



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y
RADIOLÓGICAS DE MENINGOVASCULITIS TUBERCULOSA EN
PACIENTES CON VIH/SIDA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA
P R E S E N T A:
DRA. MAYTE VELAZQUEZ LOPEZ

ASESOR DE TESIS: DR. CESAR RIVERA BENITEZ
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
INFECTOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO: DRA. DULCE MARIA ARREGIN PORRAS





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

CARACTERISTICAS CLINICAS, MICROBIOLÓGICAS Y
RADIOLOGICAS DE MENINGOVASCULITIS TUBERCULOSA EN
PACIENTES CON VIH/SIDA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. MAYTE VELAZQUEZ LOPEZ

ASESOR DE TESIS: DR. CESAR RIVERA BENITEZ
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
INFECTOLOGIA
ASESOR METODOLOGICO: DRA. DULCE MARIA ARREGIN PORRAS



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y RADIOLÓGICAS
DE MENINGOVASCULITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES CON VIH/SIDA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DRA. MAYTÉ VELÁZQUEZ LÓPEZ

ASESOR DE TESIS
Dr. CESAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Dra. DULCE MARIA ARREGUIN PORRAS
ASESORA METODÓLOGICA DE TESIS

DEDICATORIA

A DIOS:

Por darme fortaleza para poder lograr éste objetivo muy importante en mi vida

A MIS PADRES:

Por su apoyo incondicional y sus consejos en todos los sentidos de mi vida. Mamá, donde quiera que estés, éste logro te lo dedico a tí con todo mi amor.

A MIS HERMANOS:

Que en todo momento he contado con su apoyo y comprensión en ésta etapa más de mi vida.

A MIS MAESTROS:

Dr. César Rivera Benitez y Dra. Dulce María Arreguín Porras, por su apoyo y asesoramiento en la realización de ésta investigación.



INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	3
1. Introducción.....	5
2. Antecedentes.....	5
3. Justificación.....	25
4. Objetivos.....	26
4.1. Objetivo general.....	26
4.2. Objetivos específicos.....	26
5. Material y Métodos.....	26
5.1. Diseño de estudio	26
5.2. Características de la muestra.....	26
5.3. Criterios de selección de muestra.....	26
5.4. Variables.....	27
5.5. Análisis estadístico.....	31
5.6. Factibilidad y aspectos éticos.....	31
5.7. Manejo de la información.....	31
6. Resultados.....	32
7. Discusión.....	42
8. Conclusiones.....	46
9. Bibliografía.....	47

Resumen

La tuberculosis es la coinfección más frecuente en el paciente con VIH/SIDA. La meningitis tuberculosa ocurre en 5-10% de las formas extrapulmonares; siendo ésta la forma más grave. La presentación clínica puede ser atípica y su rápido diagnóstico y tratamiento se correlaciona con la mortalidad y ésta se da en un 24-46% en el primer año de tratamiento. El objetivo del presente estudio es determinar las principales características clínicas, radiológicas y microbiológicas de meningovascularitis tuberculosa en pacientes con VIH/SIDA.

Material y Métodos.

Estudio descriptivo, observacional, con revisión de expedientes clínicos de pacientes coinfectados con VIH/SIDA y Meningitis tuberculosa, hospitalizados en Servicio de Infectología del Hospital General de México de julio 2002 a diciembre 2010.

Resultados.

De 2,622 pacientes ingresados con diagnóstico de infección por VIH, 432 (16.4%) presentó coinfección con Tuberculosis y de éstos 432 pacientes, se diagnosticó Meningitis tuberculosa a 74 (17.1%). Se observó una evolución de las manifestaciones clínicas de 22 ± 13 días; fiebre en 55/74 (74%), cefalea en 48/74 (64.9%), síndrome confusional en 46/74 (62.2%), síndrome meníngeo en 46/74 (62.2%); en el líquido cefalorraquídeo se observó concentración de glucosa de 33 ± 18 mg/dl, proteínas 248 ± 194 mg/dl, células 212 ± 250 /ml, linfocitos $75 \pm 20\%$, PMNs $21 \pm 19\%$; ADA de 15.45 ± 7.9 U/L. Positividad a BAAR 16.3%, PCR 60.5%, cultivo de MGIT 88.4%, Lowenstein 58.1%. Se observó alteraciones en la Tomografía computarizada de cráneo en un 83.3% y en

Resonancia magnética en un 62%; leptomeningitis en 37.8% y 20.7% en TAC e IRM respectivamente. Se observó una mortalidad del 28.4% (21 pacientes).

Conclusiones.

La Tuberculosis meníngea ocupa 17.1% de neuroinfección en VIH/SIDA. El diagnóstico de Tuberculosis meníngea requiere evaluación conjunta clínica, serológica, líquido cefalorraquídeo (citológico, citoquímico, ADA, BAAR, cultivos y molecular), TAC e IRM por la baja sensibilidad de cada uno de ellos en forma aislada.

Palabras clave: VIH/SIDA, Meningitis tuberculosa.

SUMMARY

Background

Tuberculosis is the most common coinfection in patients with HIV / AIDS. Tuberculous meningitis occurs in 5-10% of extrapulmonary forms, being the most severe form. The clinical presentation may be atypical and rapid diagnosis and treatment correlates with mortality and this comes at a 24-46% in the first year of treatment. The aim of this study is to determine the main clinical, radiological and microbiological meningovascular tuberculous patients with HIV / AIDS.

Material and Methods.

Descriptive, observational, with review of clinical records of patients coinfecting with HIV / AIDS and tuberculous meningitis hospitalized in Infectious Diseases Service General Hospital of Mexico in July 2002 to December 2010.

Results.

Of 2,622 patients admitted with a diagnosis of HIV infection, 432 (16.4%) had coinfection with TB and of these 432 patients, tuberculous meningitis was diagnosed in 74 (17.1%). We observed an evolution of the clinical manifestations of 22 ± 13 days, fever in 55/74 (74%), headache in 48/74 (64.9%), delirium in 46/74 (62.2%), meningeal syndrome in 46 / 74 (62.2%) in the cerebrospinal fluid glucose concentration was observed 33 ± 18 mg/dl, protein 248 ± 194 mg/dl, 212 ± 250 /ml cells, lymphocytes $75 \pm 20\%$, $21 \pm 19\%$ PMNs; ADA 15.45 ± 7.9 U / L. AFB positivity in 16.3%, 60.5% PCR, MGIT culture 88.4%, 58.1% Lowenstein. We observed alterations in cranial computed tomography in 83.3% and MRI 62%; leptomeningitis in 37.8% and 20.7% in CT and MRI respectively. There was a mortality of 28.4% (21 patients).

Conclusions.

Meningeal TB neuroinfection occupies 17.1% of HIV / AIDS. The diagnosis of meningeal TB joint assessment requires clinical, serological, cerebrospinal fluid (cytological, cytochemical, ADA, AFB, cultures and molecular), CT and MRI for the low sensitivity of each in isolation.

Keywords: HIV / AIDS, tuberculosis meningitis.

