



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**DELEGACIÓN DF SUR**

**JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS**

**COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL**

**COORDINACIÓN AUXILIAR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN.**

## **TÍTULO.**

**“ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE POR RESONANCIA MAGNÉTICA”**

## **TESISTA.**

**DRA. ALMA ALICIA LÁSCARI BENÍTEZ.**

**PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE**

**IMAGENOLOGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPEUTICA.**

**ASESOR.**

**DRA. BERENICE ARACELI ZAVALA PATONI.**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE POR RESONANCIA MAGNÉTICA”**



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DR. FRANCISCO JOSÉ AVELAR GARNICA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN IMAGENOLÓGIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DRA. BERENICE ARACELI ZAVALA PATONI**  
MÉDICO ADSCRITO AL ÁREA DE TOMOGRAFÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XX



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Miércoles, 12 de junio de 2019**

**Dra. BEHENICE ARACELI ZAVALA PATONI**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPIA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE POR RESONANCIA MAGNÉTICA**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2019-3601-108

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

## AGRADECIMIENTOS

La vida es hermosa, y una de las principales características de esta hermosura es que la podemos compartir y disfrutar con quienes amamos, gracias a mis hermanos Angélica Zoé y Axel Yael Láscari Benítez por su amor y apoyo incondicional, a mi abuela Josefina López, mis tios Ma Carmina, Ana María, Franciso Benítez López y Ma. Ofelia Espinosa Láscari, y mi querida hermanita Aylín Arenas por la comprensión, el apoyo y amor incondicional, gracias a ellos por confiar y creer en mi, sin ello no hubiera sido posible la culminación de mi especialidad.

A mi madre María Teresa Benítez López por el amor recibido, la dedicación y paciencia con la que día a día se preocupaba por mi avance y desarrollo profesional, gracias por ser uno de los promotores de mis sueños.

Gracias a todos ellos por estar presentes, no solo en esta etapa tan importante de mi vida, sino en todo momento, ofreciéndome y buscándome siempre lo mejor para mí.

A mis compañeros y amigos quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegría y tristezas, personas que durante cuatro años estuvieron a mi lado apoyándome y lograron que este sueño se hiciera realidad.

## DEDICATORIA

Dedico esta tesis con mucho amor a mi padre **Miguel Ángel Láscari Espinosa**, quien, a pesar de su ausencia estuvo a mi lado en cada momento, dándome la fuerza y siendo un motivo para seguir con este sueño compartido.

Gracias por tu amor, por tus enseñanzas, por tu gran corazón, por ser un ejemplo de perseverancia y lucha constante, gracias por ponerme alas, hacerme libre y ser mi ejemplo de vida, este logro también es tuyo.

Te amo por siempre, papá.

## ÍNDICE

1	RESUMEN	1
2	INTRODUCCIÓN	2
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4	JUSTIFICACIÓN	11
5	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	13
6	HIPÓTESIS	14
7	MATERIAL Y MÉTODOS	15
8	TAMAÑO DE MUESTRA	16
9	DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	18
10	CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
12	ASPECTOS ÉTICOS	22
13	DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	24
14	DESGLOSE PRESUPUESTAL	26
15	RESULTADOS	27
16	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
17	CONCLUSIONES	31
18	GRAFICOS Y TABLAS	32
19	CRONOGRAMA	36
20	BIBLIOGRAFÍA	37
21	ANEXOS	41

## RESUMEN.

### “ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE POR RESONANCIA MAGNÉTICA”

Dra. Zavala Patoni B. Dra. Láscari Benítez A.

**Introducción:** La anisotropía es la propiedad que posee el tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad que tienen las fibras de la sustancia blanca <sup>6</sup>. La AF es una variable representada numéricamente en donde los valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, observada) y 1 (máxima anisotropía). <sup>7</sup>

**Objetivo:** Determinar la asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal en el CMN Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, en un periodo de evaluación de 01-Enero-2017 al 31-Diciembre-2018. Mediante la revisión sistemática de expedientes clínicos, se integraron aquellos pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, y que al mismo tiempo cuenten con estudio de resonancia magnética con lectura del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía, adicionalmente se hizo la lectura de variables como edad, sexo, tiempo de evolución de esclerosis múltiple. Para el análisis estadístico se usaron frecuencias y proporciones,  $\chi^2$  para variables cualitativas, T de Student para variables numéricas, con una  $p \leq 0.05$  para la significancia estadística, y un coeficiente de correlación de Pearson.

**Resultados:** La estimación del coeficiente de correlación de Pearson entre la anisotropía fraccional y el coeficiente de difusión, obtuvo un valor de 0,714 (0.0001), por lo tanto, se acepta la dependencia entre estas dos variables.

**Conclusiones:** El coeficiente de difusión tiene una relación inversamente proporcional con la anisotropía fraccional.

**Palabras Clave:** Resonancia Magnética, Coeficiente de Difusión, Factor de Anisotropía, Esclerosos Múltiple.



DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Láscari
Apellido materno	Benítez
Nombre(s)	Alma Alicia
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Cargo	Residente de 4to año
No. De cuenta	
Teléfono	5538901123
Correo	<a href="mailto:aalicialascarib@gmail.com">aalicialascarib@gmail.com</a>
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno	Zavala
Apellido materno	Patoni
Nombre(s)	Berenice Araceli
Cargo	Médico adscrito del área de tomografía en el servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.
Adscripción	Hospital de Especialidades, UMAE Bernardo Sepúlveda Gutiérrez
Matricula	98370097
Teléfono	5538901123
Correo	quinn_bere_nice@hotmail.com
DATOS DE LA TESIS	
Título	<b>“Asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética”</b>
No. de páginas	42
Año	2019
Número de registro	17 CI 09 015 034

## **IDENTIFICACION DE LOS AUTORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Nombre: Dra. Berenice Araceli Zavala Patoni

Cargo: Médico adscrito al servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica,  
Director de Tomografía

Matrícula: 98370097

Adscripción: Hospital de Especialidades, UMAE Bernardo Sepúlveda Gutiérrez

Tel: 5538901123

e-mail: [quinn\\_bere\\_nice@hotmail.com](mailto:quinn_bere_nice@hotmail.com)

### **TESISTA**

Nombre: Dra. Alma Alicia Láscari Benítez

Cargo: Médico Residente de 4to año adscrito al servicio de Imagenología  
Diagnóstica y Terapéutica.

Matrícula: 97370276

Adscripción: Hospital de Especialidades, UMAE Bernardo Sepúlveda Gutiérrez

Tel: 5538901123

e-mail: [aalicialascarib@gmail.com](mailto:aalicialascarib@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una de las enfermedades desmielinizantes de sistema nervioso central que se presentan con mayor frecuencia, la incidencia a nivel mundial está aumentando y se estima que sea de 3.6 / 100,000 individuos por año en mujeres y 2.0 / 100,000 en hombres.<sup>1</sup>

Las afecciones a nivel cerebral que se presentan son en múltiples regiones, como lo es el tronco encefálico, cerebelo, medula espinal, cuerpo caloso, sustancia blanca subcortical, materia blanca que rodea el ventrículo lateral y los nervios ópticos.<sup>1</sup>

La EM es la enfermedad neurológica incapacitante más común que afecta a los adultos jóvenes y el curso puede ser recurrente o remitente.<sup>1</sup>

El Síndrome Clínico Aislado (SCA), es la primera manifestación del desarrollo de esclerosis múltiple. El SCA es el primer evento neurológico agudo o subagudo bien definido, consistente con desmielinización (mencionando, por ejemplo: síndrome medular, síndrome del tallo, neuritis óptica, etc.).<sup>2</sup>

Puede durar de 24 horas hasta 3 semanas en ausencia de fiebre e infecciones, sin evidencia de encefalopatía aguda y causado por desmielinización e inflamación en una o múltiples áreas del sistema nervioso central (SNC).<sup>2</sup>

