



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

**UTILIDAD DE LA SECUENCIA FLAIR PRE Y POST CONTRASTE EN EL
DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS VIRAL Y/O BACTERIANA COMPARADA CON T1
POST CONTRASTE.**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. LOURDES MARISOL DÍAZ LUIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

ASESOR: DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UTILIDAD DE LA SECUENCIA FLAIR PRE Y POSTCONTRASTE EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS VIRAL Y/O BACTERIANA COMPARADA CON T1 POSTCONTRASTE.



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
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



DR. SERGIO MARTÍNEZ GALLARDO
DIRECTOR DEL ÁREA DE RESONANCIA MAGNÉTICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 12 de julio de 2018.**

DR. SERGIO MARTINEZ GALLARDO
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Utilidad de la secuencia FLAIR pre y post contraste en el diagnóstico de meningitis viral y/o bacteriana comparada con T1 post contraste.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-151

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre(s) Universidad Facultad o escuela Carrera No. De cuenta Correo	Díaz Luis Lourdes Marisol Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Imagenología Diagnóstica y Terapéutica 515218457 marisol.diaz.luis@gmail.com
DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Martínez Gallardo Sergio
DATOS DE LA TESIS	
Título No. de páginas Año NÚMERO DE REGISTRO	UTILIDAD DE LA SECUENCIA FLAIR PRE Y POST CONTRASTE EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS VIRAL Y/O BACTERIANA COMPARADA CON T1 POST CONTRASTE 37 2019 R-2018-3601-151

ÍNDICE

A. RESUMEN	6
B. MARCO TEÓRICO.....	7
C. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
D. JUSTIFICACIÓN	13
E. HIPÓTESIS.....	15
F. OBJETIVOS.....	16
G. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
H. ASPECTOS ÉTICOS	27
I. RESULTADOS.....	31
J. CONCLUSIÓN	34
K. DISCUSIÓN.....	34
L. BIBLIOGRAFÍA.....	35
M. ANEXOS.....	36
N. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	37

RESUMEN

TÍTULO: UTILIDAD DE LA SECUENCIA FLAIR PRE Y POST CONTRASTE EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS VIRAL Y/O BACTERIANA COMPARADA CON T1 POST CONTRASTE.

ANTECEDENTES: Las imágenes de resonancia magnética de encéfalo obtenidas en secuencia FLAIR (*fluid-attenuated inversion-recovery*) parecen ser más sensibles que las imágenes obtenidas en secuencias T1. La supresión del líquido cefalorraquídeo (LCR) conduce a una mejor delimitación de las lesiones meníngeas. Además, las imágenes FLAIR post contraste no demuestran reforzamiento de los vasos de bajo flujo posterior a la administración de gadolinio como lo hacen las imágenes T1, permitiendo una mejor distinción del reforzamiento meníngeo y de las venas corticales reforzadas. La precisión de las secuencias contrastadas para la detección de las enfermedades leptomeníngeas de etiología infecciosa puede ser explicada por una elevación gradual en la concentración de gadolinio en el líquido cefalorraquídeo, lo cual puede inducir alteraciones en la intensidad de señal leptomeníngea de forma más marcada.

OBJETIVO: Evaluar la utilidad de las imágenes de resonancia magnética en secuencia FLAIR pre y post contraste comparada con las imágenes T1 post contraste en el diagnóstico de enfermedad meníngea infecciosa.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de los pacientes con sospecha clínica de meningitis en la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." a los que se les realizó un estudio de resonancia magnética de encéfalo en el periodo comprendido de enero de 2017 a mayo de 2018. Se analizaron variables socio-demográficas, se compararon los hallazgos por imagen en resonancia magnética en secuencias T1 y FLAIR pre y post contraste.

RESULTADOS: La sensibilidad de las secuencias FLAIR postcontraste fue de 98%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 96% y valor predictivo negativo 80%; mientras que las secuencias T1 postcontraste mostraron una sensibilidad de 70%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 94%, y valor predictivo negativo de 32%. En comparación con T1 postcontraste, el realce meníngeo en FLAIR postcontraste fue más evidente.

MARCO TEÓRICO

La meningitis es la forma más común de infección del sistema nervioso central (SNC).

Las leptomeningitis infecciosas se dividen en las siguientes tres categorías generales:

1. Meningitis piógena aguda (en su mayoría infecciones bacterianas).
2. Meningitis linfocítica (usualmente viral).
3. Meningitis crónica (ejemplos clásicos son tuberculosis y coccidioidomicosis).

