



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

**“VALOR DE LA ESPECTROSCOPIA EN LA DETECCIÓN DE
LESIONES ACTIVAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE,
UTILIZANDO RESONANCIA MAGNÉTICA”**

402.2013

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
IMAGENOLÓGICA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

PRESENTA:

DRA. LIDIA RAMÍREZ ISLAS

ASESOR:

DR. ENRIQUE GRANADOS SANDOVAL

MÉXICO, D. F.

2014



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.

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

Coordinador de enseñanza e investigación.

Dr. José Vicente Rosas Barrientos

Jefe de Departamento de Investigación.

Dr. Enrique Granados Sandoval

Profesor titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Asesor de tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

Por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado sin importar las adversidades, gracias una vez más por ayudarme a concluir este proyecto en mi vida.

Al Dr. Enrique Granados Sandoval:

Por todas las enseñanzas brindadas y por haberme aceptado para formarme como medico radiólogo en este hospital que es el mejor que pude haber elegido y del cual me siento enormemente orgullosa.

A mis compañeros Residentes, Técnicos y Enfermeras:

A todos mis compañeros por todo el tiempo proporcionado.

INDICE

Resumen.....	5
Introducción	6
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	15
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	15
Resultados	16
Conclusión	32
Bibliografía	34
Anexos.....	36

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una de las condiciones neurológicas crónicas más comunes en el mundo, progresiva aún en fases de remisión clínica.

La resonancia magnética es el método paraclínico más sensible en el diagnóstico de EM.

En los últimos años se ha desarrollado la espectroscopía por RM como método de la evaluación del metabolismo cerebral en vivo, que apoya los hallazgos de RM.

La Esclerosis Múltiple se caracteriza por la aparición de placas en el sistema nervioso central. Estas placas aparecen por brotes y pueden surgir en cualquier parte de la sustancia blanca del SNC.

La espectroscopía por resonancia magnética es una técnica que permite determinar “in vivo” los protones que se encuentran en el cerebro en condiciones normales y patológicas permitiendo obtener un espectro metabólico del cerebro basado en la diferencia en la composición química de sus metabolitos. Inicialmente, se utilizó para diferenciar las formas pseudotumorales de la EM de los tumores cerebrales, que pueden ser distinguibles en un estudio estructural.

La aportación más interesante de la E-RM en el estudio de la historia natural de la EM es su capacidad de detectar alteraciones en zonas de sustancia blanca libres de lesión en los estudios convencionales de resonancia magnética, que indican la existencia de áreas de desmielinización y lesión axonal microscópica

Mientras que las lesiones en T2 se correlacionan mal con la clínica, la existencia de daño axonal, detectable en E-RM por una disminución del pico de N-acetil aspartato (NAA) se correlaciona con la severidad de la afectación clínica y con la evolución.

La disminución del coeficiente NAA/Creatina es un indicador más fiable de la progresión de la EM. Los pacientes con EM presentan placas en diversos estados del proceso de desmielinización.

La E-RM ayuda a distinguir correctamente la actividad de una placa en base a diferencias significativas en el espectro químico de la resonancia entre las placas agudas y crónicas.

En la placa aguda, se observa aumento del pico de colina (Cho), de los lípidos libres (LI), mioinositol y el lactato (LAC), que se ha atribuido a la desmielinización, con destrucción de membranas celulares.

Es característico la reducción sustancial del pico de NAA, que puede deberse a una alteración del metabolismo de la neurona, o al efecto dilutorio que produce el edema predominantemente en esta etapa.

En las placas crónicas, se observa reducción persistente del NAA no solo en las placas sino también en zonas adyacentes de apariencia normal, lo cual guarda gran correlación con la gravedad de la incapacidad en los pacientes.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

Enfermedad desmielinizante primaria (ESCLEROSIS MÚLTIPLE). Es una enfermedad cuya causa es desconocida. Se caracteriza por la aparición de placas (estructuras caracterizadas por la pérdida de mielina que envuelve el axón neuronal) en el sistema nervioso central (S.N.C.). Estas placas aparecen por brotes y pueden surgir en cualquier parte de la sustancia blanca del S.N.C.¹²

Hace casi 175 años patólogos y médicos describieron un trastorno neurológico crónico asociado con zonas de cicatrización diseminadas en el Sistema Nervioso Central, el cerebro y la médula espinal. El término Esclerosis Múltiple (EM) deriva de la palabra Esclerosis: placas endurecidas de tejido cicatrizado localizado en múltiples áreas a través del SNC. Las fibras del SNC están cubiertas por una capa de mielina (sustancia blanca) la cual tiene por función aislar. Las placas destruyen la mielina alrededor del nervio e interrumpen la transmisión de mensajes que comunican la acción deseada desde el cerebro. Las fibras nerviosas que entran y salen del cerebro están envueltas por una membrana aislante de múltiples capas denominada vaina de mielina, la vaina de mielina permite la conducción de los impulsos eléctricos a lo largo de la fibra nerviosa con velocidad y precisión. Cuando se producen lesiones de la mielina, los nervios no conducen los impulsos de forma adecuada.⁹

Los **oligodendrocitos**: La función principal es la de suministrar un soporte a los axones y de producir la vaina de mielina que aísla los axones. La mielina es una sustancia compuesta de un 20% de proteína y un 80% de lípidos que permite la conducción eficiente de los potenciales de acción a lo largo del axón. A diferencia de las células de Schwann, los oligodendrocitos producen segmentos de mielina para varios axones al mismo tiempo.⁴

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante del sistema nervioso central cuya causa es desconocida. Siendo en la actualidad una de las causas de discapacidad neurológica más frecuente en pacientes menores de 40 años, la cual puede variar entre relativamente benigna, incapacitante hasta devastadora. En la esclerosis múltiple se ve afectada la mielina la cual es una sustancia compuesta por lípidos y proteínas que permiten la conducción eficiente de los potenciales de acción a lo largo de los axones.

El encargado de producir una vaina de mielina y proporcionar un soporte a los axones, dicha función llevada a cabo por los oligodendrocitos. Los oligodendrocitos originales que forman la cubierta de mielina no son capaces de recrear la cubierta una vez que ha sido destruida. Sin embargo, el cerebro es capaz de reclutar células madre que migran de otras zonas del cerebro desconocidas, se diferencian en oligodendrocitos maduros y recrean la cubierta de mielina. Esta nueva cubierta a menudo no es tan gruesa o efectiva como la original y ataques repetidos tendrán como reacción remielinizaciones cada vez menos efectivas, hasta que se forma una placa alrededor de los axones dañados.

La remielinización es una de las razones por las que, especialmente en las primeras fases de la enfermedad, los síntomas tienden a disminuir o desaparecer después de días a meses.

Pero los axones dañados y la pérdida irreversible de las neuronas aparecen muy pronto en el transcurso de la enfermedad. Los síntomas presentes son causados por lesiones múltiples en el cerebro y la médula espinal y pueden ser variables entre cada paciente, dependiendo del sitio de la lesión. Sin embargo, la plasticidad del cerebro a menudo puede compensar una parte del daño. La etiología sobre esta patología aun es incierta. Algunos autores han sugerido factores infecciosos, mecanismos autoinmunes que atacan las proteínas de la mielina, causas tóxicas.²

La Esclerosis Múltiple se detecta tras un primer brote de la enfermedad. Los síntomas de este primer brote son muy variados y no en todos los pacientes se manifiestan todos los síntomas ni durante el mismo tiempo. Pueden presentarse síntomas visuales, sensoriales, motores. El diagnóstico de la esclerosis múltiple por tanto es muy complejo. Se requieren evidencias de una diseminación de lesiones tanto temporal como espacialmente en el sistema nervioso central. Pérdida de masa muscular, debilidad muscular, alteraciones en los movimientos, disartria, espasticidad, espasmos musculares, calambres, fasciculaciones musculares, diplopía, nistagmo, problemas cognoscitivos, labilidad emocional, estreñimiento. La mayoría de los casos se encuadran dentro de la forma clásica o tipo Charcot. Jean Martín Charcot fue quien dio la descripción mas completa de la enfermedad en 1866 realizando además una descripción histológica. La evolución clínica de los pacientes experimentan una evolución de recaída-remisión de exacerbaciones y remisiones de los múltiples déficit neurológicos. En las etapas iniciales con frecuencia la recuperación tras una recaída es completa, pero en su mayoría de estos casos muestra una evolución prolongada con progresión del déficit.³

Tardíamente en la forma clásica de la enfermedad es frecuente la discapacidad neurológica con deterioro cognitivo sin tener en cuenta el tiempo total de progresión. Se puede subdividir en cuatro categorías principales en función de la evolución clínica y la velocidad de progresión de la enfermedad:¹⁰

1.- EM benigna: tras uno o dos ataques, la recuperación es completa. La enfermedad no empeora a lo largo del tiempo y suele tener una discapacidad mínima. Estos casos solo se identifican cuando queda una discapacidad permanente pequeña a los 10-15 años del primer ataque, que fue identificado en su tiempo como EM con recaídas.