El SCA se clasifica en: a) Monofocal: que es la presencia de un solo signo o síntoma neurológico (ejemplo: ataque de neuritis óptica); b) Multifocal: es decir, más de un signo o síntoma (ejemplo: ataque de neuritis óptica junto con paresia unilateral). Es de suma importancia prever que frente a la presencia de SCA es un paciente con riesgo de conversión a EM definida.<sup>2</sup>

De forma general, cuando el SCA se acompaña de lesiones cerebrales detectadas en la Resonancia Magnética (RM) (Criterios de McDonald), existe un riesgo alto de un segundo evento neurológico y por consiguiente un diagnóstico definitivo de EM.<sup>2</sup>

Se han establecido criterios que se consideran importantes en la RM para establecer el diagnóstico definitivo de EM, particularmente en casos de SCA.<sup>2</sup>

- Más de nueve lesiones en T2
- Más de una lesión que capte gadolinio.
- Presentación multifocal
- Brote grave
- Persistencia de actividad inflamatoria detectada en la RM

Se especifica que para establecer un ataque clínico debe haber evidencia clínica objetiva de una lesión de SCA y que se necesita demostrar la diseminación en tiempo (DIT) y diseminación en espacio (DIS).<sup>2</sup>

La resonancia magnética ayuda en gran medida al diagnóstico de la enfermedad del SNC, el realce con contraste de gadolinio puede detectar una barrera hematoencefálica comprometida, sin embargo, no es sensible a pequeñas lesiones inflamatorias o inflamación detrás de esta barrera, lo que subraya la necesidad de mejorar la sensibilidad y especificidad de estas imágenes.<sup>3</sup>

La última promesa de los modelos de la difusión por RM (dRM) es la especificidad a la microestructura neuronal, que puede conducir a biomarcadores clínicos distintos mediante el uso de imágenes no invasivas.<sup>4</sup>

La técnica de RM permite describir la movilidad que presenta el agua libre en un tejido orgánico de forma no invasiva.<sup>5</sup>

La importancia de la dRM es poder obtener una imagen que relaciona la microestructura subyacente del tejido con el desplazamiento del agua.<sup>5</sup>

En la sustancia blanca cerebral, las moléculas de agua tienden a desplazarse en dirección paralela a las fibras nerviosas permitiendo de esta forma obtener imágenes acerca de la arquitectura del tejido.<sup>5</sup>

El concepto de difusión de las moléculas de agua libre ocasionadas por una agitación térmica fue descrito por Robert Brown y cuantificado por Einstein.<sup>5</sup>

Mostrando por medio de una ecuación que el desplazamiento crece dependiendo de la raíz cuadrada del tiempo transcurrido en un mismo medio, ya que la probabilidad de desplazarse en una dirección es idéntica a la de desplazarse en sentido contrario.<sup>5</sup>

Sin embargo, esta asociación no aplica en los tejidos biológicos, ya que la movilidad de las moléculas de agua no siempre es la misma en todas las direcciones, por consiguiente, cuando se aplica la ecuación el resultado es distinto, por lo que debemos hablar de coeficiente de difusión aparente.<sup>5</sup>

Este concepto, permite tener una clasificación con respecto a los fenómenos que se pueden presentar.<sup>5</sup>

**Difusión isotrópica o libre:** Que refiere que la difusión es la misma en todas las direcciones, se presenta en un medio libre de obstáculos.<sup>5</sup>

**Difusión anisotrópica:** Cuando se cuantifica la difusión en un sistema estructurado, la difusión del agua queda restringida por barreras físicas, provocando que su difusión no sea la misma en todas las direcciones.<sup>5</sup>

La anisotropía es la propiedad que posee el tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad que tienen las fibras de la sustancia blanca.<sup>6</sup>

Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que en la sustancia gris hay menor grado con respecto al de la sustancia blanca. Las imágenes con tensor de difusión (TDI) constituyen un método que se obtiene por medio de la RM y permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos.<sup>6</sup>

Además de la imagen ponderada obtenida por difusión, permite no solo investigar la magnitud de la difusión de agua en los tejidos, sino que permite también conocer la dirección. Es de suma importancia esto, especialmente en tejidos tan organizados

con la orientación preferida, como lo representa la sustancia blanca del SNC, en donde el movimiento de las moléculas del agua ocurre predominantemente en una sola dirección a lo largo de las fibras.<sup>7</sup>

Una interrupción menor de la arquitectura de la materia blanca puede interferir con la dirección dominante del movimiento de las partículas de agua y por lo tanto permite que pueda detectarse mediante el TDI.<sup>7</sup>

Esto la convierte en una herramienta de diagnóstico extremadamente sensible, las medidas de TDI que se usan con más frecuencia para la cuantificación de las perturbaciones de la difusión incluyen: Anisotropía fraccional (AF) y el coeficiente de difusión aparente (CDA) o la difusividad media (DM).<sup>7</sup>

La AF es una variable representada numéricamente en donde los valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza de forma libre) y 1 (máxima anisotropía que representa restricción en el movimiento del agua tisular).<sup>7</sup>

Mientras que el CDA o la DM representan la difusión media en un volumen de voxel.<sup>7</sup>

La anisotropía a nivel de voxel está determinada no solo por la anisotropía microscópica en neuritas (colectividad de axones y dendritas), sino también por el nivel de dispersión de orientación que muestran.<sup>8</sup>

La cuantificación de las propiedades de las neuritas obtenidas por difusión por resonancia magnética debe, por lo tanto, separar los efectos de la anisotropía microscópica de la dispersión de orientación.<sup>8</sup>

La anisotropía de difusión se encuentra influenciada por las siguientes características: Microestructural: organización intra axonal, densidad de la fibra, paquete neuroglial, grado de mielinización, diámetro individual de la fibra; Macroestructural: Variación en la orientación de los tractos de sustancia blanca.<sup>9</sup>

Para entender más sobre el término tensor de difusión, se define un tensor como un constructo matemático que describe las propiedades de un elipsoide en un espacio tridimensional. La anisotropía de la difusión está caracterizada por una clase de tensor de 3x3 segundos.<sup>9</sup>

Los mapas de sustancias blanca bidimensional y tridimensional pueden ser creados en base a las similitudes entre voxeles contiguos (valores de la anisotropía de la difusión) y por su orientación (mapa de eigenvectores).<sup>9</sup>

Estos últimos permiten generar el mapa de color de la sustancia blanca, en los cuales la intensidad representa la anisotropía y el color representa la dirección.<sup>9</sup> Por lo que el tensor de difusión es el único método no invasivo para mapear los trayectos de los tractos de la sustancia blanca.<sup>9</sup>

Las imágenes ponderadas por difusión son útiles para identificar lesiones desmielinizantes activas y para el diagnóstico diferencial con algunas afecciones que pueden imitar la enfermedad desmielinizante.<sup>10</sup>

En general las lesiones de la EM, tienen valores reducidos de anisotropía fraccional y valores de difusividad media aumentados en comparación con el daño de la materia blanca de aspecto normal contralateral y los sujetos control sanos.<sup>10</sup>

El coeficiente de difusión aparente y los escalares anisotrópicos de difusión reflejan cambios biofísicos en la patología que acompañan la histopatología cambiante de los procesos de desmielinización.<sup>11</sup>

El mayor impacto clínico del TDI en el diagnóstico y seguimiento de la EM se debe esencialmente a dos fenómenos: la capacidad de demostrar alteración en sustancia blanca que parece “normal” en las secuencias morfológicas y documentar daño en la corteza cerebral cuya repercusión clínica parece ser más significativa que la “carga lesional” visible en T2.<sup>12</sup>

Las imágenes con TDI proporcionan una visión in vivo única en la naturaleza dinámica de la patología de la EM, esta técnica permite desenredar y cuantificar los efectos de la neurodegeneración y la desmielinización en las lesiones de la EM.<sup>13</sup>

Esto se logra identificando el componente de difusividad relacionado con el aumento del espacio extracelular y eliminando su efecto sobre la difusividad perpendicular.<sup>13</sup>

En un estudio se comparó la importancia del modelo de dos partes compartidas, considerando la anisotropía difusional con los métodos convencionales de análisis de difusión con respecto a la detección en la sustancia blanca de apariencia normal de la EM.<sup>14</sup>

