

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO:

**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS,
LABORATORIALES, TERAPEÚTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA
MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA
PERIODO 2003 - 2013”**

Presentado por:

Giancarlo Giovanni Sante Farfán

Asesor:

Mg. Aldo Hugo Vargas Molineros

TACNA - 2014

ASESOR:

Mg. Aldo Vargas Molineros

Médico especialista en Medicina Interna

Hospital Hipólito Unanue – Tacna, servicio de Medicina Interna

JURADOS:

Dra. Regina Rivera Delgado

Médico especialista en Medicina Interna e Intensiva.

Hospital Hipólito Unanue – Tacna, Unidad de cuidados intensivos

Mg. Marco Rivarola Hidalgo

Medico Cirujano.

Director de la escuela profesional de Medicina Humana - UPT.

Med. Paulo Gordillo Maydana

Medico especialista en Medicina intensiva.

Hospital Daniel Alcides Carrión Essalud Tacna – Unidad de cuidados críticos.

Dedicatoria

A mis Padres Lidia y Ricardo, porque
son mi alegría, mi sostén, y mi motivación,
son lo mejor que Dios me ha dado.

Agradecimientos:

A todas las personas que han depositado la confianza en mí y que me han apoyado durante mi carrera.

A mi asesor, Aldo Vargas, por inspirarme con su dedicación a la Medicina.

A mis jurados, porque en todo momento me exigieron, tratando de lograr lo mejor de este proyecto y desarrollo de mis capacidades.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCION	8
CAPITULO 1: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. Fundamentación del problema.....	9
1.2. Formulación del problema.....	10
1.3. Objetivos de investigación.....	10
1.3.1. Objetivos generales.....	10
1.3.2. Objetivos específicos.....	11
1.4. Justificación.....	11
1.5. Definición de términos y glosario.....	12
CAPITULO 2: REVISION BIBLIOGRAFICA	
2.1. Antecedentes de la investigación.....	16
2.2. Marco teórico.....	21
2.2.1. Meningitis Tuberculosa.....	21
2.2.2. Inmunología.....	24
2.2.3. Epidemiología.....	29
2.2.4. Características clínicas.....	30
2.2.5. Características laboratoriales.....	33
2.2.6. Terapéutica de la Meningitis Tuberculosa.....	38
2.2.7. Pronostico.....	47
CAPITULO 3: HIPOTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	
3.1. Operacionalización de variables.....	48
CAPITULO 4: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACION	
4.1. Diseño.....	51

4.2. Ámbito de estudio.....	51
4.3. Población y muestra.....	51
4.4. Instrumento de recolección.....	52
CAPITULO 5: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS	
5.1. Procedimientos de análisis de datos.....	54
CAPITULO 6: RESULTADOS	
6.1. Resultados.....	55
CAPITULO 7: DISCUSIÓN	
7.1. Discusión.....	76
CAPITULO 8: CONCLUSIONES Y RESULTADOS	
8.1. Conclusiones.....	83
8.2. Recomendaciones.....	84
BIBLIOGRAFÍA.....	85
ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, terapéuticas y evolución clínica de la meningitis tuberculosa en pacientes del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue - Tacna, periodo 2003 – 2013.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, serie de casos de tipo retrospectivo. Se realizó en pacientes mayores de 14 años, de ambos sexos, en quienes se les diagnóstico meningitis tuberculosa y contaba con todos los datos requeridos en la historia clínica. Se analizaron los datos en el SPSSv21 con estadísticos descriptivos y tablas de frecuencia. **Resultados:** Se trabajó con 48 historias clínicas. El grupo etario más afectado fue 20 -29 años (29.2%), el 52.08% fueron de sexo masculino y el 47.97% de sexo femenino. Antecedentes: desnutrición (33.3%), tuberculosis pulmonar (16.7%), VIH (10.4%). Estancia hospitalaria: 20.65 días/paciente (media). Tiempo de diagnóstico: 1 a 2 días (47.9%). Tiempo de enfermedad: subaguda (72.9%). Síntomas: cefalea (72.9%), náuseas y vómitos (56.3%), fiebre (54.2%); signos: rigidez de nuca (72.9%), alteración de conciencia (66.7%). Estadio clínico: estadio I (27.1%), estadio II (39.6%), estadio III (33.3%). Laboratorio: leucocitos normales (66.7%), VSG alterada (47.9%), Líquido claro (62.5%), hipoglucorraquia (50%), Pandy + (41.7%), Pleocitosis 5 – 200 cels/mm³ (72.9%), mononucleares (72.9%). BK negativo (81.2%), ADA + (35.4%). Los corticoides según letalidad (RR: 0.67 (0.36-1.2); p=0.23) y según secuelas (RR: 1.14 (0.47-2.76); p=1). Complicaciones: sin complicaciones (43.8%), HTEC (14.6%), neumonía aspirativa (14.6%), hidrocefalia (10.4%). Letalidad (43.8%) y secuelas (31.3%). Secuelas: cefalea (12.5%), alteración de la visión (10.4%). **Conclusiones:** La meningitis tuberculosa afecto a población joven. Se presentó un cuadro clínico típico con mayor frecuencia. La mayor parte presentaba algún déficit neurológico. Los corticoides no se asociaron a una disminución de la mortalidad ni de secuelas. La letalidad de esta patología fue muy elevada a comparación de otros estudios.

Palabras claves: Tuberculosis, meningitis tuberculosa, letalidad.

ABSTRACT

Objective: Determine the epidemiological, clinical, laboratory, therapeutic features and clinical outcome of tuberculous meningitis in patients from the Medicine service from Hospital Hipólito Unanue - Tacna, period 2003 - 2013. **Material and methods:** observational, descriptive case series retrospective. Was performed in patients older than 14 years, of both sexes, who were diagnosed with tuberculous meningitis and had all the required information in the medical record. Data were analyzed in the SPSSv21 with descriptive statistics and frequency tables. Results: We worked with 48 charts. The most affected age group was 20 -29 years (29.2 %), the 52.08 % were male and 47.97 % female. Background: Malnutrition (33.3%), pulmonary tuberculosis (16.7%), HIV (10.4%). Hospital stay: 20.65 days / patient (mean). Diagnostic time: 1-2 days (47.9%). Time of disease: subacute (72.9%). Symptoms: headache (72.9%), nausea and vomiting (56.3%), fever (54.2%); Signs: stiff neck (72.9%), altered consciousness (66.7%). Clinical stage: stage I (27.1%), stage II (39.6%), stage III (33.3%). Lab: normal (66.7%) leukocytes, ESR altered (47.9%), clear liquid (62.5%), hypoglycorrhachia (50%), Pandy + (41.7%), Pleocytosis 5-200 cells / mm³ (72.9%), mononuclear (72.9%). BK negative (81.2%), ADA + (35.4%). Steroids according lethality (RR 0.67 (0.36-1.2); p = 0.23) and as sequelae (RR: 1.14 (0.47-2.76); p = 1). Complications: no complications (43.8%), HTEC (14.6%), aspiration pneumonia (14.6%), hydrocephalus (10.4%). Lethality (43.8%) and sequels (31.3%). Aftermath: headache (12.5%), impaired vision (10.4%). **Conclusions:** tuberculous meningitis affection for young people. A typical clinical picture presented more frequently. Most had some neurological deficit. Corticosteroids were not associated with a decrease in mortality and sequelae. The lethality of this disease was very high compared to other studies.

Keywords: Tuberculosis, tuberculous meningitis, lethality.

INTRODUCCIÓN

La Meningitis Tuberculosa es una forma de meningitis bacteriana causada por el *Mycobacterium tuberculosis* o raramente el *Mycobacterium bovis*. El microorganismo se implanta en las meninges y forma microtuberculomas que posteriormente, luego de un periodo quiescente, se produce su ruptura. El curso clínico tiende a ser subagudo, con progresiones que ocurren a lo largo de un período de varios días o más. La cefalea y la irritación meníngea pueden preceder a las convulsiones, neuropatías craneales, déficits neurológicos focales, somnolencia y eventualmente coma. La enfermedad puede ocurrir en individuos inmunocompetentes o como infección oportunista en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en otros síndromes de inmunodeficiencia. ⁽¹⁾

La meningitis tuberculosa representa aproximadamente el 1 % de todos los casos de tuberculosis, pero es desproporcionadamente importante porque mata o incapacita a la mitad de las personas afectadas gravemente. El éxito de la prevención de la meningitis bacteriana piógena a través de la vacunación ha significado que en muchas partes del mundo la tuberculosis sea la causa más común de meningitis bacteriana. La incidencia está directamente relacionada con la prevalencia de la tuberculosis pulmonar, por lo que la optimización del control mundial de la tuberculosis es la clave para la prevención. ⁽²⁾

El objetivo de este trabajo es describir las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, el tratamiento y evolución de la meningitis por Tuberculosis (TB) observadas en el Hospital Hipólito Unanue entre los años 2003 y 2013, en el servicio de medicina, contribuyendo así al conocimiento sobre el comportamiento de esta patología, una de las formas más complicadas y severas de la tuberculosis y que nos permita mejorar las actitudes diagnósticas y terapéuticas.

CAPÍTULO 1

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

La meningitis tuberculosa es la inflamación de las leptomeninges por *Mycobacterium tuberculosis* y representa cerca del 5% de casos de tuberculosis extrapulmonar en Estados Unidos. Es más frecuente en niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH). La meningitis tuberculosa se debe a la diseminación hematógica de la lesión pulmonar primaria o postprimaria, o a la ruptura de un tubérculo subependimario en el espacio subaracnoideo.⁽³⁾ Los factores de riesgo son alcoholismo, diabetes mellitus, neoplasias, tratamiento con corticoides, agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y pacientes sometidos a quimioterapia.⁽⁴⁾

La meningitis tuberculosa tiene una alta morbimortalidad que solo puede evitarse mediante el rápido inicio del tratamiento. No obstante, con frecuencia la administración de terapia específica es tardía debido a que la forma de presentación clínica y las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) son inespecíficas, sumado a que no existe tests diagnósticos rápidos suficientemente sensibles y específicos. La baciloscopia tiene baja sensibilidad en LCR y el cultivo de micobacterias es muy lento y si bien la determinación de Adenosina desaminasa (ADA) es una herramienta de uso común en el proceso diagnóstico de la TB meníngea, también presenta resultados variables de sensibilidad y especificidad (58-83% y 71-95%, respectivamente). Por otra parte, los nuevos test diagnósticos basados en amplificación de ácidos nucleicos para *Mycobacterium Tuberculosis* en LCR, además de ser de mayor costo y complejidad técnica, también están limitados por una baja y variable sensibilidad (50%-60%) por lo que tampoco permiten excluir una meningitis con seguridad.⁽⁵⁾

La inespecificidad en el diagnóstico etiológico y las secuelas neurológicas que puede producir, hacen de esta enfermedad un problema importante de salud tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Cerca de 2. 000 millones de personas en el mundo están infectadas por *Mycobacterium Tuberculosis* y solo 10 % desarrollara la enfermedad. Un determinante para esta baja tasa de enfermedad en infectados es la vacunación BCG en niños de países con alta prevalencia de TB. ⁽⁶⁾

Durante el 2013, Tacna tuvo 475 casos de tuberculosis, con una tasa de incidencia de 142.52 casos por cada 100 000 habitantes. Es uno de los departamentos con mayor cantidad de casos reportados, junto con Lima, Loreto, Ucayali y Madre de Dios, siendo una de las regiones priorizadas por el MINSA para disminuir la prevalencia de tuberculosis. ⁽⁷⁾

Se han realizado dos estudios sobre meningitis bacteriana en nuestra localidad, donde la etiología más frecuente de meningitis es la Tuberculosis ^(8, 9). Debido a los antecedentes, y las secuelas graves que implica la meningitis tuberculosa cuando se trata tardíamente, es necesario conocer los aspectos clínicos, epidemiológicos, potenciales complicaciones y tratamiento para un adecuado manejo terapéutico de esta patología.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, terapéuticas y evolución clínica de la meningitis tuberculosa en pacientes del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue – Tacna, periodo 2003 - 2013?

1.3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, terapéuticas y evolución clínica de la meningitis tuberculosa en pacientes

del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue - Tacna, periodo 2003 – 2013.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Describir las características epidemiológicas de los pacientes con meningitis tuberculosa del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue – Tacna durante el periodo 2003 – 2013.
- b) Describir las características clínicas de los pacientes con meningitis tuberculosa del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue - Tacna, durante el periodo 2003 – 2013.
- c) Describir las características laboratoriales de los pacientes con meningitis tuberculosa del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue - Tacna, durante el periodo 2003 – 2013.
- d) Describir la estrategia terapéutica empleada en los pacientes con meningitis tuberculosa del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue - Tacna, durante el periodo 2003 – 2013.
- e) Describir la evolución clínica de los pacientes con meningitis tuberculosa del servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue - Tacna, durante el periodo 2003 – 2013.

1.4. JUSTIFICACIÓN

Perú es una zona endémica de tuberculosis, siendo la tuberculosis pulmonar un antecedente significativo en pacientes que se sospecha meningitis tuberculosa. En el Hospital Hipólito Unanue, la sospecha diagnóstica de Meningitis por TB es alta en pacientes con manifestaciones generales y neurológicas de inicio insidioso por la elevada tasa de incidencia de casos de Tuberculosis que tiene el departamento de Tacna. El cuadro clínico es poco específico y las complicaciones a largo plazo son serias. Por consiguiente, hacer un diagnóstico oportuno e iniciar las medidas terapéuticas son aspectos importantes para evitar secuelas potencialmente graves, incluso la muerte.

Con este estudio se desea conocer las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales más importantes de la meningitis tuberculosa, para lograr reconocer los signos y síntomas más comunes en nuestra localidad, asimismo, conocer las potenciales complicaciones a tener en cuenta en estos pacientes y el tratamiento empleado, lo que servirá para reforzar estrategias de diagnóstico oportuno, tratamiento precoz, y monitoreo de las complicaciones en la meningitis por tuberculosis, así también motivará a ampliar las investigaciones sobre esta enfermedad. Asimismo se busca describir los signos y síntomas atípicos más frecuentes, para ampliar el bagaje de diagnósticos del médico ante un paciente que se presente con un cuadro clínico atípico, y así contribuir a lograr un diagnóstico temprano.

En el aspecto epidemiológico, la utilidad del estudio radica en la identificación de posibles factores desencadenantes del desarrollo de la enfermedad, y así motivar su investigación con estudios más concluyentes, para posteriormente intervenir en su prevención. Además se empleara un sistema de clasificación por estadios clínicos para la clasificación de los pacientes y de esta manera estratificar su manejo de acuerdo a la severidad y pronóstico; asimismo motivar su investigación para demostrar su utilidad en nuestro sistema de atención.

1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS Y GLOSARIO

- **Aracnoiditis:** Inflamación aguda o crónica de la membrana aracnoides de las meninges que con frecuencia afecta a la médula espinal o a la base del cerebro. ⁽¹⁾
- **Déficit neurológico focal:** Signos y síntomas clínicos ocasionados por una lesión o disfunción parcial del sistema nervioso. ⁽¹⁾
- **Colagenopatías o Enfermedades del colágeno:** Grupo heterogéneo de enfermedades agudas y crónicas, entre las que se incluyen artritis

reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, etc. ⁽¹⁾

- **Meningitis bacteriana:** Infecciones bacterianas de las leptomeninges y del espacio subaracnoideo, en las que participan con frecuencia la corteza, los nervios craneales, los vasos sanguíneos, la medula espinal y las raíces nerviosas. ⁽¹⁾
- **Meningitis tuberculosa (MTBC):** Forma de meningitis bacteriana causada por el *Mycobacterium Tuberculosis* o raramente el *Mycobacterium Bovis*. ⁽¹⁾
- **Meningoencefalitis:** Proceso inflamatorio que afecta al cerebro (encefalitis) y meninges (meningitis), producido a menudo por organismos patógenos que invaden al sistema nervioso central, y ocasionalmente por toxinas, trastornos autoinmunes, y otras afecciones. ⁽¹⁾
- **Vacuna BCG (Bacilo de Calmet-Guerin):** Agente inmunizante activo; cepa atenuada de *Mycobacterium tuberculosis*, variedad *bovis* que le confiere inmunidad a las infecciones micobacterianas. ⁽¹⁾
- **Caso de Tuberculosis extrapulmonar:** Persona a quien se le diagnostica tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones. En presencia de compromiso tanto pulmonar como extrapulmonar el caso se define como TB pulmonar. ⁽¹⁰⁾
- **TB pansensible:** Caso en el que se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional. ⁽¹⁰⁾
- **TB multidrogorresistente (TB MDR):** Caso de resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales. ⁽¹⁰⁾
- **TB extensamente resistente (TB XDR):** Caso con resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales. ⁽¹⁰⁾

- **TB monorresistente:** Caso en el que se demuestra, a través de una prueba de sensibilidad convencional, resistencia solamente a un medicamento antituberculosis. ⁽¹⁰⁾
- **TB polirresistente:** Caso en el que se demuestra, a través de una prueba de sensibilidad convencional, resistencia a más de una medicamento anti-tuberculosis sin cumplir criterio de TB MDR. ⁽¹⁰⁾
- **Fallecido:** Paciente que fallece por cualquier razón durante el tratamiento de la tuberculosis. ⁽¹⁰⁾
- **Curado:** Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopia de esputo negativa en el último mes de tratamiento. ⁽¹⁰⁾
- **Tratamiento completo:** paciente que completo el tratamiento programado sin evidencia de fracaso, pero que no implica que cumple el criterio de curado. ⁽¹⁰⁾
- **Éxito de tratamiento:** resultado de la suma de los pacientes con la condición de egreso "curado" y "tratamiento completo". ⁽¹⁰⁾
- **Hacinamiento:** hogares con más de 3 personas por habitación.
- **Triada clásica:** fiebre + cefalea + rigidez de nuca. ⁽⁶⁾
- **Clínica atípica:** cuadro clínica sin signos de irritación meníngea ni triada clásica.
- **Signos de irritación meníngea:** cuadro clínico compuesto por cualquiera de los siguientes: rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinsky.