2.- EM con recaídas y remisiones. En fases tempranas de la enfermedad, los síntomas disminuyen o desaparecen espontáneamente en un período que puede durar de días a meses. Nuevas recaídas pueden aparecer en semanas o varios años y son imprevisibles. Estas recaídas pueden incluir los síntomas anteriores y /u otros nuevos. Sin embargo, estudios de resonancia magnética muestran que el daño a los nervios puede continuar en estos pacientes incluso cuando los síntomas han remitido.

3.-EM progresiva secundaria: En muchos casos la enfermedad cambia al cabo de varios años y los síntomas comienzan a progresar lentamente con o sin recaídas.

4.- EM progresiva primaria: un 10% de todos los casos presentan un avance crónico desde su inicio sin remisión de los síntomas. a menudo aparece junto a debilidad de las piernas y alteraciones en el andar y en la vejiga urinaria. Parece que son procesos degenerativos y no inflamatorios los que tienen un papel determinante en este tipo. En los casos de forma progresiva primaria se sobrepone a recaídas entonces se suele hablar de progresiva con recaídas.¹⁰

La mayoría de los pacientes se presenta en la tercera o cuarta décadas, un 15% aparecen antes de los 20 años de edad y un 10% después de los 50 años de edad. La incidencia es dos o tres veces mayor en mujeres que en varones y es bastante infrecuente en niños, solo entre un 0.3% y un 0.4% de todos los casos se presentan en la primera década de la vida.⁵

El primer síntoma clínico es con frecuencia el deterioro de la visión o la doble visión, otras alteraciones habituales incluyen la debilidad, el entumecimiento, las parestesias y los trastornos de la marcha. Cuando la enfermedad progresa puede desarrollar pérdida en el control de esfínteres, ceguera, parálisis y demencia. Los pacientes raramente experimentan dolor, excepto durante los movimientos oculares cuando se asocia neuritis óptica.

Manifestaciones Clínicas: Los signos y síntomas más comunes al comienzo de la EM son debilidad de una o más extremidades, pérdida visual, parestesias, diplopía, vértigo, y trastornos del equilibrio. El comienzo puede ser tanto monosintomático como polisintomático.⁷

Brotos. Los brotes en EM han sido definidos e interpretados de varias formas. En las bases de los ensayos clínicos, se definen con frecuencia como un empeoramiento subjetivo de síntomas antiguos o la aparición de nuevos síntomas, atribuibles a la EM y acompañados por una anomalía neurológica objetiva coherente, que dure al menos de 24 a 48 horas en pacientes que estaban estables o en mejoría en los 30 días previos. Los brotes son también conocidos como recaídas o exacerbaciones. No ha sido establecida una relación sólida entre la tasa de recaídas y el pronóstico de la enfermedad, pero algunos expertos creen que la duración mantenida de una primera remisión es un signo pronóstico altamente favorable.⁸

Motoras. Con el curso de la enfermedad, los pacientes muestran un patrón característico de disfunción motora como resultado de una lesión de la motoneurona superior, siendo la espasticidad es el principal componente. Las principales manifestaciones son dificultades para caminar, pérdida de destreza, clonus, espasmos, paraparesia, o hemiparesia. El origen de la espasticidad es generalmente espinal y afecta predominantemente a las extremidades inferiores y al tronco. Con el curso de la enfermedad, los pacientes experimentan un aumento del tono flexor, que puede originar caídas súbitas y espasmos dolorosos en flexión, e imposibilitar al paciente hasta el punto de tener que usar una silla de ruedas. Los signos piramidales incluyen la ausencia de los reflejos abdominales, reflejos tendinosos exagerados, reflejos plantares extensores, reflejo mandibular exaltado, y la presencia de reflejos tendinosos clónicos. Los reflejos profundos pueden estar deprimidos o ausentes,

especialmente en los brazos. Es también frecuente la fatiga (claudicación corticoespinal por ejercicio).⁸

Visuales. La neuritis óptica es una frecuente manifestación temprana de la EM, y afecta al menos al 20% de los pacientes. Sus primeros síntomas son normalmente dolor ocular o supraorbitario (a veces acompañado de cefalea) que con frecuencia empeora con el movimiento ocular o se presenta únicamente con dicho movimiento.

El dolor se suele acompañar de hipersensibilidad a la presión sobre el globo ocular. La pérdida de visión brusca, generalmente manifestada como visión borrosa, sucede tras el comienzo del dolor. La agudeza visual se recupera generalmente en varias semanas tras el ataque inicial, aunque muchos pacientes comentan seguir viendo las imágenes apagadas, con peor apreciación del brillo de los colores, o intolerancia a la luz brillante.

Tras un ejercicio intenso, problemas emocionales, fumar, ingerir una comida caliente, aumento de la temperatura del ambiente, o durante la menstruación, algunos pacientes padecen una recurrencia transitoria de la visión borrosa, una manifestación conocida como fenómeno de Uhthoff. Se cree que el 30% a 80% de los pacientes que sufren un episodio aislado de neuritis óptica y tienen lesiones en la imagen por resonancia magnética (RM) desarrollarán EM.¹¹

Sensitivas. Los pacientes con EM experimentan una amplia variedad de signos y síntomas sensitivos.

Los síntomas puramente sensitivos son frecuentes al comienzo de la enfermedad o en las recaídas iniciales. Son frecuentes las parestesias (hormigueos). En la enfermedad más avanzada, los pacientes pueden sufrir una sensación de constricción en torno a alguna parte de una extremidad inferior o pérdida de la sensibilidad térmica. El síndrome de las piernas inquietas es especialmente frecuente en mujeres.

Ante un paciente joven con neuralgia del trigémino hay que pensar que puede sufrir una EM. El *signo de Lhermitte* es un rasgo clínico frecuente de la EM; se trata de una sensación eléctrica que recorre la espalda en sentido caudal hasta las piernas, cuando el cuello es flexionado. Dicha sensación se da en el 30% o más de los pacientes. Incluso en ausencia de otros signos o síntomas, el signo de Lhermitte es sugerente de EM en un adulto joven sin historia de trauma cervical.²

Cerebelosas. La ataxia y el temblor cerebelosos se encuentran entre los síntomas físicos más invalidantes de la EM. En los miembros inferiores, la ataxia cerebelosa afecta a la capacidad de caminar; la ataxia truncal contribuye a la frecuente queja de pérdida del equilibrio. La incoordinación cerebelosa en los miembros superiores puede ser muy invalidante, particularmente cuando se combina con un grado significativo de temblor intencional. La disartria no se suele ver al comienzo de la enfermedad. La clásica palabra

escándida (silabeada o rítmica, con frecuencia con habla lenta) se ve generalmente en la enfermedad avanzada.