Las meningitis piógenas agudas usualmente son causadas por bacterias y los agentes específicos involucrados varían entre los diferentes grupos de edad: la causa más común en meningitis neonatal es el *Streptococo* del grupo B, seguido por *Escherichia coli* y *Listeria monocitogenes*. En niños menores de 7 años de edad, la meningitis por *Haemophilus influenza* es común, *Neisseria meningitidis* se encuentra principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, mientras que *Streptococo pneumoniae* es el agente infeccioso más frecuente en adultos. La diseminación hematógena y la extensión local desde infecciones extracerebrales contiguas (ej. Otitis media, mastoiditis o sinusitis) son las causas más comunes de infección. La colonización hematógena probablemente ocurre a través de los plexos coroides y las vías de líquido cefalorraquídeo. La inflamación bacteriana y micobacteriana están caracterizadas por infiltración celular polimorfonuclear y exudación extensas de fibrina. En la meningitis bacteriana el período de incubación es de 2 a 10 días a excepción de *Haemophilus influenzae* que va de horas hasta 5 días, los síntomas más frecuentes son rigidez de cuello (Brudzinski), fiebre elevada, alteraciones del estado mental (confusión), Otros signos y síntomas presentes son cefalea, náuseas, vómitos fotosensibilidad, Kerning, convulsiones y déficit neurológico focal (afectación de pares craneales, afasia, etc). El daño endotelial vascular con permeabilidad alterada de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico es común. Las complicaciones de la meningitis incluyen inflamación perivascular (espacios de Virchow-Robin), cerebritis, abscesos y ventriculitis. La característica más llamativa de meningitis bacteriana, es el exudado purulento, espeso que está confinado a las cisternas basales u ocupa

completamente el espacio subaracnoideo. La meningitis linfocítica aguda usualmente es de origen viral. La mayoría son benignas y autolimitadas. Los enterovirus (echovirus, coxsackievirus) se cree que son responsables del 50-80% de meningitis virales. Otros agentes incluyen paramixovirus, virus Epstein-Barr y arbovirus. Los signos y síntomas tales como cefalea, fiebre, y meningismo son similares a los de la meningitis bacteriana pero a menudo menos severos. Los hallazgos por imagen son similares a menos que ocurra coexistencia con encefalitis. La meningitis crónica es un proceso latente e indolente que está representado por la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La diseminación hematógica de la tuberculosis pulmonar a las meninges es el mecanismo aceptado en el desarrollo de meningitis tuberculosa. La meningitis crónica está caracterizada por un exudado grueso (células polimorfonucleares, fibrina y hemorragia) que involucra principalmente las cisternas basales. En la meningitis tuberculosa, pueden ocurrir necrosis caseosa pronunciada, granulomas crónicos, cambios inflamatorios perivasculares y endarteritis. El diagnóstico de meningitis se establece por medio de la historia clínica, exploración física y evaluación por laboratorio. Los estudios de neuroimagen se usan típicamente para monitorizar las complicaciones de infección meníngea, tales como hidrocefalia, ventriculitis/ependimitis, colecciones subdurales, empiema, abscesos/ cerebritis, infartos arteriales/vasoespasmos, trombosis de venas corticales/ senos duros e infartos venosos.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

En México las meningitis bacterianas en el periodo del 2000 al 2009 se presentaron 10, 824 casos, para el 2009 se tuvo una tasa de incidencia de 0.67 por 100 000 habitantes (722 casos). De los 722 casos de 2009, el 57.1% fueron hombres y 42.9 mujeres, los menores de un año tuvieron una tasa de incidencia de 7.6 por 100 000 habitantes. Para el año 2010 se tuvieron 805 casos, en 2011 se aumentaron 152 casos. En el período de 2000-2009 se notificaron 462 casos de meningitis meningocócica una mediana de 57 casos, se tiene una tendencia ascendente, dos

brotes epidémicos en el 2003 y 2008 con 62 y 82 casos respectivamente; para 2009 se registraron 42 casos con una tasa de incidencia de 0.04 por 100 000 habitantes. Los grupos de edad más afectados son los menores 1 año y 1 a 4 años con tasas de 0.10 y 0.08 por cada 100 000 habitantes respectivamente, el sexo más afectado es el masculino, en el 2011 se presentaron 45 casos, 26 mujeres y 19 hombres, el grupo de edad más afectado fue el 25 a 44 años.²

EVALUACIÓN POR IMAGEN

Las imágenes enfatizadas en T1 reforzadas con contraste son el método estándar para la detección de lesiones cerebrales y espinales caracterizadas por disrupción de la barrera hemato-encefálica. El reconocimiento de enfermedad leptomeníngea es de fundamental importancia en neuroimagen debido a que frecuentemente ocurre como complicación de infecciones contiguas y tiene implicaciones principalmente en el tratamiento y pronóstico. Las imágenes T1 contrastadas son una herramienta útil en este sentido, particularmente en la distinción entre reforzamiento leptomeníngeo, el cual usualmente es debido a infiltración, y reforzamiento paquimeníngeo, el cual usualmente es una respuesta secundaria a cirugía craneal y/o colocación de derivaciones. La detección de enfermedad leptomeníngea, sin embargo, puede ser difícil debido a que las meninges normales realzan en algún grado y el acortamiento en T1 debido al material de contraste en estructuras vasculares normales puede causar confusión.³