ADA: Adenosina desaminasa

BCG: Bacilo de Calmette-Guerin

IMC: Índice de masa corporal.

PA: Presión arterial

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

TB: Tuberculosis.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

TLR: Receptor tipo Toll.

TCD4: Linfocito T ayudador.

TCD8: Linfocito T citotóxico.

CR: Receptor del complemento.

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

MCP-1: Proteína inflamatoria de macrófagos-1

RANTES: En función de la activación, expresada y secretada por los linfocitos T normales.

IL: Interleucina

TIRAP: Proteína adaptadora con dominio de receptor de la IL-1 de tipo *toll*

IRN: Intermediario reactivo de nitrógeno.

IRO: Intermediario reactivo de oxígeno.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.

Luca MC; Vieru A; Vâta A; Luca A; Hurmuzache ME; Leca D; Manciu C; Dorobat CM analizaron los casos de meningitis tuberculosa en Rumania. Analizaron retrospectivamente 76 hojas de observación de pacientes de 4 meses a 84 años, con diagnóstico de meningitis tuberculosa, ingresados en el Hospital de Enfermedades Infecciosas "Lasi" durante el año 2008 al 2011. Tuvieron como resultado que la meningitis tuberculosa ha afectado sobre todo a los varones (65,7%). Sólo una pequeña proporción de pacientes (23,68%) tenía la tuberculosis en su historia personal. 26,2% fueron diagnosticados con tuberculosis en otra localización (principalmente pulmonar). El tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 14 días en promedio. El tiempo entre la sospecha de tuberculosis y el momento de tratamiento fue uno o dos días. La fiebre se identificó en sólo el 43,4% de los casos, el 40% de los pacientes tenían un estado de conciencia alterada durante el ingreso. 52,63% ingreso sin ningún desorden neurológico, el 31,57% tuvo signos neurológicos menores (compromiso de nervios craneales) y 15,8% tuvo compromiso neurológico mayor (convulsiones y paresias y plejias). El 7,89% tuvo examen positivo por tinción de Ziehl Neelsen en LCR, y el 46,68% tuvo cultivos positivos de LCR. El tratamiento que recibieron fue el cuádruple de isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida durante la hospitalización (promedio 21 días), con la recomendación de continuar una año. Todos recibieron corticoesteroides con una duración promedio de 8 días. La evolución fue favorable en todos los casos. Concluyéndose que la meningitis tuberculosa afecta principalmente a los hombres, afecta casi por igual los pacientes con otro foco de tuberculosis y los que tienen antecedentes de enfermedad tuberculosa ⁽¹¹⁾

Ersoz M, Yildirmak MT, Gedik H, Şimşek F, Kanturk A, Iris NE, Dinc E. Evaluaron la historia, los hallazgos clínicos y de laboratorio, la evolución, y el pronóstico de pacientes con meningitis tuberculosa (MTBC). Entre 1998 y 2009, evaluaron 60 pacientes con MTBC, retrospectivamente. De los cuales 33 (55%) fueron varones. La edad de los pacientes osciló de 14 a 62 años. El 1% estaba coinfectado con VIH, el 13% tenía historia previa de TB, y 20% historia familiar de TB. El promedio de duración de los síntomas fue $22,25 \pm 20,22$ días. Los signos y síntomas más frecuentes fueron cefalea (88%), rigidez de nuca (88%), fiebre (70%), confusión (51%), náuseas-vómitos (45%), signos de irritación meníngea (31%). La complicación neurológica más frecuente fue hidrocefalia (16%). En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se encontraba en etapa avanzada al momento del ingreso (66% en la etapa III de acuerdo con los criterios neurológicos del Consejo Británico de Investigación). La tasa de complicaciones fue más alta entre los pacientes en las etapas II y III con una tasa de mortalidad general de 6.6% (2 pacientes de etapa II y 2 pacientes de etapa III). El 63% presentó una pleocitosis en LCR de $0 - 200 \times 10^6/L$, y 5% una pleocitosis de LCR $> 501 \times 10^6/L$, 78% de los pacientes tuvieron glucorraquia $< 45 \text{ mg/dL}$, en 71% de los pacientes la pleocitosis de LCR fue a predominio linfocítico, el 55% tenía proteinorraquia $> 1 \text{ g/L}$. La baciloscopia en LCR fue positiva en 10%, y el cultivo de LCR fue positivo en 30% de pacientes. La letalidad fue de 6%, y el 20% tuvo secuela neurológica permanente. Concluyendo que el ingreso temprano de los pacientes con MTB podría proporcionar mejores resultados con respecto a las secuelas y la mortalidad. Los casos fatales se presentaron con deterioro rápido y fueron refractarios al tratamiento. ⁽¹²⁾

Condori Alvino K realizó un estudio de las características clínico - epidemiológicas de la meningitis bacteriana en el servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante el periodo 2005-2009, estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, donde se evaluaron 52 pacientes, en los cuales se halló que la frecuencia fue de 0,78%, la mortalidad de 0,21% y la tasa de letalidad de

26.96 %. La causa más frecuente de la meningitis fue la tuberculosa. El sexo más afectado fue el femenino y el grupo etario de adultos. Asimismo la edad promedio fue de 35 años en el sexo masculino y 38 años en el femenino. El estado nutricional fue normal, el antecedente patológico más frecuente fue tuberculosis pulmonar, y la mayoría procedió de Cercado y Gregorio Albarracín; con una ocupación independiente. Un tiempo de enfermedad de 1 a 7 días, forma de inicio insidiosa. Los síntomas y signos más frecuentes fueron la rigidez de nuca, cefalea, fiebre y vómitos. En promedio no hubo alteración en las funciones vitales ni en el hemograma, la VSG estuvo alterada. Los parámetros físicos del LCR fueron incoloros, transparentes, sin coagulo. La característica citoquímica resultaron pandy (+), consumo de glucosa en LCR, hubo alteración del recuento celular, con predominio en los mononucleares. En los estudios de LCR la tinción y cultivo para gérmenes comunes y específicos resultaron negativos, el test de ADA apoyó en la definición del diagnóstico, la terapéutica estuvo relacionada con la causa de infección. Las principales complicaciones fueron hipertensión endocraneana y convulsiones, el promedio de estancia hospitalaria fue de 8 a 15 días con una evolución favorable (57%), y fallecieron el 26,9% de los pacientes. ⁽⁹⁾

Pehlivanoglu F, Kart Yasar K, y Sengoz G evaluaron las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y de neuroimagen de 160 pacientes adultos con meningitis tuberculosa (MTBC) de acuerdo con el "índice de diagnóstico Thwaites". Los pacientes de este estudio retrospectivo son pacientes que fueron seguidos entre los años 1998 y 2009 en un hospital de tercer nivel. El diagnóstico de la MTBC se basó en signos clínicos, de laboratorio y neuroimagen y el índice de diagnóstico de Thwaites. Resultando que el *Mycobacterium tuberculosis* se aisló de LCR en 59 de 148 pacientes. El rango de edad fue 14 -78 años, la mitad de los casos fueron de sexo femenino. En la admisión solo 16% estuvieron en estadio I, 84% estuvieron en estadio II y III. Solamente un varón y una mujer fueron positivo para VIH. El tiempo de enfermedad vario entre 2 – 365 días. Los signos y síntomas más frecuentes fueron rigidez de nuca (88%), cefalea (86%), nauseas – vómitos (64%),

alteración del sensorio (59%), signos de irritación meníngea (37%), parálisis de nervios craneales (42%). El índice diagnóstico de Thwatties tuvo un score ≤ 4 en todos los pacientes, y un 70% tuvo un score de (-5) . 38% tuvo acompañamiento de TB extraneural. 27% tuvo TB previamente, y 31 casos tuvieron historia familiar de TB. El 23% de los casos tuvieron comorbilidades, que incluyen diabetes mellitus, trauma, embarazo, alcoholismo, neoplasias, convulsiones, purpura trombocitopenica idiopática, retardo mental, Lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple, herpes zoster, vitíligo, VIH. El cultivo de LCR fue positivo en 40% de los casos. La velocidad de sedimentación globular (VSG) estaba incrementada en 75% de los casos. La celularidad del LCR fue entre 1-2290/mm³, predominó los linfocitos en 65% de los casos. La razón glucosa LCR/suero fue $<0,6$ y $<0,3$ en 95% y 55% respectivamente. La proteinorraquia fue norma en 13 casos y >100 mg/dl en 72% de los casos. En 92% de los casos fue administrada la terapia clásica con isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, mientras que 6% recibió 5 drogas incluyendo estreptomina. 16% de los pacientes murió, el 71% se recuperó por completo, y el 13% se recuperó con secuela neurológica al final del sexto mes. La mayoría de los casos que murió tuvo una enfermedad subyacente (diabetes, alcoholismo, trauma, etc.). Concluyéndose que a pesar de los nuevos avances en las técnicas de laboratorio o de neuroimagen, el diagnóstico de MTBC todavía se basa en las características clínicas con la ayuda del laboratorio. El diagnóstico precoz por sospechar TBM puede evitar el retardo de la terapia y puede resultar en la disminución de la mortalidad y la morbilidad. ⁽¹³⁾

Morales S, Ramos W, Vélchez R, Pérez J y Alvarado M Compararon la efectividad y seguridad de los esquemas corto de 6 meses y largo de 12 meses en el tratamiento de la meningoencefalitis tuberculosa de pacientes VIH negativos de dos hospitales de Lima-Perú. Realizaron un estudio comparativo, retrospectivo y observacional. Los pacientes recibieron uno de los siguientes esquemas de tratamiento: grupo 1, curso largo de 12 meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses; luego isoniazida y

rifampicina durante 10 meses. Grupo 2, curso corto de 6 meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses; luego isoniazida y rifampicina durante 4 meses. Se revisó las historias clínicas y se evaluó en ambos grupos la efectividad, recaídas, fracaso terapéutico, reacciones adversas a fármacos antituberculosos, mortalidad y secuelas luego de concluir tratamiento. Se presentaron 26 pacientes con meningoencefalitis grado I, de los cuales 10 recibieron el esquema de tratamiento largo y 16 el esquema corto; 51 con meningoencefalitis grado II, 27 recibieron el esquema largo y 24 el esquema corto; y 31 con meningoencefalitis grado III, recibiendo 18 el esquema largo y 13 el esquema corto. Al evaluarse la efectividad de los esquemas corto y largo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grados I, II y III; tampoco existió diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de recaídas, fracaso terapéutico, reacciones adversas a fármacos antituberculosos, en la mortalidad y secuelas. ⁽¹⁴⁾

Enberg M, De la Luz Quezada M, de Toro C y Fuenzalida L describieron las características clínicas de los pacientes con TBM en el Hospital de Enfermedades infecciosas "Dr. Lucio Córdova" en Santiago de Chile, entre 1995 y 2002. Revisaron 53 casos de Meningitis tuberculosa (MTBC) en adultos, con una edad mediana de 39 años. 17% tenía el antecedente remoto de TBC, 25% presentaba coinfección con VIH, 21% tenían etilismo crónico, 7,5% diabetes mellitus y 30% no existía antecedentes mórbidos de significación. 74% de los pacientes tenía entre 7 - 21 días de evolución previa al ingreso y 13% presentaba más de 30 días de evolución, sólo 30% tenía la tríada sintomática clásica. Al ingreso 66% de los pacientes presentaba algún grado de compromiso de conciencia, estadio 1 (22%), estadio 2 (51%) y estadio 3 (27%). El LCR mostró aumento de proteínas, glucosa baja y linfocitosis, en la mayoría de los casos. El cultivo de LCR fue positivo en 45% y la baciloscopia fue negativa en 100%. 49% de los casos recibió la asociación de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. 87% recibió corticoides sistémicos. El 63% de los pacientes presento evolución favorable y el 23% se observó la expresión de secuelas neurológicas. El 28% presento complicación

neuroológica, la más frecuente fue hidrocefalia. La letalidad atribuible a MTBC fue de 17%, y en pacientes con VIH fue de 31%.⁽⁶⁾ (Pese a no estar en el intervalo de tiempo máximo de 5 años para los antecedentes, se consideró este estudio para comparar con la realidad de un país latinoamericano).

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. MENINGITIS TUBERCULOSA

La meningitis tuberculosa es la inflamación de las leptomeninges por *Mycobacterium tuberculosis*.⁽³⁾

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporogena, cilíndrica, que mide 0,5 por 3 μm . las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acido-alcohol resistentes. Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismo tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subcelular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomano, interviene en la patogenia de la tuberculosis en el interior de los macrófagos. La secuencia genómica completa de *Mycobacterium Tuberculosis* comprende 4 043 genes que codifican 3 993 proteínas y 50 (65,6%) que indica un estilo de vida anaerobio. Una gran proporción de los genes se dedican a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular.⁽³⁾

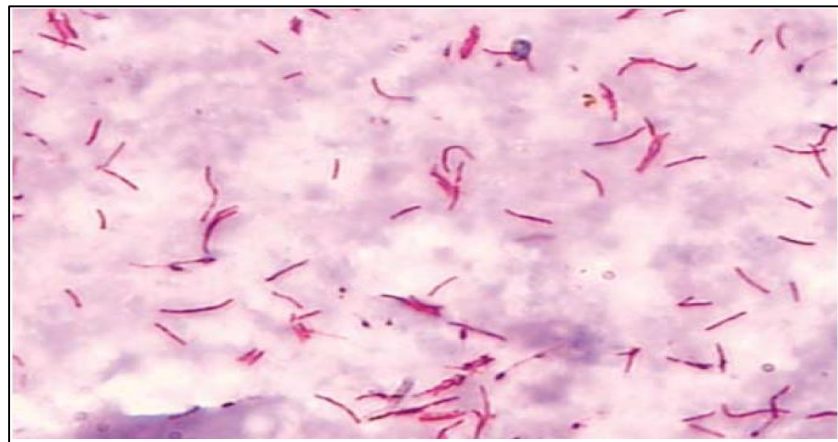


Figura 1. Microfotografía de un frotis ácido-alcohol resistente de **Mycobacterium Tuberculosis**. (Adaptada de Small P, Fujiwara P. Management Of Tuberculosis In The United States. N Engl J Med, Vol. 345, No. 3•July 19, 2001).

La infección del SNC probablemente ocurra como resultado de la diseminación hematogena debido a la infección en otra parte del cuerpo, como puede surgir en el momento de la infección primaria. Inicialmente, se desarrollan pequeñas lesiones (foco de Rich), y estas pueden permanecer quiescentes por muchos años. Posteriormente, la ruptura de este foco puede resultar en infección y causar alguno de los tipos de tuberculosis del SNC, particularmente meningitis. Rich describió dos etapas en la patogenia de la meningitis tuberculosa: siembra bacteriana de las meninges y de las regiones subpiales del encéfalo o con formación de tubérculos, y la liberación de las bacterias hacia el espacio subaracnoideo. De acuerdo con la opinión de algunos autores, es improbable que la meningitis siempre se origine de esta manera. Sin embargo, puede decirse que la meningitis puede ocurrir como suceso terminal en los casos de tuberculosis miliar o como parte de la tuberculosis generalizada con un solo foco (tuberculoma) en el encéfalo. De manera similar a otras infecciones tuberculosas postprimarias, el estímulo para la reactivación no está comprendido, aunque la

inmunosupresión de diversas causas es probablemente un punto clave.