Mentales. Un deterioro intelectual leve acontece en aproximadamente el 40% de los pacientes con EM, mientras que la discapacidad intelectual grave es mucho menos frecuente. Cuando aparecen los déficit cognitivos, afectan habitualmente al aprendizaje, la memoria reciente, y al proceso de la información más que al lenguaje, que generalmente permanece normal. Los trastornos afectivos son muy frecuentes en pacientes con EM. La depresión es frecuente en la EM; se estima que su incidencia se encuentra entre el 27% al 54%. La etiología es oscura, pero probablemente sea debida a la interacción de factores biológicos y la reacción psicológica ante el panorama o realidad de la invalidez progresiva y del aislamiento social.²

CRITERIOS DE Mc DONALD PARA ESCLEROSIS MULTIPLE:

*¿Qué es un ataque?*¹⁰

Trastorno neurológico compatible con EM

Reporte subjetivo u observación objetiva

Duración mínima de 24 horas

Excluidos pseudoataques, episodios paroxísticos simples

Determinando el tiempo entre ataques

30 días entre el comienzo del evento 1 y el comienzo del evento 2

*¿Cómo es una "Anormalidad" en pruebas paraclínicas determinadas?*¹¹

A- Imágenes de Resonancia Nuclear Magnética (RNM): Tres de cuatro:

- 1 lesión que refuerza con Gadolinio (Gd) o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no refuerzan con Gd
- 1 lesión o más infratentorial
- 1 lesión o más yuxtacortical
- 3 lesiones o más periventriculares (1 lesión de la médula espinal = 1 lesión cerebral)

B- Líquido cefalorraquídeo (LCR)

- Banda oligoclonal IgG en LCR (y no en suero)
- o índice IgG elevado

C- Potenciales evocados (PE)

- Demorados pero con ondas de forma preservada

Qué evidencia provee la RNM de diseminación en tiempo?

Una lesión que refuerza con Gd demostrada en un estudio realizado por lo menos 3 meses después del comienzo del ataque clínico en un sitio diferente del ataque, o en ausencia de lesiones que refuerzan con Gd en el estudio a los 3 meses, el estudio después de 3 meses adicionales muestra lesiones con Gd o nuevas lesiones en T2.³

Debido a la alta sensibilidad que tiene la resonancia magnética (RM) en este tipo de padecimiento es uno de los métodos diagnósticos utilizados en este tipo de paciente que aunado a la espectroscopia la cual fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos aumenta la sensibilidad para determinar el daño axonal presente en los pacientes con EM ya que gracias a esta se pueden determinar los diferentes cambios en los metabolitos neuronales. La espectroscopia de RM fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos.

En 1951, los químicos descubrieron que la espectroscopia de resonancia magnética nuclear podía ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos). Siendo los principales metabolitos que podemos estudiar en la espectroscopia de la resonancia magnética: el N-acetilaspártato (NAA), Creatina (Cr) y Colina (Cho). La interpretación de los espectros se realiza mediante el cálculo de las áreas encerradas bajo los picos situados en las frecuencias de resonancia de cada uno de los metabolitos.

Las áreas son directamente proporcionales a las concentraciones de los metabolitos, si bien, su cuantificación absoluta depende de las condiciones de adquisición del espectro, por lo que normalmente se cuantifican de forma relativa, extrayendo las relaciones de los metabolitos entre sí, utilizando normalmente la Creatina como referencia, al ser el metabolito más estable en la mayoría de las patologías.⁴

El N-acetilaspártato (NAA, pico 2.0 ppm) se localiza en los axones en la materia blanca. La disminución del NAA es indicación no específica de daño neuronal, el cual además de disminuir en la esclerosis múltiple se puede presentar en otras patologías que causen daño neuronal.⁴

La colina (Co, pico 3.2 ppm) En el pico de la Co contribuyen la fosfocolina, glicerofosfocolina y fosfatidilcolina. La Co forma parte de la membrana celular, su incremento refleja el aumento en la síntesis de membranas o del número de células tal como se observa en tumores.⁵

La creatina (Cr, pico 3.03 ppm y 3.94 ppm) probablemente juega un papel en la mantención de los sistemas dependientes de energía en las células cerebrales y sirven como reserva de fosfatos de alta energía y como facilitador en el almacenamiento de adenosin trifosfato y adenosin difosfato.⁹

Lactato (Lac, pico 1.32 ppm) Los niveles cerebrales de Lac son muy bajos o se encuentran ausentes. Su presencia indica que el mecanismo oxidativo de respiración celular es inadecuado y que está siendo reemplazado por el catabolismo es un marcador de metabolismo anaeróbico, es el producto final de la glicólisis y se acumula cuando el metabolismo oxidativo es incapaz de cubrir los requerimientos energéticos del cerebro. El lactato también se acumula en el compartimiento extracelular del tejido necrótico, quistes de

contenido líquido, en el LCR de los ventrículos y en circunstancias en las que se acumula un infiltrado inflamatorio.⁴

Mioinositol (MI, pico 3.56 ppm) Es un metabolito que actúa en la neurorecepción hormona sensitiva (dependiente de hormonas) y es precursor del ácido glucurónico. Su pico es a 3.56 ppm. La disminución de Mi se ha asociado con la acción protectora del litio en la manía y en casos de neuropatía diabética. La combinación de MI elevado con disminución de NAA se ha observado en la Enfermedad de Alzheimer.⁹

Se observa a 3,56 pp. Actúa como un "osmolito". Está relacionado a la neurorecepción sensible a las hormonas y es un posible precursor del ácido glucurónico que destoxifica los xenobióticos por conjugación. Una combinación de mioinositol elevado con aumento de CHO y NAA se observa en gliomas de bajo grado. Pueden verse picos aumentados además en relación a fenómenos de gliosis.⁹

Glutamato (Glu) Neurotransmisor que actúa en el metabolismo de las mitocondrias. El pico de Glu se localiza entre 2.1 y 2.5 ppm.⁹

GLUTAMATO (GLU) y GLUTAMINA (GLN): Resuenan muy juntos *entre* 2,1 a 2,5 ppm. La glutamina es un neurotransmisor excitatorio e interviene en la detoxificación y regulación de las actividades neurotransmisoras.

El GABA es un importante productor de glutamato. Alanina Es un amino-ácido no esencial cuya función es incierta. Su pico se encuentra entre 1.3 y 1.4 ppm. Se puede incrementar en ciertas lesiones del SNC, observándose esta elevación en tumores intracraneales tales como los meningiomas. Es un aminoácido de función desconocida. Su pico está entre 1,3 a 1,4 ppm. En la misma zona de aparición del lactato Lípidos: Su pico se obtiene por la suma de grupos metilo, metileno y protones de vinilo de ácidos grasos insaturados. Es característico de los tumores de alto grado y puede reflejar necrosis tumoral. Los lípidos en el cerebro tienen tiempos de relajación muy cortos, no se observan con TE cortos. La resonancia de los lípidos puede ser el resultado de contaminación del vóxel por grasa subcutánea Su utilidad en la Esclerosis Múltiple es que se pueda analizar los cambios bioquímicas en estos pacientes en un inicio de la enfermedad, así como durante su evolución, pudiendo determinar también los cambios que presentan estos metabolitos con los distintos tratamientos empleados.⁸

Durante la fase hiperaguda existe una disminución transitoria de Cr. La señal de Cr vuelve a la normalidad en las placas subagudas y crónicas. Las lesiones activas de la EM, caracterizadas por captar contraste en la RM con gadolinio, presentan disminución del NAA e incremento de la Cho, de los lípidos, del mI, del LA y del glutamato. Se ha descrito que la elevación del LA puede permanecer por semanas y la de la relación Cho/Cr por años que son áreas de desmielinización. La alteración del NAA tiene relación con el grado de discapacidad y su normalización se asocia a la recuperación clínica. Puede observarse un

moderado incremento del lactato, probablemente como resultado de la presencia de un infiltrado inflamatorio.