1.- INTRODUCCION

La meningitis tuberculosa es la inflamación de las leptomeninges ocasionado por el *Mycobacterium tuberculosis*, siendo la forma más grave de la tuberculosis extrapulmonar; ocurre en un 1% de todos los pacientes con tuberculosis activa, resultado de la diseminación hematógica del *M. tuberculosis* desde un foco primario pulmonar con la formación de pequeños focos en el cerebro y médula espinal; la ruptura de éstos focos invaden el espacio subaracnoideo causando meningitis. Los individuos inmunodeprimidos, especialmente con la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida, son más vulnerables a desarrollar diseminación de la enfermedad con afectación al sistema nervioso central.

2.- ANTECEDENTES

La tuberculosis, enfermedad conocida desde la antigüedad, constituye a principios del siglo un importante problema de salud pública. El aumento en la incidencia de la tuberculosis registrado en los últimos años, muestra que la situación mundial actual no es la que se esperaba. Según datos de la OMS su tasa de incidencia es de 23 casos por 100.000 habitantes en países industrializados, de 191 por 100,000 en África y de 237 por 100,000 en el sudeste de Asia.¹

La tasa de incidencia de la tuberculosis en 2009 fue de 137 casos por cada 100 mil habitantes, prolongando de esta manera la racha de descensos registrada desde su máximo en 2004, cuando se dieron 142 nuevos enfermos de tuberculosis por cada 100 personas. En el cómputo de 2009, la OMS reporta una incidencia 9.4 millones (8.9-9.9 millones) de casos; de los que 7.6 millones se concentraron únicamente en 22 países, principalmente de Asia y África. Del

total de los 9.4 millones, se estima de 1.0-1.2 millones (11-13%) fueron positivos a VIH/TB. Del total de 1.3 millones (1.2 a 1.5 millones) de muertes estimadas en 2009 por esta enfermedad, sólo 380,000 fueron de mujeres, y de los 9.4 millones de nuevos casos de tuberculosis en 2009, 1.1 millones (12%) eran seropositivos (TB/VIH).²

La infección al Sistema Nervioso Central, es una de las más devastadoras manifestaciones clínicas de la tuberculosis. En un reporte epidemiológico de la tuberculosis extrapulmonar en los Estados Unidos, la afectación del sistema nervioso central se observó en 5 a 10% de casos de tuberculosis extrapulmonar.^{3,4}

La Tuberculosis en México, en el 2009 se reportaron 18,085 casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas, 82.5% pulmonar, 1.5% meníngea, 5.6% ganglionar y 10.4% otras formas. De los 14,915 casos nuevos de tuberculosis pulmonar, 225 casos se reportan farmacorresistentes; 23% de los casos se asocia a Diabetes mellitus, 5% se relaciona con VIH/TB.^{5,6} En 2007 se inició pruebas rápidas de VIH a pacientes con Tuberculosis. 27 casos pediátricos (menor de 19años), 945 casos con TB/VIH. La presentación de la tuberculosis por localización en personas con VIH: Miliar 9.9%, meníngea 5%, mixta 1.8%, otras 18.9%, pulmonar 64%.⁶

El número de casos de Tuberculosis y VIH/SIDA en el Servicio de Infectología del Hospital General de México fué de 432 pacientes (16.4%) de 2,622 pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por VIH; de los 432 pacientes, 74(17.1%) se les diagnosticó Meningitis tuberculosa.

AGENTE ETIOLÓGICO

El *M. tuberculosis* es el agente productor de la tuberculosis, pertenece a la familia Mycobacteriaceae, constituido por más de 80 especies diferentes a *M. tuberculosis*; tiene forma de bacilo recto ó ligeramente curvo, de 0.4 μ de diámetro; por su capacidad tintorial, se considera un bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), inmóvil, no forma esporas, no es capsulado.^{7,8}

En su envoltura celular contiene ácido micólico unido covalentemente a arabinogalactana enlazado a su vez al peptidoglicano, su pared contiene proteínas, carbohidratos soluble con alto contenido de lípidos (20-40% del peso seco), su principal característica.⁸

El *M. tuberculosis* contiene cierta clase de glicolípidos que contienen aciltrealosa involucrada en su capacidad tintorial y de manera indirecta en su lento metabolismo (15-20 horas) y más de 7 días para observar el desarrollo en medios sólidos. Tiene un genoma formado por 4'411,532 pares de bases con 3,959 genes que codifican para proteínas, seis pseudogenes y 912 genes desconocidos. Se observa con tinción de Ziehl Neelsen, crece en medios de cultivo como Lowenstein-Jensen, MGIT, Micobactocell, medio de Gruft modificado y Middlebrook; métodos para identificar en ADN de *M. tuberculosis*, entre otros.^{7,8}

PATOGÉNESIS DE LA TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y VIH

La adquisición de la infección por *M. tuberculosis* se produce a través de la inhalación de núcleos de gotitas que contienen los bacilos, que finalmente llevan a la deposición en los alvéolos pulmonares. Una vez en los alvéolos, los

bacilos interactúan con los macrófagos alveolares a través de diferentes receptores.^{9,10}

Una vez que las células del sistema inmune innato se ha disparado, se liberan numerosas citocinas y quimiocinas, se produce la activación de la respuesta inmune mediada por células T helper, con la formación subsecuente del granuloma. Al inicio de éste proceso, los bacilos se filtran en ganglios linfáticos produciendo una bacteremia leve, en la que el *M. Tuberculosis* se disemina a lugares distantes en el cuerpo. Esta diseminación hematológica ocurre con mayor frecuencia en las regiones del cuerpo que se encuentran altamente oxigenadas, incluyendo el cerebro. Una compleja interacción de factores inmune del huésped y los factores de virulencia de *M. tuberculosis*, al final determina si la infección se encuentra y si, o en qué medida, la difusión de los bacilos conduce a la enfermedad clínica.¹¹

Respecto a la tuberculosis del SNC, la enfermedad inicia con el desarrollo de pequeños focos de tuberculosis (focos Rich) en el cerebro, la médula espinal y/o meninges. La tuberculosis del Sistema nervioso central se manifiesta sobre todo como la meningitis tuberculosa y menos comúnmente como la encefalitis tuberculosa, tuberculoma intracraneal o un absceso cerebral tuberculoso. La comprensión de la patogénesis de la infección a SNC, inicia principalmente con los estudios minuciosos que Rich y McCordock realizado en el Hospital Johns Hopkins y reportado en 1933; con el uso de cuyos y conejos, Rich y McCordock mostraron que las meninges no podían ser infectados directamente por la diseminación hematológica del bacilo, sino que requiere una inoculación directa del bacilo en el SNC para producir tuberculosis meníngea en estos animales. Al realizar una serie de exámenes post mortem, Rich y

McCordock informaron que en casi todos los casos, hubo un foco meníngeo, donde los bacilos tuvieron acceso al espacio subaracnoideo desarrollándose así la meningitis.^{11,12}

Poco después de que Rich y McCordock presentaron sus conclusiones, se expresó la preocupación de que éste modo de entrada no explica la frecuente asociación de la tuberculosis miliar y la tuberculosis meníngea.^{12,13} Donald et al., reexaminaron las publicaciones originales y publicaciones posteriores sobre el tema y concluyeron que la tuberculosis diseminada desempeña un papel importante en el desarrollo de la tuberculosis en SNC, ya que la tuberculosis diseminada aumenta la probabilidad de que un foco enriquecido de bacilos, incrementa la rotura fortuita de la lesión.¹²