La secuencia FLAIR (por sus siglas en inglés fluid-attenuated inversion-recovery) es una técnica de imagen enfatizada en T2 que genera imágenes T2 pesadas con el uso de tiempos de eco largos e imágenes que anulan la señal del líquido cefalorraquídeo (LCR). Debido a que estas secuencias están modificadas con inversión-recuperación, su uso se ha limitado por tiempos de exploración largos. La utilidad de la secuencia FLAIR comparada con las imágenes T2W SE ha sido probada en una amplia variedad de enfermedades cerebrales, incluyendo infarto cerebral, esclerosis múltiple, infecciones, síndrome de encefalopatía hipertensiva/ leucoencefalopatía posterior

reversible, neoplasias cerebrales y encefalopatía hipóxico-isquémica. Ha demostrado cambios en la señal de LCR en muchas patologías tales como hemorragia subaracnoidea, meningitis y trombosis de senos venosos. La secuencia está diseñada para anular la señal normal del LCR y cualquier condición que permita que la composición del LCR cambie conduce a un incremento de señal. La mayor ventaja de las imágenes FLAIR contrastadas sobre las T1 contrastadas es la falta de reforzamiento de las estructuras vasculares normales en FLAIR comparadas con las imágenes en T1. Cualquier secuencia que pueda reducir o eliminar la intensidad de señal de la vasculatura normal constituye un importante paso adelante. La señal hiperintensa del LCR en FLAIR está relacionada con las proteínas totales y el tiempo de eco efectivo.³⁻⁵

Kremer y cols. Demostraron que las secuencias FLAIR parecen ser más sensibles que las imágenes enfatizadas en T1 para demostrar bajas concentraciones de gadolinio. La supresión de la señal de LCR conduce a una mejor delimitación de lesiones meníngeas. Además, las imágenes FLAIR postcontraste no demostraron reforzamiento de los vasos de bajo flujo posterior a la administración de gadolinio como lo hacen las imágenes T1, permitiendo una mejor distinción del reforzamiento meníngeo y de las venas corticales reforzadas. El mecanismo exacto del reforzamiento leptomeníngeo permanece desconocido. Los estudios histopatológicos sugieren que los vasos piales dañados permiten la extravasación focal de los quelatos de gadolinio hacia el LCR adyacente al parénquima cerebral conduciendo al reforzamiento meníngeo. La precisión de las secuencias contrastadas para la detección de las enfermedades leptomeníngeas de etiología infecciosa y/o tumoral puede ser explicada por una elevación gradual en la concentración de gadolinio en el líquido cefalorraquídeo, lo cual puede inducir alteraciones en la intensidad de señal leptomeníngea de forma más marcada.⁶

La enfermedad meníngea infecciosa puede producir serias complicaciones, resultando en morbilidad y mortalidad sustanciales. El diagnóstico temprano es importante para que el tratamiento apropiado pueda ser instituido prontamente para prevenir mayor daño cerebral y complicaciones neurológicas permanentes. Las imágenes T1 con trastadas con gadolinio han sido las imágenes por RM estándar usadas para evaluar la enfermedad meníngea. La intensidad de señal competitiva del líquido cefalorraquídeo hace a las imágenes T2 convencionales muy insensible para las anomalías subaracnoidea. Un problema con las secuencias T1 postcontraste es que realza los vasos corticales y pueden confundirse con realce meníngeo. A diferencia de las imágenes T1, las imágenes FLAIR postcontraste no muestran reforzamiento en vasos con bajo en flujo sanguíneo. Mathews y cols. Sugieren que las imágenes FLAIR postcontraste pueden ser mejores para detectar anomalías superficiales, tales como enfermedad meníngea.⁷

El potencial de la meningitis para causar daño neurológico permanente y alta mortalidad requiere un diagnóstico temprano e inicio a tiempo del tratamiento. En caso de tuberculosis y meningitis fúngica, los cultivos de LCR pueden tomar semanas. Un diagnóstico por imagen presuntivo, correcto y temprano puede jugar un papel crucial en el tratamiento exitoso de estos pacientes. Las imágenes por resonancia magnética han mejorado la habilidad para detectar y diferenciar entre subcategorías de meningitis. Pocos estudios han comparado las imágenes FLAIR y T1WI contrastadas en el diagnóstico de meningitis.⁸

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con sospecha de meningitis viral y/o bacteriana ¿qué utilidad tienen las imágenes obtenidas en secuencia FLAIR pre y post contraste comparadas con la secuencia T1 post contraste en el diagnóstico de meningitis?

JUSTIFICACIÓN

La meningitis es la forma más común de infección del sistema nervioso central. La diseminación hematológica y la extensión local desde infecciones extracerebrales contiguas (ej. Otitis media, mastoiditis o sinusitis) son las causas más comunes de infección. La colonización hematológica probablemente ocurre a través de los plexos coroides y las vías de líquido cefalorraquídeo. La inflamación bacteriana y micobacteriana están caracterizadas por infiltración celular polimorfonuclear y exudación extensas de fibrina. El daño endotelial vascular con permeabilidad alterada de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico es común. Las complicaciones de la meningitis incluyen inflamación perivascular (espacios de Virchow-Robin), cerebritis, abscesos y ventriculitis.

Para la detección de procesos inflamatorios que afectan el espacio subaracnoideo o leptomeninges, las imágenes por resonancia magnética contrastadas han sido ampliamente consideradas como la técnica de imagen más sensible y se ha convertido en el método estándar de imagen. Los quelatos de gadolinio con frecuencia se administran como medio de contraste en resonancia magnética para imágenes cerebrales con el fin de mejorar la detección o caracterización de lesiones.