La disminución del NAA es parcialmente reversible pero puede permanecer alterado en el centro de las lesiones crónicas. Se ha interpretado como un indicador de pérdida neuronal secundaria tras una desmielinización previa y consecuentemente es un marcador potencial de daño irreversible.⁷

En la RM podemos observar estas lesiones en placas, redondeadas u ovaladas que tienen una localización periventricular siendo hipointensas (conocidos como hoyos negros) en la secuencia T1 e hiperintensas en el T2. Solo observando un realce en las placas de aparición aguda, con destrucción activa y ruptura de la sustancia blanca, asociándose en casi todos los casos a atrofia y adelgazamiento del cuerpo calloso. Se puede llegar a encontrar además de estas lesiones zonas de cicatrización (gliosis). Estas lesiones se pueden presentar frecuentemente en pedúnculos cerebrales, cerebelo y medula espinal.

En la actualidad existen diversos tipos de tratamiento para la esclerosis múltiple entre los que se incluyen el interferón beta el cual disminuye la proliferación de células T, inducidas por diversos estímulos. También disminuye la expresión y funcionalidad del receptor para IL-2, la destrucción de las células oligodendrogiales y de la mielina pueden responder a la activación de células T y los macrófagos, produciendo citocinas proinflamatorias (IFN γ) y citotóxicos, tales como TNF- α y linfotóxina (LT), agentes ambos conocidos por su acción citolítica sobre los oligodendrocitos.

Se ha demostrado la presencia de células productoras de ifn-g en las placas de desmielinización observándose durante las exacerbaciones el TNF y que es producida por los linfocitos T activadores se ha demostrado que posee un efecto citolítico incluso superior al TNF.⁷

Diversos trabajos han demostrado que el INF B puede disminuir significativamente la producción de TNF- α , linfotóxicas IFN-g. En la esclerosis múltiple se ha descrito defectos de función supresora, sobre todo durante los brotes agudos o en caso de formas progresivas, normalizándose en los pacientes en remisión.

Otro de los tratamientos empleados es acetato de glatiramer (copaxone), el cual es utilizado en pacientes que cuentan con un diagnóstico EM. El copolímero-1, es el metabolito activo del copaxone. Su peso molecular es de 4.700-11000 daltons. El copolímero -1 es un agente inmunomodulador, el cual modifica la respuesta autoinmunespecífica de la mielina. El mecanismo por el cual el copolímero-1 ejerce su efecto en pacientes con Esclerosis Múltiple es desconocido. Sin embargo, se piensa que el copolímero-1 actúa modificando los procesos inmunes que son actualmente considerados responsables de la patogénesis de la EM, sus principales contraindicaciones son pacientes con hipersensibilidad a este compuesto o al manitol, epilepsia grave, pacientes con depresión grave, en pacientes embarazadas o con lactancia.⁶

Las inmunoglobulinas también se han utilizado en el tratamiento de la EM teniendo como mecanismo de acción la neutralización de anticuerpos patogénicos, modulación de la respuesta de linfocitos y aporte de anticuerpos contra interleucina-6 y FNTa. Además la inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en procesos desmielinizantes está un efecto de remielinización en el sistema nervioso central y periférico así como un efecto directo en la vaina de mielina; sin embargo a un se desconoce el mecanismo preciso de éste.⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es posible valorar la evolución que presentan los pacientes con Esclerosis Múltiple mediante Resonancia Magnética y Espectroscopia en base a los niveles de los metabolitos?

HIPOTESIS

Definir la evolución del paciente con Esclerosis múltiple, mediante el uso de espectroscopía por resonancia magnética.

JUSTIFICACION

Mientras que la resonancia magnética convencional obtiene información anatómica basada en la señal del agua, la espectroscopia obtiene información clínica sobre metabolitos.

El siguiente estudio se realizará para determinar los cambios encontrados en los metabolitos que son alterados en pacientes con Esclerosis Múltiple y reportar la efectividad de la espectroscopia por Resonancia Magnética en las lesiones activas.

OBJETIVO GENERAL

Definir la utilidad de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones visibles o no estructuralmente en Esclerosis múltiple.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar la resonancia magnética convencional con la espectroscopia en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

Evaluar los cambios en los principales marcadores neuronales.

Observar los hallazgos que indiquen reversión del daño axonal en los pacientes con EM

DISEÑO

Observacional, retrospectivo y transversal.

Se estudiarán 30 expedientes de pacientes con Esclerosis Múltiple.

MATERIAL Y METODOS

Se realizaron los estudios de Resonancia Magnética con un equipo marca Philips MR Systems Achieva de 1.5 Teslas.

RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSIÓN.

Se realizó estudio de RM de cerebro con espectroscopia en un periodo comprendido entre octubre del 2013 y Noviembre del 2013 a pacientes con Esclerosis Múltiple ya confirmada, se seleccionaron 30 pacientes derechohabientes al ISSSTE.

Se excluyeron 3 pacientes de 33 uno por presentar movimientos involuntarios en el momento del estudio y dos por no contar con criterios de esclerosis por RM. El grupo de pacientes estudiados fue de 30 pacientes en total, siendo 21 mujeres (70%) y 9 hombres (30%) con una relación de 2.3:1 con un rango de edades comprendidas entre 15- 75 años con una media en ambos sexos de 44.2 años, mediana de 45 años y una moda de 44 años de edad. Con un porcentaje en ambos sexos por grupo de edad del 13% en el rango de edad de 15-30%; el 47% de los 31-45 años; 27% de 46- 60 años y el 13% de 61-75 años de edad.

El 100% de los pacientes estudiados presentan la variedad remitente recurrente de EM. Estos pacientes estaban recibiendo tratamiento en el momento de la realización del estudio.

La sintomatología que presentaron en el momento del inicio del padecimiento fue visual 33.333% (10 pacientes) cerebelosas 30.000%(9 pacientes): genitourinaria 6.666%(2 pacientes); sensitivas 30.000% (6 pacientes), motora 26.666% (8 pacientes); mental 0%.

En el momento actual la sintomatología que se ha agregado es la visual 13.333% (4 pacientes); cerebelosa 16.666% (5 pacientes) genitourinaria 0%; sensitiva 40% (12 pacientes); Motora 70% (21 pacientes); mental 3.333% (un paciente).

Cabe mencionar que durante la realización del estudio dos pacientes se encontraban con presencia de lesiones activas menores a 5mm, clínicamente sin variables (no referían sintomatología en el momento del estudio).

En las resonancias magnéticas iniciales los pacientes presentaron las lesiones de localizaron en un 60% en el cuerpo de los ventrículos laterales (18 pacientes); el 13.3333% en asta frontal (4 pacientes), otro 13.3333% a nivel del cuerpo calloso; el 10% en el centro semioval (3 pacientes); en el puente 3.3333% (un paciente); nervio óptico 6.6666% (2 pacientes).

En las resonancia magnética actual los pacientes presentaron las lesiones en un 76.6666% en el cuerpo de los ventrículos laterales (23 pacientes); el 36.6666% en asta frontal (11 pacientes); en el 66.6666% astas occipitales (20 pacientes); 56.6666% cuerpo calloso (17 pacientes); el 46.6666% en el centro semioval (14 pacientes); en el puente 0%; mesencéfalo 3.3333% (un paciente); nervio óptico 6.6666% (2 pacientes).

Los niveles de NAA/Cr fue menor de 1.49 en el 26.6666% de los pacientes, el 30% presentaron un nivel de NAA/Cr entre 1.5 y 1.6 (9 pacientes), un nivel por arriba del 1.61 lo presentaron el 43.3333% de los pacientes.

Los niveles de Cho/Cr (colina /creatina) menores al 0.72 se presentaron en el 20% de los pacientes (6 pacientes) Los niveles de Cho/Cr. Entre 0.73 y 0.82 fueron del 7% (2 pacientes). Un nivel por arriba de 0.83 se presento en un 73 % (22 pacientes.) Los niveles de Cho/Cr. Entre 0.73 y 0.82 fueron del 7% (2 pacientes). Un nivel por arriba de 0.83 se presento en un 73 % (22 pacientes)

Los niveles de mioinositol se encontraron normales en el 73% de los pacientes (22 pacientes) y 27% se encontraron con un nivel aumentado (8 pacientes).