Se obtuvo que la difusión del compartimiento de difusión lenta en la dirección radial de las fibras neuronales se elevó en pacientes con EM, en comparación con el control, por lo que el método era aplicable a datos pequeños aceptables de forma clínica. Los datos mejoraron la detectabilidad de los cambios ocultos en la sustancia blanca de apariencia normal en comparación con los métodos convencionales.<sup>14</sup>

En otro estudio se demostró que la atrofia de la materia gris y la desmielinización de la materia blanca están relacionadas en la EM, sin embargo, la pérdida axonal de la materia blanca no tiene relación significativa con la patología de la materia gris.<sup>15</sup>

El edema produce diferentes intensidades de señal en diferentes secuencias de la RM. Las técnicas de RM convencionales como la ponderación en T1 sin contraste, la ponderación en T2 y la imagen en T1 con adipoleno, son las técnicas de RM tradicionales empleadas en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM.<sup>16</sup>

Dado que los cambios inflamatorios primarios en la EM consisten en el edema de tipo citotóxico, seguido de edema vasogénico, puede inducir a las interacciones en la sustancia iónica aparente, un índice utilizado en la imagen ponderada por difusión.<sup>16</sup>



Las hiperintensidades de la materia blanca ponderadas en T2 se asocian de forma no específica con características patológicas como: la desmielinización, la pérdida axonal y la astriogliosis.<sup>17</sup>

Así como la secuencia antes mencionada, la disminución en la transferencia de magnetización refleja cambios en la microestructura del tejido, como lo es la desmielinización.<sup>17</sup>

Los valores de la anisotropía fraccional disminuyen en las regiones atróficas, lo que indica que exista un daño de la sustancia blanca que se asocia con atrofia cerebral.<sup>18</sup>

Existe una correlación entre la materia gris y la blanca, en donde esta última puede conducir a la atrofia de la materia gris en pacientes con EM.<sup>18</sup>

En un estudio donde se les dio seguimiento a pacientes con EM durante 3 años, se concluyó que existe un aumento significativo de la anisotropía fraccional en la corteza (materia gris de apariencia normal y lesiones corticales) de pacientes enfermos y una alta correlación entre la anisotropía fraccional y la materia gris de apariencia normal para progresión de la discapacidad física.<sup>19</sup>

Debemos tener en cuenta que para que las técnicas de imagen se consideren como medidas de resultado, deben ser sensibles al cambio a lo largo del tiempo.<sup>20</sup>

Los cambios longitudinales en el cerebro supratentorial y los índices de imagen por TDI, relación de transferencia de magnetización y T2 cuantitativo son detectables y producen tamaños de muestra razonables para ensayos clínicos potenciales.<sup>20</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La EM es una enfermedad que se detecta mediante imágenes de resonancia magnética de rutina, siendo de esta forma una herramienta diagnóstica no invasiva y sensible a lesiones de EM.

Aunque la visualización de las lesiones inflamatorias por RM es actualmente el pilar diagnóstico y la monitorización del efecto del tratamiento en la EM, se ha observado que la medición de la carga de la lesión captura solo una porción de la patología relacionada con la EM.

Es complicado detectar lesiones en estadios tempranos u ocultos en la EM mediante el uso de RM convencional, esto permite explicar la inconsistencia entre la gravedad de las lesiones encontradas por RM y el grado de discapacidad clínica de los pacientes con EM.

Entendido esto, se logró implementar un nuevo sistema en donde se obtienen imágenes con TDI logrando detectar lesiones ocultas en etapas tempranas de la EM.

Las imágenes obtenidas mediante TDI proporcionan información adicional sobre el daño tisular y la respuesta al tratamiento en la EM.

Esto es gracias al principio que tiene que es la movilidad de las moléculas del agua que dependen de su dirección y que es debido a factores del micro y macroestructura del tejido, como en la materia blanca, en donde se dice que la difusión es anisotrópica.

La anisotropía de la materia blanca normal se aprecia fácilmente analizando las regiones de hiperintensidad producidas en cada subconjunto unidireccional de las imágenes ponderadas por difusión de trazas combinadas.

Lograr medir el coeficiente de difusión aparente y el factor de anisotropía en nuestros pacientes, permitirá dilucidar sobre las fases o etapas de presentación y controles con respecto al tratamiento de la EM.

Derivado de lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación que pretende responder y aportar información en relación con el problema:

**¿Qué relación guarda la medición del coeficiente de difusión aparente y el factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética?**

## **JUSTIFICACIÓN**

Como hemos descrito anteriormente la característica neuropatológica de la EM es la activación de microglía, células de respuesta inmune innata del cerebro residente en la materia blanca, particularmente en las lesiones desmielinizantes que también se extienden hacia el tejido de la materia blanca adyacente.

La RM convencional complementa la evaluación clínica y se considera relevante para el diagnóstico de la EM. Sin embargo, la RM tiene una capacidad limitada para distinguir entre las características de la enfermedad.

Las imágenes con tensor de difusión se consideran como un nuevo biomarcador potencial el cual es sensible a la organización microestructural de los tractos de la sustancia blanca y proporciona una mayor especificidad patológica que la RM convencional.

Las imágenes de TDI nos ayudan a evaluar la anisotropía fraccional y la difusividad media de las lesiones corticales en un pequeño grupo de pacientes con EM. Gracias a esto, podemos dilucidar la patogénesis de la enfermedad y monitorear la eficacia terapéutica.

Sin embargo, los sustratos patológicos que sustentan las alteraciones en la difusividad cerebral no están completamente delineados.

Los estudios post mortem y en animales pueden no ser directamente comparables o aplicables a una patología humana in vivo, teniendo impedimentos ya que los estudios clínicos de difusividad son difíciles de validar, ya que las correlaciones histológicas no son factibles.

Por consiguiente, el presente trabajo nos permitirá identificar la relación que guarda la medición del coeficiente de difusión aparente y el factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética permitiendo identificar las lesiones completas con respecto a la EM.

De esta manera podemos disminuir las inconsistencias con respecto a la relación entre las imágenes encontradas y la clínica que muestra el paciente, logrando definir un pronóstico más real de la patología del paciente.

Los médicos tendrán un panorama más real con respecto a la fase en la que se encuentran sus pacientes y de esta manera el abordaje o manejo será más alineado a las características clínicas y de imagen que ellos obtengan.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar factores asociados al resultado de coeficiente de difusión aparente en pacientes con Esclerosis Múltiple.
- Identificar factores asociados al resultado del factor de anisotropía en pacientes con Esclerosis Múltiple.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

### **Hipótesis de Trabajo**

**H1:** Existe asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética.

### **Hipótesis Nula**

**H0:** No existe asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética.

## **HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS**

**H1:** No existen factores asociados al resultado de coeficiente de difusión aparente en pacientes con Esclerosis Múltiple.

**H0:** Existen factores asociados al resultado de coeficiente de difusión aparente en pacientes con Esclerosis Múltiple.

**H1:** No existen factores asociados al resultado del factor de anisotropía en pacientes con Esclerosis Múltiple.

**H0:** Existen factores asociados al resultado del factor de anisotropía en pacientes con Esclerosis Múltiple.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizará un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal en el CMN Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, en un periodo de evaluación de 01-Enero-2017 al 31-Diciembre-2018. Mediante la revisión sistemática de expedientes clínicos, se integraran aquellos pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, y que al mismo tiempo cuenten con estudio de resonancia magnética con lectura del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía, adicionalmente se hará la lectura de variables como edad, sexo, tiempo de evolución de esclerosis múltiple. Para el análisis estadístico se usaran frecuencias y proporciones,  $\chi^2$  para variables cualitativas, T de Student para variables numéricas, con una  $p \leq 0.05$  para la significancia estadística, y un coeficiente de correlación de Pearson.