Las imágenes T1 con trastadas con gadolinio han sido las imágenes por RM estándar usadas para evaluar la enfermedad meníngea. La intensidad de señal competidora del líquido cefalorraquídeo hace a las imágenes T2 convencionales muy insensibles para las anomalías subaracnoideas. Un problema con las secuencias T1 postcontraste es que realza los vasos corticales y pueden confundirse con realce meníngeo. A diferencia de las imágenes T1, las imágenes FLAIR postcontraste no muestran reforzamiento en vasos con bajo en flujo sanguíneo.

Mathews y cols. Sugieren que las imágenes FLAIR postcontraste pueden ser mejores para detectar anomalías superficiales, tales como enfermedad meníngea.

La enfermedad meníngea infecciosa puede producir serias complicaciones, resultando en morbilidad y mortalidad sustanciales. El diagnóstico temprano es importante para que el tratamiento apropiado pueda ser instituido prontamente para prevenir mayor daño cerebral y complicaciones neurológicas permanentes.

Por eso el interés de realizar este trabajo para demostrar la utilidad de esta secuencia FLAIR pre y post contraste para un diagnóstico preciso y tratamiento oportuno en la meningitis.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

H1: Las imágenes por resonancia magnética en secuencia FLAIR pre y post contraste son de mayor utilidad en el diagnóstico de meningitis comparadas con las imágenes T1 post contraste.

Hipótesis nula

H0: Las imágenes por resonancia magnética en secuencia FLAIR pre y post contraste no son de mayor utilidad en el diagnóstico de meningitis comparadas con las imágenes T1 post contraste.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la utilidad de las imágenes de resonancia magnética en secuencia FLAIR pre y post contraste comparada con las imágenes T1 post contraste en el diagnóstico de enfermedad meníngea infecciosa.

Objetivos específicos

Registro de los datos clínicos y demográficos de los pacientes.

Analizar los hallazgos por imagen de las secuencias FLAIR pre y postcontraste en la meningitis viral y bacteriana.

Comparar los hallazgos por imagen de las secuencias FLAIR pre y postcontraste en la meningitis viral y bacteriana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción general del estudio

1. Fecha de inicio y conclusión

La selección de pacientes y realización de los estudios de resonancia magnética de encéfalo en secuencias FLAIR y T1 post contraste se llevó cabo de enero de 2017 a mayo de 2018. El análisis estadístico y conclusiones se realizaron en los meses de abril y mayo de 2018.

2. Ámbito

El presente estudio se realizó en el área de resonancia magnética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI IMSS).

3. Tipo y diseño de investigación

Observacional y transversal. Cohorte retrospectiva.

4. Universo de estudio

El universo lo constituyó el total de pacientes con sospecha clínica de meningitis que se presentaron en el área de resonancia magnética del HE CMN SXXI IMSS y que cumplieron con los criterios de inclusión, a los cuales se les realizó el estudio en secuencias FLAIR y T1 post contraste.

5. Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Mayor de 18 años de edad.
2. Con sospecha clínica de meningitis comprobada con estudio de líquido cefalorraquídeo.
3. Que se haya realizado el estudio de resonancia magnética de encéfalo en secuencias FLAIR y T1 post contraste en este hospital.
4. Firmar hoja de consentimiento bajo información.

Criterios de no inclusión

1. Menores de 18 años.
2. No autorizar expresamente su participación en el estudio.
3. No haber firmado la hoja consentimiento bajo información.
4. Que se haya realizado el estudio de resonancia magnética de encéfalo en secuencias FLAIR y T1 post contraste en este hospital con diagnóstico diferente a meningitis.

Criterios de eliminación

Que durante la realización del estudio de resonancia magnética de encéfalo en secuencias FLAIR y T1 post contraste presente infiltración extravascular del contraste Gadovist ®1.0, Bayer (gadobutrol 604.72 mg equivalente a 1.0 mmol/1 ml).

6. Tamaño de la muestra

Por factibilidad en el período de enero de 2017 a mayo de 2018.

7. Muestreo (TIPO)

No probabilístico de casos consecutivos.

8. Definiciones operativas

Variable dependiente

Variable	Definición	Operacionalización	Escala	Indicador
-----------------	-------------------	---------------------------	---------------	------------------

<p>Meningitis</p>	<p>Sospecha clínica personas que presenten fiebre (mayor de 38° C) y dos o más de los siguientes signos o síntomas:</p> <p>Meníngeos: fontanela abombada (<1 año), rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski, dolor lumbar o fotofobia.</p> <p>Encefálicos: irritabilidad, desorientación, confusión, sopor, somnolencia, estupor, coma, apatía, agresividad, cefalea, habla farfullada, ataque a pares craneales o convulsiones.</p> <p>Líquido cefalorraquídeo anormal (presión aumentada, turbio, aumento de la celularidad, hipogluorraquia, incremento de las proteínas, pleocitosis a</p>	<p>Se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico y laboratorio (comprobada por cultivo de líquido cefalorraquídeo).</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica.</p>	<p>1= presente. 2= ausente.</p>
--------------------------	--	---	---	--

	expensas de polimorfonucleares)			
--	---------------------------------	--	--	--

Variables sociodemográficas

Variable	Definición	Operacionalización	Escala	Indicador
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento actual, se expresa en años, meses y días.	Se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Días