(15)

Este modelo de dos pasos de la patogénesis de la meningitis tuberculosa se ha mantenido en gran medida sin respuesta desde entonces. Sin embargo, la forma como el *Micobacterium tuberculosis* sale del pulmón, entra en el cerebro, y provoca la patología cerebral posterior sigue siendo poco claro. La diseminación hematogena probablemente ocurre temprano en la infección, antes de que haya sido controlada por la respuesta inmune adaptativa. En los seres humanos, la diseminación hematogena temprana explica por qué las personas con las respuestas de células T deterioradas (por ejemplo, infección por VIH sin tratar) son especialmente susceptibles a la enfermedad diseminada, porque los niños con las respuestas de células T preparadas por la vacuna BCG están protegidos contra la tuberculosis miliar y la meningitis, y porque los polimorfismos en los genes implicados en la respuesta temprana del sistema inmune innato (TIRAP, TLR2) se asocian con el desarrollo de la meningitis tuberculosa. ⁽²⁾

Los resultados de estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de que algunas cepas de *Micobacterium tuberculosis* son más propensas que otras a causar meningitis tuberculosa. Los genes que permiten a las bacterias para cruzar la barrera sangre - cerebro han sido investigados con modelos mutantes de transposones y modelos in vitro e in vivo, culminando en la identificación de un gen bacteriano, Rv0931c (también conocido como PKND), que codifica una serina/treonina proteína quinasa necesario para la invasión endotelial cerebral. ⁽²⁾

2.2.2. INMUNOLOGÍA

Una vez inhalada, la bacteria alcanza los alveolos del pulmón, donde se replica dentro de los macrófagos residentes. Al principio, estos macrófagos son incapaces de eliminar al bacilo, lo cual le permite a la bacteria establecer un foco pulmonar infeccioso. Durante los estadios tempranos del proceso, los macrófagos infectados comienzan a secretar citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- α , así como quimiocinas, las cuales reclutan a neutrófilos, monocitos, células T y células B al sitio de infección. Las células reclutadas forman el granuloma, este granuloma ayuda a contener y prevenir la diseminación de la infección y favorece el contacto entre células T y el macrófago, necesario para inducir la activación del macrófago por las células Th1. (16)

La formación del granuloma es esencial para el control de la infección micobacteriana pero, paradójicamente, los granulomas son responsables de la inmunopatología de esta infección. Estas micobacterias de crecimiento lento se han adaptado para sobrevivir dentro de los macrófagos. La infección micobacteriana de células dendríticas estimula las células T CD4 y CD8, las cuales son reclutadas al sitio de infección activando a los macrófagos. El *Micobacterium tuberculosis*, sin embargo, bloquea la fusión fago-lisosomal, acidificación de los fagosomas infectados y también inhibe parcialmente la activación de macrófagos infectados por interferón (IFN)- γ , la principal citoquina efectora liberada por las células T CD4 tipo Th1. Como resultado, algunas micobacterias persisten en el pulmón infectado, conduciendo a estimulación antigénica crónica de citoquinas y acumulación de células T alrededor de los macrófagos. Por otro lado, la estimulación crónica por las citoquinas, provoca que los macrófagos se diferencien en células epitelioides y se fusionen formando las típicas células gigantes multinucleadas. (17)

Dentro del granuloma resultante, existe un balance entre micobacterias muertas y sobrevivientes. La arquitectura local resulta de la estrecha colocación de linfocitos y macrófagos, y esto es necesario para la activación de macrófagos para matar al *Micobacterium tuberculosis*. Pero la supervivencia de algunos bacilos tuberculosos conduce a infección tuberculosa latente, la cual es contenida por el proceso granulomatoso. Seguido la infección aguda por *Micobacterium tuberculosis*, este proceso es adecuado para controlar la infección en 95% de sujetos, mientras que en los restantes progresa a tuberculosis primaria. La reactivación ocurre en 5 a 7% de estos sujetos con tuberculosis latente, y cerca del 50% en los pacientes con infección de VIH. ⁽¹⁷⁾

2.2.2.1. Reconocimiento del *Micobacterium Tuberculosis* por los macrófagos.

Productos asociados con la pared de la micobacteria son reconocidos por el TLR2 expresado por el macrófago. Entre los diferentes glucolípidos de la pared de las micobacterias reconocidos por TLR2 están lipomananos (LM), fosfatidilinositol manosidos (PIM) y una lipoproteína de 19 kDa. La unión de estos compuestos al TLR2 induce una cascada de señalización que conduce a la producción de TNF- α , IL-8 e IL-12 y en la secreción de óxido nítrico. ⁽¹⁶⁾

La infección induce un patrón complejo de activación en el macrófago que involucra no solo a TLR2, sino también a TLR4. Además, los TLR se asocian y forman heterodímeros entre TLR2 y TLR6 o TLR1, que participan también en el reconocimiento de estructuras de *Micobacterium Tuberculosis*, juntos con TLR9, que reconoce dinucleótidos CpG presentes en el DNA bacteriano. ⁽¹⁶⁾

Los receptores CR1, CR3 y CR4 y el receptor scavenger de tipo A reconocen también estructuras presentes en *Micobacterium Tuberculosis*. El receptor mejor caracterizado, capaz de mediar la fagocitosis de *Micobacterium Tuberculosis* no opsonizado, es el receptor de manosa, que reconoce al lipoarabinomanano (LAM) en la superficie del patógeno.⁽¹⁶⁾

2.2.2.2. Inicio de la respuesta inmune adaptativa en la tuberculosis.

La presentación antigénica por CD1 se lleva a cabo para antígenos lipídicos y manosidos fosfatidilinositol, activando células T restringidas a CD1, que producen IFN- γ y son citotóxicas para los macrófagos infectados, lo que ocasiona la lisis celular por mecanismos mediados por perforinas/granzimas y Fas/FasL.⁽¹⁶⁾

El *Micobacterium Tuberculosis* disminuye la expresión de la molécula coestimuladora B-7.1 y por este mecanismo afecta la presencia antigénica. La eliminación del *Micobacterium Tuberculosis* depende del éxito de la interacción establecida entre los macrófagos infectados y los linfocitos Th1 (productores de IFN- γ) y la activación de los macrófagos.⁽¹⁶⁾

Las células T CD8⁺ tienen participación importante en la fase crónica de la infección. Estas células pueden funcionar como un recurso adicional para la producción de citocinas Th1 (IFN- γ y TNF- α) o pueden eliminar macrófagos infectados a través de los sistemas de perforinas/granzimas y Fas/FasL.⁽¹⁶⁾

2.2.2.3. Mecanismos efectores que contribuyen a la eliminación de *Mycobacterium Tuberculosis*

Los macrófagos son las células efectoras más importantes en la inmunidad contra *Micobacterium Tuberculosis*. La producción de IFN-

γ y de otras citocinas proinflamatorias, como el TNF-α, es responsable de activar a los macrófagos, que responden con la producción de óxido nítrico (NO) y de intermediarios reactivos del nitrógeno (IRN), mediante la enzima óxido nítrico sintetasa de tipo 2 (NOS2). La formación del fagolisosoma, en especial en los macrófagos activados por IFN-γ, representa un mecanismo antimicrobiano de especial relevancia. Por otra parte, al activarse, los macrófagos producen una amplia variedad de citocinas y quimiocinas, que conducen a la ampliación de la reacción inflamatoria.⁽¹⁶⁾

Las células NK (Natural Killer) pueden matar células infectadas y participar en la inmunidad innata contra patógenos intracelulares, como *Micobacterium Tuberculosis*. Estas células son importantes en la producción temprana de IFN-γ y pueden favorecer la expansión clonal de células Th1. Más aun, las células NK parecen regular la función efectora de las células T CD8 frente a fagocitos infectados con *Micobacterium Tuberculosis*.⁽¹⁶⁾

La IL-12 es una citocina reguladora que conecta la respuesta inmune innata con la adaptativa, la diferencia en un perfil Th1 e induce la producción de IFN-γ. En las personas con mutaciones en el gen de IL-12 o en el de su receptor, se observan infecciones recurrentes por micobacterias. Antes de que aparezca la respuesta adaptativa, las células NK son las principales productoras de IFN-γ, ya sea en respuesta a la IL-12 o IL-8 o, directamente, por exposición a la micobacteria.⁽¹⁶⁾

Las citocinas IL-10 y el TGF-β inhiben la producción y los efectos de las citocinas proinflamatorias. Son producidas por los propios macrófagos, pero también por las células T reguladoras. La IL-10 regula negativamente la producción de IFN-γ, TNF-α e IL-12. La producción de IL-10 es mayor en los pacientes tuberculosos anérgicos a la bacteria, lo que sugiere que la IL-10 es inducida por el *Micobacterium Tuberculosis*.⁽¹⁶⁾

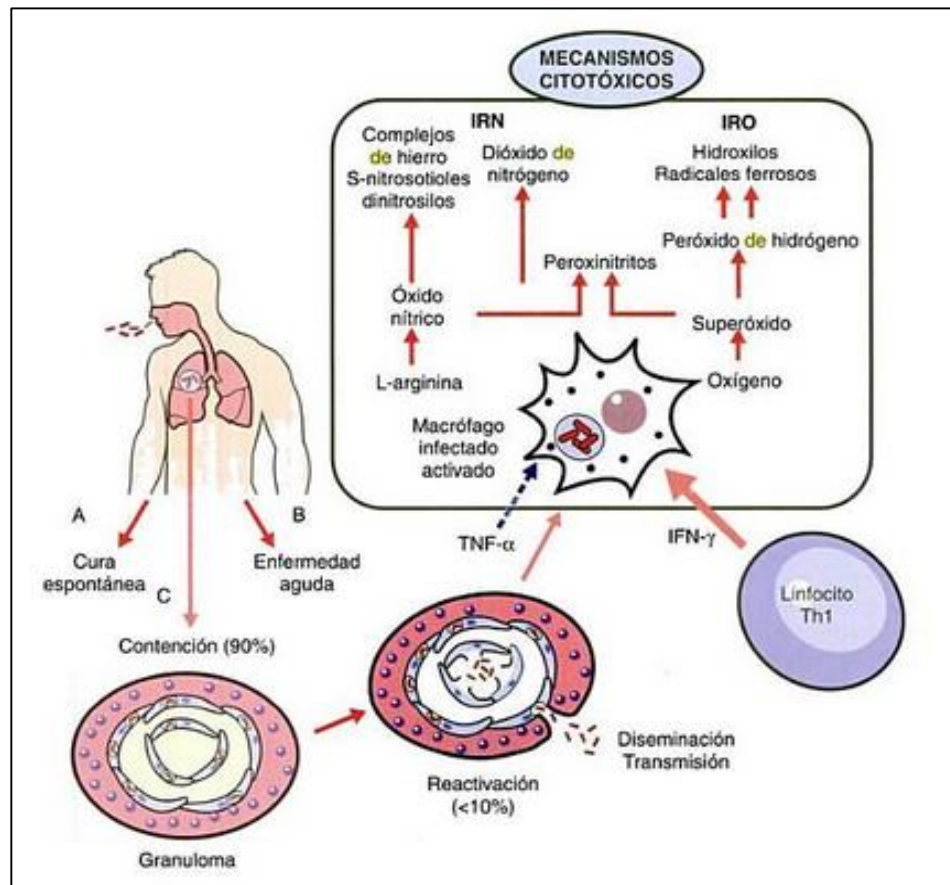


Figura 2. Cursos de la infección por *Micobacterium Tuberculosis* y mecanismos citotóxicos mediados por el macrófago. (Adaptado de Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 5ª Ed. Editorial Panamericana; 2005.)

Del mismo modo, TGF- β suprime la inmunidad mediada por células:

- En las células T inhibe la expansión clonal y la producción de IFN- γ .
- En los macrófagos inhibe el proceso de presentación antigénica y la producción de citocinas proinflamatorias.

Más aun, el TGF- β parece estar involucrado en la génesis de daño tisular y en la inducción de fibrosis producidos durante la infección por *Micobacterium Tuberculosis*. Esta actividad estaría relacionada con su capacidad de producir componentes propios de la matriz extracelular. Se

demonstró que el TGF- β y la IL-10 inhiben sinérgicamente la producción de IFN- γ .⁽¹⁶⁾

Las quimiocinas IL-8, MCP-1 y RANTES, producidas por diferentes tipos celulares, participan en el reclutamiento de células inflamatorias al sitio de infección por *Micobacterium Tuberculosis*.⁽¹⁶⁾

2.2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis tuberculosa afecta a todas las edades, pero es especialmente común en los jóvenes, los niños y en las personas con infección por VIH sin tratamiento. La incidencia está directamente relacionada con la prevalencia de la tuberculosis pulmonar; por lo tanto, la optimización del control mundial de la tuberculosis es la clave para la prevención. La OMS estima que en 2010 hubo 8,8 millones de nuevos casos de tuberculosis de todas las formas en todo el mundo y 1,45 millones de muertes por la infección.⁽²⁾

Antes de la infección por VIH, el determinante más importante para el desarrollo de la MTBC fue la edad. Otros factores de riesgo identificados son el alcoholismo, la diabetes mellitus, tumores malignos, fármacos bloqueadores del TNF y reciente uso de corticosteroides. La coinfección con el VIH eclipsa estos factores de riesgo. El VIH aumenta el riesgo de desarrollar TB después de la infección clínica de 1 en 3.6 veces más; el VIH también predispone al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar, y en particular MTBC, un riesgo que aumenta a medida que el recuento de CD4 disminuye. La enfermedad constituye ya sea la reactivación de la infección latente, o una nueva infección.⁽¹⁸⁾

Uno de los beneficios inequívocos de la vacuna con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una protección contra las formas diseminadas de tuberculosis infantil, especialmente meningitis. La identificación y el tratamiento de las personas con tuberculosis latente también ayudan a prevenir la meningitis tuberculosa. En particular, la profilaxis con

isoniazida es altamente efectiva para la prevención de la meningitis tuberculosa en niños pequeños expuestos a los contactos familiares con tuberculosis pulmonar. ⁽²⁾

En cerca de dos terceras partes de los pacientes con meningitis tuberculosa se encuentran evidencias de tuberculosis activa en otros sitios, por lo general en los pulmones y a veces en intestino delgado, hueso, riñón u oído. Sin embargo, en algunos individuos sólo se hallan lesiones pulmonares inactivas y en otros no hay pruebas de tuberculosis fuera del sistema nervioso. ⁽¹⁵⁾ Bajo el conocimiento hipotético que una proporción de pacientes desarrolla la MTBC luego de una infección primaria, el riesgo de adquirirla estaría relacionada con el riesgo de infectarse de la forma pulmonar primaria, y esto está condicionado con el hacinamiento, mala ventilación, y de la respuesta inmune de la población, asimismo con la prevalencia de tuberculosis de la ciudad, que son la fuente principal de contagio. El paso de infección a enfermedad están relacionados con los factores ya mencionados en los párrafos anteriores.

2.2.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico es muy característico, pero solo en etapas finales. Los síntomas iniciales suelen ser insidiosos e inespecíficos, lo que condiciona un diagnóstico frecuentemente tardío. Puede haber un comienzo gradual de una a dos semanas, con decaimiento, apatía, constipación, irritabilidad, cambios de carácter, cefalea, diplopía y signos leves de irritación meníngea, acompañados de fiebre y algún compromiso del estado general. Luego la fiebre se hace más significativa y pronto aparecen manifestaciones francas de compromiso meníngeo, con cefalea intensa, vómitos explosivos, conducta aberrante, signos neurológicos y algún compromiso del sensorio o convulsiones, indicadores del inicio de la hipertensión endocraneana. Es frecuente que

en las primeras etapas se plantee el diagnóstico diferencial con fiebre de origen desconocido, y además se piense en cuadros neuropsiquiátricos.⁽¹⁹⁾

Luego de forma más o menos rápida, pueden sucederse parálisis de los nervios craneales, hemiparesias, hemiplejias, paraplejias y un estado confusional progresivo, con graves alteraciones de conciencia, letargia, delirio, sopor, estupor, coma y muerte.⁽¹⁹⁾

Excepto por el surgimiento de microorganismos resistentes a fármacos, la infección por VIH no parece cambiar las manifestaciones clínicas o el pronóstico de la meningitis tuberculosa. Sin embargo, otros están en desacuerdo e insisten en que el curso de la infección bacteriana se acelera en los pacientes con SIDA, con más frecuente compromiso de otros órganos distintos a los pulmones.⁽¹⁵⁾ No obstante, el estudio de Thwaites et al concluyó que la infección por VIH no altera las características neurológicas de meningitis tuberculosa, pero reduce drásticamente la tasa de supervivencia, aunque la incidencia de la discapacidad grave en los supervivientes infectados por el VIH puede ser equivalente o menor que la de supervivientes no infectados con VIH.⁽²⁰⁾

Si la enfermedad no se trata, su evolución se caracteriza por confusión y estupor cada vez más profundo y coma, junto con parálisis de nervios craneales, anomalías pupilares, déficits neurológicos focales, aumento de la presión intracraneal y posturas de descerebración; la ocurrencia de la muerte es invariable al cabo de cuatro a ocho semanas del inicio.⁽¹⁵⁾

Se han descrito tres etapas evolutivas de la meningitis tuberculosa de muy distinto significado pronóstico vital y por las secuelas que determinan, las que habitualmente se suceden una a la otra a medida que progresa el compromiso meníngeo.⁽¹⁹⁾ (Cuadro 1)

Cuadro 1. Estadios clínicos de la Meningitis tuberculosa *

<i>Estadio 1:</i> Sin alteración de la conciencia, síntomas no específicos, sin déficit neurológico focal.
<i>Estadio 2:</i> Letargia, compromiso de nervios craneales.
<i>Estadio 3:</i> Estupor, coma, convulsiones, déficit neurológico severo (parálisis múltiples de nervios craneales, hemiplejía o paraplejía).