### **TIPO DE INVESTIGACIÓN: EPIDEMIOLOGICA**

#### **TIPO DE DISEÑO:**

De acuerdo al grado de control de la variable: Observacional

De acuerdo al objetivo que se busca: Analítico

De acuerdo al momento en que se obtendrá o evaluarán los datos: Retrospectivo

De acuerdo al número de veces que se miden las variables: Transversal

**Lugar del estudio:** Centro Médico Nacional Siglo XXI, Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

**Muestra:** Todo pacientes derechohabiente del IMSS que han sido sometidos a un estudio de Resonancia Magnética, y con Diagnostico de Esclerosis Múltiple.

**Población en estudio:** Todos los pacientes de sexo indistinto, los cuales han sido sometidos a un estudio de imagen por Resonancia Magnética con lectura del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía.



## CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo a las características del estudio en cuestión, se debe realizar un cálculo de tamaño de muestra para una proporción infinita, con una precisión del 5%, y una seguridad estadística del 95%. Basado en el artículo de **Chen J. en el 2016**, se describe que la Esclerosis Múltiple presenta una incidencia a nivel mundial está aumentando y se estima que sea de 3.6 / 100,000 individuos por año en mujeres y 2.0 / 100,000 en hombres.<sup>1</sup>

Para fines prácticos de esta investigación se usará una proporción esperada de casos con esclerosis múltiple del 3% en el CMN siglo XXI en la Ciudad de México. Una vez establecidos los valores necesarios se realiza el siguiente cálculo de tamaño muestral:

Si la población que deseamos estudiar es <b>INFINITA</b> , y deseamos saber cuántos individuos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:																			
Seguridad:	95%																		
Precisión:	5%																		
Proporción esperada al 3%:	0,03	Si no tuviéramos ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor de p=0.5 (50%), que maximiza el tamaño muestral.																	
Formula:	$\frac{Z \alpha^2 * p * q}{d^2}$																		
Donde:	<table border="1"> <tr> <td>Z <math>\alpha^2</math> =</td> <td>1.96<sup>2</sup></td> <td colspan="2">(Ya que la seguridad es del 95%)</td> </tr> <tr> <td>p =</td> <td>0,03</td> <td>Proporción esperada, en este caso será:</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>q=</td> <td>0,97</td> <td colspan="2">En este caso sería 1-p</td> </tr> <tr> <td>d=</td> <td>0,05</td> <td>Precisión (en este caso deseamos un)</td> <td>5%</td> </tr> </table>			Z $\alpha^2$ =	1.96 <sup>2</sup>	(Ya que la seguridad es del 95%)		p =	0,03	Proporción esperada, en este caso será:	0,03	q=	0,97	En este caso sería 1-p		d=	0,05	Precisión (en este caso deseamos un)	5%
Z $\alpha^2$ =	1.96 <sup>2</sup>	(Ya que la seguridad es del 95%)																	
p =	0,03	Proporción esperada, en este caso será:	0,03																
q=	0,97	En este caso sería 1-p																	
d=	0,05	Precisión (en este caso deseamos un)	5%																
n=	$\frac{1.96^2 * 0,03 * 0,97}{0,05} = ?$																		
n=	$\frac{3,8416 * 0,03 * 0,97}{0,0025} = ?$																		
n=	$\frac{0,11179056}{0,0025} = 44,72$																		

Se requieren un total de 44,72 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, y con estudio de Resonancia Magnética. Sin embargo, la estimación actual no comprende las posibles pérdidas. Se procede a la estimación del cálculo ajustado a pérdidas.

### **El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:**

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, sesgo de selección, sesgo de información, variables confusoras, abandono, no respuesta) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular de la siguiente forma:

Muestra ajustada a las pérdidas =  $n (1 / 1-R)$

- $n$  = número de sujetos sin pérdidas (44,72)
- $R$  = proporción esperada de pérdidas (20%)

Así por ejemplo si en el estudio esperamos tener un 20% de pérdidas, el tamaño muestral necesario sería:  $44,72 (1 / 1-0.2) = 55,9$  pacientes.

Se necesitan 56 pacientes con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, y que al mismo tiempo cuenten con estudio de Resonancia Magnética.

### **Tipos de muestreo**

**No probabilístico.** - La probabilidad de selección de cada unidad de la población no es conocida. La muestra es escogida por medio de un proceso arbitrario. Se utiliza con frecuencia cuando no se conoce el marco muestral.

**Por casos consecutivos.** - Consiste en elegir a cada unidad que cumpla con los criterios de selección dentro de un intervalo de tiempo específico o hasta alcanzar un número definido de pacientes.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
<b>Coefficiente de Difusión Aparente</b>	Es el desplazamiento aleatorio que realizan las moléculas de agua cuando las mismas son inducidas térmicamente. Entonces el mapa del coeficiente de difusión aparente es la cuantificación de la difusión (medida del desplazamiento neto).	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<b>1. Difusión isotrópica o libre.</b>  <b>2. Difusión anisotrópica.</b>
<b>Anisotropía Fraccional</b>	La Anisotropía Fraccional es una variable representada numéricamente en donde los valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza de forma libre) y 1 (máxima anisotropía que representa restricción en el movimiento del agua tisular).	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Discreta	<b>1. Valor Obtenido</b>

<b>Variables Independientes</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Edad</b>	Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de la revisión.	Edad al momento que se realizó la Resonancia Magnética.	Cuantitativa discreta.	1.-Años cumplidos.
<b>Sexo</b>	Clasificación de los Hombres o Mujeres teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos las características fenotípicas, anatómicas y cromosómicas.	La obtención de esta variable se hará mediante la revisión de la hoja de Historia Clínica la cual se obtendrá del expediente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
<b>Tiempo de padecer esclerosis múltiple</b>	Hace referencia al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.	La obtención de esta variable se hará mediante la revisión de la hoja de Historia Clínica la cual se obtendrá del expediente.  Esta variable se registrará en meses completos.	Cuantitativa discreta.	1.-Meses.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Sexo indistinto
- Pacientes que cuenten con Resonancia Magnética
- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no cuenten con algunos de los estudios de imagen descritos con anterioridad.
- Pacientes que no cuenten con el expediente clínico completo, y no sea posible obtener todos los datos inherentes a esta investigación.

### **Criterios de eliminación:**

- No aplica

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó la captura de datos en una hoja de Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente. Posteriormente se realizó un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables cuantitativas.

Se realizaron los Test estadísticos  $X^2$  para variables cualitativas, y una T de Student para variables cuantitativas, con una  $p \leq 0.05$  para la significancia estadística, con la finalidad de determinar la dependencia entre variables y su asociación con el Coeficiente de Difusión Aparente. Cuando obtuvimos las dos variables cuantitativas estimamos el coeficiente de correlación de Pearson.

Todo esto apoyado en hojas prediseñadas de Excel, en donde se capturó la información para su correcto análisis estadístico; el Software que se empleo fue el paquete estadístico Epi-Info 7, el cual es un programa de uso libre que no requiere licencia para su manejo, adicionalmente se empleo el programa Spss versión 25 para Windows.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apego a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera como sin riesgo.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes, y se respetaron cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Nuremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador no tuvo participación en el procedimiento al que fueron sometidos los pacientes, el investigador solo se limitó a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico, la investigación por sí misma no representó ningún riesgo para el paciente.

Sin embargo, se respetó en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La información obtenida es conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y fue utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos

I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

El investigador se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad del mismo.



## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se presentará el protocolo de tesis al Comité Local de Investigación del CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Una vez obtenida la autorización se procederá a la recolección de datos.