Sexo	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 del expediente clínico de los pacientes que cumplan con los criterios de selección mencionados previamente, también en el instrumento de recolección.	Cualitativa Nominal	1. Femenin o 2. Masculin o
-------------	--	--	--------------------------------	---

Variables independientes

Variable	Definición	Operacionalización	Escala	Indicador
FLAIR	Anormalidad en la señal con aumento en su intensidad (realce leptomeníngeo) en la secuencia <i>fluid-attenuated inversion-recovery</i> , (técnica de imagen ponderada en T2 con el uso de tiempos de eco largos e imágenes que	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión de los expedientes radiológicos de los pacientes.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica	1= presente. 2= ausente.

	<p>anulan la señal del líquido cefalorraquídeo) observada en el espacio subaracnoideo (cisternas y surcos) o a lo largo de cualquier superficie pial o nervios craneales.</p>			
<p>FLAIR postcontrast e</p>	<p>Anormalidad en la señal con aumento en su intensidad (realce leptomeníngeo) en la secuencia <i>fluid-attenuated inversion-recovery</i> posterior a la administración de gadolinio intravenoso (técnica de imagen ponderada en T2 con el uso de tiempos de eco largos e imágenes que anulan la señal del líquido cefalorraquídeo) observada en el</p>	<p>Esta variable se obtendrá por medio de la revisión de los expedientes radiológicos de los pacientes.</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p>	<p>1= presente. 2= ausente.</p>

	<p>espacio subaracnoideo (cisternas y surcos) o a lo largo de cualquier superficie pial o nervios craneales.</p>			
T1	<p>Anormalidad en la señal con aumento en su intensidad (realce leptomeníngeo) en la secuencia T1 (obtenidas usando tiempos de repetición y tiempos de eco cortos antes de la relajación transversal) observada en el espacio subaracnoideo (cisternas y surcos) o a lo largo de cualquier superficie pial o nervios craneales.</p>	<p>Esta variable se obtendrá por medio de la revisión de los expedientes radiológicos de los pacientes.</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p>	<p>1= presente. 2= ausente.</p>

<p>T1 postcontraste</p>	<p>Anormalidad en la señal con aumento en su intensidad (realce leptomeníngeo) en la secuencia T1 posteriores a la administración de gadolinio intravenoso (obtenidas usando tiempos de repetición y tiempos de eco cortos antes de la relajación transversal) observada en el espacio subaracnoideo (cisternas y surcos) o a lo largo de cualquier superficie pial o nervios craneales.</p>	<p>Esta variable se obtendrá por medio de la revisión de los expedientes radiológicos de los pacientes.</p>	<p>Cualitativa. Nominal. Dicotómica</p>	<p>1= presente. 2= ausente.</p>
--------------------------------	--	---	--	--

Análisis estadístico

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

Se utilizaron tablas de 2 x 2 para evaluar sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de FLAIR postcontraste y T1 postcontraste.

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

9. Colaboradores

Se contó con la participación de los médicos especialistas en radiología e imagen adscritos al área de resonancia magnética del HE CMN SXXI IMSS.

10. Procedimiento

1. Se seleccionó a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. A los pacientes seleccionados se les invitó a participar en el protocolo de investigación. Una vez despejadas las dudas, se le entregó hoja de consentimiento bajo información y autorización, el formato de consentimiento informado para la aplicación de material de contraste para su correspondiente firma.

PROTOCOLO PARA ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO EN SECUENCIAS FLAIR Y T1W SE POST CONTRASTE.

1. Un nivel sérico de creatinina menor a 1.5 mg/dL.
2. Se obtuvo acceso venoso periférico en el pliegue antecubital en la vena basílica o cefálica, según su disponibilidad anatómica para acceso.
3. Las imágenes FLAIR y T1W se obtuvieron previamente y posterior a la administración endovenosa del medio de contraste gadobutrol concentración de 1 mmol/1 ml con osmolaridad de 1603 mOsm/kg H_2O , marca Gadovist® 1.0 Bayer. La dosis del medio de contraste se calculó con la fórmula 0.1 mmol/kg de peso y se inyectó de forma manual vía

endovenosa verificando la no extravasación del medio de contraste en el sitio de punción.

4. Las imágenes se obtuvieron desde la base del cráneo hasta la convexidad del mismo en un equipo de resonancia magnética 1.5 T modelo Magnetom Symphony marca Siemens; Erlangen, Germany. Con parámetros para la secuencia FLAIR de 8000-9000/105-109/1 (TR/TE/NEX), tiempo de inversión de 2000, y una matriz de 256 X 192. T1WI post contraste de 437-481/14/1 y una matriz de 256 x 144. Para ambas secuencias el FOV (*field of view*) fue de 22 cm, con grosor de corte de 5 mm y un intervalo de 1.5 mm.
5. El paciente fue egresado a su servicio 30 minutos posteriores a la administración del medio de contraste, corroborando ausencia de reacciones adversas y/o secundarias inmediatas.
6. Las imágenes fueron evaluadas por un médico especialista en radiología e imagen (SMG) y un residente de 4º año de radiología, con 10 y 3 años de experiencia en el área de resonancia magnética, respectivamente.

ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos en los que debe basarse toda investigación realizada con seres humanos son: 1) El respeto por las personas, relacionado con el respeto a la autonomía y con la protección a las personas con autonomía limitada. 2) Beneficencia, la investigación y los procedimientos que esta incluya deben maximizar el beneficio y minimizar el daño, los riesgos deben ser razonables en relación a los beneficios esperados, y 3) Justicia, distribución equitativa de las cargas y beneficios relacionados con la investigación, se relaciona con la protección de los derechos y el bienestar de las personas vulnerables, con la forma de elegir a los participantes y con los beneficios directos para los participantes o beneficios anticipados para la población de cual el participante proviene o representa.

El protocolo de investigación debe tener calidad científica, para asegurar que los riesgos potenciales e inconvenientes a los que se somete a la población participante y el uso de los recursos, tengan justificación ética.

En el protocolo de investigación, la sección de aspectos éticos deberá incluir los siguientes apartados:

Riesgo de la investigación

Debe establecer claramente el riesgo del estudio. Este se refiere a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.

Describir brevemente las posibles contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y/o la sociedad. Para el caso de estudios de medicamentos deberá aclararse si el medicamento hace parte del cuadro básico, en el caso de que no sea así, los investigadores deben explicar si en su opinión es factible que el medicamento de incluya en el cuadro básico a corto plazo.

Confidencialidad

El documento deberá contar con una clara descripción de los procedimientos que se seguirán para garantizar la confidencialidad de la información.

Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento

Es necesario describir el proceso mediante el cual se va a obtener el consentimiento de participación en el estudio: en qué circunstancias, cuándo y quién solicitará el consentimiento informado. Cuando exista alguna dependencia o ascendencia o subordinación del sujeto al investigador, la carta de consentimiento bajo información (CCBI) debe ser obtenido por otro integrante del equipo de investigación.

Forma de selección de los participantes

Quiénes son los participantes potenciales, cómo se realizará la selección para invitarlos a participar. Para el caso de investigación de medicamentos, es necesario describir, qué porcentaje de los potenciales participantes se incluirá en el estudio.

De acuerdo con la Ley General de Salud (artículos 21-24), deberá incluirse una CCBI en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo. Si se trata de investigaciones con riesgo mínimo se debe obtener consentimiento verbal (de este, la Comisión de Ética, solicita el guión que se utilizará para su obtención). Si se incluye en la población de estudio a menores de edad con un grado aceptable de autonomía (10-17 años), es necesario solicitar en forma adicional una carta de consentimiento.

La CCBI deberá estar escrita en un lenguaje adecuado para la población objetivo, se debe evitar el uso de términos técnicos que los participantes no puedan entender fácilmente y debe contener todos los aspectos necesarios para que los participantes cuenten con la información suficiente sobre la investigación, procedimientos, beneficios y riesgos.

Implicaciones éticas.

En el presente proyecto el procedimiento se realizará con base en 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 apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera sin riesgo para el paciente.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes que se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Nüremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Dado el tipo de investigación se clasifica mayor al mínimo, el investigador no tendrá ninguna participación en el procedimiento al que será sometido el paciente, el investigador solo se limitará a registrar información, por lo tanto la investigación por sí misma no representa un riesgo.

Sin embargo, se respetarán 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 el Instituto Mexicano del Seguro Social.

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

Se tomarán 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 a 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.