Entre las patologías asociadas en estos pacientes se encontraron epilepsia, sinusitis, parálisis facial, migraña, arritmias, antecedente poliomiелitis, diabetes mellitus.

El 6.6666% (2 de los pacientes) presento una lesión menor a 5mm con reforzamiento posgadolinio, el 3.333% de los pacientes presento lesión en medula (un paciente).

**POBLACIÓN POR SEXO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE
ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

TABLA 1.

SEXO	MUJERES	HOMBRES
POBLACION	21	9

**EDADES ACTUALES EN AMBOS SEXOS AL MOMENTO DE REALIZACIÓN
DEL ESTUDIO**

TABLA 2.

	PROMEDIO EDADES	EDAD HOMBRES	EDAD MUJERES
MEDIA	44.2	38	39
MEDIANA	45	38.5	49
MODA	44	54	44

VARIEDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE QUE PRESENTARON LOS PACIENTES

TABLA 3

	FRECUENCIA EN AMBOS SEXOS	FRECUENCIA DE MUJERES	FRECUENCIA EN HOMBRES
REMITENTE-RECURRENTE	30	21	9
BENIGNA	0	0	0
PROGRESIVA PRIMARIA	0	0	0
PROGRESIVA SECUENDARIA	0	0	0
LESIONES ACTIVAS	2	2	0

SINTOMATOLOGÍA AL INICIO DE LA ENFERMEDAD

TABLA 4

SINTOMATOLOGIA	FRECUENCIA EN AMBOS SEXOS	PORCENTAJE EN AMBOS SEXOS
VISUAL	10	33.3333%
CEREBELOSA	9	30.0000%
GENITOURINARIA	2	6.6666%
SENTISIVA	6	30.0000%
MOTORA	8	26.6666%
MENTAL	0	0%

SINTOMATOLOGÍA ACTUAL DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

TABLA 5

SINTOMATOLOGÍA	FRECUENCIA EN AMBOS SEXOS	PORCENTAJE EN AMBOS SEXOS
VISUAL	4	13%
CEREBELOSA	5	17%
GENITO-URINARIA	0	0%
SENSITIVAS	12	40%
MOTOTORA	21	70%
MENTAL	1	3%

**LESIONES OBSERVADAS EN EL ESTUDIO INICIAL DE RESONANCIA
MAGNÉTICA AL PRINCIPIO DE SU SINTIOMATOLOGÍA**

TABLA 6

LESIONES CEREBRALES	FRECUENCIA EN AMBOS SEXOS	PORCENTAJE EN AMBOS SEXOS
CUERPO DEL VENTRICULO LATERAL	18	60%
ASTA FRONTAL	4	13.3%
CUERPO CALLOSO	4	13.3%
CENTRO SEMIOVAL	3	10%
CEREBELO	0	0%
PUENTE	1	3.3%
NERVIO ÓPTICO	2	6.6%

**LESIONES ACTIVAS EN EL ESTUDIO ACTUAL DE RESONANCIA
MAGNÉTICA**

TABLA 7

LESIONES CEREBRALES	FRECUENCIA EN AMBOS SEXOS	PORCENTAJE EN AMBOS SEXOS
CUERPO DEL VENTRÍCULO LATERAL	23	76.6%
ASTA OCCIPITAL	20	66.6%
ASTA FRONTAL	11	36.6%
CUERPO CALLOSO	17	56.6%
CENTRO SEMIOVAL	14	56.6%
CEREBELO	2	6.6%
PUENTE	0	0%
CINGULO	0	0%
MESENCEFALO	1	3.3%
TRAYECTO DE LA VÍA VISUAL	2	6.6%

**ESTUDIO DE RELACIÓN DE NAA/Cr POR ESPECTROSCOPIA EN
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

TABLA 8

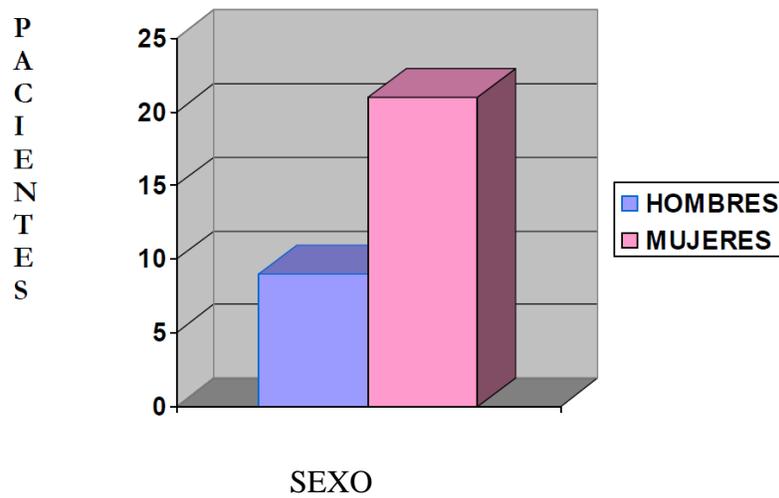
RELACIÓN DE NAA/Cr	FRECUENCIAS EN AMBOS SEXOS	PORCENTAJE
1.49 O MENOR	8	27%
1.5 – 1.6	9	30%
1.61 O MAYOR	13	43%
TOTAL	30	100%

**ESTUDIO DE RELACIÓN DE Cho/Cr POR ESPECTROSCOPIA EN
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

TABLA 9

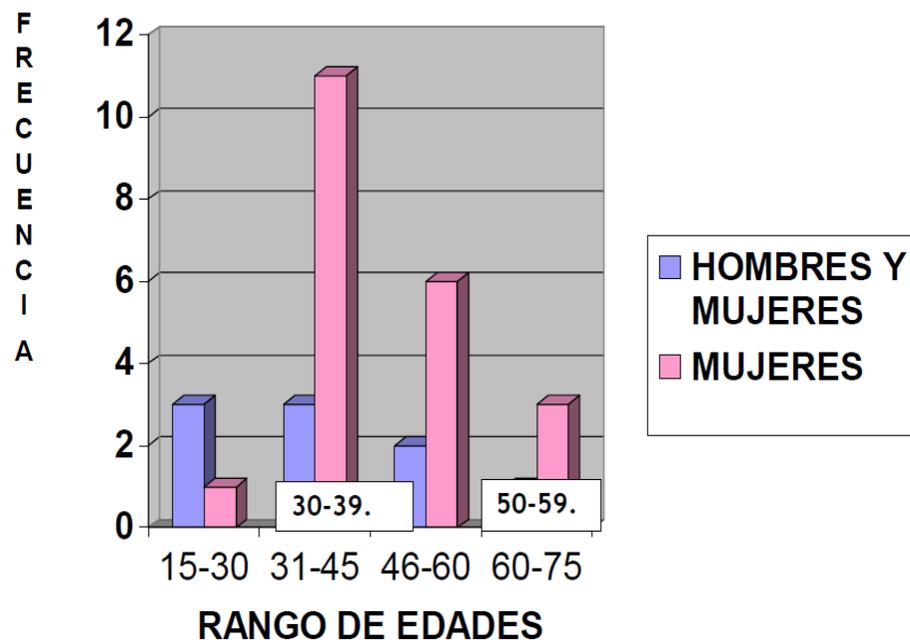
NIVEL DE Cho/Cr	FRECUENCIAS EN AMBOS SEXOS	PORCENTAJE
MENOR 0.72	6	20%
0.73-0.82	2	7%
MAYOR 0.83	73	73%

**POBLACIÓN AMBOS SEXOS
DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ESTUDIADOS
EN HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**



GÁFICA 1.