La citoquina factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) es fundamental en la neuropatogénesis de *M. tuberculosis*; desempeña un papel definitivo en la formación de granulomas y en la contención de las infecciones por micobacterias, la producción local del FNT α en la meningitis bacteriana experimental, conduce a la alteración de la barrera hematoencefálica así como en la permeabilidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) y se ha implicado en la progresión de la infección a SNC en un modelo murino.^{7,14,15}

Una característica distintiva de *M. tuberculosis*, es su capacidad para entrar y replicarse en los macrófagos; dentro del SNC las células de la microglia son infectadas con *M. tuberculosis* y son el blanco principal, ésto es facilitado por el receptor CD14.^{7,16}

El receptor CD14, junto con la 2-integrina, CD-18 y FNT α , también participan en la formación de células gigantes multinucleadas observadas histológicamente. La microglia también produce cantidades importantes de

varias citocinas y quimiocinas, tales como IFN γ , IL-6, IL-1 β , CCL2, CCL5 y CXCL10, con una inhibición permanente de la producción de IL-1 e IL-10.^{7,17}

Después de la liberación de los bacilos de la tuberculosis de las lesiones granulomatosas en el espacio subaracnoideo, se forma un denso exudado gelatinoso, principalmente en la fosa interpeduncular y región supraselar anterior, que puede extenderse en toda la cisterna prepontina y rodeando a la médula espinal. Este exudado envuelve las arterias y los nervios craneales, creando un cuello de botella en el flujo del LCR a nivel de la apertura tentorial, que conduce a la hidrocefalia. El exudado contiene eritrocitos, neutrófilos y macrófagos, seguido por los linfocitos en exudados más maduro. Los focos ricos suelen seguir el patrón vascular y se encuentran tanto en las meninges como en el parénquima cerebral.⁷

La consecuencia más grave de la tuberculosis meníngea es el desarrollo de vasculitis en los vasos del polígono de Willis, en el sistema vertebrobasilar, y en las ramas perforantes de la arteria cerebral media, dando lugar a infartos en la distribución de estos vasos. El contacto directo del exudado de la superficie del cerebro provoca una reacción en la zona fronteriza que daña el tejido cerebral subyacente. Rich y McCordock atribuye la mayoría de estos cambios a una respuesta de hipersensibilidad.^{7,12}

Los tuberculomas en el SNC, muestran una típica reacción granulomatosa compuesta de células epitelioides y células gigantes mixta con predominio de linfocitos alrededor de un área central de necrosis caseificante. Toda la licuefacción de la zona central de necrosis contiene un líquido claro o amarillento, comúnmente se observan como lesiones solitarias. La formación de absceso cerebral es una manifestación rara de la tuberculosis meníngea; se

desarrolla a partir del parénquima o granulomas tuberculosos o por medio de la propagación de los focos de tuberculosis de las meninges y se caracteriza por una colección encapsulada de pus que contiene bacilos viables sin evidencia de granuloma tuberculoso clásico y debe distinguirse de granulomas con caseificación central y licuefacción de imitar pus.¹⁸ Pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples, con una pared mucho más gruesa que un absceso cerebral piógeno. Los hallazgos histopatológicos sugieren que la reacción inflamatoria en la pared del absceso es predominantemente de tejido de granulación vascular que contiene células inflamatorias agudas y crónicas, así como bacilos.^{7,18}

El VIH infecta células que tiene las moléculas del antígeno CD4 en su superficie lo cual le permite adherirse y entrar a ellas. Estas células son principalmente los linfocitos T del subgrupo cooperador denominados linfocitos T CD4 que son actores fundamentales en la inmunidad mediada por células. El VIH necesita además otros co-receptores en las células llamados CCR5 y CXCR4. Las personas con alteraciones del CCR5 tienen menor probabilidad de infectarse y si se infectan, la enfermedad tiende a progresar más lentamente; una vez que entra a la célula, el VIH se reproduce mediante sus enzimas. La transcriptasa reversa transforma el RNA viral en DNA para poder utilizar, previa introducción al núcleo de la célula por la integrasa, la maquinaria genética de la célula. La proteasa completa el proceso de ensamble de las nuevas partículas virales. La replicación viral induce la muerte celular y es la progresiva declinación en el número de los linfocitos T CD4 así como las alteraciones en su función que conducen a la inmunodeficiencia. El VIH también afecta a los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral lo que hará que la

inmunodeficiencia sea mixta, celular y humoral. Además el VIH puede infectar a los macrófagos que actúan como reservorios del virus y que ayudan a diseminarlo a otros sistemas. El impacto de la co-infección VIH/TB es bidireccional. La tuberculosis al aumentar la carga viral acelera la progresión de la infección por VIH a SIDA y a la muerte. La infección por VIH al conducir a la declinación de linfocitos CD4, que son de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmune, afecta la presentación clínica y evolución de la tuberculosis.¹⁹

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS

La enfermedad tuberculosa puede desarrollarse precozmente cuando la primoinfección no puede ser controlada por un huésped que tiene una falla de la inmunidad celular, o más tardíamente si la infección latente se reactiva porque la inmunidad celular se deteriora.²⁰

Entre los factores que complican la erradicación de la tuberculosis está la pobreza y el hacinamiento, la desnutrición, la presencia del virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otras enfermedades inmunodepresoras, tales como la Diabetes mellitus, los flujos migratorios de zonas endémicas y, quizá el más importante, la falla en el mantenimiento de la infraestructura de salud pública, dado que se llegó a considerar a la tuberculosis como un problema del pasado. Otros factores que han contribuido a esta situación son: el incremento en las formas extrapulmonares de la enfermedad, la infección por micobacterias atípicas, el uso de drogas ilegales, la transmisión en grupos congregados e institucionales, como el personal de salud, prisiones y asilos, y el más grave, el surgimiento de cepas multirresistentes a los antitubercúlicos de primera o segunda línea.^{20,21}

CUADRO CLÍNICO DE MENINGOVASCULITIS FÍMICA

Por lo general, las manifestaciones clínicas son atípicas, lo que puede conducir a un retraso en el diagnóstico, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico y un tratamiento temprano. Inicialmente se presenta una fase de malestar, cefalea y fiebre seguida en dos ó tres semanas de cefalea persistente, meningismo, vómitos, confusión y signos neurológicos focales. La parálisis de pares craneales, más comúnmente el VI, que resulta de la formación de exudados e inflamación en la base del cráneo; los tuberculomas y la oclusión vascular pueden causar déficits neurológicos focales y convulsiones. El deterioro clínico rápido está asociado al desarrollo de hidrocefalia comunicante, la cual se puede presentar desde un 38-100% de los casos con pobre pronóstico.^{17,22}

La presentación clínica habitual es de manera subaguda, con una duración de semanas a meses, invariablemente el foco inicial de la infección tuberculosa se localiza en el pulmón. Estudios retrospectivos sugieren que al menos 75% de los individuos con tuberculosis meníngea tenía el antecedente de infección pulmonar al menos de 6 a 12 meses antes de presentar sintomatología en SNC. En pacientes con VIH, 40% tienen lesiones pulmonares; 30% lesión pulmonar y extrapulmonar y 30% tienen lesiones extrapulmonares exclusivas.²³