El examen físico inicialmente es poco orientador, pero pronto aparecen los compromisos neurológicos, la hiperestesia cutánea, las alteraciones pupilares, la rigidez dolorosa de la nuca y columna y los signos de Kernig y Brudzinsky, que son mucho más orientadores. Puede encontrarse edema de papila. ⁽¹⁹⁾

La regla de Vietnam fue descrito originalmente con 86 % de sensibilidad y 79 % de especificidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa en adultos; estudios posteriores en Turquía, Vietnam, y la India han informado que la sensibilidad van desde 96 % a 98 % y la especificidad van desde 68 % a 88 %. La principal limitación de la regla, sin embargo, fue expuesta por un estudio de 86 adultos de Malawi infectados por VIH con meningitis, en las cuales es 78 % sensible y 43 % de específico. La meningitis criptocócica representó los 12 resultados positivos falsos. ⁽²⁾

* Adaptado de Farga V, Caminero J. Tuberculosis. En Tuberculosis extrapulmonar. 3ª Ed. Chile: Editorial Mediterraneo; 2011. P 409-448.

Cuadro 2. Regla diagnóstica de Thwaites^{†‡}

Criterios de inclusión: Adultos (mayores de 15 años) y razón de glucosa LCR/Plasma menor de 0,5.
Características clínicas y score:
<ol style="list-style-type: none">1. Edad ≥ 36 años (+2)2. Edad < 36 años (0)3. Leucocitos en sangre $\geq 15 \times 10^9$ (+4)4. Leucocitos en sangre $< 15 \times 10^9$ (0)5. Tiempo de enfermedad ≥ 6 días (-5)6. Tiempo de enfermedad < 6 días (0)7. Neutrófilos en LCR $\geq 75\%$ (+4)8. Neutrófilos en LCR $< 75\%$ (0)9. Leucocitos en LCR ≥ 900 (+3)10. Leucocitos en LCR < 900 (0)

2.2.5. EXAMENES COMPLEMENTARIOS

El procedimiento más importante es la punción lumbar, que se efectúa de preferencia antes de la administración de antibióticos. El LCR suele estar bajo presión elevada y contiene entre 50 y 500 leucocitos por milímetro cúbico, rara vez más. Muy al principio de la enfermedad puede haber un número más o menos igual de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, pero después de varios días los linfocitos predominan en la mayor parte de los casos. No obstante, en algunos pacientes *M. tuberculosis* ocasiona una *pleocitosis polimorfonuclear persistente*; las otras causas habituales de esta fórmula del LCR son *Nocardia*, *Aspergillus* y *Actinomyces*. El contenido de proteínas del LCR siempre está elevado, entre 100 y 200 mg/100 ml en la mayoría de los casos, pero

[†] Interpretación: score total ≤ 4 = tuberculosis meníngea, score total > 4 = diagnóstico alternativo.

[‡] Adaptado de Thwaites G, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999–1010.

las cifras son mucho más altas si el flujo del LCR se bloquea alrededor de la médula espinal. La glucosa se reduce a concentraciones menores de 40 mg/100 ml, pero rara vez hasta los valores muy bajos que se observan en la meningitis piógena; la glucosa cae con lentitud y la reducción se puede evidenciar sólo varios días después del ingreso del sujeto al hospital. Las concentraciones séricas de sodio y las de cloruro del LCR se reducen a menudo, en la mayor parte de los casos por secreción inapropiada de ADH o un estado addisoniano por tuberculosis de las glándulas suprarrenales. ⁽¹⁵⁾

Casi todos los niños con meningitis tuberculosa tienen pruebas cutáneas de tuberculina positivas (85%), pero la tasa es mucho más baja en adultos con o sin SIDA: 40% a 60% respectivamente en casi todas las series. ⁽¹⁵⁾

La prueba de Adenosina desaminasa (ADA) en LCR es un examen muy útil en el diagnóstico de MTBC. La adenosina desaminasa es una enzima que cataliza la desaminación de la adenosina, formando inosina en el proceso. La principal función fisiológica de la ADA está relacionada con la proliferación y la diferenciación linfocítica. Como un marcador de la inmunidad celular, la actividad se encuentra elevada en aquellas enfermedades en las que hay una respuesta inmune mediada por células. Numerosos estudios anteriores han demostrado que la estimación de ADA en LCR es útil en el diagnóstico de la MTBC y puede diferenciar MTBC de otros trastornos neurológicos. Sin embargo, los resultados fueron variables. ⁽²¹⁾ Se estima que un ADA superior a 9 a 10 U/l, en una meningitis con líquido claro confirma el diagnóstico con una especificidad del 100%, pero el punto de corte puede variar en algunos laboratorios. ⁽¹⁹⁾

Kashyap y colaboradores evaluaron un valor de corte de 11.39 IU/l para la adenosina desaminasa, encontrando una sensibilidad de 82% y una especificidad de 83% ⁽²¹⁾. López-Cortés con un punto de corte de >10 U/l reportó una sensibilidad de 48% y una especificidad de 96% ⁽²²⁾.

Gambhir et al reporta una sensibilidad de 44% y una especificidad de 75% con un punto de corte de 8 o más U/l ⁽²³⁾. Asimismo Zúñiga et al evaluó el punto de corte de >7 U/l obteniendo una sensibilidad de 39% y una especificidad de 96% ⁽²⁴⁾. Por otro lado, Baro et al encuentran en su estudio con un punto de corte de >6.5 U/l una sensibilidad de 83% y especificidad de 85% ⁽²⁵⁾. Baheti et al obtuvieron con el punto de corte de >=6.5 una sensibilidad de 95.83% y especificidad de 92.83% ⁽²⁶⁾. Mann et al en su estudio encontró una sensibilidad de 85% y una especificidad de 84% con un punto de corte >5 U/l ⁽²⁷⁾. En Perú, Reyes J. en su estudio encuentra una sensibilidad de 100% y una especificidad de 87% con valores de >6 U/l ⁽²⁸⁾.

Cuadro 3: Comparación de los diferentes estudios sobre la sensibilidad y especificidad de la medición de ADA en líquido cefalorraquídeo.[§]

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	ADA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Baro et al (1996)	12	>6.5	83%	85%	SD	SD
Mann et al (1982)	33	>5	85%	84%	SD	SD
Zuñiga-Ramirez et al (2005)	23	>7	39%	96%	42	96
Gambhir et al (1999)	36	>=8	44%	75%	SD	SD
López - Cortes et al (1995)	20	>10	48%	96%	1	0.91
Kashyap et al (2006)	27	>11.39	82%	83%	SD	SD
Baheti et al (2001)	24	>=6.5	95.83%	92.83%	95.83	94.73

En el caso de la infección por VIH, Corral et al sugirieron un punto de corte de 8.5 IU/l donde la sensibilidad no supera el 60% y la especificidad es relativamente baja (menor del 87%) en el diagnóstico de MTBC. ⁽²⁹⁾ En el estudio realizado por Claridad León, en el Hospital Arzobispo Loayza, se valoró el test de ADA con un punto de corte ideal de 6UI/L en LCR para el diagnóstico de MTBC en pacientes con VIH,

[§] Adaptado de López P, Prieto A, Cala A, Trujillo Gómez J, Carrizosa Moog J, William Cornejo J. Utilidad de la medición de adenosin deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2001-2003. Acta Neurol Colomb 2008;24:151-157.

encontrándose valores de sensibilidad de 93.8 % (71.7- 98.9) y especificidad 71.9 % (84.5- 59.6). El valor predictivo negativo alto en este estudio fue 95.8 % (79.8- 99.3), lo que le atribuye al test de ADA una alta probabilidad de descartar la enfermedad si la prueba es negativa y aunque el valor predictivo positivo es de 62.5 % (42.7-78.8), asociado a la alta prevalencia de MTBC en los pacientes con VIH el valor predictivo positivo podría obtener niveles más altos. ⁽³⁰⁾

Los métodos convencionales para demostrar la presencia de bacilos de la tuberculosis en el LCR son inconsistentes y muchas veces demasiado lentos para tomar decisiones clínicas inmediatas. El éxito con la tradicional identificación de bacilos de la tuberculosis en los frotis del sedimento del LCR teñidos por el método de Ziehl-Neelsen depende no sólo de su número, sino también de la persistencia con que se busquen. Se cuenta con medios eficaces para cultivar los bacilos tuberculosos; empero, como su cantidad suele ser pequeña debe prestarse atención a la técnica apropiada. La cantidad de LCR que se envía al laboratorio es crítica; las posibilidades de recuperar el microorganismo son mayores cuanto más grande sea la cantidad cultivada. A menos que se utilice una de las nuevas técnicas, el crecimiento en medio de cultivo no se ve durante tres a cuatro semanas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un método de amplificación del DNA que permite detectar pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos, ahora está disponible de manera amplia para el uso clínico. Existe también una técnica de cultivo rápido que permite identificar los microorganismos en menos de una semana. Sin embargo, incluso estos nuevos métodos diagnósticos pueden suministrar resultados inciertos o tomar varios días para demostrar el microorganismo y no pueden considerarse para excluir el diagnóstico. Por estas razones, el tratamiento se instituye de inmediato sin esperar los resultados del estudio bacteriológico si el diagnóstico de presunción de meningitis tuberculosa se realizó, y la criptococosis y otras

infecciones micóticas así como neoplasias meníngeas han sido excluidas.

(15)

Otros procedimientos diagnósticos como la tomografía espiral multicorte (TEM) y la resonancia magnética (RM), pueden ser necesarios en los pacientes que presentan o desarrollan elevación de la presión intracraneal, hidrocefalia o déficit neurológicos focales. También pueden reconocerse uno o más tuberculomas. La angiorresonancia puede mostrar enfermedad vascular oclusiva por infiltración granulomatosa de las paredes de las arterias del círculo de Willis y sus ramas primarias. (15)

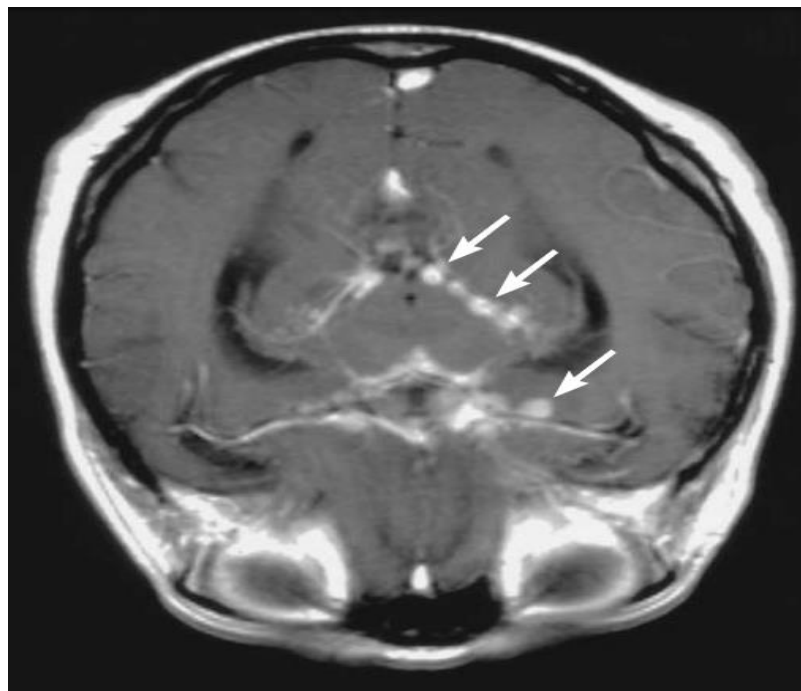


Figura 3. Resonancia magnética (RM) cerebral en T1 con contraste donde se evidencia realce nodular en las meninges basales (flechas), presumiblemente debido a la inflamación. (Adaptado de Viallard J-F, Blanco P. Tuberculous Meningitis. N Engl J Med 1999; 341:1197).

2.2.6. TERAPEUTICA DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA

Para las formas extrapulmonares de la Tuberculosis, como la Meningitis tuberculosa, en pacientes nunca tratados, se emplea los medicamentos del **Esquema TB sensible**. En los casos de Recaídas o Abandono Recuperado o TB resistente, éstos recibirán los mismos esquemas que se utilizan para tuberculosis pulmonar. ⁽³¹⁾ La duración del tratamiento es de 2 meses la primera fase y 10 meses la segunda fase al igual que en los casos de Tuberculosis miliar o extrapulmonar con compromiso osteoarticular, ⁽¹⁰⁾.

Cuadro 4. Esquema para TB sensible con compromiso miliar, osteoarticular y sistema nervioso central**

Primera fase	2 meses (HRZE) ^{††} diario (50 dosis)
Segunda fase	10 meses (HR) diario (250 dosis)

Cuadro 5. Dosis de medicamentos antituberculosos de primera línea para personas de 15 años o más. ^{‡‡}

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma
Isoniazida (H)	5	300 mg	10	900 mg
Rifampicina (R)	10	600 mg	10	600 mg

** Adaptado de Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. NTS N° - MINS/DGSP V.01.

^{††} H: Isoniazida; R: Rifampicina; E: Etambutol; Z: Pirazinamida.

^{‡‡} Adaptado de Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. NTS N° - MINS/DGSP V.01.

Pirazinamida (Z)	25	2000 mg	
Etambutol (E)	20	1600 mg	

El tratamiento de la Tuberculosis se basa en regímenes de terapia combinada (varios medicamentos) de corta duración, formulados en los decenios 1970, 1980, y que han ido mejorando en el transcurso de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosis: capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad para prevenir la resistencia. ⁽³¹⁾

El tratamiento farmacológico de la Tuberculosis sensible a las drogas considera dos fases, ambas supervisadas:

- a) **PRIMERA FASE** de inducción o bactericida: de administración diaria, sirve para reducir rápidamente la población bacilar de crecimiento y multiplicación rápida (lográndose destruir al 90% de la población bacteriana en los primeros 10 días) y para prevenir la resistencia y con ello el fracaso al tratamiento. ⁽³¹⁾
- b) **SEGUNDA FASE** de mantenimiento o esterilizante: de administración intermitente. En este momento la población bacteriana se multiplica 1 vez por semana o menos frecuentemente, de manera que ya no requiere tratamiento diario. Incluye menor número de medicamentos, suficientes para conseguir la eliminación de los bacilos persistentes y evitar así las recaídas. ⁽³¹⁾

Cuadro 6. Características clínico - farmacológicas de los medicamentos antituberculosos^{§§}

Medicamento	Actividad contra <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Absorción	Metabolismo	Excreción
Rifampicina (R)	Bactericida con poder esterilizante	Absorción retardada por los alimentos	Hepático	Mayor parte en heces. 20 a 30% por riñón.
Isoniazida (H)	Altamente bactericida.	Mejor absorción en ayunas.	Hepático	Renal.
Pirazinamida (Z)	Bactericida en medio ácido.	Efecto de los alimentos en biodisponibilidad es mínimo.	Hepático.	70% por riñón.
Etambutol (E)	Bacteriostático (probablemente bactericida en dosis altas).	Efecto de los alimentos en biodisponibilidad es mínimo.	Renal y Hepático	80% por riñón.
Estreptomina (S)	Bactericida en población extracelular	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales.	50-60% por riñón y pequeña cantidad por bilis.