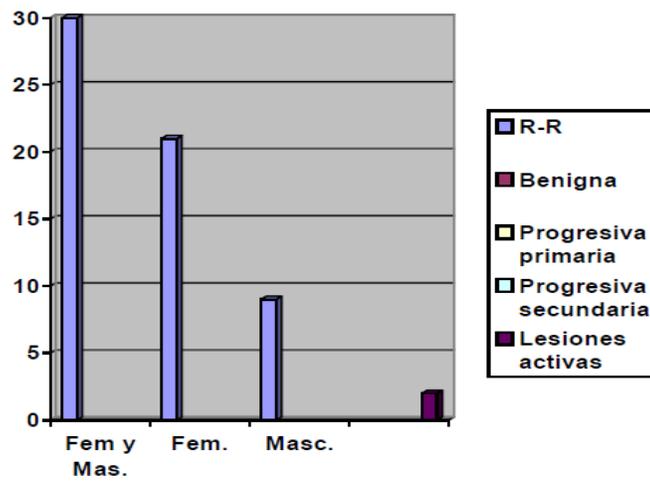
POBLACIÓN POR SEXO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLES EN HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

RANGO DE EDADES ACTUALES EN AMBOS SEXOS**GRÁFICA 2.****RANGO DE EDADES ACTUALES EN AMBOS SEXOS AL MOMENTO DE REALIZAR EL ESTUDIO**

VARIEDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

F
R
E
C
U
E
N
C
I
A

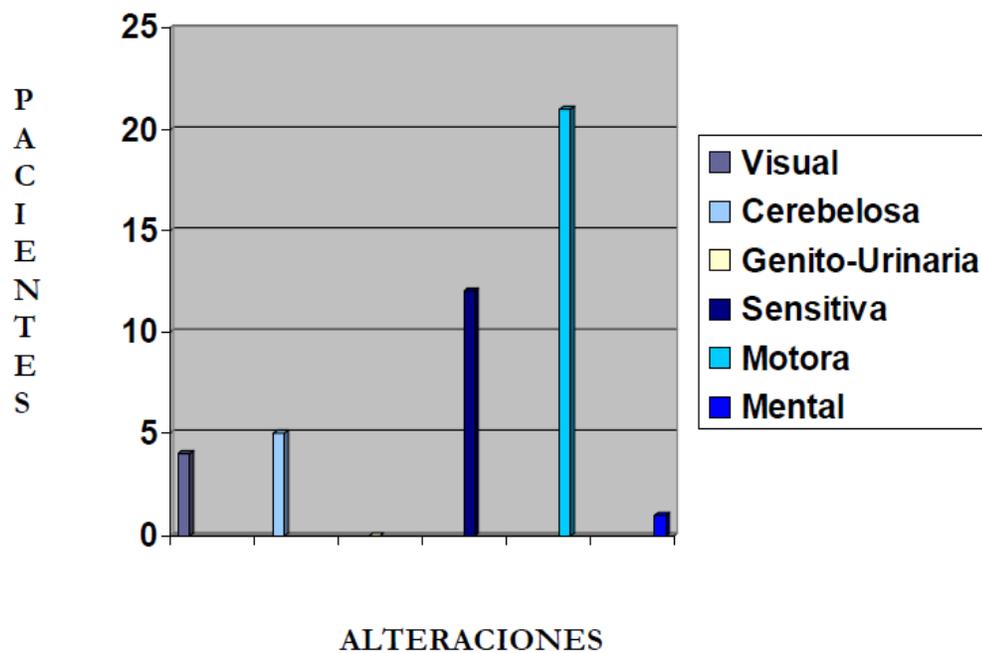
P
A
C
I
E
N
T
E
S



GRÁFICA 3.

VARIEDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE QUE PRESENTARON LOS PACIENTES.

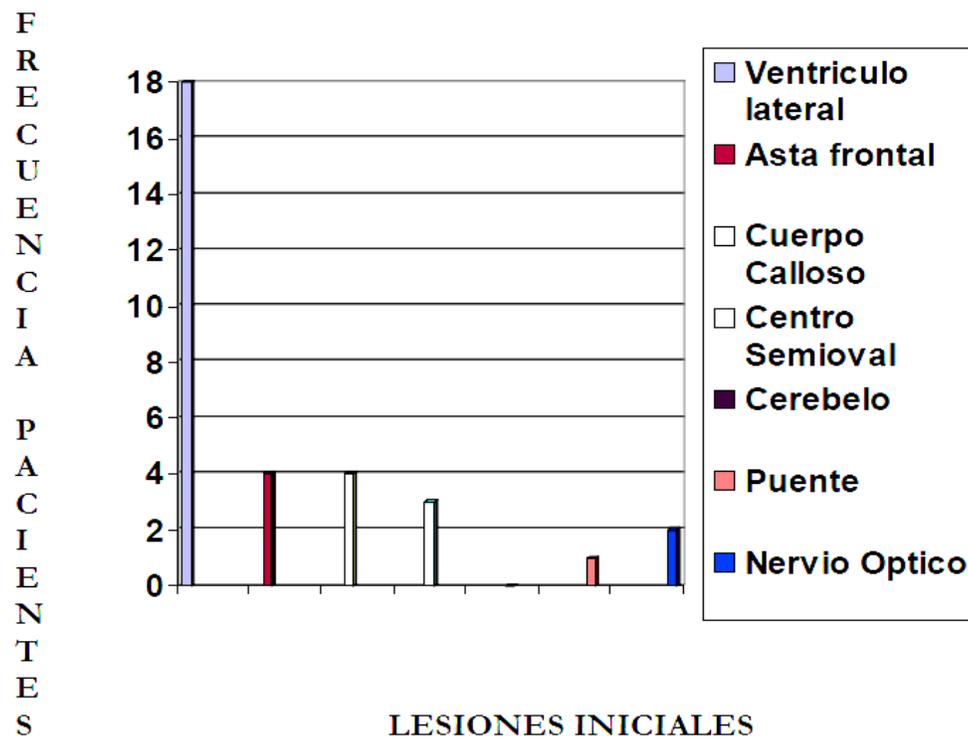
SINTOMATOLOGÍA ACTUAL



GRÁFICA 4.