En un estudio, Lincoln y cols., reporta: fiebre (97%), vómito (51-73%), apatía (50.2%), anorexia (26-27%), irritabilidad (20-25%), infección de vías respiratorias altas (24.5%), cefalea (20.3%), dolor abdominal (9.9%), convulsiones (9-47%), constipación (9.5%), letargo (73%), rigidez de nuca (27%), tos (23%) y pérdida de peso (23%).²⁴

En 1948, la British Medical Research desarrolló un método para estadificar la severidad de la enfermedad en grados neurológicos: Estadio I. Presencia de síntomas tempranos inespecíficos, incluyendo apatía, irritabilidad, cefalea, mialgias, fiebre, anorexia, náuseas y vómito, sin alteraciones a nivel de conciencia. Estadio II. Alteraciones en la conciencia sin presencia de coma pero sí con signos de meningismo, en adición a déficit neurológico focal (parálisis de pares craneales), movimientos anormales. Estadio III. Describe un estadio avanzado con la presencia de estupor ó coma, alteraciones neurológicas severas, crisis convulsivas, alteraciones de postura y/o movimientos anormales. El pronóstico está relacionado directamente con el estadio clínico diagnóstico.^{7,25}

DIAGNÓSTICO DE MENINGOVASCULITIS FÍMICA

El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas y del análisis del líquido cefalorraquídeo, lo que permitirá el diagnóstico diferencial con otros tipos de meningitis. En la mayoría de los casos la realización de una punción lumbar es segura y debe realizarse, pero si el paciente tiene un déficit neurológico ó si el fondo de ojo muestra papiledema se recomienda una Tomografía cerebral antes de la punción lumbar, si ésta está disponible. Si hay indicios claros de hipertensión intracraneana, el estudio radiológico no es posible y tuberculosis meníngea es una posibilidad, el tratamiento antituberculoso empírico es aconsejable en vez de arriesgar la vida del paciente con la punción lumbar o demorando el tratamiento.²³

El líquido cefalorraquídeo (LCR) típicamente aparece claro, con leucocitosis ($10-1000 \times 10^6$ células/L, con predominio de linfocitos), proteínas elevadas (> 0.5 g/l), disminución de glucosa (< 0.5 mmol/L).²⁶ Croda et.al. reporta una

combinación de pleocitosis ($> 5 \times 10^6$ células/l), elevación de proteínas ($> 0.45\text{g/l}$) con disminución de glucosa ($< 2.5\text{mmol/l}$) en sólo 64% de los pacientes coinfectados TB/VIH confirmados por cultivo.²⁷ Sin embargo, en un 10-20% de los casos, la concentración de glucosa puede ser normal al igual que las proteínas.²⁸

En un estudio, 33% de los pacientes con tuberculosis meníngea infectados con VIH con un conteo de linfocitos CD4+ < 50 células/ μl presentó características normales del LCR.²⁹

El gold estándar para el diagnóstico de la tuberculosis meníngea es la confirmación microbiológica, ya sea por visualización del bacilo (AFB) ó cultivo del *M. tuberculosis* del LCR. Algunos estudios reportan rangos altos de confirmación microbiológica ($>80\%$).^{30,31} La tinción estándar utilizada, tales como Ziehl-Neelsen, Kinyoun, o auramina-rodamina aplicado a las muestras de LCR se han estimado para la detección de aproximadamente 100 AFB / ml de LCR. Varias series de casos han establecido sensibilidades de la tinción en LCR del 20%. A pesar de su importancia entre los métodos de diagnóstico utilizados para la tuberculosis meníngea, las tinciones tradicionales y el cultivo, siguen siendo relativamente insensibles, muy probablemente debido a la escasez del bacilo ácido alcohol resistente en el LCR. Sin embargo, los reportes de sensibilidad de la tinción del LCR en un laboratorio dado es muy variable.³²

Numerosos factores por ejemplo volumen del LCR, examinación microscópica prolongada y múltiples muestras de LCR, han demostrado una mejora en el diagnóstico. Thwaites et al. aislaron el *M. tuberculosis* en una gran proporción de pacientes (42% de pacientes infectados con VIH sin tratamiento

antirretroviral versus 30% de los pacientes no infectados, $p = 0.029$) y de volumen significativamente bajos de LCR (1.5ml en pacientes infectados con VIH versus 4ml en pacientes sin VIH, $p = 0.001$).^{30,31} Torok et al. cultivaron *M. tuberculosis* del LCR en un 88% de pacientes infectados por VIH/TBM. Esto es soportado por estudios de autopsia del parénquima cerebral y meninges de pacientes con TBM/VIH sin tratamiento antirretroviral.³⁰

Un estudio auxiliar importante es la determinación de adenosina desaminasa (ADA) en el LCR, es una enzima importante en el metabolismo de las purinas, producida por linfocitos T, que irreversiblemente desamina adenosina, convirtiéndolo en inosina. La presencia de la ADA se asocia en gran medida a la proliferación y diferenciación linfocitaria y es considerado como un marcador de la inmunidad mediada por células; se eleva en la primera semana.³³ La ADA se compone de dos isoformas diferentes, ADA1 y ADA2. ADA1 está presente a lo largo de muchos tejidos, pero parece ser más importante funcionalmente en los linfocitos y macrófagos. ADA2 es casi exclusivamente identificado en los macrófagos y se eleva en una variedad de infecciones y enfermedades que afectan el sistema inmunológico. Los límites superiores normales son 6-8 U/L, valores elevados se han observado en 63 a 100% en el LCR de pacientes con tuberculosis meníngea.^{7,33}

Varios estudios han sido realizados para evaluar la utilidad de las mediciones de la ADA en el LCR para mejorar el diagnóstico de tuberculosis meníngea. La sensibilidad y especificidad van de 44 a 100% y 71 a 100%, respectivamente. Los puntos de corte estándar de los valores de la ADA para el diagnóstico de tuberculosis meníngea, no se han establecido, y los valores utilizados en los diversos estudios oscila entre > 5.0 a >15 UI / l, por lo que el uso práctico de

este estudio es más difícil. También se ha establecido que el isotipo ADA2 es el principal contribuyente al ADA total visto en tuberculosis meníngea.⁷ La elevación de la ADA, puede estar presente en otras patologías como el linfoma de Sistema Nervioso central, neurobrucelosis, en hemorragia subaracnoidea, sarcoidosis, criptococosis cerebral, toxoplasmosis cerebral.²⁵

Varias técnicas moleculares han sido evaluadas para su posible aplicación en el diagnóstico de tuberculosis meníngea; éstas técnicas incluyen la amplificación de ácidos nucleicos (AAN) y otros métodos basados en PCR, detección de anticuerpos, la detección de antígeno del *M. tuberculosis*. Si bien la detección de anticuerpos en el LCR para el diagnóstico de TBM es rápida, éstas técnicas están limitadas por la incapacidad para diferenciar una infección aguda de una infección previa y los problemas con reactividad cruzada, además de variables ya menudo adversas, la sensibilidad y especificidad.^{7,34}