La Rifampicina (R) es bactericida contra bacilos extra e intracelulares. Se absorbe rápidamente una vez ingerida, pero puede ser demorada o disminuida por alimentos muy ricos en grasa. Su absorción puede ser disminuida en 30% cuando se ingiere con alimentos, por lo que se sugiere ingerir con un vaso lleno de agua una hora antes o 2 horas después de los alimentos. Sin embargo, de haber intolerancia gástrica, esta puede ser ingerida acompañada de alimentos no grasos. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia. Tiene un efecto

^{§§} Adaptado de Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis. Resolución Ministerial No 383-2006/MINSA.

post-antibiótico (EPA) de 3 días, lo que explica por qué se indica dos veces por semana. Su concentración en tejido pulmonar está muy por encima de su concentración sérica. No requiere ajuste en insuficiencia renal. Su naturaleza lipofílica lo hace candidato para tratar TB del sistema nervioso central. El ácido amino salicílico reduce la absorción de la Rifampicina. Junto con Isoniazida puede disminuir en algunos casos el nivel de Vitamina D. Puede cambiar el color de la saliva, orina, sudor y de las secreciones oculares, (rojo-anaranjado) sin efecto negativo para el enfermo, por lo que hay que advertir al paciente.⁽³¹⁾

La Isoniazida (H) es una droga bactericida, especialmente contra bacilos de multiplicación rápida. Es mejor absorbida con estómago vacío; cuando se ingiere con alimentos ricos en grasas la reducción de la concentración sérica pico puede llegar a menos de 50%. Sin embargo, de haber intolerancia gástrica, esta puede ser ingerida acompañada de alimentos no grasos. No ingerir junto con antiácidos. Se espera una concentración pico de 3-5 ug/ml después de una dosis diaria y 9-15 ug/ml después de una dosis 2 veces por semana. Tiene un efecto post-antibiótico de hasta 6 días, lo que explica por qué se indica 2 veces por semana en segunda fase. Con meninges inflamadas su concentración en SNC equivale a concentraciones séricas. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia. Debe asociarse al consumo de Vitamina B6 en pacientes con diabetes, insuficiencia renal, VIH, alcohólicos crónicos, malnutridos o con neuropatía periférica y en gestantes (25 mg/d).⁽³¹⁾

Pirazinamida (Z) ejerce efecto bactericida sobre la población bacteriana semidormida o durmiente contenida dentro de los macrófagos o en el ambiente ácido de los focos caseosos. Puede ser tomada con o sin alimentos. La exposición al sol debe ser prudente para evitar rash cutáneo. Atraviesa el SNC logrando concentración similar a la sérica. La OMS recomienda su uso en gestantes con TB. El riesgo de hiperuricemia

esta incrementado en pacientes con insuficiencia renal por lo que requiere de ajuste de dosis.⁽³¹⁾

Etambutol (E) es bacteriostático a dosis de 20 mg/kg/d. Su función en el esquema de tratamiento es proteger contra el desarrollo de resistencia a Rifampicina en donde la resistencia a Isoniazida puede estar presente. Se puede ingerir con o sin alimentos. Los antiácidos interfieren con la droga. Se espera una concentración pico de 2-6 ug/ml. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia.⁽³¹⁾

Estreptomina (S) es el único agente de uso parenteral de 1ra línea. Con actividad bactericida fundamentalmente en población extracelular, actúa en pH neutro. Su dosis es de 15 mg/Kg/día y se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales. Con pobre penetración en barrera hematoencefálica. Interfiere con la síntesis proteica, se combina con los ribosomas Mycobacterianos determinando así su mala lectura del código genético. Su excreción es por vía renal (50 a 60%) y una pequeña cantidad por la bilis. Por este motivo debe ajustarse la dosis en relación a la función renal, debiendo tener precauciones en pacientes mayores o portadores de insuficiencia renal. Otro efecto colateral importante y que debe ser monitoreado es la ototoxicidad. Debe considerarse su uso como alternativa a Etambutol, cuando este pueda desarrollar potencialmente Neuritis Óptica; también en casos con demostrada sensibilidad al medicamento.⁽³¹⁾

Cuadro 7. Penetración de fármacos antituberculosos en el sistema nervioso central.***

Fármaco	Paso por BHE (%)
Isoniazida	100
Pirazinamida	100
Etionamida	100
Rifampicina	7-56
Moxifloxacino	50-60
Levofloxacino	30-50
Etambutol	25-50
Ciprofloxacino	6-37 (26)
Amk/Kan/estrp ^{†††}	0-30 (20)

La quimioterapia es tan efectiva en la meningitis tuberculosa como en otras localizaciones de la enfermedad. Algunas sociedades científicas recomiendan el reemplazo del etambutol por la estreptomina durante la primera fase, esto debido a que tendría mejor difusión a través de las meninges inflamadas, y su acción bactericida (que no es muy necesaria debido a la acción de rifampicina e isoniazida), pero estas recomendaciones no se justifican fehacientemente. Tanto la isoniazida como la pirazinamida alcanzan niveles elevados en el LCR, muy cercanos a los séricos. La rifampicina y la estreptomina también tienen buena difusión a través de las meninges cuando están inflamadas, lo que tal vez se reduzcan después de varios meses de tratamiento. ⁽¹⁹⁾

La meningitis tuberculosa no tiene una población bacilar especialmente numerosa, por lo tanto, no hay razones teóricas para realizar cambios en el esquema quimioterapéutico. Sin embargo dada la gravedad de la afección, se ha recomendado prolongar el tratamiento a 9

*** Adaptado de Lasso M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. Rev Chil Infect 2011; 28 (3): 238-247.

††† Amk: Amikacina; Kan: Kanamicina; Estrp: Estreptomina.

a 12 meses, aunque existen numerosos trabajos que demuestran una eficacia similar con los seis meses clásicos. ⁽¹⁹⁾

De las drogas de segunda línea, tanto el moxifloxacino como etionamida y cicloserina alcanzan buenos niveles en LCR, de entre 70 y el 100% de sus concentraciones séricas. ⁽¹⁸⁾ En el caso de las fluoroquinolonas, estas podrían representar el cuarto fármaco para el esquema quimioterapéutico de la meningitis tuberculosa, en lugar del etambutol o estreptomina, dado su excelente penetración a través de las meninges, y su acción bactericida contra el *Micobacterium Tuberculosis*, especialmente del moxifloxacino, seguida del levofloxacino. ⁽²⁾

Los investigadores en Indonesia han puesto a prueba la hipótesis de que el tratamiento intensificado, a través del uso de altas dosis de rifampicina por vía intravenosa y la adición de moxifloxacino, mejoraría la destrucción bacteriana y obtendrían mejores resultados. Sesenta adultos con meningitis tuberculosa fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con rifampicina diariamente a cualquiera de las dosis estándar (450 mg, aproximadamente 10 mg/kg) por vía oral, o dosis alta (600 mg, aproximadamente 13 mg/kg) por vía intravenosa; y, o bien 400 mg o 800 mg de moxifloxacino oral, o 750 mg de etambutol para los primeros 14 días de tratamiento. Las altas dosis de rifampicina intravenosa se asoció con una caída sustancial de la mortalidad (65% vs 35%), que no pudo ser explicada por el estado de portador de VIH o la gravedad de la enfermedad de base. ⁽²⁾

Este hallazgo proporciona evidencia convincente de que el régimen de quimioterapia para la meningitis tuberculosa debe ser optimizado y que las dosis recomendadas de la rifampicina pueden ser muy bajas, debido a su pobre penetración en el LCR. Los resultados de un gran ensayo controlado aleatorio (ISRCTN61649292) para comparar la terapia estándar con la terapia intensiva (rifampicina 15 mg / kg cada 24 horas y levofloxacino 500 mg cada 12 h como el cuarto fármaco) se esperan con impaciencia. ⁽²⁾

Los *corticoesteroides* sólo deben emplearse en personas cuyas vidas se ven amenazadas por los efectos del bloqueo subaracnoideo o la elevación de la presión intracraneal y nada más en conjunto con fármacos antituberculosos. Cabe señalar que en un estudio aleatorizado que se llevó a cabo en Vietnam, que incluyó a pacientes con y sin SIDA, la adición de dexametasona intravenosa (0.4 mg/kg diariamente por una semana y a continuación dosis cada vez más bajas durante tres semanas) redujo la mortalidad de 41% a 32%, pero no tuvo efecto en la incapacidad residual. ^(15,32)

De acuerdo con la revisión de Cochrane en el 2008, los corticosteroides deben usarse sistemáticamente en personas con MTBC VIH-negativas, sin embargo, la evidencia actual no apoya ni refuta una conclusión similar para los pacientes VIH-positivos. Directrices globales actuales han incluido a los corticoesteroides como una parte integral del tratamiento de MTBC. ⁽³³⁾ La Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis del Ministerio de Salud, del año 2013, recomienda que en casos de tuberculosis con compromiso meníngeo debe añadirse corticoterapia sistémica a una dosis recomendada de 1 – 1.5 mg/Kg/día de prednisona (o su equivalente) por 2 a 4 semanas, seguido de una disminución progresiva del 30% de la dosis cada semana hasta su suspensión. ⁽¹⁰⁾

2.2.7. COMPLICACIONES

Las principales complicaciones de la MTBC son la hidrocefalia, enfermedad vascular cerebral, y tuberculoma. Todos estos generalmente se presentan dentro de los primeros tres meses de tratamiento y pueden ser fatales si no se detectan a tiempo. ⁽²⁾

La hidrocefalia es la más común y la más seria complicación de la meningitis tuberculosa. Es más común en niños que en adultos, y afecta alrededor del 80% de los pacientes pediátricos. Es rara en estadios

tempranos (estadio I), pero casi siempre se presente con rigidez de nuca y pérdida de la conciencia, con algún signo de hipertensión intracraneal aguda o crónica. A menudo, sin embargo el diagnóstico se evidencia por estudio imagenológico. La mayoría de los casos (70-80%) tienen hidrocefalia comunicante (bloqueo de las cisternas basales); el resto tiene hidrocefalia no comunicante (principalmente obstrucción de la salida del cuarto ventrículo).⁽²⁾

La vasculitis tuberculosa y enfermedad vascular cerebral, provocan serias secuelas en el paciente, esta es una manifestación de daño isquémico cerebral producto de la inflamación, necrosis, y trombosis de los vasos sanguíneos que son comprometidos por la reacción inflamatoria a nivel de las cisternas basales. Se compromete generalmente la porción distal de la arteria carótida interna, la arteria cerebral media y sus ramas perforantes. El proceso inflamatorio crónico produce una proliferación de la íntima del vaso, que conduce a una vasculopatía obliterante con disminución de la luz y por consiguiente del flujo sanguíneo. La inflamación también puede provocar trombosis arterial y vasoespasmo, pero la evidencia patológica indica que son poco frecuentes. La manifestación clínica más común es la hemiplejía y se confirma con estudio tomográfico. Ningún medicamento ha demostrado reducir la incidencia de infarto cerebral por MTBC.⁽²⁾

Los tuberculomas pueden presentarse de manera aislada o asociada a MTBC, y su localización determina la presentación clínica. Los tuberculomas pueden manifestarse con signos neurológicos focales o incremento de la presión intracraneal debido a obstrucción del flujo de LCR o por el edema cerebral producido. Estos pueden desarrollarse a pesar de un adecuado tratamiento antituberculoso, usualmente entre los primeros tres meses, no necesariamente por resistencia a la quimioterapia.⁽²⁾

2.2.7. PRONÓSTICO

La mortalidad global de los individuos con tuberculosis del SNC aún es importante (cerca de 10%); los lactantes y los ancianos son quienes están en mayor riesgo de morir. La mortalidad por meningitis tuberculosa es mucho más elevada entre los individuos infectados por VIH (21% en la serie de Berenguer y col.), el resultado de retrasos en el diagnóstico y, lo que es más importante, de resistencia a los agentes antituberculosos en algunos pacientes. Como cabría esperar, el diagnóstico oportuno incrementa las posibilidades de sobrevivir. La tasa de mortalidad se acerca a 50% en quienes reciben tratamiento tardío durante la enfermedad, cuando el coma ya sobrevino. Pero la experiencia indica que el resultado (muerte o déficit neurológico severo) no está exclusivamente vinculado a la utilización oportuna y eficaz de tratamiento contra la tuberculosis, esto se ve confirmado por la experiencia de los ensayos de tratamiento más temprano. ⁽¹⁵⁾

Entre 20 y 30% de los sobrevivientes manifiesta diversas secuelas neurológicas residuales; las más importantes son retraso de la función intelectual, trastornos psiquiátricos, convulsiones recurrentes, trastornos visuales y oculomotores, sordera y hemiparesia. ⁽¹⁹⁾ Hosoglu et al estudio los posibles predictores de resultado clínico y encontró que la presencia de convulsiones o coma son importantes predictores de mortalidad, mientras que la presencia de signos neurológicos focales son predictores de secuela neurológica en los sobrevivientes. ⁽³⁴⁾

CAPÍTULO III

HIPOTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIA	ESCALA
Características epidemiológicas	Edad	14 – 19 20 – 29 30 – 39 40 – 49 50 – 59 60 – 69 70 o mas	Razón
	Sexo	Femenino Masculino	Nominal
	Antecedentes	Alcoholismo TBC pulmonar VIH/SIDA Cáncer Diabetes Mellitus.	Nominal
	Tiempo de diagnóstico	1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días 7 a 8 días Más de 8 días	Ordinal
	Estancia hospitalaria	Días	Razón
Características clínicas	Tiempo de enfermedad	Agudo (0-2) Subagudo (3-21) Crónico (>21)	Razón
	Signos	Rigidez nucal	Nominal

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, LABORATORIALES, TERAPEÚTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA PERIODO 2003 - 2013”

		Signo de Kernig Signo de Brudzinski Fiebre Convulsiones.	
	Síntomas	Cefalea Nauseas Vómitos Anorexia	Nominal
	Estadio clínico	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3	Ordinal
Características laboratoriales	Conteo de leucocitos	Normal (4000 – 10 000) Leucocitosis (>10 000) Leucopenia (< 4000)	Nominal
	VSG (Westergreen)	Normal (<=30) Elevado (> 30)	Ordinal
Estudio de LCR	Aspecto	Claro Turbio Rojo Xantocrómico	Nominal
	Pandy	Negativo, 1+, 2+, 3+, 4+	Nominal
	Celularidad	Normal (<4) 5 – 200 201– 500 >500	Ordinal

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, LABORATORIALES, TERAPEÚTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA PERIODO 2003 - 2013”

	ADA	Alterado (> 6 UI/l) Normal (<= 6 UI/l)	Nominal
	Glucosa	Normogluorraquia (40 – 60%) Hipogluorraquia (<40 %) Hipergluorraquia (>60%)	Ordinal
	Proporción de leucocitos	Polimorfonucleares Mononucleares	Nominal
	Baciloscopia	Positivo Negativo	Nominal
Características terapéuticas	Corticoterapia	Si No	Nominal
Evolución clínica	Complicaciones	Hidrocefalia, ECV, Tuberculoma, Neumonía aspirativa,	Nominal
	Condición de alta	Fallecido Mejorado sin secuelas. Mejorado con secuelas.	Nominal
	Secuelas	Hemiplejia, ceguera, sordera, epilepsia.	Nominal

CAPÍTULO IV

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

4.1. DISEÑO

Estudio observacional, retrospectivo, serie de casos, descriptivo.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El Hospital Hipólito Unanue es un centro hospitalario nivel II-2, y de referencia para los establecimiento periféricos de menor complejidad del MINSA. Brinda servicios de atención ambulatoria, hospitalización y servicios de ayuda al diagnóstico, y cuenta con las cuatro especialidades básicas (Medicina, Pediatría, Ginecoobstetricia y Cirugía) y UCI general. Como centro de referencia del MINSA cuenta con la mayor cobertura de servicios a nivel local. Atiende a la población predominantemente pobre que no cuenta con seguro social de salud.

4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Se trabajara con la totalidad de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina del Hospital Hipólito Unanue durante el periodo de 2003 – 2013 con diagnóstico de meningitis tuberculosa, por lo tanto no requerirá muestra.

4.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes con diagnóstico definitivo de Meningitis tuberculosa (CIE-10 G01) con o sin comorbilidad.

4.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con historia clínica que no cuente con la información requerida.
- Paciente con déficit neurológico previo.

4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

4.4.1. Método:

Se obtuvo del departamento de estadística el número de historia clínica de cada paciente que fue hospitalizado entre el año 2003 y 2013 con el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa por medio del código de CIE-10 G01, encontrándose 65 casos. Con los respectivos datos, se accedió a las historias clínicas en el departamento de admisión, previa autorización de la Jefa de departamento, Médico Zulma Boluarte Silva. Para seleccionar las historias clínicas se utilizó los criterios de inclusión y exclusión, excluyéndose 5 historias y no fueron halladas 12, a continuación con las historias clínicas halladas se llenó la ficha de registro de datos. Con estos datos se formuló la base de datos en Microsoft Excel, y posteriormente se tabuló en el paquete estadístico SPSS v21 para Microsoft Windows.

Se aplicó una estadística de análisis descriptivo por medio de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y medidas de frecuencia para las variables.