SINTOMATOLOGÍA ACTUAL DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

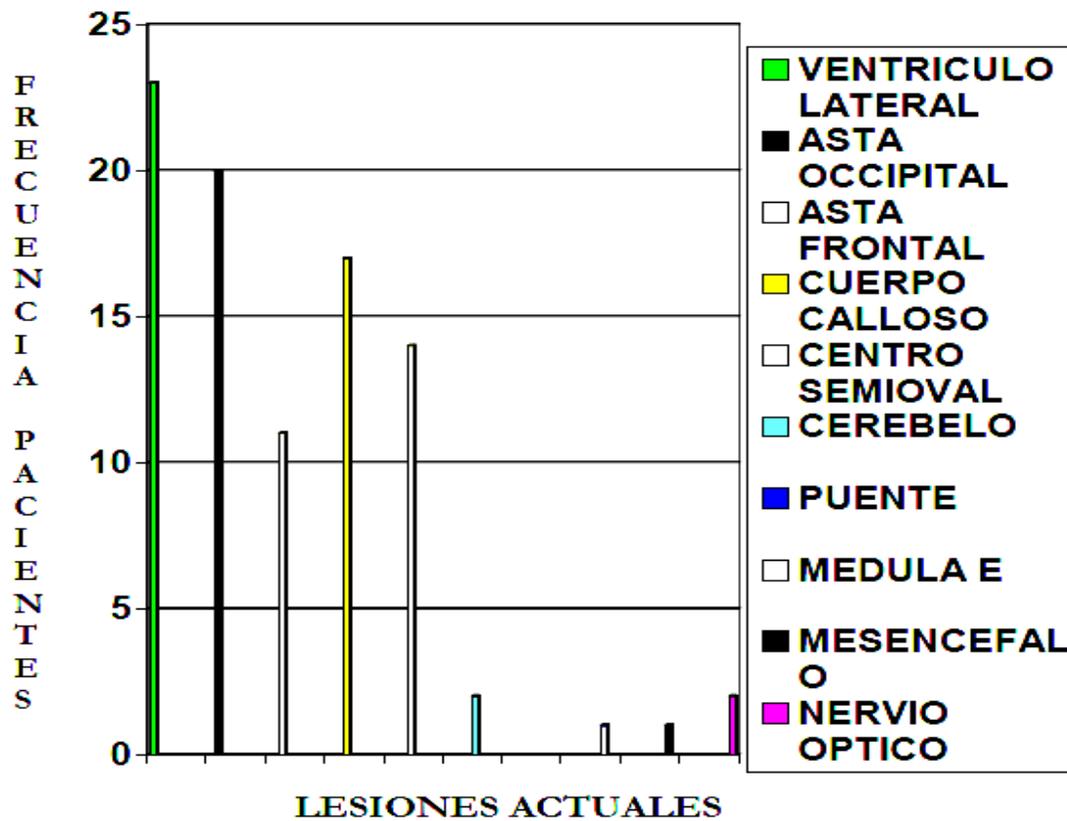
**LESIONES OBSERVADAS EN R.M. AL INICIO DE SU
PADECIMIENTO**



GRÁFICA 5

LESIONES EN ESTUDIO INICIAL DE INICIO DE SU SINTOMATOLOGÍA

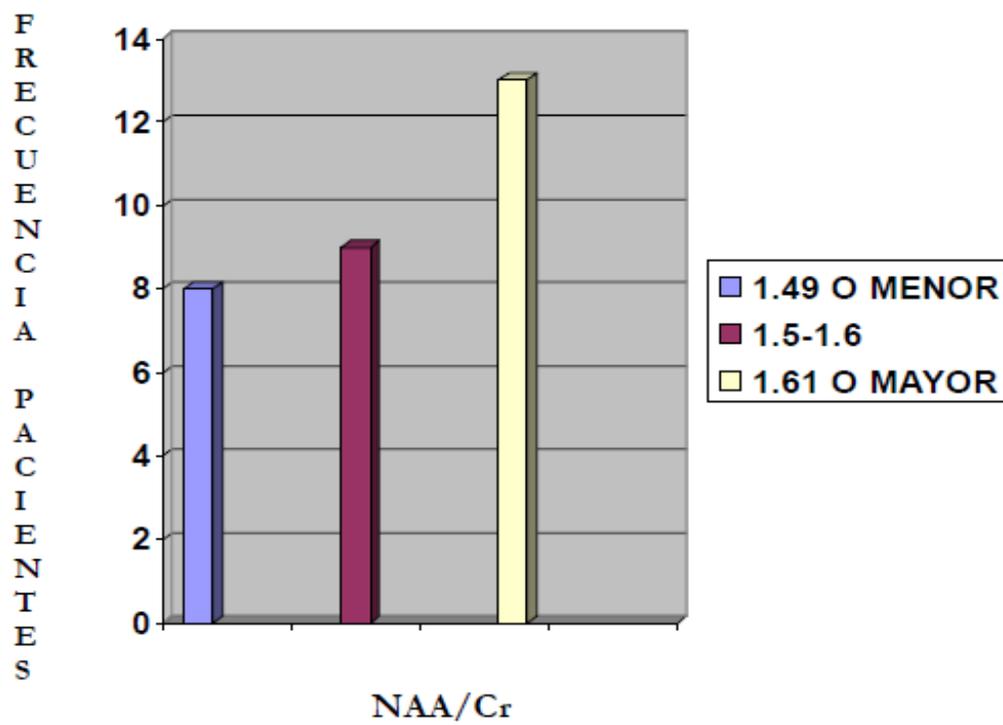
LESIONES ACTIVAS EN EL ESTUDIO ACTUAL DE RESONANCIA MAGNÉTICA



GRÁFICA 6.

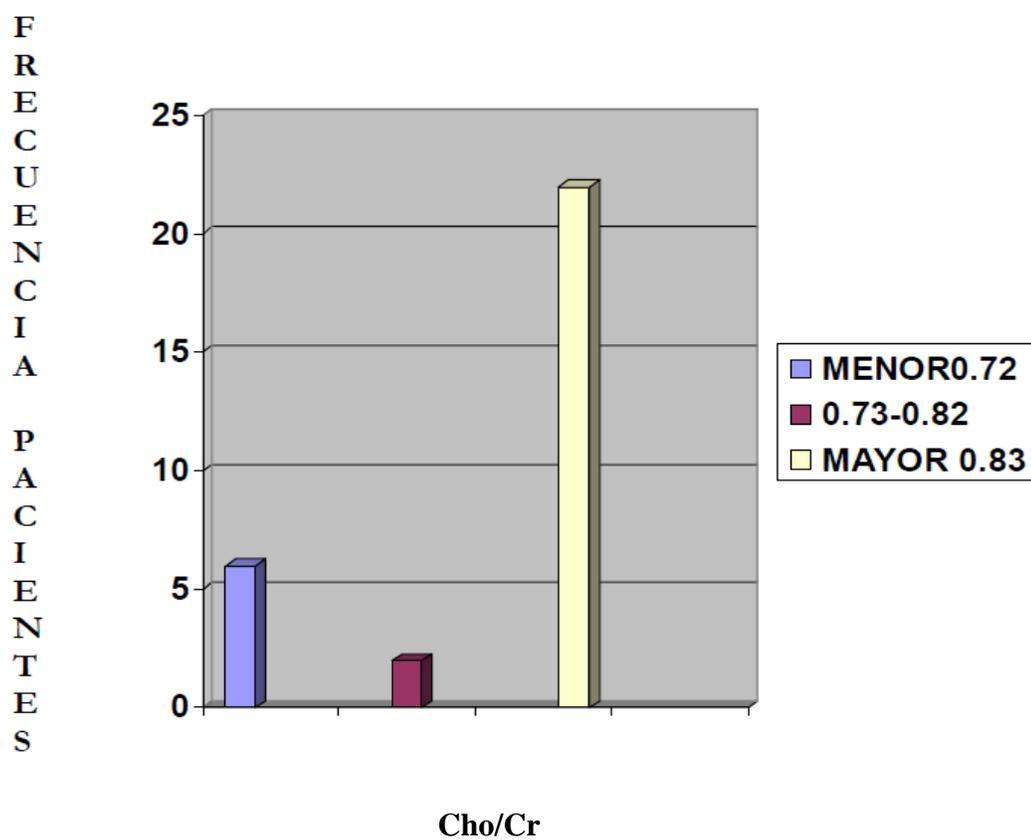
LESIONES ACTUALES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

NAA/Cr POR ESPECTROSCOPIA



GRÁFICA 7

RELACIÓN DE NAA/CR POR ESPECTROSCOPIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Cho/Cr POR ESPECTROSCOPIA**GRÁFICA 8.**

RELACIÓN DE Cho/Cr POR ESPECTROSCOPIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CONCLUSIONES

En el presente estudio se incluyeron 30 de 33 pacientes excluyéndose 3, un por presentar movimientos involuntarios en el momento de la realización del estudio y dos por no cumplir con los criterios diagnósticos, los pacientes estudiados tienen una edad entre 15- 75 años, con una relación mujer hombre de 2.3:1.

En algunos casos estos pacientes presentaron patologías agregadas como epilepsia, antecedente de Poliomieltis, Diabetes Mellitus, Arritmias, Sinusitis.

En ambos sexos la edad promedio fue de 44 años, El mayor porcentaje de pacientes se localizo en el rango de 31-45 años con un porcentaje de 47%. El 70% de los pacientes fueron mujeres y el 30% hombres.