En un estudio de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis meníngea, compararon la utilidad de la detección de anticuerpos BCG anti-*M. bovis* BCG en células en el LCR por inmunoensayo ligado a enzimas (ELISPOT), PCR para detectar una secuencia de inserción (IS6110) específico para *M. tuberculosis* en el LCR, y una prueba de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos anti-BCG; el método ELISPOT fue más sensible con un 84%, IS6110 del 75% y ELISA del 52.3%, la especificidad para ELISPOT fue del 91.8%, IS6110 del 93.7% y ELISA del 91.6%. También concluyeron que la sensibilidad del método ELISPOT era mejor durante el curso clínico de la tuberculosis meníngea y que mejora la sensibilidad al 100% entre los experimentados a las 4 semanas del inicio de los síntomas.³⁵

La detección del Antígeno del *M. tuberculosis*, ha sido evaluada, con la ventaja teórica de que serían liberados sólo como resultado de la respuesta inmune del huésped ó el resultado del tratamiento. En un estudio de pacientes con diagnóstico clínico de TBM, se comparó una prueba de inmunounión para un antígeno de la proteína específica de *M. tuberculosis* de 14 kDa versus PCR para la detección de IS6110, específica de *M. tuberculosis* en el LCR, el ensayo inmunounión fue más sensible que el método de PCR; 75% frente a 40.5%, respectivamente.^{35,36}

La amplificación de ácidos nucleicos (NAA) ha mostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico de la tuberculosis meníngea; un meta-análisis reciente calcula que la NAA para el diagnóstico, presentó una sensibilidad del 56% (95% IC 46-66%) y una especificidad del 98% (IC 95% 97-99%). La mayoría de los estudios sugiere que la NAA puede jugar un papel importante en la confirmación del diagnóstico, pero debido a su baja sensibilidad, no es ideal para descartar la tuberculosis meníngea.^{26,37}

Los estudios radiológicos del cerebro, son de gran apoyo para el diagnóstico, donde se pueden observar varias características de los siguientes: hidrocefalia, cambios basales meníngeos, infarto y tuberculoma.²⁵ Alrededor del 50% de los pacientes con tuberculosis meníngea presentan una radiografía de tórax que sugieren tuberculosis activa ó anterior, el 10% presenta tuberculosis miliar, lo que sugiere afectación al SNC.²⁶ La frecuencia de alteraciones en imágenes cerebrales observadas en pacientes con tuberculosis meníngea e infectados con VIH es similar que en pacientes sin VIH (55-100% versus 50-90%, respectivamente).²⁵

Las características más comunes en la TAC cerebral de tuberculosis meníngea son la presencia de exudados basales con medio de contraste e hidrocefalia. Ambas características son más comunes en los niños (80%) que los adultos (40%), y puede estar ausente en los ancianos. Los infartos a causa de la vasculitis ó tuberculoma se encuentran en aproximadamente el 20% de los pacientes. Más del 70% desarrolla tuberculoma durante el tratamiento, aunque la mayoría son asintomáticos. Los infartos implican con mayor frecuencia a los ganglios basales y en los territorios de las arterias medial y talamoperforantes.²⁶

Un estudio reporta más anormalidades en la Tomografía computada cerebral (74% versus 37%, $p=0.03$) e imagen por resonancia magnética (100% versus 64%, $p = 0.04$) en pacientes infectados con VIH comparados con adultos sin VIH respectivamente.³⁸ Un estudio reporta cambios meníngeos basales ocurridos con poca frecuencia en pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral comparados con pacientes sin VIH (33-38% versus 71-82%, respectivamente). La hidrocefalia obstructiva ocurre con poca frecuencia en pacientes con VIH comparados con pacientes sin VIH (0-6% versus 20-64%, respectivamente). Sobre la Tomografía computarizada muestra que la atrofia cerebral fue significativamente más frecuente en pacientes adultos con VIH comparado con pacientes sin VIH (44% versus 5%).³⁹

Indeed Katrak et al., reporta diagnóstico concomitante de toxoplasmosis cerebral en pacientes con tuberculosis meníngea y VIH los cuales presentaron granuloma en la Tomografía computarizada cerebral. Los algoritmos clínicos pueden apoyar al diagnóstico presuntivo y tratamiento inicial de pacientes con VIH que presentan lesiones focales cerebrales, pero los pacientes que

presentan deterioro a pesar de un tratamiento empírico puede requerir una biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico.^{25,39,40}

TRATAMIENTO MÉDICO DE MENINGOVASCULITIS FÍMICA

Las recomendaciones para el tratamiento de tuberculosis meníngea en pacientes adultos VIH+ sigue los mismos principios que para sujetos VIH negativos.⁴¹ El tratamiento empírico antituberculoso debe iniciarse tan pronto como las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el LCR sugieren meningitis tuberculosa.^{7,21} El retraso del tratamiento está asociado a mayor mortalidad. La rifampicina y etambutol tienen poca penetración al SNC (concentraciones máximas alrededor del 30% del plasma), a pesar de que siguen desempeñando un papel importante en el tratamiento.^{7,26}

El tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos incluye una fase inicial con Isoniazida (INH), Rifampicina (RIF), Pirazinamida (PZA) y Etambutol (EMB) administrados durante 2 meses, seguido de Isoniazida y Rifampicina durante 4 meses adicionales; para los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, el régimen de 9 meses (2 meses de INH, RIF, PZA y EMB seguida de 7 meses de INH y RIF) se recomienda. Las excepciones incluyen enfermedad del SNC (tuberculoma o meningitis) y la tuberculosis en huesos y articulaciones, en la que muchos expertos recomiendan una duración de 12 meses. La fase inicial de 8 semanas (fase intensiva), se administra diario de lunes a sábado con INH, RIF, PZA, EMB y la fase de sostén por 10 meses se administra de manera intermitente 3 veces a la semana con INH Y RIF.^{21,41}

El inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis activa ha sido objeto de diferentes recomendaciones basadas en estudios observacionales y la opinión de expertos. Dos ensayos controlados aleatorios

proporcionan evidencia adicional sobre esta cuestión. En éstos estudios, la administración concomitante del tratamiento antituberculoso y del tratamiento antirretroviral, da como resultado una reducción significativa en la mortalidad por VIH / tuberculosis.^{41,42}

La infección con *M. tuberculosis* drogo-resistente complica el tratamiento de la tuberculosis meníngea en pacientes con VIH. Los pacientes con VIH y tuberculosis meníngea frecuentemente presentan historia previa de tuberculosis (8%-58% de los pacientes). La resistencia a Isoniazida y estreptomycinina se asocia frecuentemente con la infección por VIH y el aclaramiento prolongado de *M. tuberculosis* en el LCR, pero no se ha observado asociación con el curso de la enfermedad. La Tuberculosis multidrogorresistente (MDR) presenta un pronóstico extremadamente pobre con reporte de mortalidad de cerca del 100%.²⁵ Thwaites et al. encontró una asociación independiente entre TBM/MDR y la infección por VIH, lo cual ocurre en 13% de los pacientes con VIH y en 4% de pacientes sin VIH.⁴³ Otros estudio muestra una alta proporción de TB-MDR en pacientes infectados con VIH comparado con pacientes sin VIH (42% versus 5%).⁴⁴

Aunque los corticosteroides mejoran el pronóstico en pacientes con tuberculosis meníngea sin VIH, su beneficio en pacientes con VIH es incierto.⁴⁵

La Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention, and American Thoracic Society guidelines, aprueba el uso de la terapia con esteroides como terapia adyuvante junto con la terapia antituberculosa estándar de la tuberculosis meníngea.^{7,26} El régimen recomendado de los esteroides como la dexametasona es en dosis inicial de