4.4.2. Técnica de recolección de datos:

Documentación: se recolecto los datos de manera retrospectiva mediante una ficha de registro de datos.

4.4.3. Instrumentos:

a) Historias clínicas

Es un documento médico –legal que almacena los datos de los pacientes durante su hospitalización. Se accedió a ellas para obtener la información necesaria para el análisis de los datos.

b) Ficha de registro de datos

Es una instrumento que facilito el registro de los datos obtenidos de las historias clínicas.

CAPÍTULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

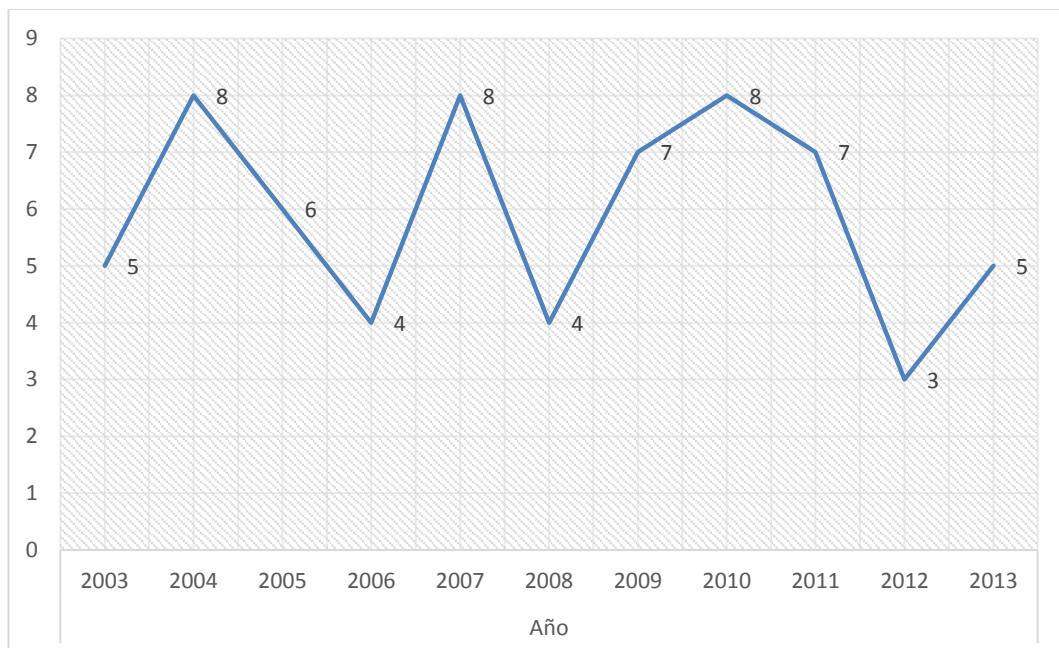
5.1. ANÁLISIS DE DATOS

De los datos obtenidos, las variables cuantitativas fueron esquematizadas en un histograma para verificar si presentaba una distribución normal, así como la valoración del sesgo y la curtosis con la misma finalidad. Las variables con distribución normal fueron analizadas por media y desviación estándar, y las que no tuvieron distribución normal, por medio de la mediana y rango intercuartil. Las variables cualitativas fueron evaluadas por medidas de frecuencia, valor relativo y valor absoluto. De esta manera se procedió para evaluar los resultados del estudio.

CAPITULO VI RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA, PERIODO 2003 - 2013

GRÁFICO 01
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE CASOS DE
MENINGITIS TUBERCULOSA EN GENERAL SEGÚN AÑO
DE DIAGNÓSTICO



Fuente: Unidad de estadística e informática del HHUT.

El Gráfico 01 muestra la distribución de casos por año según los datos obtenidos de la unidad de estadística, habiendo en total 65 casos durante el periodo de 2003-2013, observándose una curva fluctuante, con picos en los años 2004, 2007 y 2010

con 8 casos durante el año y en los años 2009 y 2011 con 7 casos por año, valles durante el año 2003 con 5 casos, 2006 y 2008 con 4 casos y el 2012 con 3 casos. Durante el año 2013 se reportó 5 casos en total.

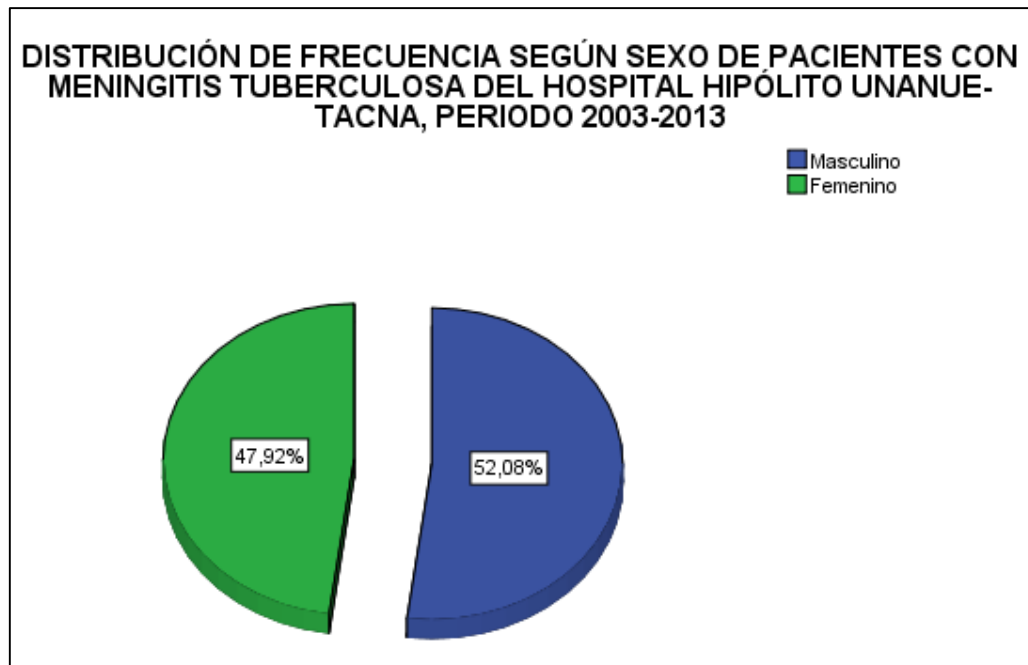
TABLA 01
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN GRUPO ETARIO

EDAD (AÑOS)		N	%
GRUPO ETARIO	14 - 19	7	14.6
	20 – 29	14	29.2
	30 – 39	6	12.5
	40 – 49	4	8.3
	50 – 59	4	8.3
	60 – 69	8	16.7
	70 a mas	5	10.4
	Total	48	100.0

Fuente: Historias clínicas del HHUT.

El 29.2% de los pacientes que fueron afectados por meningitis tuberculosa tienen entre 20 a 29 años, siendo este grupo etario el más afectado. El segundo grupo en frecuencia fueron los pacientes entre 60 y 69 años (16.7%), seguido de los pacientes entre 14 y 19 años (14.6%), pacientes de 70 años o más (10.4%) y los menos afectados fueron los grupos entre 40 y 49 años, y 50 y 59 años con 8.3% cada uno.

GRÁFICO 2



Fuente: Historias clínicas del HHUT

El 52,08% de los pacientes afectados por meningitis tuberculosa era de sexo masculino, y el 47,92% eran de sexo femenino. La razón hombre/mujer fue de 1.1.

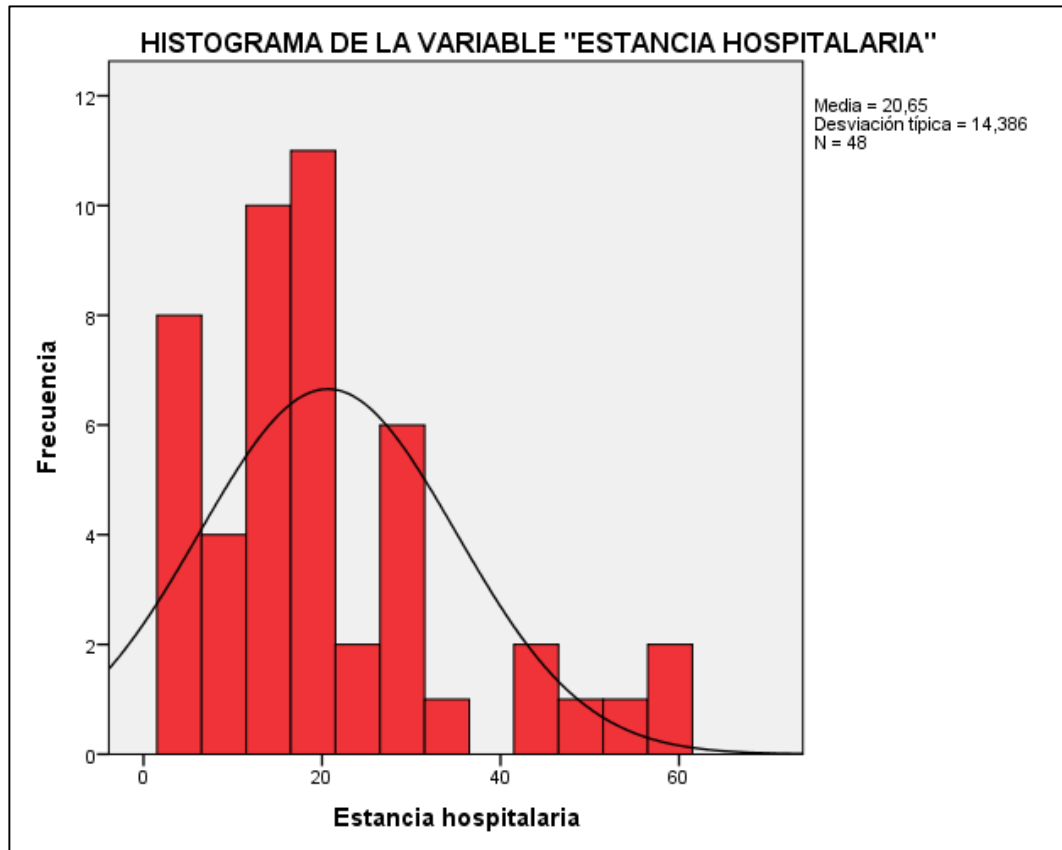
TABLA 02
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN ANTECEDENTES

ANTECEDENTES	N	%
Desnutrición	16	33.3
Sin antecedentes	16	33.3
Tuberculosis pulmonar	8	16.7
VIH	5	10.4
Anemia crónica	4	8.3
Alcoholismo crónico	3	6.3
Tuberculosis extrapulmonar	3	6.3
Gestación	2	4.2
Hepatopatía crónica	2	4.2
Diabetes Mellitus tipo 2	1	2.1
Penfigo Vulgar	1	2.1
Dermatomiositis	1	2.1
Asma	1	2.1

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El 33.3% de los pacientes no se registró antecedente alguno. El antecedente patológico más frecuente fue la desnutrición hallada en el 33.3% de los pacientes, el 16.7% de los pacientes tuvo el antecedente de tuberculosis pulmonar, el 10.4% era portador de la infección por VIH, el 8.3% tenía anemia crónica y el 6.3% tenía antecedentes de alcoholismo y tuberculosis extrapulmonar (renal, meníngea y enteroperitoneal). Un 4.2% tenía el antecedente de gestación y hepatopatía crónica. Asimismo el 2.1% de pacientes tuvo asma, diabetes mellitus tipo 2, dermatomiositis y penfigo vulgar.

GRÁFICO 4



La curva del histograma de la variable “estancia hospitalaria” no muestra una distribución normal.

TABLA 03
MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DE DISPERSIÓN
DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN DÍAS.

DATOS ESTADÍSTICOS		
ESTANCIA HOSPITALARIA	Media	20.65
	Moda	5
	Desviación típica	14.39
	Asimetría	1.339
	Curtosis	1.451
	Mínimo	4
	Máximo	61

Fuente: Historias clínicas del HHUT

Los datos estadísticos de la variable estancia hospitalaria tienen un valor de asimetría de 1.339 y una curtosis de 1.451. La media obtenida es de 20.65 días/persona de estancia hospitalaria, con una moda de 5 días y una desviación típica de 14.39 días, de la misma manera, el valor máximo de días de estancia hospitalaria fue de 61 días y el mínimo fue de 4 días.

TABLA 04
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN TIEMPO DE
DIAGNÓSTICO EN DÍAS

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO	N	%
1 a 2 días	23	47.9
3 a 4 días	11	22.9
5 a 6 días	7	14.6
7 a 8 días	1	2.1
más de 8 días	6	12.5
Total	48	100.0

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El 47.9% de los pacientes se les diagnosticó entre el primer y segundo día de hospitalización, mientras que el 22.9% de los pacientes se les diagnosticó entre el tercer y cuarto día, el 14.6% entre el quinto y sexto días, y un 2.1% entre el séptimo a octavo día. Mientras que el 12.5% de los pacientes se les diagnosticó en más de 8 días.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MENINGITIS
TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA,
PERIODO 2003 - 2013**

**TABLA 05
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN TIEMPO DE
ENFERMEDAD**

TIEMPO DE ENFERMEDAD	N	%
Agudo (0-2 días)	8	16.7
Subagudo (3-21 días)	35	72.9
Crónico (más de 28 días)	5	10.4
Total	48	100.0

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El 16.7% de los pacientes tuvo una enfermedad aguda, el 72.9% tuvo una enfermedad subaguda, y el 10.4% tuvo una enfermedad crónica.

TABLA 6
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN SINTOMAS

SINTOMAS	N	%
Cefalea	35	72.9
Náuseas y vómitos	27	56.3
Fiebre	26	54.2
Tos	8	16.7
Dolor abdominal	7	14.6
Astenia	7	14.6
Anorexia	6	12.5
Incontinencia de esfínteres	5	10.4
Alteración de la conducta	2	4.2
Vértigo	1	2.1
Trastornos perceptivos	1	2.1
Pérdida de peso	1	2.1

Fuente: Historias clínicas del HHUT

Entre los síntomas de los pacientes, el 72.9% de los pacientes presentó cefalea, 56.3% presentó náuseas y vómitos, y 54.2% presentó fiebre, siendo los síntomas más frecuentes; los pacientes también presentaron en orden de frecuencia tos (16.7%) dolor abdominal (14.6%), astenia (14.6%), anorexia (12.5%), incontinencia de esfínteres (10.4%), alteración de la conducta (4.2%), vértigo (2.1%), trastornos perceptivos (2.1%) y pérdida de peso (2.1%).

TABLA 7
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN SIGNOS

SIGNOS	N	%
Rigidez de nuca	35	72.9
Alteración de la conciencia	32	66.7
Signo de Kernig	14	29.2
Signo de Brudzinski	13	27.1
Signo de Babinski	13	27.1
Hemiparesia	8	16.7
Parálisis de III par craneal	5	10.4
Parálisis de VI par craneal	4	8.3
Parálisis facial	4	8.3
Afasia	2	4.2
Ataxia	2	4.2
Temblor	1	2.1

Fuente: Historias clínicas del HHUT

Los signos más frecuentes en estos pacientes fueron rigidez de nuca (72.9%) y alteración de la conciencia (66.7%), con menor frecuencia se presentaron el signo de Kernig (29.2%), signo de Brudzinsky (27.1%), signo de Babinsky (27.1%), hemiparesia (16.7%), parálisis del III par (10.4%), parálisis del VI par (8.3%) parálisis facial (8.3%), seguido de afasia (4.2%), ataxia (4.2%) y temblor (2.1%).

TABLA 8
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN ESTADIO
CLÍNICO AL INGRESO

ESTADIO CLÍNICO	N	%
Estadio 1	13	27.1
Estadio 2	19	39.6
Estadio 3	16	33.3
Total	48	100.0

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El 39.6% de los pacientes se presentó al ingreso en estadio 2, el 33.3% se presentó en estadio 3 y solo el 27.1% se presentó en estadio 1.

**CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES DE LA
MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL
SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO
UNANUE – TACNA, PERIODO 2003 - 2013**

**TABLA 9
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN RESULTADO DE
ANÁLISIS SANGUÍNEO AL INGRESO**

SANGRE		N	%
HEMOGRAMA	Leucopenia	4	8.3
	Leucocitos normales	32	66.7
	Leucocitosis	12	25
	Total	48	100
VSG	Normal	11	22.9
	Elevado	23	47.9
	No se reporto	14	29.2
	Total	48	100

Fuente: Historias clínicas del HHUT

En el hemograma, el 66.7% de los pacientes tuvo un conteo de leucocitos normales, un 25% tuvo leucocitosis, y un 8.3% presento leucopenia. El 22.9% de pacientes tuvo un resultado de VSG normal, y el 47.9% tuvo un resultado elevado, de la misma manera en el 29.2% de los pacientes no se reportó resultados.

