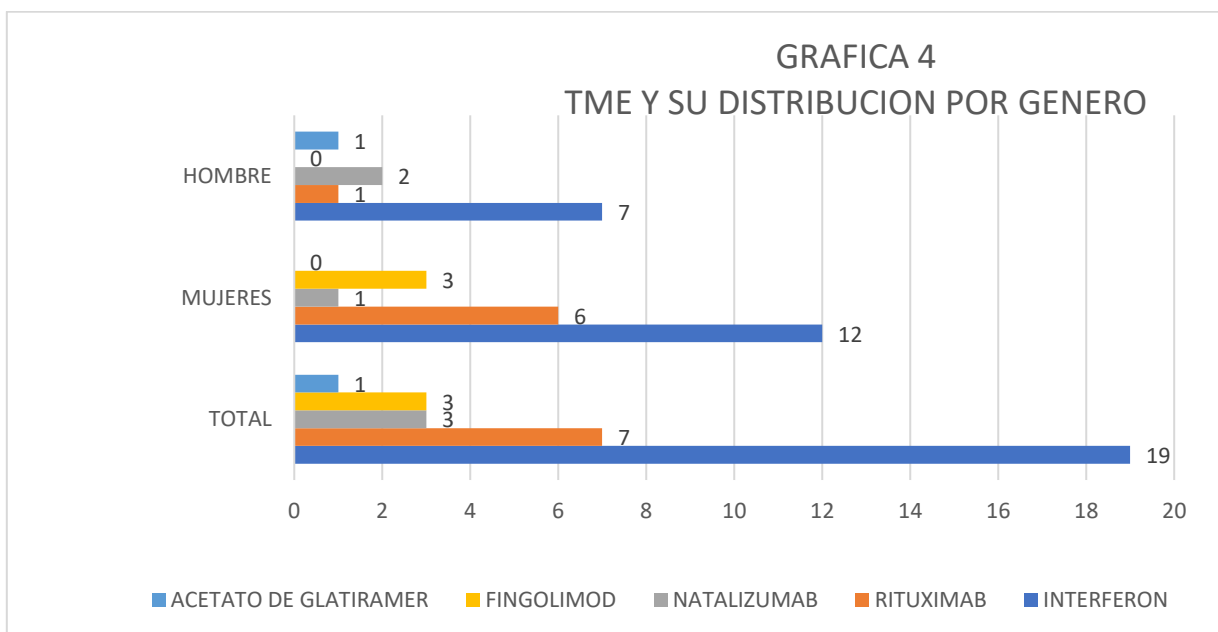


Imagen 5
Actividad alta

De los 34 pacientes en total analizados en este estudio, se descartó 1. El cual no contaba con esquema médico, sin embargo al momento del estudio el paciente presento una actividad leve al momento del estudio, siendo un total de 33 pacientes los cuales los que se les otorgo una TME en la unidad.

En cuanto a las TME, que se otorgaron los pacientes 19 pacientes, eran tratados con interferón beta, con una distribución de los cuales 12 pacientes eran del género femenino y 7 del género masculino; Los pacientes que se les otorgo Rituximab fueron 7 el cual 6 eran del genero femenino y 1 masculino; Los pacientes a los que se les otorgo fingolimod fueron 3 siendo todas del género femenino; Los pacientes

a los cuales se les otorgo Natalizumab fueron 1 del genero femenino y 2 masculinos; solo hubo 1 paciente masculino al cual se le había otorgado tratamiento con acetato de Glatiramer. De los cuales en la gráfica 4 se logra representar el uso de TME y su distribución por género.