0.3-0.4mg/kg durante 6-8 semanas ó prednisona 1mg/kg durante 3 semanas, luego disminuirla en 3-5 semanas.^{7,21,26,41}

Una revisión sistemática Cochrane concluye que los datos observados con respecto al beneficio de los corticosteroides adyuvantes en pacientes con VIH y tuberculosis meníngea es inconcluso.⁴⁵ Otro estudio sugiere que los corticosteroides en pacientes con TBM/VIH son benéficos.⁴⁶

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Dado que el desarrollo de la terapia antituberculosa es eficaz, el papel de la cirugía ha girado principalmente en torno a hacer frente a la complicación más seria que es la hidrocefalia, la reducción del efecto de masa de los tuberculomas y el drenaje de abscesos cerebrales. La hidrocefalia es una complicación muy frecuente de la tuberculosis del SNC y pueden ser tratados con diuréticos, agentes osmóticos, punciones lumbares seriadas, drenaje ventricular externo, o derivación ventriculoperitoneal (DVP) ó ventriculostomía endoscópica. El método más eficaz para el tratamiento de la hidrocefalia por TBM/VIH no ha sido específicamente estudiado hasta la fecha.⁷

Teniendo en cuenta los pobres resultados en las personas coinfectadas con el VIH, algunos han cuestionado la utilidad de DVP en esta población y en su lugar se recomienda el drenaje externo antes de cualquier intervención adicional. Más recientemente, hay datos alentadores sobre la seguridad y eficacia de la neuroendoscopia en el alivio de la hidrocefalia en adultos.^{7,47}

La ventriculostomía endoscópica es una opción de tratamiento emergente para la tuberculosis meníngea asociada a VIH. En una serie de casos, ha demostrado tasas de éxito que van del 41 al 77% en pacientes con tuberculosis meníngea.⁴⁸ Aunque el uso de la ventriculostomía endoscópica en pacientes

con tuberculosis meníngea y VIH no se ha estudiado de forma explícita, se considera benéfica en éstos pacientes, tales como: que en pacientes con VIH puede reducir el exudado basal, con lo cual permite mejor permeabilidad del tercer ventrículo y una mejor visualización de las estructuras basales del cerebro y así evitar el peligro potencial de infección u obstrucción.²⁵

Nadvi et al. reporta un pronóstico sombrío a un mes de seguimiento en pacientes que se sometieron a shunt ventrículo-peritoneal; 10/15 pacientes con VIH fallecieron en comparación a 4/15 pacientes sin VIH.⁴⁹

PRONÓSTICO

La mejoría clínica, puede ser lenta y puede empeorar a pesar del tratamiento antituberculoso adecuado.⁷ Un estudio reporta una tasa de mortalidad asociadas a la TBM de un 20 a 50%.⁴⁶ En una serie en Egipto, 1,430 pacientes con TBM fueron evaluados desde 1976 a 1996, y la tasa de mortalidad reportada fué del 57%; observaron que la etapa de la enfermedad fué un importante indicador pronóstico de mortalidad, siendo del 18% para el estadio I, 34% para el estadio II y 72% para el estadio III.⁵⁰ En el estudio por Thwaites et al. se reportó un 31.8% de mortalidad en el brazo tratado con esteroides, con tasas de mortalidad divergentes dependiendo de la etapa de presentación de enfermedad (estadio I, el 16.7%; la fase II, el 31.1%, estadio III, el 54.8%).⁴⁶

Cecchini et al. reportó que los siguientes factores se asocian significativamente con la mortalidad durante la hospitalización en los pacientes con VIH/TBM: daño neurológico grado II ó III, infección con cepas de M. tuberculosis MDR y un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 50 células/ μ l. Otras variables asociadas con la pobre supervivencia hospitalaria en pacientes con TBM/VIH incluyen la duración de los síntomas mayor de 14 días.⁴⁴

Varios estudios reportan alta tasa de mortalidad a los 6 a 9 meses después de iniciado el tratamiento antituberculoso en pacientes con VIH (24-67%) comparado con pacientes sin VIH (0-30%).⁴³

Entre los sobrevivientes de la TBM, algún tipo de deterioro neurológico afecta a aproximadamente un 20 a 30%; éstas alteraciones van desde parálisis de los nervios craneales, oftalmoplejía, convulsiones, trastornos psiquiátricos, hemiparesia, ceguera, sordera y retraso mental.^{46,50}

3.- JUSTIFICACIÓN

La coinfección VIH-SIDA/Tuberculosis meníngea, poseen un sinergismo mortal. El VIH promueve la progresión de una infección por tuberculosis reciente o latente y la tuberculosis acelera el curso de la enfermedad por VIH. El efecto devastante de la epidemia del VIH ha tenido el mayor impacto sobre poblaciones con alta prevalencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y, esto ha tenido un profundo efecto en la epidemia de la tuberculosis.

A escala mundial la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es la co-infección más común en personas infectadas por VIH y la principal causa de muerte. Una de cada tres personas que fallece con SIDA, fallecerá por TB.

La incidencia de casos de pacientes infectados con el VIH/SIDA, ha incrementado considerablemente en nuestra población, generando así un aumento en las hospitalizaciones por complicaciones de la misma enfermedad, tal es el caso de la Infección por *M. tuberculosis* en Sistema Nervioso Central, patología la cual presenta una sintomatología clínica inespecífica así como incremento en la morbi-mortalidad en los pacientes co-infectados , en nuestro país y particularmente en nuestra Institución.

La presentación del cuadro clínico, así como los métodos de diagnóstico, nos permiten orientarnos hacia dicho proceso infeccioso; sin embargo, en muchas ocasiones, no son concluyentes para el apoyo del mismo y en consecuencia en el criterio del Médico para valorar el inicio de la terapia antituberculosa. Por lo que es necesario conocer las características clínicas y de diagnóstico más frecuentes de los pacientes coinfectados de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana con Meningitis Tuberculosa para poder valorar el inicio del tratamiento antituberculoso y así poder disminuir la morbi-mortalidad.

4.- OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas, microbiológicas y radiológicas de la Meningovascularitis tuberculosa y co-infección con VIH/SIDA

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar las características clínicas presentes en los pacientes con infección por VIH/SIDA con co-infección con Tuberculosis meníngea
- Conocer los cambios neuroradiológicos que presentan los pacientes con VIH/SIDA y Tuberculosis Meníngea.
- Determinar los rangos de las características físico químicas en el citológico y citoquímico de LCR
- Determinar el punto de corte del ADA en líquido cefalorraquídeo
- Determinar valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los diferentes métodos diagnósticos para la Tuberculosis meníngea

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.- DISEÑO DE ESTUDIO

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo.

5.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana con Meningitis tuberculosa atendidos en el servicio de Infectología del Hospital General de México en el período de Julio del 2002 a Diciembre de 2010.