- El investigador acudirá al servicio de ARMAC y/o archivo clínico en busca de los expedientes de los pacientes afines al presente proyecto.
- Se recopilarán los datos de los pacientes que cuentan con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, y que se les haya practicado una Resonancia Magnética Nuclear con determinación del coeficiente de difusión aparente.
- El investigador, clasificara a los pacientes de acuerdo a lo descrito en el instrumento de recolección de datos, considerando los resultados de resonancia magnética, y las variables de interés a este estudio de investigación.
- Posteriormente a la captura de la información se procederá a transcribir los datos de los pacientes a una hoja prediseñada de Excel, por último, se exportará al programa estadístico Epi Info 7, el cual es un Software de uso libre, el cual no requiere de licencia para su manejo.
- El investigador responsable se obliga a presentar los Informes de Seguimiento, y que una vez que el estudio haya sido terminado presentará el Informe de Seguimiento Técnico final, así como los informes extraordinarios que se le requieran sobre el avance de proyecto de investigación, hasta la terminación o cancelación del mismo.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DESGLASE PRESUPUESTAL PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del Protocolo de Investigación:
<b>“ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MULTIPLE POR RESONANCIA MAGNETICA”</b>

Nombre del Investigador Responsable		
Láscari	Benítez	Alma Alicia
Apellido paterno	Materno	Nombre (s)

Presupuesto por Tipo de Gasto			
<b>Gasto de Inversión.</b>			
		ESPECIFICACIÓN	COSTO
1.	Equipo de cómputo: <ul style="list-style-type: none"><li>• MacBook</li><li>• Impresora HP láser monocromática p1102w</li><li>• Memoria USB</li><li>• Hojas blancas</li><li>• Artículos</li><li>• Tinta impresora</li><li>• Copias fotostáticas</li></ul>	1 laptop 1 impresora 1 USB 500  1 cartucho	Propia \$1499.00 \$99.00 \$50.00  \$400.00
<b>Subtotal Gasto de Inversión</b>			\$2048
<b>Gasto Corriente</b>			
1.	Artículos, materiales y útiles diversos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bolígrafos</li><li>• Corrector</li><li>• Carpetas</li><li>• Broche sujeta hojas</li></ul>	10 bolígrafos 2 unidades 5 carpetas 3 broches	\$100.00 \$60.00 \$15.00 \$15.00
<b>Subtotal Gasto Corriente</b>			\$190.00
			<b>TOTAL \$2238.00</b>

## **DESGLOSE PRESUPUESTAL**

### Recursos humanos:

- 1 Médico especialista en Radiología e Imagen Adscrito al Servicio de Radiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.
- 1 Médico Residente en el Servicio de Radiología e Imagen adscrito al programa de especialización de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

### Recursos materiales:

- Los recursos materiales utilizados son las instalaciones del servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.
- Los componentes necesarios para el vaciamiento de datos es el equipo de papelería (hojas y plumas), impresiones, equipo de cómputo, sistema de vigencias de la red informática del servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.
- Para el presente estudio no se utilizaron recursos monetarios externos a los materiales disponibles del servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, la finalidad del estudio fue determinar la asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía fraccional en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética. Una vez realizado el análisis estadístico correspondiente, se han obtenido los siguientes resultados.

Un total de 46 pacientes fueron integrados en el presente proyecto, en donde la distribución por sexo corresponde al 71.1% para mujeres y 28,9% para hombres (Tabla 1) (Gráfico 1). La media de la edad de los pacientes se ubica en los 43 años (+/- 11), el tiempo medio de padecer esclerosis múltiple es de 13 meses (+/- 8,9) (Tabla 2).

El coeficiente de difusión obtuvo una media de 0,65 (+/- 0,2), mientras que la anisotropía fraccional obtuvo una media de 0,51 (+/- 0,24) (Tabla 2) (Gráfico 2).

Los pacientes que se encuentran con Esclerosis múltiple activa corresponden al 31.1% del total de la población (Tabla 3) (Gráfico 3).

Una vez realizado el análisis univariado, se procedió a la determinación de la asociación entre variables. Para el caso de las variables como el tiempo de padecer esclerosis múltiple en asociación con la enfermedad activa, obtuvo un valor de T de Student de 0,34 ( $p$  0,74), en donde este valor se considera como no estadísticamente significativo. De igual forma la asociación del coeficiente de difusión ( $p$  0.73), y la anisotropía fraccional ( $p$  0.76), no han obtenido un resultado estadísticamente significativo (Tabla 4, 5).

La estimación del coeficiente de correlación de Pearson entre la anisotropía fraccional y el coeficiente de difusión, obtuvo un valor de 0,714 (0.0001), en donde el valor obtenido se considera como estadísticamente significativo, por lo tanto se acepta la dependencia entre estas dos variables. Es decir, que una afecta a la otra y viceversa (Tabla 6).

Para poder determinar la dirección de esta asociación, se ha realizado un gráfico de dispersión, con una distribución central y de tipo descendente, el valor  $R^2$ : 0,5, lo cual establece una asociación moderada positiva (Gráfico 5).

Por otro lado, se procedió a identificar si el tiempo de padecer Esclerosis Múltiple interfiere o se ve influenciado por el coeficiente de difusión, para lo cual también se ha hecho un gráfico de dispersión, encontrando un patrón de distribución central y descendente, con un valor de  $R^2$ : 0,62, lo cual se considera como una asociación fuerte de tipo positiva (Tabla 5).

Para finalizar, se continuó con la determinación de la asociación entre el tiempo de padecer esclerosis múltiple en relación con la anisotropía fraccional. El gráfico de dispersión obtuvo una tendencia central y de tipo descendente, con un valor de  $R^2$ : 0,7, esta asociación se considera como fuerte y de tipo positiva (Tabla 7).

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Basado en lo descrito por **Chen J. en su artículo del 2016**, ha establecido que la Esclerosis múltiple, es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, que se presenta en 3,6 mujeres y 2 hombres por cada 100 000 individuos <sup>1</sup>. Este mismo autor ha descrito que afecta adultos jóvenes, y su curso puede ser recurrente o remitente <sup>1</sup>. En el presente proyecto de investigación realizado en el CMN Siglo XXI en la Ciudad de México, se visitó que la mayor distribución de la enfermedad corresponde a mujeres, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura médica, al mismo tiempo se identificó que la media de la edad de los pacientes es de 43 años; este último valor, no es concordante con lo que describió Chen J., ya que se esperaba una población joven como la más afectada.

Otro de los valores que si es concordante con lo descrito **por Chen J.**, es la remisión de la enfermedad, en este estudio se ha visitó que solo el 31.1% de los pacientes cuenta con una enfermedad activa, mientras que el otro 68,9% de los pacientes cuenta con una Esclerosis múltiple de tipo latente.

**Chiang C. en su artículo del 2014**, comenta que la resonancia magnética ayuda en gran medida al diagnóstico de la enfermedad del SNC, sin embargo, la RM no es sensible a pequeñas lesiones inflamatorias <sup>3</sup>. Los modelos de difusión por RM es la especificidad a la microestructura neuronal, que puede conducir biomarcadores clínicos distintos <sup>4</sup>. Derivado de lo anterior, se postuló la anisotropía: es la propiedad que posee el tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad que tienen las fibras de la sustancia blanca <sup>6</sup>, esto último puede presentar una relación directa con el coeficiente de difusión, para lo cual se procedió a determinar la asociación existente entre estas dos variables, los resultados aquí obtenidos sugieren un coeficiente de correlación de Pearson con un valor de 0.5, con una tendencia de tipo descendente, es decir, que cuando el coeficiente de difusión sube, la anisotropía fraccional comienza a bajar, y viceversa, cuando el coeficiente de difusión comienza a bajar, la anisotropía fraccional comienza a subir, a este tipo de relación se le conoce como dependencia directa pero inversamente proporcional (Gráfico 5).

Ahora bien, **Banaszek A. en su publicación del 2015**, describió con claridad que es la anisotropía fraccional, AF es una variable representada numéricamente en donde los valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza de forma libre) y 1 (máxima anisotropía que representa restricción en el movimiento del agua tisular) <sup>7</sup>. Derivado de lo anterior, también se había considerado la posibilidad de que el tiempo de padecer Esclerosis múltiple, tenga una relación directa con AF. Al igual que el ejercicio anterior, se determinó un valor de  $R^2$ : 0,7; el grafico de dispersión obtuvo una tendencia central y descendente, lo cual indica una relación inversamente proporcional entre variables. Es decir, que cuando el tiempo de haber padecido Esclerosis múltiple aumenta, la anisotropía fraccional disminuye; esta relación se considera como moderadamente fuerte y de tipo negativa.