RESULTADOS

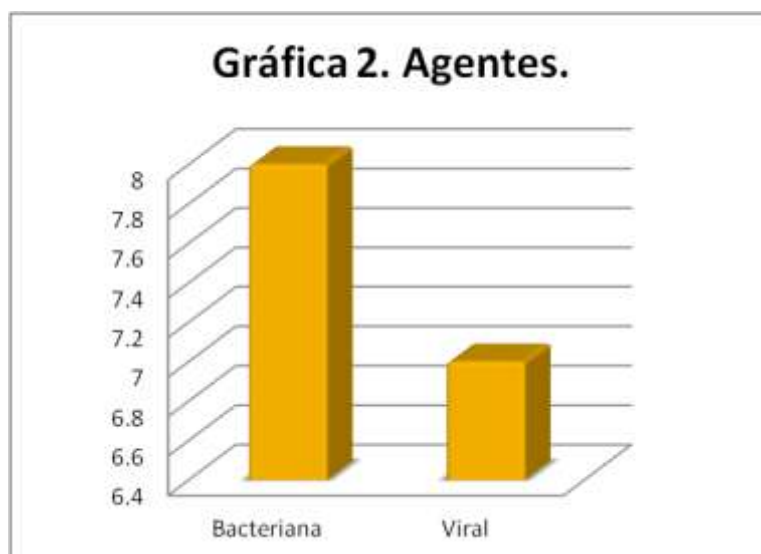
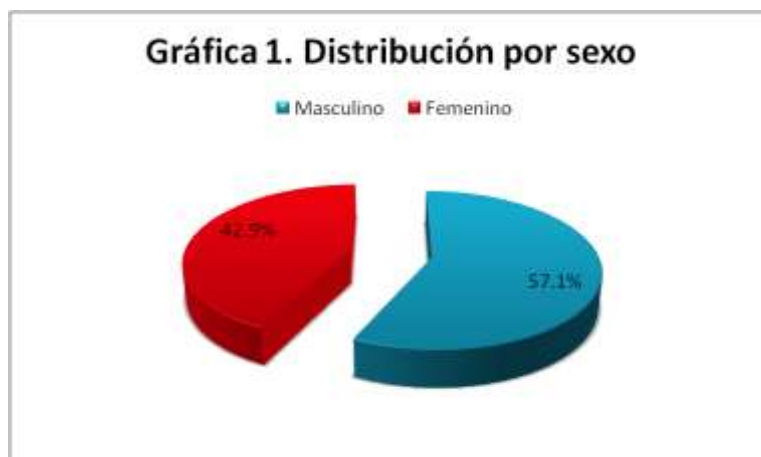
Se analizaron de forma retrospectiva los datos recolectados de 32 pacientes consecutivos que acudieron a nuestro hospital y que a su ingreso se sospechó de meningitis, en un periodo comprendido entre enero de 2017 y mayo de 2018. De estos, 11 pacientes fueron excluidos del estudio debido a que el resultado del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue negativo. Por lo que el número final de pacientes fue de 21, quienes se sometieron a resonancia magnética de encéfalo (RM) por sospecha clínica de meningitis. De estos 21 pacientes, 12 (51.7%) fueron hombres y 9 (42.9%) fueron mujeres (Gráfica 1). El promedio de edad fue de 31 ± 10.7 años, con un rango de 17 a 59 años. Los datos clínicos que se tomaron en cuenta fue la presencia de síndrome meníngeo (fiebre, rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski, dolor lumbar o fotofobia, irritabilidad, desorientación, confusión, sopor, somnolencia, estupor, coma, apatía, agresividad, cefalea, habla farfullada, ataque a pares craneales o convulsiones), la etiología de la meningitis (viral o bacteriana).

Los estudios de resonancia magnética fueron realizados usando un equipo de resonancia magnética 1.5 T Magnetom Symphony marca Siemens; Erlangen, Germany. Con parámetros para la secuencia FLAIR de 8000-9000/105-109/1 (TR/TE/NEX), tiempo de inversión de 2000, y una matriz de 256 X 192. T1WI post contraste de 437-481/14/1 y una matriz de 256 x 144. Para ambas secuencias el FOV (field of view) fue de 22 cm, con grosor de corte de 5 mm y un intervalo de 1.5 mm. Se realizó punción lumbar y cultivo en todos los pacientes posterior a la adquisición de las imágenes de RM para confirmar el diagnóstico. De estos 21 pacientes, 15 (71.4 %) tuvieron estudio de LCR positivo para meningitis, 6 (28.6%) tuvieron estudio de LCR negativo y sin cambios en las imágenes de resonancia magnética postcontraste (verdaderos negativos). De estos 15, 8 casos (52.3%) tuvieron meningitis bacteriana, 7 (47.6%) meningitis viral (Gráfica 2).

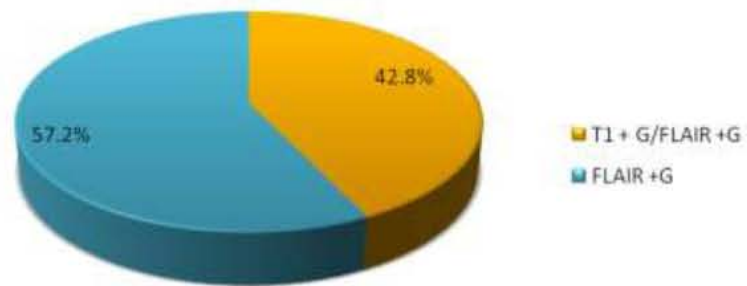
El análisis de las imágenes simples no se observó alteración en la señal de localización meníngea en las secuencias potenciadas en T1 y FLAIR. En 14 casos (93.3%) se identificó realce meníngeo patológico y 1 (6.7%) tuvo una RM normal.

En 6 casos (42.8%), el realce meníngeo postcontraste se observó tanto en las secuencias potenciadas en T1 como en FLAIR y en 8 casos (57.2%) el realce se documentó únicamente en secuencias FLAIR postcontraste (Gráfica 3).