5.3.-CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION

- Hombres y mujeres
- 16 a 70 años de edad

- Diagnóstico Clínico de Tuberculosis meníngea
- Pacientes con Infección por VIH/SIDA corroborado por ELISA y Western blot
- Pacientes atendidos en el Hospital General de México, O.D.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con tuberculosis meníngea que se descarte infección por VIH/SIDA

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con meningitis en los que se descartó etiología fímica

5.4.- VARIABLES

- Sexo. Femenino, masculino. Variable cualitativa, dicotómica
- Proteínas en Líquido cefalorraquídeo: Células en el líquido cefalorraquídeo. Se mide en mg/dl. Valores normales: 15-45mg/dl. Variable cuantitativa discreta.
- Células: Cantidad de células en el líquido cefalorraquídeo. Se mide en células/ml. Valores normales: 0-5/ml. Variable cuantitativa discreta.
- Linfocitos: Células en el líquido cefalorraquídeo. Se mide en %. Valores normales: 90-97%. Variable cuantitativa discreta.
- Polimorfonucleares: Células en el líquido cefalorraquídeo. Se mide en %. Valores normales: 1-3% Variable cuantitativa discreta.
- Cloro: Elemento contenido en el líquido cefalorraquídeo. Se mide en mEq/l. Valores normales: 120-130mEq/l. Variable cuantitativa discreta.
- Glucosa: Monosacárido incoloro, soluble y cristalino contenido en el líquido cefalorraquídeo. Se mide en mg/dl. Valores normales: 40-80mg/dl. Variable cuantitativa discreta.

- Carga Viral de VIH en sangre: Es la cantidad de virus de VIH en la sangre. Se mide en número de copias por ml de sangre. Valores normales: Indetectable a menos de 40 copias/ml. Variable cuantitativa discreta.
- Conteo de Linfocitos T CD4+. Miden la competencia del sistema inmune del individuo. Se mide en número de células/mm³. Valores normales: 700-1450 células/mm³. Variable cuantitativa discreta.
- Fiebre. Aumento de la temperatura corporal por encima de lo normal. Se mide en grados centígrados. Valores normales: 35-37.5°C. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.
- Cefalea. Dolor de cabeza. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica
- Edema de papila. Tumefacción en la papila óptica. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.
- Síndrome confusional. Alteración difusa de las funciones mentales superiores. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.
- Estado de coma. Estado severo de pérdida de la conciencia. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.
- Síndrome meníngeo. Conjunto de signos y síntomas producidos por un proceso irritativo a nivel de leptomeninges. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.
- Focalización. Déficits motor y sensitivo. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.
- Síndrome cerebeloso. Conjunto de signos y síntomas dados por perturbación del control cerebeloso sobre la motilidad estática y cinética. Presente ó ausente. Variable cualitativa, dicotómica.

- Tomografía axial computarizada. Procedimiento de diagnóstico médico que utiliza rayos X con un sistema informático que procesa las imágenes. Normal ó presencia de leptomeningitis, atrofia cerebral, edema cerebral, isquemia, tuberculoma, lesión hipodensa, vasculitis, hidrocefalia. Variable cualitativa, nominal.

- Imagen por resonancia magnética. Es una técnica no invasiva para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. No usa radiación ionizante, sino campos magnéticos. Normal ó presencia de leptomeningitis, atrofia cerebral, edema cerebral, isquemia cerebral, tuberculoma, hidrocefalia, vasculitis. Variable cualitativa, nominal.

- Gravedad neurológica. Escala de conciencia que examina la capacidad neurológica del la persona. Se mide en Estadio I. Apatía, irritabilidad, cefalea, mialgias, fiebre, anorexia, náuseas y vómito, sin alteraciones a nivel de conciencia. Estadio II. Alteraciones en la conciencia sin presencia de coma pero sí con signos de meningismo, en adición a déficit neurológico focal (parálisis de pares craneales), movimientos anormales. Estadio III. Avanzado con la presencia de estupor ó coma, alteraciones neurológicas severas, crisis convulsivas, alteraciones de postura y/o movimientos anormales. Variable cualitativa, ordinal

- Adenosina desaminasa (ADA). Enzima esencial para el metabolismo de ciertos tipos de células del organismo, en especial, de las células que se ocupan del desarrollo del sistema inmune, como por ejemplo de los linfocitos T. Se mide en U/L. Valores normales: 6-8U/L. Variable cuantitativa discreta.

- Tuberculosis extrapulmonar: Presencia de tuberculosis a otro nivel, en éste caso que no sea en SNC, como a nivel ganglionar, pulmonar, miliar, ósea. Presente ó ausente. Variable cualitativa dicotómica.
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Técnica de biología molecular para amplificar un fragmento de ADN. Positivo ó negativo. Variable cualitativa, dicotómica.
- Cultivo de MGIT. Medio de cultivo para diagnóstico de tuberculosis. Positivo ó negativo. Variable cualitativa, dicotómica
- Cultivo Lowestein. Medio de cultivo para diagnóstico de tuberculosis. Positivo ó negativo. Variable cualitativa, dicotómica
- Bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). Tinción para diagnóstico de tuberculosis. Positivo ó negativo. Variable cualitativa, dicotómica.
- Clasificación clínica de VIH/SIDA: De acuerdo a sintomatología del paciente. Se mide en estadios. Estadio A: Infección primaria, pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente. Estadio B: Pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no se encuadren dentro de la categoría clínica C. Estadio C se aplica a los pacientes que han presentado alguno de los cuadros clínicos definitorios SIDA. Variable cuantitativa ordinal
- Clasificación inmunológica del VIH/SIDA. De acuerdo a la cantidad de linfocitos T (CD4+) en la sangre del paciente. Se mide en: Estadio 1: $\geq 500/\text{mm}^3$. Estadio 2: Entre $200-499/\text{mm}^3$. Estadio 3: $\leq 200/\text{mm}^3$. Variable cuantitativa ordinal
- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha. Se mide en números de 16 a 66 años de edad. Variable cuantitativa

5.5.- ANALISIS ESTADISTICO

Análisis: Se realizará estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variables. Se describirán las características tanto clínicas como de laboratorio y radiológicos. Analizando análisis con Chi cuadrada de acuerdo a resultados, ANOVA para el análisis de varianza.

5.6.- FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

En el Hospital General de México, servicio de Infectología se cuenta con los recursos para hacer la evaluación retrospectiva y análisis descriptivo correspondiente. La investigación se realizará en expedientes clínicos de archivo de los pacientes, respetando siempre la confidencialidad de los datos.

5.7.- MANEJO DE LA INFORMACIÓN

La siguiente investigación se presentará como Tesis para obtener el título en Infectología, como presentación en el Congreso de Infectología, así como publicación en la AMIMC.

6.- RESULTADOS

De los 2,622 pacientes ingresados con diagnóstico de infección por VIH en el servicio de Infectología de julio del 2002 a diciembre de 2010, 432 pacientes (16.4%) presentaron coinfección con Tuberculosis; de éstos 432 pacientes, a 74 pacientes (17.1%) se les diagnosticó Meningitis tuberculosa, un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura que va del 5 al 10%.^{13,17} Lo cual se puede justificar por el gran porcentaje de pacientes atendidos en nuestro Hospital así como la mayor prevalencia de tuberculosis en un país en vías de desarrollo.

De la muestra de estudio de 74 pacientes, el 83.8% (62 pacientes) fueron del sexo masculino y 16.2% del sexo femenino. (Cuadro No. 1)

CUADRO No. 1. Distribución por sexo.