Al mismo tiempo se ha visto que el tiempo de haber parecido Esclerosis múltiple tiene una relación directa con el coeficiente de difusión. Este tipo de relación obtuvo un valor de  $R^2$ : 0,62, la cual se considera como fuerte, y de tipo positiva. Por lo cual se estable que cuando aumenta el tiempo de padecer la enfermedad, el coeficiente de difusión también lo hace.

Citaremos uno de los criterios de causalidad de Bradford Hill, el cual establece la fuerza de asociación: La fuerza de asociación se mide por la magnitud de la razón entre las tasas, medias y/o incidencias. Si la tasa, media y/o incidencia de un evento entre los expuestos a una causa es muy superior a la tasa, media y/o incidencia entre los no expuestos, se establece que existe una mayor fuerza de asociación. La fuerza de asociación existente entre el coeficiente de difusión y la anisotropía fraccional es innegable, lo mismo sucede con el tiempo de padecimiento de la Esclerosis Múltiple y estas dos variables.

## **CONCLUSIONES**

La presente investigación fue diseñada y dirigida basado en la premisa mayor la cual indicaba que: Existe asociación del coeficiente de difusión aparente y factor de anisotropía en pacientes con actividad de esclerosis múltiple por resonancia magnética. Una vez realizado el análisis estadístico correspondiente, se ha decidido aceptar la hipótesis de trabajo, y se rechaza la hipótesis nula. Adicionalmente se obtuvieron las siguientes conclusiones.

La Esclerosis es una enfermedad con predominio del sexo femenino, con una relación de 2:1. La edad media de los pacientes afectados con esta enfermedad oscila entre los 43 años de edad. Habitualmente los pacientes analizados cuentan con al menos un año de haber padecido este trastorno. Solo el 31% de los pacientes cuenta con una enfermedad activa, mientras que el 69% restante, cuenta con Esclerosis múltiple de tipo latente.

Se concluye que el Coeficiente difusión tiene una relación inversamente proporcional con la anisotropía fraccional, esta asociación se considera fuerte. Y se establece que cuando el coeficiente de difusión sube, la anisotropía fraccional baja.

Por otro lado, se también se llega a la conclusión de que el tiempo de hacer padecido Esclerosis Múltiple, afecta directamente el resultado del coeficiente difusión, mientras que el valor de la anisotropía fraccional sufre un efecto opuesto.



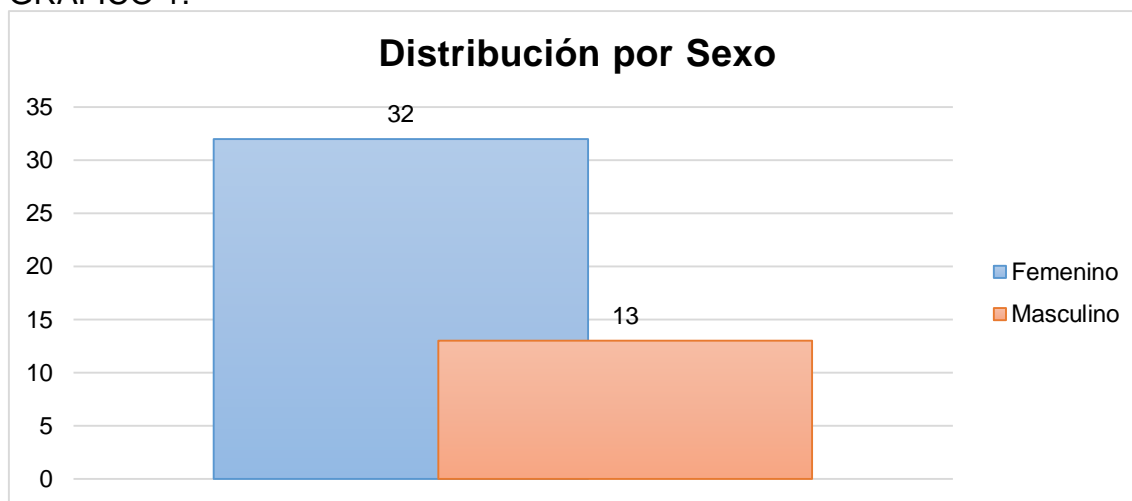
## GRAFICOS Y TABLAS

TABLA 1.

Distribución por Sexo				
Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Femenino	32	71,1	71,1	71,7
Masculino	13	28,9	28,9	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

GRÁFICO 1.



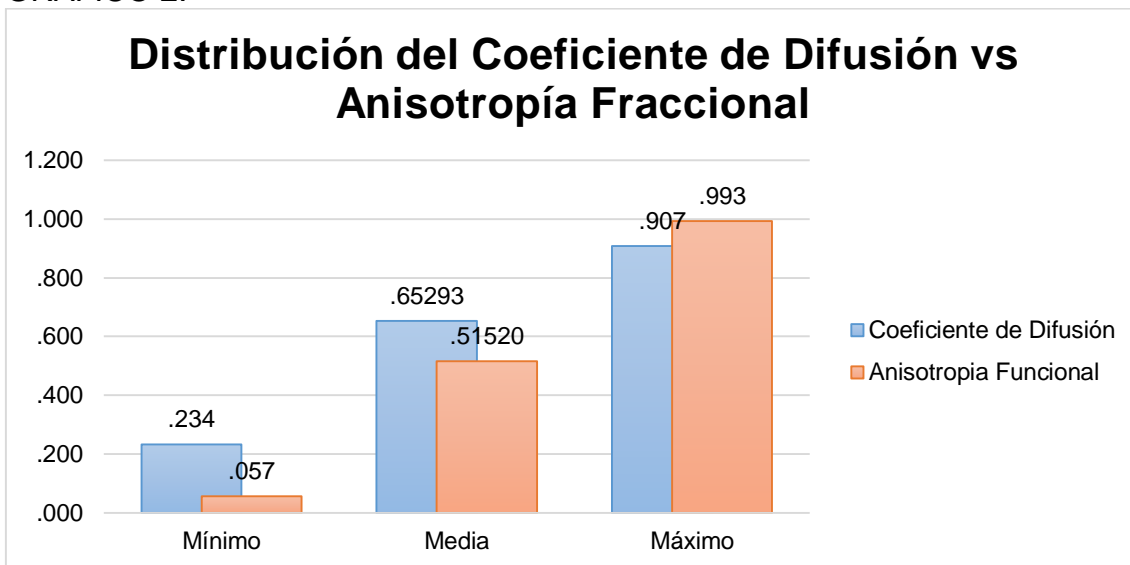
Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

TABLA 2.

Distribución de las Variables Numéricas					
Tipo de Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	45	23,0	75,0	43,044	11,6052
Tiempo de Padecer Esclerosis	45	1,0	42,0	13,600	8,9985
Coefficiente de Difusión	45	,234	,907	,65293	,206178
Anisotropía Fraccional	45	,057	,993	,51520	,247742

Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

GRÁFICO 2.