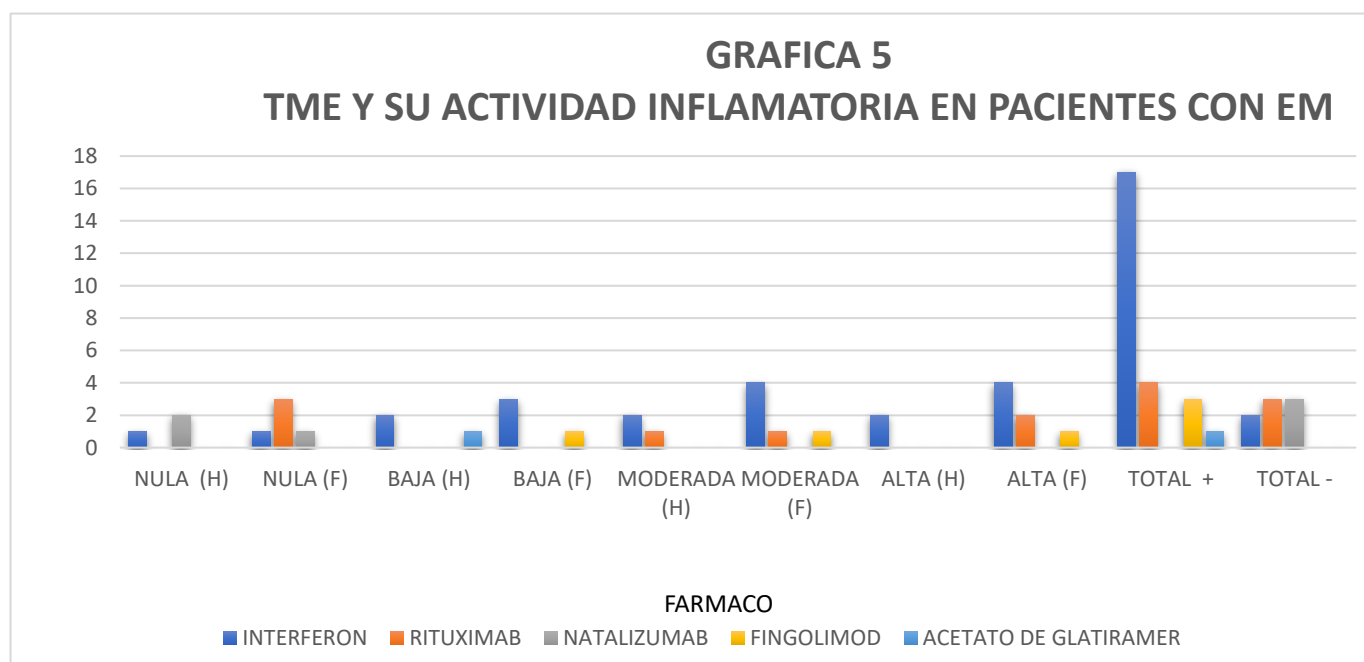


En cuanto a los pacientes que estaban siendo tratados con TME representados en la gráfica 4 y los hallazgos presentados de acuerdo a la actividad inflamatoria vista en la espectroscopia, se empezó a subclasificar de acuerdo al tratamiento otorgado, el tipo de actividad inflamatoria que presentaron, así como el género del paciente, obteniendo los siguientes resultados.

Del total de pacientes con TME solo 25 presentaron con datos de actividad inflamatoria; De los cuales 17 pacientes estaban utilizando interferón beta y de estos 11 eran del género femenino y de las cuales 4 pacientes llegaron a presentar una actividad alta, 4 moderada y 3 baja, de los pacientes masculinos 2 presentaron actividad baja 2 moderada y 2 alta; De los 4 pacientes, con actividad inflamatoria los cuales fueron tratados con Rituximab, 3 pertenecían al género femenino 1 presento una actividad moderada y 2 alta, del género masculino 1 al género presento actividad moderada; De las 3 pacientes femeninas tratadas con fingolimod cada una presento datos de actividad inflamatoria las cuales con los subtipos leve,

moderada e inclusive alta, y por último el único paciente masculino tratado con acetato de Glatiramer presento datos de actividad inflamatoria leve.

En cuanto a los 8 pacientes que no presentaron datos de actividad inflamatoria por medio de la espectroscopia por resonancia magnética se observo que los 3 pacientes, que eran tratados con Natalizumab entre los cuales se encontraban 2 pacientes masculinos y una paciente femenina no presentaron ningún tipo de actividad inflamatoria; Del resto de pacientes los cuales no se observo datos de actividad 2 contaban con terapia con interferón beta siendo estos 1 del genero femenino y 1 del genero masculino respectivamente; Por ultimo las 3 pacientes del género femeninas restantes las cuales se les administro Rituximab, no presentaron datos de actividad inflamatoria. En la Gráfica 5, se representa de manera ordenada, los resultados del uso de TME y su actividad inflamatoria por espectroscopia multivoxel.