La sintomatología vario de forma importante desde el inicio de la sintomatología al momento actual incrementando las alteraciones motoras (70%) y sensitivas (40%). Seguidas de las alteraciones cerebelosas y visuales con un 16.6666% y 13.3333% respectivamente, siendo en un inicio las mas frecuentes las visuales y cerebelosas, con un 33.3333% y 26.6666% respectivamente. Y presentándose un paciente con datos de alteración mental en el momento actual.

Las lesiones presentes en el momento actual en comparación a las del inicio incrementaron siendo en ambas los sitios de mayor afección periventriculares, cuerpo caloso, centro semioval, localizadas de manera difusa, de forma ovalada o redondeada que median en promedio 10mm. En el momento del estudio los sitios de menor afectación fueron el tallo, medula y el trayecto de la vía óptica. Y solo dos pacientes presentaron lesiones las cuales reforzaron con la aplicación de gadolinio las cuales eran menores a 5mm, clínicamente sin variación de la enfermedad.

En la mayoría de los pacientes (el 43.3%) el valor de la NAA/Cr se incremento por arriba del nivel 1.61 lo cual podría reflejar una reversión en el daño axonal; el 30% de los pacientes se mantuvieron con un nivel entre 1.5 y 1.6 lo cual puede sugerir estabilidad en la enfermedad sin presencia de daño axonal y solo un 26% presento un nivel menor a 1.49 que refleja pobre respuesta al tratamiento.

En el caso de la relación Cho /Cr la mayoría de los pacientes presento un incremento en la síntesis de la membrana celular al encontrarse incrementados los niveles de este por arriba de 0.83 en el 73% de los casos y con un nivel de entre 0.73 y 0.82 del 7% y solo un 20% se encontró con un nivel por debajo del 0.72, lo cual esta en relación a una pobre respuesta al tratamiento y esta en relación con los niveles bajos presentes de NAA/Cr, encontrados en este estudio.

Se demostró que los metabolitos estudiados en la RM con espectroscopia proporcionan valiosos datos para poder determinar las variaciones de los metabolitos en los pacientes que presentan lesiones activas no demostradas con el uso de Resonancia magnética convencional .

BIBLIOGRAFIA

1. Scout W. Atlas, MD. Enfermedades desmielinizantes primarias, Esclerosis múltiple. RM de Cabeza y Columna. Tercera edición. Volumen 1 pp. 466–486, volumen 2 2031-2032
2. David D. Stara, William G. Bradley, Jr. Esclerosis Múltiple y Neuroespectroscopia. Resonancia Magnética. Tercera Edición. Volumen III pp. 1379-1402 y 1595-1635
3. Dr. Tomas Alarcón Guzmán, Esclerosis Múltiple. Facultad de ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, Servicio de Neurología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. Volumen 13, Número 3, 2004
4. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing - remitting multiple sclerosis D. T. Chard, C. M. Griffin, M. A. McLean, P. Kapeller, R. Kapoor, A. J. Thompson¹ and D. H. Miller. Brain 2002, 125. pp. 2342 – 2352
5. Carlos Martinot del Pozo, New York Methodist Hospital. Espectroscopia Resonancia Magnética. Revista Per. Neurología. Vol. 7, No. 3. 2001.
6. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review Penny Whiting, Roger Harbord, Caroline Main, Jonathan J Deeks, Graziella Filippini, Matthias Egger, Jonathan A C Sterne. March 2006.
7. La Espectroscopia por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. Dr. Javier Onofre Castillo, Dr. Héctor R. Martínez, FACP, Dr. Orlando Londoño Toro. Rev. Mex. Neurocirugía 2002; 3(4):207-210
8. Noseworthy JH , Lucchinetti C , Rodriguez M , Weinshenker BG . Multiple sclerosis . N Engl J Med 2000 ; 343 (13): 938 – 952 .
9. Polman CH , Reingold SC , Edan G , et al . Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria” . Ann Neurol 2005 ; 58 : 840 – 846 .

10. Rocca MA , Valsasina P , Ceccarelli A , et al . Structural and functional MRI correlates of Stroop control in benign MS . *Hum Brain Mapp* 2009 ; 30 (1): 276 – 290 .
11. Ceccarelli A , Rocca MA , Neema M , et al . Deep gray matter T2 hypointensity is present in patients with clinically isolated syndromes suggestive of Multiple sclerosis . *Mult Scler* 2010 ; 16 (1): 39 – 44 .
12. Inglese M , Adhya S , Johnson G , et al . Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis . *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 ; 28 (1): 164 – 171 .

ANEXOS

CUESTIONARIO DE RECOLECCION DE DATOS PARA PROTOCOLO “Valor de la espectroscopia en la detección de lesiones activas en pacientes con Esclerosis múltiple, utilizando resonancia magnética “

NOMBRE: _____

No. Afiliación: _____ Edad: _____ Sexo: F M

Lugar de nacimiento: _____

Fecha de inicio de la enfermedad: _____

Años de evolución: 1 2 3 4 5 Mas ¿Cuántos? _____

¿Cuál fue su molestia o síntoma inicial? _____

Recaidas: 1 2 3 o Mas ¿Cuántas? _____

Tratamiento que le están dando: _____

Que síntomas presenta?

Incapacidad para caminar	SI	NO
Espasmos Musculares		SI NO
Perdida de memoria		SI NO
Calambres		SI NO
Astenia (fatiga)		SI NO
Fasciculaciones musculares	SI	NO
(pequeñas pero generalizadas vibraciones musculares)		
Perdida de masa muscular:	SI	NO
Debilidad Muscular		SINO
Disfunción Sexual:	SI	NO
Descoordinación en los Problemas de visión:	SI	NO
Disfagia (problemas al tragar)		SI NO
Disartria (problemas de habla)		SI NO
De realizar tareas simultáneas		SI NO
Disnea (problemas al respirar)		SI NO
Espasticidad (rigidez muscular)		SI NO
Pérdida de memoria a corto plazo		SI NO
Labilidad emocional		SI NO
(risas y Estreñimiento secundario a llantos inapropiados sin inmovilidad)		
Afectación psicológica		SI NO
Depresión		SI NO

FIRMA: _____

**Variable
antecedentes**

Variable	Definición conceptual	Definición conceptual	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad	Periodo transcurrido entre la fecha de nacimiento de la persona a la fecha de intervención	Años cumplidos del sujeto al momento del estudio.	Cuantitativa	Años
Sexo	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres	Definido como el rol social del hombre o de la mujer	Cualitativa	Hombre =1 Mujer =0

**Variables
independientes**

ACTIVIDAD DE LA LESION	Comportamiento de la lesión ante la aplicación del medio de contraste.	Reforzamiento de la lesión activa. No reforzamiento en la inactiva.	Cualitativa	Activa =1 Inactiva =0
-------------------------------	--	--	-------------	--------------------------

**VARIABLES
DEPENDIENTES**

N-Acetil aspartato (NAA)	Metabolito más abundante en el espectro normal, es un marcador neuronal que disminuye en casos de daño o pérdida de neuronas.	En cerebros normales se encuentra a 2.0ppm	Cuantitativa	Ppm
Colina (Cho)	Metabolito involucrado en la síntesis o destrucción de la membrana celular , su incremento refleja la proliferación	Se puede encontrar hasta en 3.2ppm.	Cuantitativa	Ppm

Lactato (LA)	<p>celular . Metabolito que se encuentra en cantidades bajas normalmente. Aumenta en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico.</p>	Presenta dos alzas a 1.32 y 4.1ppm	Cuantitativa	Ppm
Creatina (Cr)	Metabolito que se relaciona con la homeostasis de la bioenergética celular como elemento de reserva de fosfatos de alta energía en el citosol de músculos y neuronas, aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo	El alza ocurre a 3.03 ppm	Cuantitativa	Ppm

Cronograma de actividades

	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
REVISION BIBLIOGRAFICA	X		
REALIZACION DEL PROTOCOLO	X		
RECOLECCION DE INFORMACION		X	X
ANALISIS DE DATOS			X
REVISION DE RESULTADOS			X