TABLA 10
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN ANÁLISIS DE
LCR AL INGRESO

ESTUDIO DE LCR		N	%
ASPECTO DE LCR	Turbio	5	10.4
	Xantocrómico	13	27.1
	Claro	30	62.5
	Sanguinolento	0	0
	Total	48	100
GLUCORRÁQUIA	Hiperglucorraquia	5	10.4
	Normoglucorraquia	19	39.6
	Hipoglucorraquia	24	50
	Total	48	100
TEST DE PANDY	Negativo	8	16.7
	1+	20	41.7
	2+	16	33.3
	3+	4	8.3
	Total	48	100
PLEOCITOSIS	Normal	4	8.3
	5-200 cels/mm ³	35	72.9
	201-500 cels/mm ³	8	16.7
	Más de 500 cels/mm ³	1	2.1
	Total	48	100
PROPORCIÓN CELULAR	Polimorfonucleares	7	14.6
	Mononucleares	35	72.9
	No se reporto	6	12.5
	Total	48	100

Fuente: Historias clínicas del HHUT

En el estudio del líquido cefalorraquídeo, el 62.5% de los pacientes tuvo una muestra de aspecto claro, el 27.1% tuvo una muestra de aspecto xantocrómico, y el 10.4% tuvo una muestra de aspecto turbio, y ningún paciente presentó una muestra de aspecto hemorrágico. La evaluación de la glucorraquia mostró que el 50% de los pacientes tuvo hipogluorraquia, el 39.6% tuvo normorraquia, y el 10.4% tuvo hipergluorraquia. El examen de Pandy en líquido cefalorraquídeo reveló que el 41.7% tuvo Pandy 1+, el 33.3% tuvo un Pandy 2+, y el 8.3% mostró un Pandy 3+, asimismo solo el 16.7% tuvo Pandy negativo. El estudio de pleocitosis en líquido cefalorraquídeo mostró que el 72.9% de los pacientes presentó una pleocitosis de entre 5 y 200 cels/mm³, el 16.7% presentó una pleocitosis de entre 201 a 500 cels/mm³, y el 2.1% tuvo una pleocitosis mayor de 500 células/mm³. Del mismo modo el 8.3% no presentó cambios en la celularidad del líquido cefalorraquídeo. La proporción celular predominante fueron los mononucleares en un 72.9% de los pacientes, y los polimorfonucleares se presentaron en el 16.6% de los pacientes y no se reportó en el 12.5% de pacientes.

TABLA 11
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN ESTUDIOS
ESPECIALES EN LCR

ESTUDIOS ESPECIALES		N	%
BACILOSCOPIA	Negativo	39	81.2
	Positivo	0	0
	No reporto	9	18.8
	Total	48	100
ADA	Normal	16	33.3
	Elevado (> 6UI/ml)	17	35.4
	No se reporto	15	31.3
	Total	48	100

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El estudio de baciloscopía en el líquido cefalorraquídeo mostro que el 81.2% de los pacientes esta tuvo un resultado negativo, y en el 18.8% no se reportó resultado de esta. Según el resultado del análisis de adenosina desaminasa (ADA), el 35.4% de los pacientes a los que se les tomo el examen de ADA tuvo un resultado elevado, mientras que el 33.3% tuvo un resultado normal, asimismo no se reportó resultado en el 31.3%.

**CARACTERÍSTICAS TERAPEÚTICAS DE LA MENINGITIS
TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA,
PERIODO 2003 - 2013**

**TABLA 12
USO DE CORTICOIDES SEGÚN CONDICION DE ALTA.**

		ALTA		Total
		Fallecidos	Sobrevivientes	
TRATAMIENTO CON CORTICOIDES	Si	13 (38.23)	21 (61.74)	34 (100)
	No	8 (57.14)	6 (42.85)	14 (100)
Total		21 (43.75)	27 (56.25)	48 (100)
ESTADISTICOS		RR (95% IC)		0.67 (0.36 – 1.2)
		Valor p (Chi – cuadrado)		0.23

Fuente: Historias clínicas del HHUT

En el 70.8% de los pacientes se usó corticoides como parte del tratamiento, y en el 29.2% no se usó. El uso de corticoides se asoció con la condición de alta, obteniéndose un riesgo relativo de 0.67 con un intervalo de confianza de 0.36-1.2, encontrando un valor $p=0.23$. El uso de corticoides no se asocia a disminución de la mortalidad.

TABLA 13
USO DE CORTICOIDES SEGÚN APARICIÓN DE SECUELAS

		CONDICIÓN DE ALTA		Total
		Mejorados con secuelas	Mejorado sin secuelas	
TRATAMIENTO CON CORTICOIDES	Si	12 (57.14)	9 (42.86)	21 (100)
	No	3 (50)	3 (50)	6 (100)
Total		15	12	27 (100)
ESTADISTICOS		RR (95% IC)		1.14 (0.47-2.76)
		Valor p (Test de Fisher)		1

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El uso de corticoides se asoció con la condición de alta respecto a la aparición de secuelas, encontrando un riesgo relativo de 1.14 con un intervalo de confianza de 0.47-2.76 y con un $p=1$. El uso de corticoides no se asocia a disminución de las secuelas.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MENINGITIS
TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
MEDICINA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE – TACNA,
PERIODO 2003 - 2013**

**TABLA 14
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN
COMPLICACIONES**

COMPLICACIONES	N	%
Sin complicaciones	21	43.8
Hipertensión endocraneal	7	14.6
Neumonía aspirativa	7	14.6
Hidrocefalia	5	10.4
Trastorno hidroelectrolítico	5	10.4
Convulsiones	4	8.3
Déficit neurológico focal	3	6.3
Tuberculoma	2	4.1
Úlceras de decúbito	2	4.1
Hernia Uncal	2	4.1
Aracnoiditis	2	4.1
Sepsis	2	4.1
RAFA	2	4.1
Hemorragia cerebral	1	2.1
Hemorragia digestiva alta	1	2.1

Fuente: Historias clínicas del HHUT

Un 43.8% de los pacientes cursó su enfermedad sin complicaciones. Entre las complicaciones más frecuentes en los pacientes con meningitis tuberculosa fueron: hipertensión endocraneal (14.6%), neumonía aspirativa (14.6%), Hidrocefalia

(10.4%), trastorno hidroelectrolítico (10.4%), y convulsiones (8.3%), con menor frecuencia se presentó tuberculoma, hernia uncal, aracnoiditis, Sepsis, RAFA, Hemorragia cerebral y hemorragia digestiva alta.

TABLA 15
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN CONDICIÓN DE
ALTA

CONDICIÓN DE ALTA	N	%
Fallecido	21	43.8
Mejorado con secuelas	15	31.3
Mejorado sin secuelas	12	25.0
Total	48	100.0

Fuente: Historias clínicas del HHUT

El 43.8% de los pacientes fallecieron, el 31.3% mejoro pero tuvo alguna secuela por la enfermedad, y solo el 25% de los pacientes mejoro sin acarrear secuela alguna.

TABLA 16
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN SECUELAS,
CONTROL AL AÑO DEL ALTA.

SECUELAS	N	%
Cefalea crónica	6	12.5
Alteración de la visión	5	10.4
Hemiplejía	3	6.3
Epilepsia	2	4.2
Demencia	2	4.2
Dolor crónico	1	2.1
Ataxia	1	2.1
Alteración de la audición	1	2.1
Coma	1	2.1
Afasia expresiva	1	2.1
Hidrocefalia crónica	1	2.1
Paraplejía	1	2.1

Fuente: Historias clínicas del HHUT

La secuela más frecuente ha sido cefalea crónica, afectando a 12.5% de los pacientes, alteración de la visión fue la segunda secuela más frecuente, afectando al 10.4% de los pacientes, la hemiplejía afecto al 6.3% y epilepsia y demencia afectaron al 4.2% de los pacientes

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La meningitis tuberculosa es una patología que se observa con frecuencia en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna (HHUT), y según los datos obtenidos en la Unidad de Estadística e Informática del HHUT, durante el periodo 2003 – 2013 se presentaron 65 casos de Meningitis tuberculosa, y como se muestra el gráfico N° 1, la distribución de casos de meningitis tuberculosa por año presenta una curva fluctuante con 3 picos de mayor frecuencia de casos, en los años 2004, 2007 y 2010, un dato relevante es que tales picos de frecuencia ocurrieron cada 3 años, no se encuentra una razón racional para este patrón. Condori en su estudio describió picos de frecuencia de Meningitis Bacteriana en Tacna en los años 2005, 2008 y 2009, no coincidiendo con nuestros datos, con la salvedad de que su estudio fue de 5 años (2005-2009)⁽⁹⁾ y además contaba con casos de meningitis bacteriana no tuberculosa en su estudio. Para el estudio se trabajó con 48 historias clínicas, ya que no fueron halladas 12 historias clínicas, y se excluyeron 5, de las cuales un paciente tenía antecedente de enfermedad vascular cerebral; un paciente padeció de tuberculoma cerebral, mas no manifestó un cuadro de meningitis; dos historias clínicas se encontraban incompletas y una historia clínica padecía un cuadro de meningitis bacteriana, pero había sido codificado con CIE-10 de Meningitis tuberculosa.

Se halló que grupo etario más afectado fueron los jóvenes de entre 20 y 29 años (29.2%), así también el grupo etario de 14 a 19 años y el de 30 a 39 años fue afectado en una proporción menor pero significativa, mostrando una mayor afectación de los jóvenes y adultos jóvenes por la meningitis tuberculosa, lo que significaría un impacto en su calidad de vida y productividad en pacientes en los cuales las complicaciones y secuelas se presenten. Los resultados de Morales¹⁴ y Luca¹¹ arrojaron resultados similares a los del presente estudio.

Los casos fueron ligeramente más frecuentes en varones (52.1%) que en mujeres (47.9%), con una razón hombre/mujer de 1.1/1, mostrando que por cada 100 mujeres afectadas, hay 110 varones afectados; datos similares se observó el estudio de Condori⁹ que registro 51.51% de varones afectados, Morales¹⁴ por otra

parte registro 67.6% de afectación en varones, Enberg ⁽⁶⁾ mostro un 74%, y el estudio de Luca¹¹ el 65.7%. Pehlivanoglu¹³ y Ersoz¹² en Turquía revelaron un ligero predominio de los varones con 50% y 55% respectivamente. En Tacna, la razón hombre/mujer es de 1, y la razón de masculinidad de la tuberculosis en todas sus formas en Tacna es de 1.5/1. Estos datos muestran que en Tacna existe una proporción similar entre hombres y mujeres, por lo que no influiría en nuestros datos. La razón de masculinidad por tuberculosis pulmonar indica que por cada 100 mujeres afectadas hay 150 hombres afectados, sugiriendo una mayor afectación de los varones tanto en la tuberculosis en general y meníngea.

Alrededor de la tercera parte de los pacientes (33.3%) no presento ningún antecedente de importancia. Las historias clínicas de los pacientes en los cuales se registró algún antecedente fueron 66.7%, entre los más frecuentes están la desnutrición (33.3%), seguido de tuberculosis pulmonar (16.7%) e infección por VIH (10.4%). La tuberculosis extrapulmonar se presentó en 3 pacientes, los cuales correspondieron a casos de Tuberculosis renal, tuberculosis meníngea y tuberculosis enteroperitoneal, estos pacientes también tenían el antecedente de tuberculosis pulmonar. En 7 de los 8 pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar, se encontró que el antecedente de tuberculosis fue reciente, con un tiempo máximo de 12 meses de separación entre el episodio de tuberculosis pulmonar y meningitis tuberculosa y un mínimo de 1 mes o menos. Los resultados de Morales¹⁴ muestra una proporción de pacientes con antecedentes de tuberculosis mucho menor (4.6%) a pesar del número mayor de pacientes en su estudio, siendo el alcoholismo el antecedente más frecuente. Esto probablemente porque muchos de los casos de primoinfección son asintomáticos, y otros cursan con síntomas respiratorios leves autolimitados, lo que explicaría la proporción de pacientes que señalan no haber tenido Tuberculosis pulmonar. Condori⁹ registra datos similares al nuestro, colocando a la desnutrición como un antecedente/comorbilidad importante y que no es registrado en los otros estudios. Pehlivanoglu¹³, Ersoz¹² y Luca¹¹ obtuvieron que la tuberculosis pulmonar era el antecedente más importante en sus estudios, mientras que en Chile, Enberg señala como antecedente más frecuente a la infección por VIH⁶, discrepando con nuestros datos, pero que es

explicado por las comorbilidades propias de cada país y que influyen en el desarrollo de la enfermedad.

La estancia hospitalaria es un indicador de utilización de camas por los pacientes, y nuestro estudio mostro que los datos no presentaban una distribución normal, la asimetría y la curtosis revelaron una curva asimétricamente positiva y leptocúrtica, por lo que la mayoría de los datos se encontraban por encima del valor de la media, con una gran concentración de valores en la región central de la distribución. La estancia hospitalaria fue de 20.65 días por paciente en promedio, con una desviación típica de ± 14.39 , con un mínimo de 4 días y máximo 61 días. Siendo 5 días el tiempo que más pacientes estuvieron hospitalizados. Similares datos encontró Erzos¹² que encontró una estancia hospitalaria de 18.23 ± 6.01 días con un rango de 2 a 46 días. Por otro lado nuestro estudio mostro que los pacientes eran diagnosticado entre el primer y segundo día con mayor frecuencia, así también entre el tercer y cuarto, Luca¹¹ en su estudio señala que el tiempo en que se diagnosticó es similar al nuestro. Lo que indica que el diagnóstico es temprano, probablemente debido a que la mayor parte de los pacientes presenta un cuadro clínico típico al ingreso como lo señalan nuestros datos, pues en los casos con presentación atípica el tiempo en diagnosticar el caso fue más prolongado.

Se encontró que la mayoría de los pacientes tuvo un inicio subagudo de la enfermedad, de 3 a 21 días (72.9%); datos similares mostraron el estudio de Enberg⁶, y Pehlivanoglu¹³. Los estudios de Luca¹¹ y Ersoz¹² señalan que el tiempo de enfermedad más frecuente esta entre 3 y 14 días. Estos datos señalan que un aspecto particular de la Meningitis tuberculosa es el tiempo de la enfermedad, la evolución subaguda es más característica de esta patología.

Los síntomas que encontramos con mayor frecuencia fueron cefalea y náuseas y vómitos, y fiebre, estos acompañados en menor frecuencia por síntomas atípicos como la tos, dolor abdominal, astenia, anorexia, incontinencia de esfínteres. Los signos más frecuentes fueron rigidez de nuca, y alteración de la conciencia, con menor frecuencia se registraron signo de Kernig, Brudziski y Babinski, hemiparesia, parálisis de III, VI y VII par craneal. La triada clásica se la meningitis estuvo presente en 29.2% de los pacientes, similares datos a los que señala Enberg⁶,

asimismo un cuadro atípico fue observado en el 19% de los pacientes, con lo que se puede inferir que la mayor parte de los paciente presenta un cuadro clínico típico (81%) que indica compromiso meníngeo, facilitando un diagnóstico más temprano, como lo indica nuestras datos respecto al tiempo de diagnóstico. Esto porque el tiempo de la enfermedad es prolongado y presenta una evolución larvada, como lo señalan los datos previos, determinando que los pacientes lleguen a atención médica con un cuadro clínico más típico, ya que los síntomas más característicos se instauran lentamente durante la evolución de la enfermedad.

La literatura describe 3 estadios clínicos con implicancia pronóstica, el estadio 1 sin alteración de la conciencia, ni déficit neurológico; el estadio 2, letargia y compromiso de nervios craneales, y estadio 3, estupor, coma, convulsiones y déficit neurológico severo. En la admisión el 27.1% de los pacientes se presentó en estadio 1, el 39.6% en estadio 2 y el 33.3% en estadio 3. Lo que muestra que cerca de 72.9% de los pacientes llega al Hospital con alguna alteración neurológica, con un importante número de pacientes con alteraciones neurológicas severas. En Lima, el estudio de Morales¹⁴, registra que el 24.1% de los pacientes se presentó en estadio 1, 47.2% en estadio 2 y 28.7% en estadio 3, datos que son similares a los de nuestro estudio; Enberg⁶ en Chile, describe que el 22% de los casos se presentaron en estadio 1, el 51% en estadio 2, y el 27% en estadio 3. Por otro lado los estudios hechos por Luca¹¹ y Ersoz¹², muestran una menor cantidad de pacientes en estadio 3, con 15.8% en el estudio de Luca¹¹ y 7% en el estudio de Erzos¹². Pehlivanoglu¹³ registra un 16% de pacientes en estadio I y un 84% en estadio II (63%) y III (21%). Nuestro estudio muestra una mayor cantidad de pacientes en estadio III a comparación con otros estudios, lo que podría deberse a que los pacientes de nuestra localidad asisten a atención hospitalaria cuando la sintomatología es más severa e incapacitante.