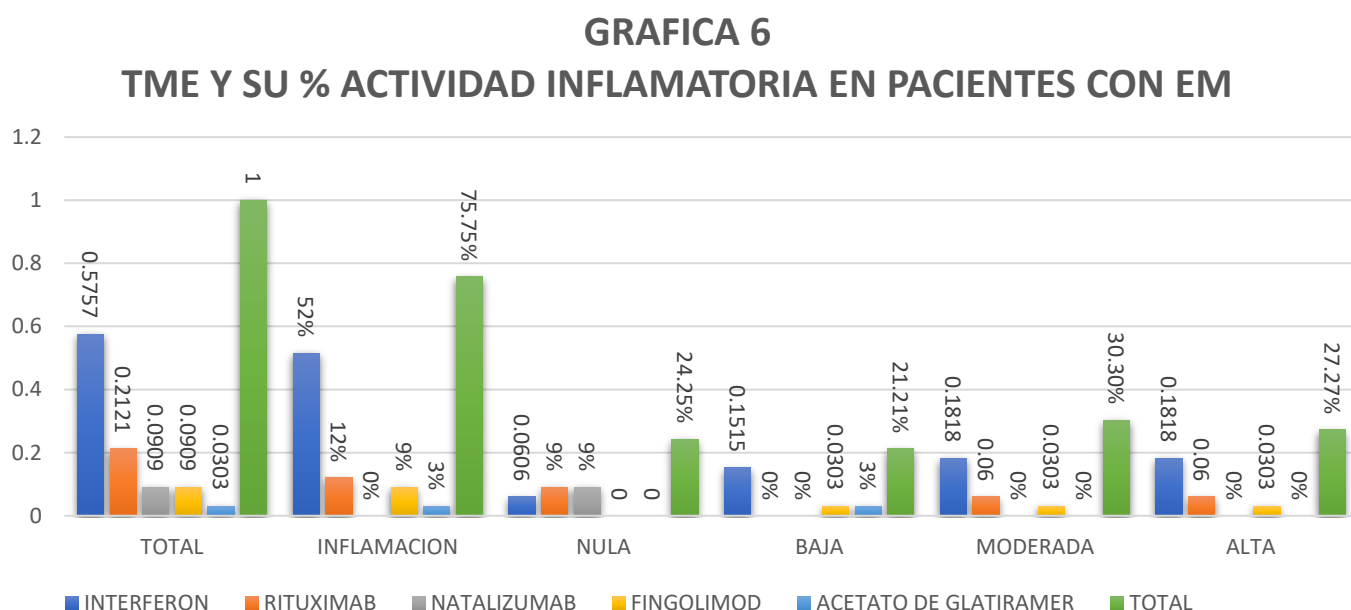


De acuerdo con los resultados previo podemos observar de los 33 pacientes con terapias modificadoras el 75.75% de los pacientes a los que presento actividad inflamatoria el interferón beta represento 52 % del total de pacientes, derivado de este ultimo 15.15% presento una actividad inflamatoria baja, 18.18% una actividad

inflamatoria moderada y 18.18% una actividad inflamatoria alta; Los pacientes tratados con Rituximab 12 % del total de pacientes presentaron actividad inflamatoria de los cuales 6 % presentaron una actividad moderada y 6% una actividad alta; Del grupo de pacientes los cuales fueron tratados y que a su vez demostraron datos de actividad inflamatoria fueron pacientes tratados con fingolimod siendo un total del 9% y que a su vez 3.03% presentaron una actividad inflamatoria leve, 3.03% actividad inflamatoria moderada y 3.03% actividad inflamatoria alta; Por último el único paciente tratado con Acetato de Glatiramer represento un 3.03 % de los pacientes del estudio y presento una actividad inflamatoria leve.

De los fármacos, los cuales tuvieron un mejor resultado al tener una nula actividad inflamatoria en los estudios de resonancia magnética, fueron los pacientes tratados con Natalizumab representando 9% posteriormente los pacientes tratados con Rituximab con un 9% y por ultimo los pacientes tratados con interferón beta con un 6.06 %.

En la gráfica 6 se representa de manera porcentual la actividad inflamatoria del total de pacientes que se les realizo el estudio de resonancia magnética y su subcategorizo la respuesta de acuerdo con las TME.