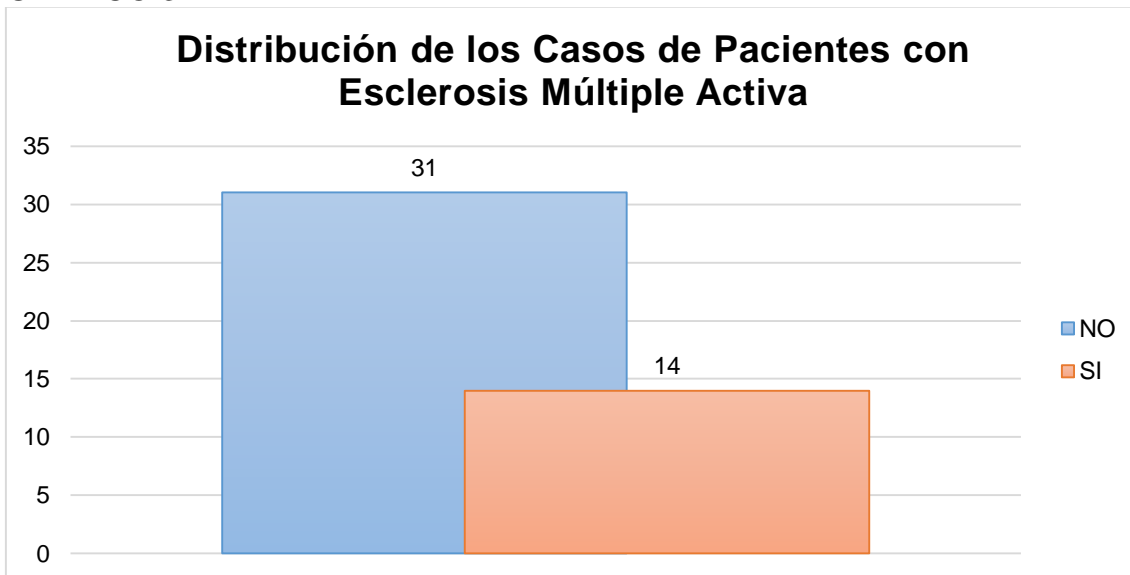
Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

TABLA 3.

<b>Distribución de los Casos de Pacientes con Esclerosis Múltiple Activa</b>				
Esclerosis Múltiple	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	31	68,9	67,4	69,6
SI	14	31,1	31,1	100,0
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

GRÁFICO 3.



Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

TABLA 4.

<b>Distribución de las Variables Numéricas en Asociación con la Esclerosis Múltiple Activa</b>					
Tipo de Variable		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo de padecer Esclerosis (meses)	Activo	14	14,286	11,2211	2,9990
	No activo	31	13,290	7,9925	1,4355
Coeficiente de Difusión	Activo	14	,63714	,221078	,059086
	No activo	31	,66006	,202482	,036367
Anisotropía Fraccional	Activo	14	,54114	,287353	,076798
	No activo	31	,50348	,231908	,041652

Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

TABLA 5.

<b>Distribución de las Variables Numéricas en Asociación con la Esclerosis Múltiple Activa</b>									
Tipo de Variable	Prueba de Levene			Prueba T para la Igualdad de Medias					
	F	p	t	gl	p	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	IC95%	
								Inferior	Superior
Tiempo de padecer Esclerosis (meses)	1,008	,321	,34	43,00	,74	1,00	2,93	-4,91	6,90
			,30	19,20	,77	1,00	3,32	-5,96	7,95
Coeficiente de Difusión	,134	,717	-,34	43,00	,73	-,02	,07	-,16	,11
			-,33	23,27	,74	-,02	,07	-,17	,12
Anisotropía Fraccional	,991	,325	,47	43,00	,64	,04	,08	-,12	,20
			,43	20,99	,67	,04	,09	-,14	,22

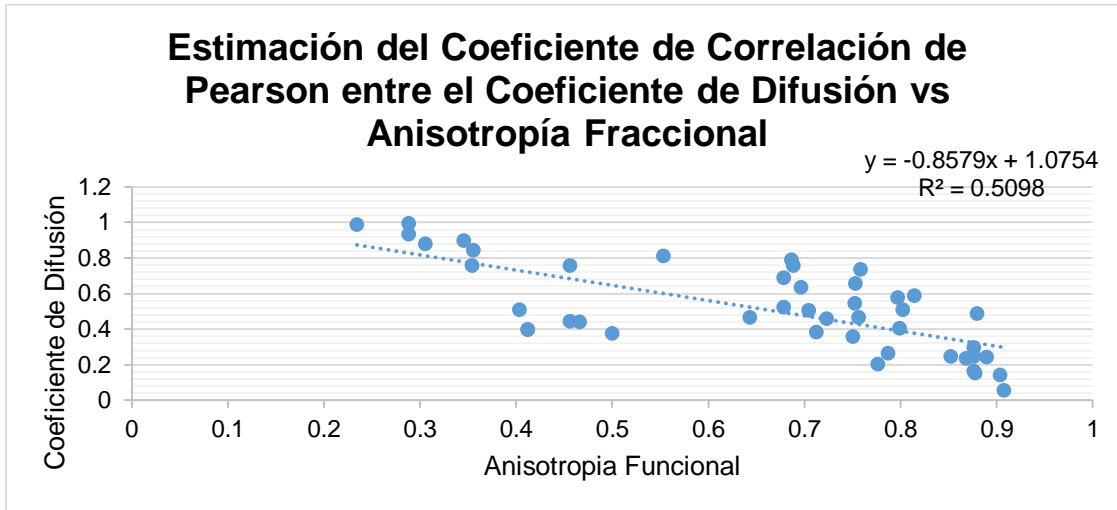
Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

TABLA 6.

<b>Estimación del Coeficiente de Correlación de Pearson entre la Anisotropía Fraccional vs el Coeficiente de Difusión en Pacientes con Esclerosis Múltiple</b>			
Tipo de Variable		Coeficiente de Difusión	Anisotropía Funcional
Coeficiente de Difusión	Correlación de Pearson	1	-,714**
	Sig. (bilateral)	p	,000
	N	45	45
Anisotropía Fraccional	Correlación de Pearson	-,714**	1
	Sig. (bilateral)	p	,000
	N	45	45

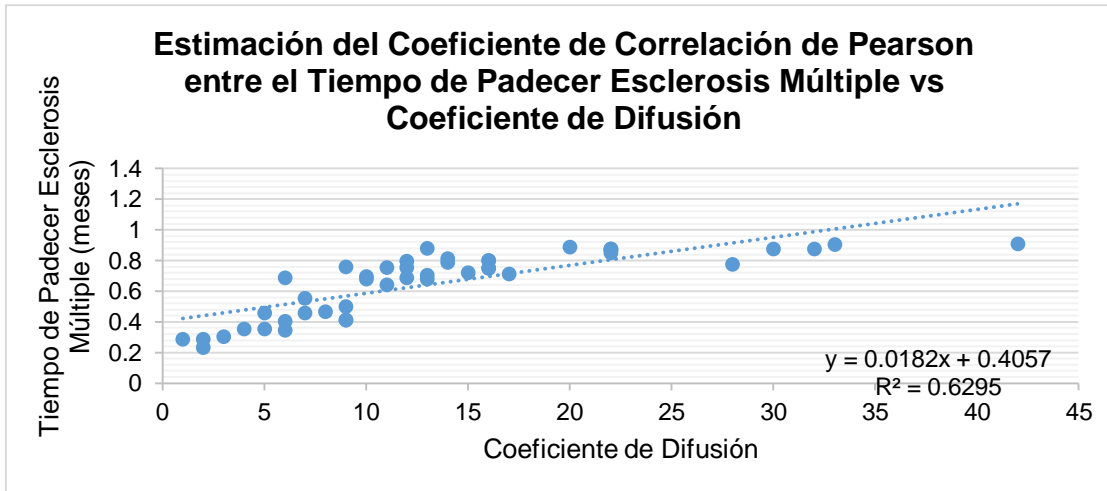
Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

GRÁFICO 4.



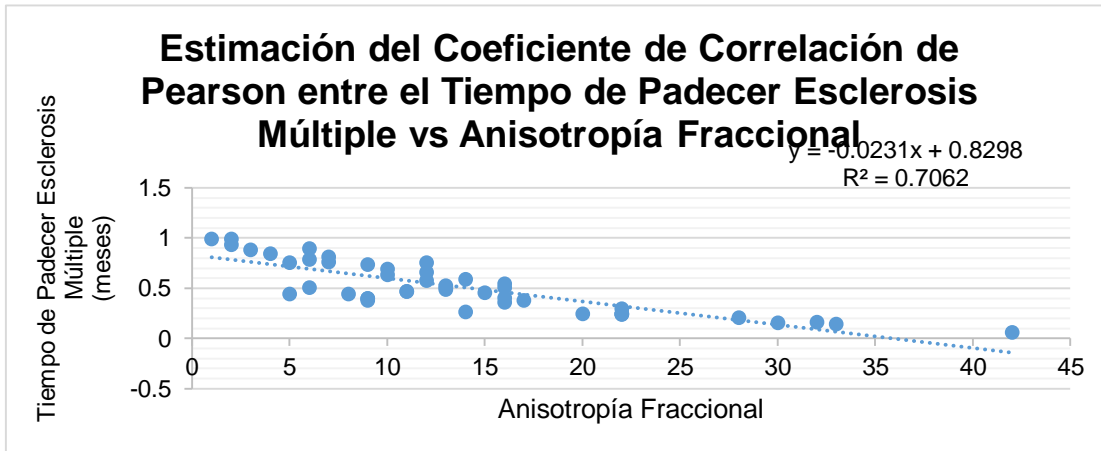
Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

GRÁFICO 5.



Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

GRÁFICO 7.



Fuente: Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del CMN Siglo XXI del IMSS en la CDMX.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### “ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE POR RESONANCIA MAGNÉTICA”

P= PROGRAMADO

R= REALIZADO

ACTIVIDAD 2019	ABRIL	ABRIL	MAYO	MAYO	MAYO	JUNIO	JUNIO	JUNIO	JUNIO	JULIO	JULIO	JULIO
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR	R	R										
		R										
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA		R	R									
		R	R									
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO HASTA PRESENTACIÓN AL COMITE			R	R								
					R							
REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN						R						
							R					
REGISTRO DEL NÚMERO DE PROTOCOLO							R					
							R					
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN							R	R				
							R	R				
ANÁLISIS DE RESULTADOS								R	R			
								R	R			
PRESENTACIÓN FINAL DEL TRABAJO									R	R		
											R	R

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen J. Zhu L., Li H., Lu Z., Chen X., Fang S. Diffusion tensor imaging of occult injury of optic radiation following optic neuritis in multiple sclerosis. *Experimental and therapeutic medicine* [Internet] 2016 [citado en 2019 abril 19]; 12: 2505 - 2510.
2. GPC. Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras. *Revista Mexicana de Neurociencia* [Internet] 2016 [citado en 2019 abril 19]; 17(6): 3 - 22.
3. Chiang C., Wang Y., Sun P., Lin T., Trinkaus K., Cross A., et al. Quantifying white matter tract diffusion parameters in the presence of increased extra-fiber cellularity and vasogenic edema. *Neuroimage*. [Internet] 2014 [citado en 2019 abril 19]; 1, 101: 310 – 319.
4. Jelescu I., Veraart J., Fieremans E., Novikov D. Degeneracy in model parameter estimation for multicompartmental diffusion in neuronal tissue. *NMR Biomed* . [Internet] 2016 [citado en 2019 abril 19]; 29(1): 33 – 47.
5. Martínez E. Desarrollo de una metodología de reconstrucción de fibras de sustancia blanca en difusión por resonancia magnética y su aplicación al estudio de la relación entre la conectividad estructural cerebral y el rendimiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. Programa doctorado medicina. Universitat de Barcelona. [Internet] 2017 [citado en 2019 abril 19]: 1 – 133.
6. Romero C., Ghisi J., Mazzuco J., Ternak A. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Rev Argent Neuroc* [Internet] 2007 [citado en 2019 abril 19]; 21 (1): 49 – 52.
7. Banaszek A., bladowska J., Pokryszko A., Podemski R., Sasiadek M. Evaluation of the Degradation of the Selected Projectile, Commissural and Association White Matter Tracts Within Normal Appearing White Matter in Patients with Multiple Sclerosis Using Diffusion Tensor MR Imaging – a Preliminary Study. *Pol J Radiol*, [Internet] 2015 [citado en 2019 abril 19]; 80: 457-463.

8. Lampinen B., Szczepankiewicz F., Martensson J., Westen D., Sundgren P., Nilsson M. Neurite density imaging versus imaging of microscopic anisotropy in diffusion MRI: A model comparison using spherical tensor encoding. *NeuroImage* [Internet] 2017 [citado en 2019 abril 19];147: 517 – 531.
9. Contreras O. Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia). *Arch Neurocién. Mex* [Internet] 2009 [citado en 2019 abril 19]; Vol. 14, No. 1: 58-68.
10. Rueda F., Hygino L., Doring T., Gasparetto E. Diffusion-Weighted Imaging and Demyelinating Diseases: New Aspects of an Old Advanced Sequence. *AJR* [Internet] 2014 [citado en 2019 abril 19]; 202: W34 – W42.
11. Tievsky A., Ptak T., Karkas J. Investigation of Apparent Diffusion Coefficient and Diffusion Tensor Anisotropy in Acute and Chronic Multiple Sclerosis Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet] 1999 [citado en 2019 abril 19]; 20: 1491 – 1499.
12. Romero C., Ghisi J., Mazzucco J., Ternak A. IMÁGENES CON TENSOR DE DIFUSIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA. *Argent Neuroc* [Internet] 2007 [citado en 2019 abril 19]; 21: 49.
13. Klistomer A., Wang C., Yiannikas C., Parratt J., Bartonn J., You Y. Diffusivity in the core of chronic multiple sclerosis lesions. *PLoS ONE* [Internet] 2018 [citado en 2019 abril 19]; 13 (4): 1 – 20.
14. Tachibana Y., Obata T., Yoshida M., Hori M., Kamagata K., Suzuki M. Analysis of normal-appearing white matter of multiple sclerosis by tensor-based two-compartment model of water diffusion. *Eur Radiol* [Internet] 2015 [citado en 2019 abril 19]; 25: 1701 – 1707.
15. Tóth E., Szabó N., Csete G., Király A., Faragó P., Spisák T. et al. Gray Matter Atrophy Is Primarily Related to Demyelination of Lesions in Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging MRI Study. *Front Neuroanat.* [Internet] 2017 [citado en 2019 abril 19]; 11, 23: 1 – 11.
16. Davoudi Y., Foroughipour M., Torabi R., Layegh P., Matin N., Shoeibi A. Diffusion Weighted Imaging in Acute Attacks of Multiple Sclerosis. *IranJRadiol.* [Internet] 2016 [citado en 2019 abril 19];13(2): 1 – 6.

17. Colasanti A., Guo Q., Giannetti P., Onega M., Newbould R., Ciccarelli O., et al. In Vivo Assessment of Brain White Matter Inflammation in Multiple Sclerosis with 18F-PBR111 PET. *J Nucl Med* [Internet] 2014 [citado en 2019 abril 19]; 55: 1112 – 1118.
18. Han X., Tian H., Han Z., Zhang C., Liu Y., Gu J., et al. Correlation between white matter damage and gray matter lesions in multiple sclerosis patients. *Neural Regeneration Research*. [Internet] 2017 [citado en 2019 abril 19]; 12 (5): 787 - 794.
19. Calabrese M., Rinaldi F., Seppi D., Favaretto A., Squarcina L., Mattisi I., et al. Cortical Diffusion-Tensor Imaging Abnormalities in Multiple Sclerosis: A 3-year Longitudinal Study. *Radiology*. [Internet] 2011 [citado en 2019 abril 19]; Volume 261, Number 3: 891 – 898.
20. Harrison D., Caffo B., Shiee N., Farrell J., Bazin P., Farrell S., et al. Longitudinal changes in diffusion tensor – based quantitative MRI in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet] 2011 [citado en 2019 abril 19]; 76 (2): 179 – 186.



# **ANEXOS**

## ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Jefatura de Prestaciones Medicas  
Coordinación de Planeación y Enlace Institucional  
Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Ciudad de México  
Cedula de Recolección de datos

**“ASOCIACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSION APARENTE Y FACTOR DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ACTIVIDAD DE ESCLEROSIS MULTIPLE POR RESONANCIA MAGNETICA”**

### Ficha de Identificación

Folio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Tiempo de padecer esclerosis múltiple: \_\_\_\_\_

Coeficiente de difusión:

Difusión isotrópica o libre

Difusión anisotropía:

Anisotropía Fraccional: \_\_\_\_\_

**Dra. Alma Alicia Láscari Benítez**

**Médico Residente Adscrito a la Especialidad de Radiología e Imagenología**