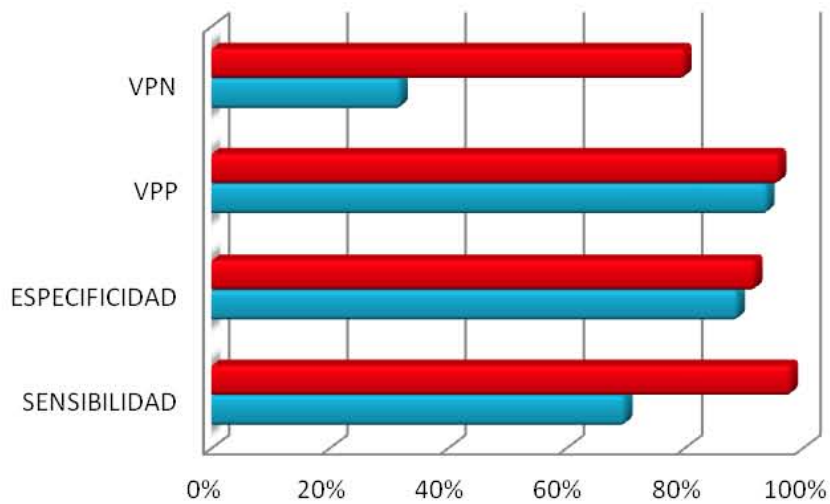
Después de los resultados del LCR, la sensibilidad de las secuencias FLAIR postcontraste fue de 98%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 96% y valor predictivo negativo 80%; mientras que las secuencias T1 postcontraste mostraron una sensibilidad de 70%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 94%, y valor predictivo negativo de 32% (Gráfica 4). En comparación con T1 postcontraste, el realce meníngeo en FLAIR postcontraste fue más evidente.



Gráfica 3. Realce meníngeo anormal.



Gráfica 4. Comparación de estudios postcontraste



	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
■ FLAIR + G	98%	92%	96%	80%
■ T1 + G	70%	89%	94%	32%

CONCLUSIÓN

En relación con lo analizado, concluimos que las imágenes obtenidas en secuencia FLAIR posteriores a la administración de gadolinio intravenoso tiene mayor utilidad que las potenciadas en T1 postcontraste, de igual forma que en FLAIR simple, ya que la supresión de la señal del líquido cefalorraquídeo hace más evidente el aumento de la intensidad de señal leptomeníngea posteriores a la administración del medio de contraste.

DISCUSIÓN

Al igual que lo resultados publicados Kremer y Mathews y cols. Nuestro estudio mostró que la secuencia FLAIR postcontraste es más sensible para evidenciar realce leptomeníngeo posterior a la administración del contraste y que pueden ser mejores para detectar anormalidades superficiales, tales como enfermedad meníngea. Sin embargo, consideramos que es necesario hacer un estudio de casos y controles, con una muestra mayor para darle más peso estadístico, así como una comparación con imágenes de resonancia magnética de 3T.

BIBLIOGRAFÍA

1. Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, Necozone S, Masciocchi C, Gallucci M. Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. *Neuroradiology*. 2005;47(8):591-598. doi:10.1007/s00234-005-1383-7
2. Dirección General de Epidemiología. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación. 2016:276. http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/35_Manual_EPV.pdf.
3. Griffiths PD, Coley SC, Romanowski CAJ, Hodgson T, Wilkinson ID. Contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery imaging for leptomeningeal disease in children. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(4):719-723.
4. Tsuchiya K, Inaoka S, Mizutani Y, Hachiya J. Fast fluid-attenuated inversion-recovery MR of intracranial infections. *Am J Neuroradiol*. 1997;18(5):909-913. doi:10.1097/00041327-199906000-00027
5. Bozzao A, Floris R, Fasoli F, Fantozzi LM, Colonnese C, Simonetti G. Cerebrospinal fluid changes after intravenous injection of gadolinium chelate: assessment by FLAIR MR imaging. *Eur Radiol*. 2003;13:592-597. doi:10.1007/s00330-002-1546-4
6. Kremer S, Abu Eid M, Bierry G, et al. Accuracy of delayed post-contrast FLAIR MR imaging for the diagnosis of leptomeningeal infectious or tumoral diseases. *J Neuroradiol*. 2006;33(5):285-291. doi:10.1016/S0150-9861(06)77286-8
7. Galassi W, Phuttarak W, Hesselink J., Healy J., Dietrich R., Imbesi S. Intracranial Meningeal Disease: Comparison of Contrast- Enhanced MR Imaging with Fluid Attenuated Inversion Recovery and Fat- Suppressed T1-Weighted Sequences. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(September 2002):553-559.
8. Kamran S, Bener AB, Alper D, Bakshi R. Role of Fluid-Attenuated Inversion Recovery in the Diagnosis of Meningitis. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):68-72. doi:10.1097/00004728-200401000-00011

ANEXOS

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- 1 médico especialista en Radiología e Imagen adscrito al área de resonancia magnética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI IMSS).
- 1 médico residente del servicio de Radiología e Imagen adscrito al programa de especialización de Imagenología diagnóstica y terapéutica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI IMSS).

Recursos materiales:

- Se utilizaron las instalaciones y los recursos materiales del servicio de Imagenología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI IMSS).
- Los componentes necesarios para el vaciamiento de datos fueron equipo de papelería (hojas y plumas), impresiones, equipo de cómputo, sistema de la red informática del servicio de Imagenología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI IMSS).
- Para el presente estudio no se utilizaron recursos monetarios externos a los materiales disponibles del servicio de Imagenología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI IMSS).