En cuanto al análisis estadístico en el que se quiso observar la relación entre las variables ordinales y nominales, se utilizó el programa de SPSS en su versión 25 en cuanto a las variables nominales en las que se encontraban el tratamiento utilizado, en las que se agruparon en 3 categorías pacientes tratados con interferón beta, pacientes tratados con Rituximab y otros fármacos en los cuales se encontraban el (acetato de Glatiramer, Fingolimod y Natalizumab) con el fin de dar robustez a los resultados y relacionarlas con las variables ordinales en la cual se utilizaron como el tipo de comportamiento visto en la espectroscopia el cual fue representado en 2 categorías pacientes con actividad Nula y la segunda categoría los cuales se encontraban los demás grupos inflamatorios que serían baja, moderada y alta, respectivamente, para esto se utilizó la prueba de chi cuadrada Esta formula se representa de la siguiente manera:

Formula chi cuadrada

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

Donde:

- **O: Frecuencia observada.**
- **E: Frecuencia esperada**

En cuanto el valor crítico utilizado en la prueba estadística se decidió modificar el valor de significancia de y debido al tamaño de la muestra de 33 paciente, se ajustó el valor (α , en 0.1).

- En donde la interpretación de resultados nos habla que si el valor de alfa:
- Si el valor es menor de 0.1 se acepta la hipótesis alternativa (H1) en la cual existe relación entre las variables estudiadas.
- Si el Valor es mayor de 0.1 se acepta la hipótesis nula (H0) en la cual no existe relación entre las variables estudiadas.

En cuanto a los resultados obtenidos se observó que los pacientes tratados con las diversas TME tenían una **p de 0.07** en la cual demuestra que existe una asociación estadísticamente significativa entre los fármacos Interferón beta, Rituximab y la

categoría otros para presentar una respuesta inflamatoria en la espectroscopia entre las categorías de nula y las categorías de (baja, moderada y alta).

Debido a esto se decidió realizar una regresión logística ordinal con el programa STATA en su versión 16 para evaluar la eficacia entre los 3 grupos de tratamiento en el que se comparó la eficacia del interferón beta como el tratamiento mas predominante mas utilizado en nuestra unidad hospitalaria, en comparación con el Rituximab y con la categoría de otros tratamientos entre los que se encuentran (Acetato de Glatiramer, Natalizumab y el fingolimod).

La **regresión logística** analiza la relación entre los tratamientos (variables independientes) y la inflamación (variable dependiente: inflamación nula o presente). Los resultados de la regresión logística nos dan coeficientes (β), que representan el impacto de cada tratamiento en las probabilidades de inflamación.

Fórmula Base

El modelo de regresión logística tiene la siguiente formula:

$$\log \left(\frac{\text{Probabilidad de Presente}}{\text{Probabilidad de Nula}} \right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2$$

Donde:

- β_0 : Es la constante o intercepto (log odds cuando todas las variables independientes son 0) es igual al (log) y este valor es sustituido por la constante = 2.1401.
- β_1 : Coeficiente para el tratamiento "Otros" (comparado con Interferón Beta).
- β_2 : Coeficiente para el tratamiento "Rituximab" (comparado con Interferón Beta).

Datos de La tabla

```
tabla_resultados = pd.DataFrame({
    "Tratamiento": ["Interferón Beta", "Rituximab", "Otros"],
    "Odds Ratio (OR)": [8.5, 0.16, 0.20],
    "Probabilidad Predicha de Inflamación": ["89%", "57%", "63%"],
    "Interpretación": [
        "Mayor probabilidad de inflamación (peor eficacia)",
        "Menor probabilidad de inflamación (mejor eficacia)",
        "Probabilidad intermedia de inflamación"
    ]
})
```

Resultados del Análisis

1. Interferón Beta (grupo de referencia):

- Los pacientes tratados con Interferón Beta tienen las **odds más altas de inflamación** (OR=8.5). Esto significa que la probabilidad de presentar inflamación es mucho mayor en este grupo en comparación con los demás.

2. Rituximab (comparado con Interferón Beta):

- OR=0.16OR: Los pacientes tratados con Rituximab tienen un **84% menor probabilidad** de presentar inflamación en comparación con los tratados con Interferón Beta.
- Este resultado sugiere que Rituximab podría ser más eficaz para reducir la inflamación.