Respecto a las variables laboratoriales, se consideraron los resultados de laboratorio al ingreso, los cuales sirvieron para el diagnóstico. En los datos de laboratorio se encontró que el 66.7% de los pacientes no tuvo algún cambio en su conteo de leucocitos, un 25% tuvo leucocitosis, y un 8.3% tuvo leucopenia. Datos parecidos obtuvo Pehlivanoglu¹³ en su estudio, donde el 74% tuvo un conteo de

leucocitos normal, y solo el 26% mostró leucocitosis. De la misma manera, la velocidad de eritrosedimentación estuvo elevado en el 47.9% de los pacientes y no se reportó en el 29.2%; Pehlivanoglu¹³ reporta una proporción mayor de pacientes con elevación de la velocidad de eritrosedimentación (75%) a comparación con nuestro estudio, esto debido a la falta de datos de los pacientes en quienes no se reportó los datos de VSG.

El aspecto del LCR más común fue claro (62.5%), seguido de un aspecto xantocrómico (27.1%), menos frecuente fue el aspecto turbio (10.4%) y ninguna muestra fue sanguinolenta, coincidiendo con el estudio de Condori⁹. Respecto al nivel de glucosa en LCR, el 50% tuvo hipoglucorraquia, dato comparado con los encontrados en el estudio de Pehlivanoglu¹³, en el que la hipoglucorraquia se presentó en 95% de los pacientes, en el estudio de Erzos¹² un 78% tuvo hipoglucorraquia, y en el estudio de Enberg⁶ el 80% de los pacientes tuvo hipoglucorraquia; nuestro estudio muestra una menor proporción de pacientes que presentan hipoglucorraquia en el estudio de LCR en comparación con los otros trabajos. El test de Pandy es positivo por lo general cuando las proteínas en LCR son mayores de 50 mg/dl, en este estudio, el 83.3% de los pacientes tuvo un test de Pandy positivo, el estudio de Condori arroja resultados similares, con un 96.97% de resultados positivos. La pleocitosis de LCR fue normal en 8.3% de los pacientes, la mayor proporción de pacientes tuvo una pleocitosis entre 5 y 200 células/mm³ (72.9%), un 16.7% tuvo una pleocitosis de entre 201 y 500 células/mm³ y solo 1 (2.1%) paciente tuvo más de 500 células/mm³, de la misma forma la proporción celular más frecuente fueron los mononucleares (72.9%), estos datos coinciden con los presentados por Erzos¹², Pehlivanoglu¹³ y Enberg⁶. No se reportó la celularidad en seis pacientes (12.5%), de los cuales tres padecían de VIH; de los seis pacientes, cuatro no mostraron pleocitosis y dos solo presentaron pleocitosis leve.

El 81.2% de los pacientes la baciloscopia en LCR fue negativo, no reportándose el resultado en 18.8% de pacientes. En el estudio de Enberg⁶ en Chile el 100% de los resultados fueron negativos. Esto podría deberse a una infección micobacteriana paucibacilar, ya que para que un estudio de baciloscopia sea positivo se requiere por lo menos entre 5 000 y 10 000 micobacterias por ml de

muestra además de la necesidad de observar un mayor número de campos por parte del observador, el cual requiere mucho más tiempo. Por otro lado Luca¹¹ y Erzos¹² refirieron resultados positivos en la baciloscopía en una proporción pequeña, 7.89% y 10% respectivamente. Respecto al estudio de Adenosina desaminasa (ADA), se tomó como punto de corte 6 UI/ml, que presenta según el estudio de Reyes²⁸ una sensibilidad del 100% y una especificidad de 87%, y que es usado en la mayoría de los laboratorios en Tacna, y se halló que el 35.4% de los pacientes el resultado de ADA este estuvo alterado; a comparación de los resultados de Enberg que mostraron que en el 80% de los pacientes tuvo un resultado de ADA elevado, advirtiendo que en su estudio el punto de corte usado fue 7 UI/ml⁶. Nuestro estudio muestra una proporción muy baja de resultados positivos teniendo en cuenta la sensibilidad que registra y siendo un examen de mucha utilidad en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa, lo que implicaría que en Tacna se debería estudiar la sensibilidad y especificidad de la prueba y replantear un nuevo valor de corte más coherente a nuestra población.

Respecto a las características terapéuticas, Los corticoides fueron administrados en 70.8% de los pacientes, en los cuales se utilizó Dexamentasona por vía endovenosa, cuya administración fue independiente del momento en que se instauro la terapia antibiótica, mostrando mayor letalidad en los pacientes que no se les administro corticoides (57.1% vs 38.2%). Su administración se asoció con una reducción no significativa de la mortalidad (RR: 0.67; 95% IC, 0.36 – 1.2; p=0.23), asimismo no hubo diferencias significativas entre su empleo y la aparición de discapacidad neurológica (p=1.0). Estos resultados sugieren que el uso de corticoides no añadiría algún beneficio durante la terapia, pero los estudios internacionales, con niveles de evidencia mayor como metaanálisis⁽³⁵⁾ refutan este resultado a favor del uso sistemático de los corticoides sin importar la severidad de la enfermedad.

En cuanto a la evolución clínica, el 43.8% de los pacientes curso su enfermedad sin complicaciones, y el 56.2% la presento durante la enfermedad, siendo las más frecuentes: la hipertensión endocraneana, neumonía aspirativa, hidrocefalia, trastornos hidroelectrolíticos y convulsiones; las RAFAs se

presentaron en 2 (4.1%) pacientes, las que fueron Gastritis y neuritis óptica; Condori⁹, describe como principales complicaciones a hidrocefalia, hipertensión endocraneana, coma, convulsiones y sepsis; del mismo modo Erzos¹² en su estudio señala que la hidrocefalia fue la complicación más frecuente, seguida de SIADH, mieloradiculopatías, desordenes visuales y convulsiones; datos que son similares a nuestro estudio, por otro lado Enberg⁶ encontró que la vasculitis cerebral fue una complicación más frecuente, seguida de la Hidrocefalia y el tuberculoma. Los resultados discordantes son debido a la idiosincrasia de cada población al desarrollo de las complicaciones, pero un dato constante es la hidrocefalia, que es el resultado de la acumulación de material purulento a nivel de las cisternas basales. Estos resultados nos orientan a monitorear en los pacientes signología de hipertensión endocraneana, y prevenir los factores de riesgo que conlleven a una neumonía aspirativa ya que son las complicaciones más frecuentes y que pueden agravar el estado clínico del paciente.

La letalidad de la meningitis tuberculosa en nuestro estudio es de 43.8%, siendo este valor muy alto en comparación con los resultados de los estudios hechos por Enberg⁶ (letalidad de 17%), Pehlivanoglu¹³ (letalidad de 10%), Erzos¹² (letalidad de 6%) y Morales¹⁴ (letalidad de 21.3%). Los datos respecto a la letalidad, fueron equivalentes a los 65 casos registrados en la Unidad de estadística e informática del HHUT. A pesar de un diagnóstico temprano, los pacientes fallecen en una proporción alta, lo que podría estar relacionado con la demora en la búsqueda de atención médica por parte de los pacientes, que como se ha observado en los resultados, donde se señala que la mayor parte de los pacientes (33.3%) llegan con déficit neurológico severo. Las secuelas presentadas al termino del tratamiento representaron el 31.3% de los casos; Pehlivanoglu¹³ registra datos análogos con un 34% de pacientes con secuelas, mientras que Enberg⁶ y Erzos¹² señalan alrededor de 23% de pacientes con secuelas. Las secuelas se registraron en el momento del control al año del alta, y se encontró con mayor frecuencia: cefalea crónica, alteraciones de la visión, hemiplejía, epilepsia y demencia. Enberg⁶ describe en su estudio que las secuelas más frecuentes fueron Hemiparesia, parálisis de VI par, y paraplejía. Varios de los pacientes no se realizaron controles por neurología, por lo

tanto los datos sobre las secuelas podrían ser subestimados; de la misma manera el número de pacientes con secuelas es alto, y está en relación con el estadio clínico, vale decir con déficit neurológicos con el que llegó el paciente a hospitalización, como lo indica el estudio de Hosuglu³⁴.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

1. La meningitis tuberculosa afecta ligeramente más al sexo masculino y particularmente a población joven. El antecedente más frecuente fue la desnutrición, y la tuberculosis pulmonar. La estancia hospitalaria por paciente es en promedio 20.65 días. El diagnóstico de la meningitis tuberculosa sobre todo fue temprano.
2. La presentación de la enfermedad fue subaguda, con cuadro clínico típico con mayor frecuencia (cefalea, rigidez de nuca, alteración de la conciencia, náuseas y vómitos y fiebre). Durante la admisión la mayor parte de los pacientes presentaba algún déficit neurológico.
3. En los exámenes de laboratorio al ingreso, la mayoría de los pacientes no tenía algún cambio en su conteo de leucocitos, y tenían la VSG elevada. Las características del LCR fueron aspecto claro, hipoglucorraquia, test de Pandy positivo, con una pleocitosis entre 5 y 200 células/mm³, con predominio mononuclear. La baciloscopia fue negativa en la mayor cantidad de pacientes, y el ADA estuvo alterado en el 35.4% de los pacientes.
4. No hubo una asociación estadísticamente significativa del uso de los corticoides con la mortalidad y las secuelas.
5. Las complicaciones más frecuentes fueron hipertensión endocraneana, neumonía aspirativa, hidrocefalia, trastornos hidroelectrolíticos y convulsiones. La letalidad de la meningitis tuberculosa en el estudio fue muy alta en comparación con otros estudios. El 31.3% de los pacientes presentó secuelas al final del tratamiento, y las más frecuentes son cefalea crónica, alteración de la visión, hemiplejía, epilepsia, y demencia.

6.2. RECOMENDACIONES

1. Ampliar el estudio de los aspectos que influyen en la alta letalidad de la meningitis tuberculosa en el HHUT.
2. Investigar las causas de retraso en la búsqueda de atención médica de los pacientes con meningitis tuberculosa en Tacna.
3. Sugerir un estudio de sensibilidad y especificidad con un nuevo valor de corte del estudio de ADA en líquido cefalorraquídeo en Tacna.
4. Proponer una mejor administración de la Historias clínicas para facilitar la elaboración de los estudios de investigación en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna.
5. Continuar con la investigación de las secuelas en pacientes con meningitis tuberculosa con un estudio prospectivo que permita un seguimiento continuo del paciente para un mejor registro de estas.
6. Plantear ampliar la investigación de los factores de riesgos epidemiológicos y demográficos de la Meningitis tuberculosa.
7. Optimizar un estudio sobre el impacto del uso de los corticoides con un mayor nivel de evidencia para una mejor conclusión respecto a su uso.
8. Diseñar un estudio con el objeto de investigar el patrón de frecuencia de los casos de meningitis tuberculosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **DeCS [internet]**. Sao Paulo: Bireme; [cited 2013 Nov 22]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>.
2. **Thwaites G, van Toorn R, Schoeman J**. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999–1010.
3. **Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J**. Harrison Principios de Medicina Interna. En Raviglion M, O'Brien R. Editores. Tuberculosis. 17ª Ed. Estados Unidos; McGraw-Hill Interamericana editores; 2009. p. 1006 – 1020.
4. **Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J**. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection* (2009) 59, 167e187.
5. **García P, Bahamondes L, Reyes P, Román JC, Poblete H y Balcells ME**. Comparación de adenosina deaminasa y detección de anticuerpos anti-antígeno A60 para el diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (5): 521-526.
6. **Enberg M, De la Luz Quezada M, de Toro C y Fuenzalida L**. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 134-139.
7. **Perú. Ministerio de salud. Estadística. TBC**. 2013 (seriada en línea). Disponible en: URL: http://www.app.minsa.gob.pe/bsc/detalle_indbsc.asp?lcind=19&lcobj=4&lcpe r=1&lcfreq=1/10/2013. Consultado en Febrero 24. 2013.
8. **Manya Sayre Carlin**. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la meningitis infecciosa en pacientes mayores de 14 años en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, durante los años 2000 al 2005 (TESIS). Tacna. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. 2006.
9. **Condori Alvino Karen del Rosario**. Estudio clínico-epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana hospitalizados en el servicio

- de Medicina del Hospital Hipólito Unanue – Tacna periodo 2005-2009 (TESIS). Tacna. Universidad Privada de Tacna. 2010.
10. **Ministerio de Salud.** Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. NTS N° - MINSA/DGSP V.01.
 11. **Luca MC; Vieru A; Vâta A; Luca A; Hurmuzache ME; Leca D; Manciu C; Dorobat CM.** Tuberculous meningitis--clinical and epidemiological considerations (a retrospective study 2008-2011). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*; 116(3):746-9, 2012 Jul-Sep.
 12. **Ersoz M, Yildirmak MT, Gedik H, Şimşek F, Kanturk A, Iris NE, Dinc E.** Tuberculous Meningitis: A Report of 60 Adult Cases. *West Indian Med J* 2012; 61 (6): 592.
 13. **Pehlivanoglu F, Kart Yasar K, y Sengoz G.** Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 169028. Published online 2012 April 24. doi: 10.1100/2012/169028.
 14. **Morales S, Ramos W, Vélchez R, Pérez J y Alvarado M.** Efectividad y seguridad de los esquemas de tratamiento corto y largo para meningoencefalitis tuberculosa en dos hospitales de Lima-Perú. *Neurología*. 2011;26(4):220—226.
 15. **Ropper A, Brown R.** Principios de Neurología de Adams y Víctor. En: Infecciones del sistema nervioso (bacterianas, micóticas, espiroquetosicas, parasitarias) y sarcoidosis. 8va Ed. New York: McGrawHill; 2007. P. 592- 628.
 16. **Fainboim L, Geffner J.** Introducción a la inmunología humana. En García V, Quiroga M, Pasquinelli V, Martínez G. Inmunidad antibacteriana: Respuesta inmune contra las bacterias intracelulares: *Mycobacterium Tuberculosis*. 5ª Ed. Bogotá: Editorial Panamericana; 2005. P 416 – 420.
 17. **Saunders B, Britton W.** Life and death in the granuloma: immunopathology of tuberculosis. *Immunology and Cell Biology* (2007) 85, 103–111.
 18. **Thwaites G, Chau T, Mai N, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J.** Tuberculous Meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289–299.
 19. **Farga V, Caminero J.** Tuberculosis. En *Tuberculosis extrapulmonar*. 3ª Ed. Chile: Editorial Mediterraneo; 2011. P 409-448.

20. **Thwaites G, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H, Thi Tuong Oanh D, Thi Cam Thoa N et al.** The Influence of HIV Infection on Clinical Presentation, Response to Treatment, and Outcome in Adults with Tuberculous Meningitis. *JID* 2005;192 (15 December).
21. **Kashyap R, Kainthla1 R, Mudaliar1 A, Purohit H, Taori1 G and Dagainawala H.** Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Research*2006, 3:5.
22. **López-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, et al.** Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis:utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:525-30.
23. **Gambhir IS, Mehta M, Singh DS, Khanna HD.** Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tubercular meningitis. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 192-94.
24. **Zúñiga-Ramírez C, Soto-Hernández JL.** Determinación de adenosina desaminasa (lada) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Arch Neurocién (Mex)* 2005; 10: 2-8.
25. **Baro M, Acevedo L, Lagos, ME.** Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for the diagnosis of meningeal tuberculosis: 4 years experience at a public hospital *Rev Med Chil* 1996;124: 319-26.
26. **Baheti R, Laddha P, Gehlot RS.** CFS-Adenosine Desaminase (ADA) Activity in various types of meningitis brief communication. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine.* 2001; 2: 285-7.
27. **Mann MD, MacFarlane CM, Verburg CJ, Wiggelinkhuizen J.** The bromide partition test and CSF adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *S Afr Med J* 1982; 62: 431-33.
28. **Reyes. J.** Diagnóstico rápido de meningitis tuberculosa mediante el dosaje de la actividad de adenosine desaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (TESIS). Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1988.

29. **Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Elías MJ, Casado JL, et al.** Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jun; 23(6):471-6.
30. **León Robles Caridad Pilar.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del test de adenosin desaminasa (ADA) en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes infectados con el VIH (tesis doctoral). Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2007.
31. **Ministerio de Salud.** Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis. Resolución Ministerial No 383-2006/MINSA.
32. **Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D., Hoang T.Q., Do Thi T.O., Nguyen T.C. Et al.** Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *N Engl J Med* 2004; 351:1741-51.
33. **Brancusi F, Farrar J y Heemskerk D.** Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol.* (2012) 7(9), 1101–1116.
34. **Hosoglu S, Geyik M, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel T et al.** Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 6(1):64–70.
35. **Prasad K, Singh MB.** Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3.