3. Otros (comparado con Interferón Beta):

- OR=0.20OR: Los pacientes tratados con "Otros" tienen un **80% menor probabilidad** de inflamación en comparación con Interferón Beta.
- Aunque este resultado también sugiere un efecto protector, no fue estadísticamente significativo.

Visualización de las Probabilidades

Para complementar, usamos los resultados de la regresión logística para calcular las **probabilidades predichas de inflamación**. Esto nos permitió visualizar cómo cada tratamiento afecta la inflamación:

• Interferón Beta:

- La probabilidad más alta de inflamación (89%), mostrando que este tratamiento tiene el peor desempeño en este contexto.

• Rituximab:

- La probabilidad más baja (57%), indicando que este tratamiento podría ser el más eficaz.

• Otros:

- Una probabilidad intermedia (63%).

DISCUSIÓN

En la actualidad la necesidad de identificar la presencia de actividad inflamatoria en pacientes con Esclerosis Múltiple es un pilar importante para el seguimiento y tratamiento de los pacientes que presentan esta enfermedad, con la finalidad de detener el mayor tiempo posible la progresión de la enfermedad. La resonancia magnética convencional donde se utilizan secuencias eco espín ponderadas de T1, T2, FLAIR así como el uso del T1 posterior a la administración de medio de contraste, en conjunto con la evaluación de los criterios de MC Donald, ayudan a establecer el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, no ayudan para evaluar el seguimiento y progresión de la misma. Como se refiere en el artículo de la revista Arch Neurocién, México por Romo Sánchez y cols. en el año 2020, se han propuesto múltiples modelos clínicos para evaluar la progresión de la Esclerosis múltiple, como la escala de EDSS (Expanded Disability Status Scale) en conjunto con los estudios de resonancia magnética, se hace referencia de una comparación de las guías del Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple por sus siglas en inglés (CMSC) y el Consenso Europeo de Imagenología por Resonancia Magnética en Esclerosis Múltiple (MAGNIMS), en el que abordan los diferentes enfoques actuales para el seguimiento por resonancia magnética, así como las secuencias que se tienen que seguir. Sin embargo, en ninguno de los 2 consensos se ha tomado la importancia de la resonancia magnética con el uso de espectroscopia para la evaluación en el diagnóstico y seguimiento de pacientes tratados con las diversas TME. (21). En la actualidad se han realizado pocos estudios que determinen la respuesta metabólica en las lesiones por resonancia magnética de pacientes con Esclerosis Múltiple, en que se evalúan los niveles del N Acetil Aspartato. Un ejemplo de esto, fue un estudio realizado en el departamento de radiología de la Universidad de Medicina de Nueva York por Oded, Gonen y Cols, y publicado en la revista de Radiology en 2002, que habla de un estudio prospectivo y comparativo en que a 49 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, efectuado entre los años 1978 hasta abril del 2000, les realizaron una medición del N acetil aspartato en todo el parénquima cerebral, además de volumetría. En dicho estudio, solo 10 pacientes estaban siendo tratados con Interferón beta 1-b y el resto no tenía TME. En cuanto

a sus resultados, no mostraron una correlación del estado de EDSS y el valor de N Acetil aspartato, sin embargo, mencionaron que los niveles de este metabolito podrían permitir diagnosticar tempranamente el curso de la enfermedad así como la gravedad (22). En comparación con éste estudio y debido a que tiene un diseño prospectivo-transversal, la finalidad de nuestro estudio fue encontrar actividad inflamatoria, con las diferentes líneas de tratamiento otorgadas en el Hospital del IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho, en 33 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, en el que 25 de ellos presentaron elevación del pico de lípidos y lactato representando 75% de los pacientes del estudio. En cuanto a los tratamientos empleados por el servicio de neurología del hospital, se observó que los pacientes que tuvieron una mejor respuesta fueron los pacientes tratados con Natalizumab, ya que ninguno tuvo datos de inflamación por resonancia magnética, posteriormente los pacientes tratados con Rituximab. Sin embargo los pacientes que llegaron a ser positivos tras el uso de Rituximab llegaron a ser positivos en estudios de resonancia magnética con contraste y se evidencio una actividad alta de las mismas tanto por espectroscopia como por resonancia magnética contrastada, posteriormente los pacientes tratados con Fingolimod los 3 resultaron positivos con respuestas inflamatorias de leve a alta, los que peor respuesta tuvieron a pesar de la terapia administrada eran los pacientes con Interferón beta y que a pesar de ser tratados la mayoría de los pacientes en este hospital llegaron a presentar diferentes tipos de respuesta de leve con 6% hasta una respuesta moderada y severa con 18.18 % cada una, y por ultimo los pacientes con Acetato de Glatiramer llegaron a presentar una actividad inflamatoria leve con el 3.03% de los pacientes en este estudio.

CONCLUSIÓN

- Los pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados en el IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho en el periodo comprendido de febrero a julio de 2024, comprendió una población de 34 pacientes; 61.76% mujeres y 38.24% hombres en un rango de edad de 27 a 66 años.

- En este estudio se observó que el tratamiento predominante en la unidad fue, el Interferón beta con un 57.57%, posteriormente el Rituximab el 21.21%, sin embargo el resto de tratamientos entre los que se encuentran el Natalizumab, Fingolimod y el Acetato de Glatiramer, cada uno no sobrepasan el 10 % de los pacientes tratados en nuestra unidad.
- El uso de espectroscopia para la detección de lesiones con actividad metabólica inflamatoria en pacientes con Esclerosis Múltiple resulta ser una herramienta útil, tanto en la detección como en la evaluación a la respuesta farmacológica que presentan los pacientes tratados en esta institución.
- Se encontró que el uso de histogramas ponderadas en las secuencias DIR y FLAIR son más efectivas que la secuencia, T1 más medio de contraste y nos ayudan a evaluar mejor las lesiones activas que pudieran estar ocultas o no ser visibles.
- No todas las lesiones que presentan realce tras la administración de medio de contraste, evaluados con histogramas presentan picos de lactato y lípidos, sin embargo, debido al uso previo con corticoesteroides pueden llegar a darnos falsos negativos o enmascarar la actividad inflamatoria vista en pacientes con TME.
- Se observó que hubo variabilidad en la respuesta inflamatoria de lípidos y lactato de cada paciente, debido a esto, se sugirió subclasificar de acuerdo a otros marcadores metabólicos como la creatina que es el metabolito más estable y el N-Acetil-Aspartato como marcador de viabilidad neuronal.
- El uso de otros marcadores como la creatina, y el N Acetil-A nos ayudó adecuadamente a subclasificar la respuesta inflamatoria Nula, Leve, Moderada y Alta lo que nos apoya a un mejor panorama para el pronóstico y efectividad del tratamiento utilizado.
- En cuanto a la correlación con actividad inflamatoria a pesar de las terapias modificadoras de la enfermedad aplicadas en el hospital, se observó que los pacientes tratados con Interferón beta presentaron actividad inflamatoria mayor y que se puede comprobar con la regresión logística de los datos de los pacientes tratados con Rituximab, el cual tuvo una mejor respuesta al

tratamiento en comparación con el Interferón y las demás terapias otorgadas en el hospital, esto puede deberse a la mayor cantidad de pacientes que usaban esta terapia en comparación a los pacientes tratados con Fingolimod y con Acetato de Glatiramer.

- Se ha visto que los pacientes con el uso de Natalizumab presentaron una mejor respuesta en comparación con el resto de los tratamientos, sin embargo, el número de pacientes estudiados y tratados con esta línea de tratamiento sigue siendo muy baja, por lo que se recomienda, en futuros trabajos intentar, usar esta terapia como una alternativa más eficiente que la terapia de primera línea que es Interferón beta y realizar un estudio comparativo longitudinal o una regresión logística con un volumen mayor de 10 pacientes.
- También se recomienda la realización de un estudio comparativo con el uso de espectroscopia a los 6 meses para evaluar adecuadamente los cambios tanto de la N Acetil Aspartato como los picos de lípidos y lactato, así como las recaídas en pacientes tratados con las diferentes líneas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Río J, Castilló J. y sintomático. Viguera. 2016;8.
2. Rivera VM. 1. Multiple sclerosis. Definitions, epidemiology, genetics, and natural history. Máster en Neuroinmunología 16 ed. 2023;1–35.
3. De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels PJ, Rovira A, Gass A, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology*. 2007;69(20):1942–52.
4. Kurtzke JF. Multiple sclerosis: Changing times. *Neuroepidemiology*. 1991;10(1):1–8.
5. Torres PC. Introducción a la historia de la esclerosis múltiple Introduction to the history of multiple sclerosis. *Plos genetics.org*. 2015;31(1700):119–24.
6. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis : From Risk Factors to Prevention — An Update. 2016;36:103–14.
7. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention. *Semin Neurol*. 2008;28(1):17–28.

8. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. Atlas de EM - 3ª. edición. 2020;1–37. Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf>
9. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. 2003;36(11):1019–22.
10. Nolan D, Castley A, Tschochner M, James I, Qiu W, Sayer D, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2012;79(6):538–46.
11. Lublin, Fred D and R Stephen C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: *Neurology*. 1996;46(9):907–11.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. <MS clinical definitions.pdf>. *Neurology* [Internet]. 2014; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117366/pdf/NEUROLOGY2013555623.pdf>
13. Margarit BP, Monteiro GC, Herán IS, Delgado FR, Izquierdo AY. Multiple sclerosis. *Medicine (Spain)* [Internet]. 2019;12(78):4587–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.010>
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
15. Krieger SC, Cook K, de Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):1–9.
16. Barker HZ and PB. NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2011;711(1):203–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
17. Balasrinivasa R. Sajja JSW and PAN. NIH Public Access. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2009;19(1):45–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
18. Kassner A, Thornhill RE. Texture analysis: A review of neurologic MR imaging applications. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(5):809–16.
19. Dang M, Lysack JT, Wu T, Matthews TW, Chandarana SP, Brockton NT, et al. MRI texture analysis predicts p53 status in head and neck squamous cell carcinoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(1):166–70.
20. Romo-Sanchez M, Nelson F, Sangrador-Deitos MV. Resonancia Magnética en Esclerosis Múltiple: un repaso de los principios básicos de imagenología y guías prácticas de uso. *Archivos de Neurociencias*. 2021;25(4):23–31.
21. Gonen O, Moriarty DM, Li BSY, Babb JS, He J, Listerud J, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: Evidence for different clinical cohorts - Initial observations. *Radiology*. 2002;225(1):261–8.

ANÉXOS

Anéxo 1. Hoja de recolección de datos

Nombre		Edad	Sexo	Número de seguro social		
		Estatura en cm	Peso en kg	Fecha (estudio)		
Tel:				Basal		
				Control		
Tratamiento actual		EDSS		Fecha de diagnostico		
Acetato de Glatiramer	Interferón beta	Actual		Fecha de último brote		
		Carga lesional en RMN		Fenotipo de Esclerosis Multiple		
Fingolimod	Rituximab	Basal		SCA		
		Localización de las lesiones		RR		
				RP		
				PP		
Natalizumab				Hallazgos de espectroscopia en multivoxel promedio general de metabolitos. Basal y control		
Cambio de tratamiento en los últimos 6 meses				NAA		
Inicio	Tratamiento actual			CHO		
				Lípidos		
				Lactato		
				Mioinositol		
				Creatina		
Hallazgos en espectroscopia en lesiones con realce al medio de contraste.		NAA CHO Lípidos Lactato Mioinositol Creatina		Hallazgos en espectroscopia en lesiones que no realzaron al medio de contraste. NAA CHO Lípidos Lactato Mioinositol Creatina		

Anexo 2

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)		
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN			
Nombre del estudio:	Análisis del comportamiento metabólico por medio de espectroscopia e histogramas que presentan los pacientes tratados con Esclerosis Múltiple del IMSS Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho		
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica		
Lugar y fecha:	UMAE, Puebla, San José. Febrero 2024 a Julio 2024		
Número de registro:			
Justificación y objetivo del estudio:	Detectar la actividad metabólica por medio de los estudios de resonancia magnética con la finalidad de apoyar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.		
Procedimientos:	Estudio de resonancia magnética con administración del medio de contraste y uso de espectroscopia		
Posibles riesgos y molestias:	Fibrosis nefrogénica, shock anafiláctico, sensación de náuseas y vomito		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Obtendrá una cita cercana para la realización de resonancia magnética el cual le servirá a su médico tratante, en su seguimiento durante la consulta con el especialista.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ninguna		
En caso de colección de material biológico (si aplica):			

☐	No autoriza que se tome la muestra.
☐	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
☐	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Mejoria en la funcionalidad y disminución de la fatiga
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigador responsable	
Investigador Responsable:	Herrera Isaac Eduardo José María
Colaboradores:	Alicia Garmendia Rebolledo*, Arturo García Galicia *, Carlos Andrés Morales Montero **
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación n° 21018 del IMSS: Calle 2 norte n° 2004, Col Centro, Puebla, Pue., CP 72000. Teléfono: 222 2424520 extensión 61324. Correo electrónico: comite.eticain.sanjose@gmail.com	
Nombre y firma del paciente _____	Nombre y firma del investigador _____
Testigo 1 _____	Testigo 2 _____
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

Anéxo 3

Tabla 4 Definición de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Pacientes mayores de 18 años.	Cuantitativa discreta	Años	1, 2, 3... 100 años
Género	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Género de los pacientes acordes a su sexo.	Cualitativa dicotómica		Hombre y mujer
Duración	Tiempo que transcurre entre el inicio y el fin del proceso	Periodo que comprende desde el diagnóstico hasta el deceso del paciente	Cuantitativa discreta	Años	1, 2, 3... 100 años
Mejoría en la funcionalidad evaluado por test EDSS	EDSS	Escala validada para funcionalidad en pacientes con EM	Cualitativa nominal	Menor a 4 puntos De 7-9 puntos 10 puntos	Normal Incapacidad leve Incapacidad moderada Incapacidad total Muerte.
N Acetil aspartato	Es uno de los aminoácidos más abundantes en el sistema nervioso central.	Es un biomarcador metabólico que mide la viabilidad neuronal	Cuantitativa Nominal	Partes por millón	2.02 PPM

Colina	La colina es la molécula precursora de la acetil colina, un neurotransmisor	Es un biomarcador metabólico	Cuantitativa Nominal	Partes por millón	3.2 PPM
Creatina	Es un ácido orgánico nitrogenado que se encuentra en los músculos y células nerviosas de algunos organismos vivos.	Es un biomarcador metabólico presente en el metabolismo energético para la obtención de ATP	Cuantitativa Nominal	Partes por millón	3.0 PPM
Mioinositol	Es un azúcar pentosa, que forma parte del sistema de segundo mensajero intracelular de trifosfato de inositol	Es un biomarcador metabólico el cual se reduce en enfermedades desmielinizantes	Cuantitativa Nominal	Partes por millón	3.5 PPM
Lactato	Es un metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno.	Es un biomarcador metabólico Que nos indica procesos inflamatorios, así como procesos de isquemia celular.	Cuantitativa Nominal	Partes por millón	1.3 PPM
Lípidos	Un lípido es una macro biomolécula que es soluble en solventes no polares.	Es un biomarcador metabólico El cual nos indica destrucción de	Cuantitativa Nominal	Partes por millón	0,9 - 1,3 PPM

		las membranas celulares			
Voxel	Es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del Pixel en un objeto 2D	Es una unidad tridimensional que analiza matemáticamente los píxeles en su interior	Cuantitativa Nominal	Pixel	La cantidad de píxeles por color
Histograma	Es programa que calcula la escala de gris del voxel y el pixel	Método cuantitativo para saber la textura de los tejidos en resonancia magnética	Cuantitativa	Valor por píxel	1-10000000
Realce	Parte del objeto iluminado donde más activa y directamente los rayos luminosos	Manera cualitativa o cuantitativa para medir el aumento de brillo en una lesión	Cualitativa nominal	Cualitativa	Si o No
ROI	Área o región de una imagen, delimitada por un contorno, sobre la que se evalúa un determinado parámetro.	Es un área o región de interés el que pretende evaluar los valores del voxel	Cuantitativa Nominal	Área Distancia Volumen intensidad	1 al infinito.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Gráfica de Gant

	Numero de mes	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Aceptación del protocolo.	X							
2	Búsqueda de expedientes	X							
3	Recabar la información.	X	X						
4	Agendar a los pacientes para la realización del estudio basal de resonancia magnética		X	X	X				
5	Recolección de datos.		X	X	X	X			
6	Analizar e interpretar los datos del estudio.			X	X	X	X		
7	Búsqueda de información reciente de trabajos similares que se hallan realizado en pacientes con Esclerosis Múltiple	X	X	X	X	X	X	X	X
8	Análisis estadístico de los resultados						X	X	
9	Publicación de resultados								X