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	62	83.8	83.8	83.8
	Femenino	12	16.2	16.2	100.0
	Total	74	100.0	100.0	

La distribución por edad; se observó que el rango de edad fué de 17 a 66 años, con una media de 35.84±9 años. (Cuadro No. 2)

Los días de estancia intrahospitalaria se reporta con una media de 19±10días, en rango de 1-53 días. (Cuadro No. 2)

Se determinó el conteo de Linfocitos CD4+ y Carga Viral para VIH; con una media de 96 células/ μ l y un rango de 19-475 células/ μ l de Linfocitos CD4+ y una Carga Viral para VIH con una media de 309,790 copias/ml (con rango desde indetectable a 1'588,413). (Cuadro No. 2)

CUADRO No. 2. Resultados por edad, días de estancia intrahospitalaria, conteo de CD4+ y Carga viral para VIH.

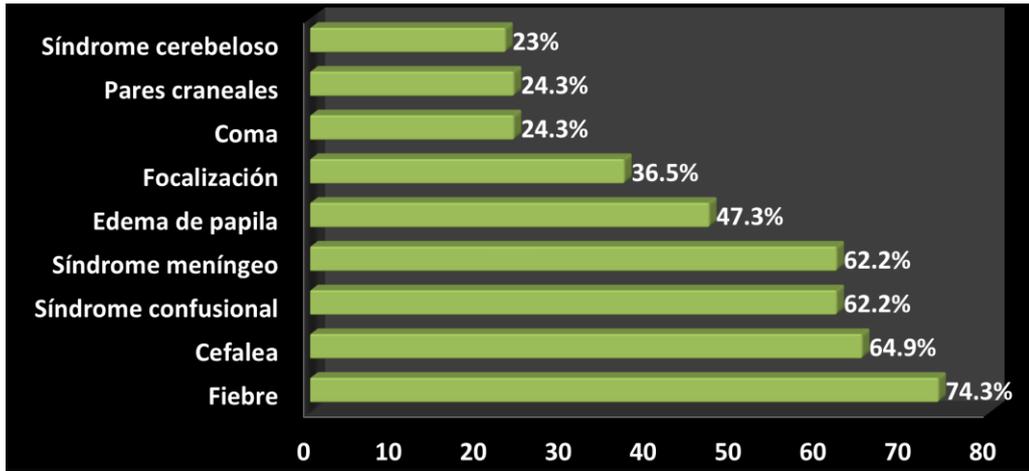
	(n)	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	74	17	66	35.84	±9.735
Días estancia	74	1	53	19.08	±10.836
CD4+	58	19	475	96.09	±97.077
Carga Viral	58	000	1588413	309790	±386205

Se observó la evolución de las manifestaciones clínicas con un promedio de 22±13 días, con un rango de 1 a 60 días. (Cuadro No. 3)

CUADRO No. 3. Tiempo de evolución de manifestaciones clínicas.

	(n)	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Válidos	74	1	60	22.70	±13.962
Total	74				

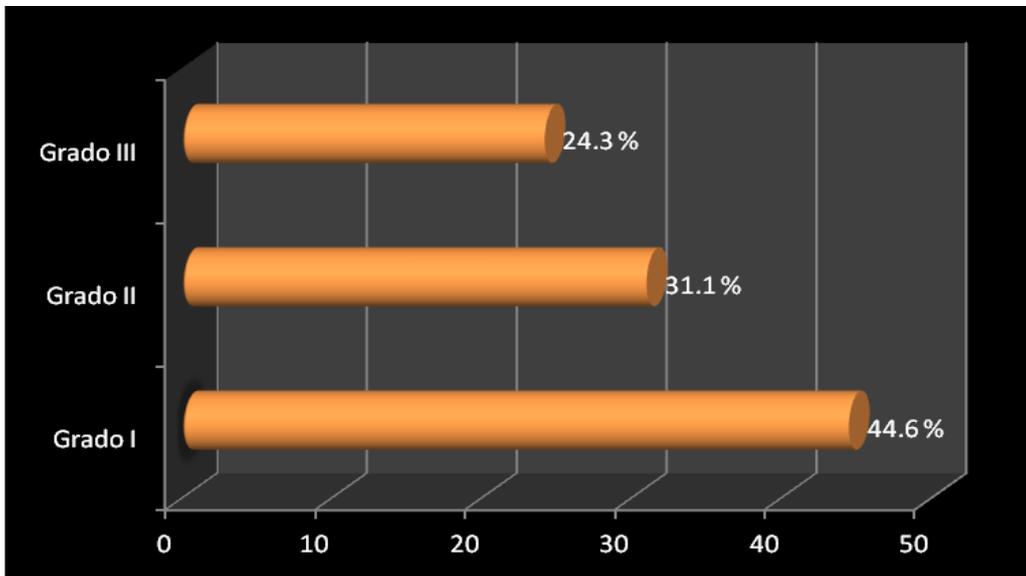
La sintomatología observada en los 74 pacientes del estudio es la siguiente: Fiebre en 74.3%, cefalea en 64.9%, síndrome confusional en 62.2%, el síndrome meníngeo en 62.2%, la afectación a pares craneales en 24.3%, el edema de papila en 47.3%. Se observó focalización en un 36.5%, el síndrome cerebeloso en 23% y el estado de coma en un 24.3%. (Gráfica No. 1)



GRAFICA No. 1. Sintomatología observada en los pacientes.

El grado neurológico presente en los pacientes a su ingreso fue: en 33 pacientes (44.6%) grado I, en 23 (31.1%) grado II y en 18 (24.3%) grado III.

(Gráfica No. 2)



GRAFICA No. 2. Grado neurológico del paciente a su ingreso.

Los hallazgos de laboratorio observados en el líquido cefalorraquídeo, fueron los siguientes: Glucosa de 33 ± 18 mg/dl (rango de 8-136 mg/dl), proteínas de

248±194mg/dl (rango de 3-974mg/dl), 212 células/ml (rango de 1-1,728), linfocitos del 75±20% (con rango del 10-100%) y PMNs de 21±19% (con rango de 0-90%). El valor de ADA es de 15.45±7.9 U/L (con rango de 5-42U/L). (Cuadro No.4)

CUADRO No. 4. Características bioquímicas del LCR y reporte de ADA.

	(n)	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Glucosa	74	8	136	33.01	±18.715
Cloro	74	98	152	119.91	±10.579
Proteínas	74	3	974	248.02	±194.660
Células	74	1	1728	212.78	±250.430
Linfocitos %	74	10	100	75.82	±20.180
PMN %	74	0	90	21.82	19.213
ADA	74	5	42	15.45	7.943

El reporte de la tinción de BAAR en LCR, se observó positivo en un 16.3% (7 pacientes). (Cuadro No. 5. Gráfica No.3)

CUADRO No. 5. Reporte de BAAR en LCR.

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	negativo	36	83.7	83.7	83.7
	Positivo	7	16.3	16.3	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

PCR positiva en 26 pacientes (60.5%). (Cuadro No.6 y Gráfica No. 3)

CUADRO No. 6. Reporte de PCR en LCR.

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	positivo	26	60.5	60.5	60.5
	negativo	17	39.5	39.5	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

El cultivo de MGIT en LCR fué positivo en 38 pacientes de 43 pacientes a los cuales sí se les pudo realizar el MGIT (88.4%) (Cuadro No. 7 y Gráfica No.3)

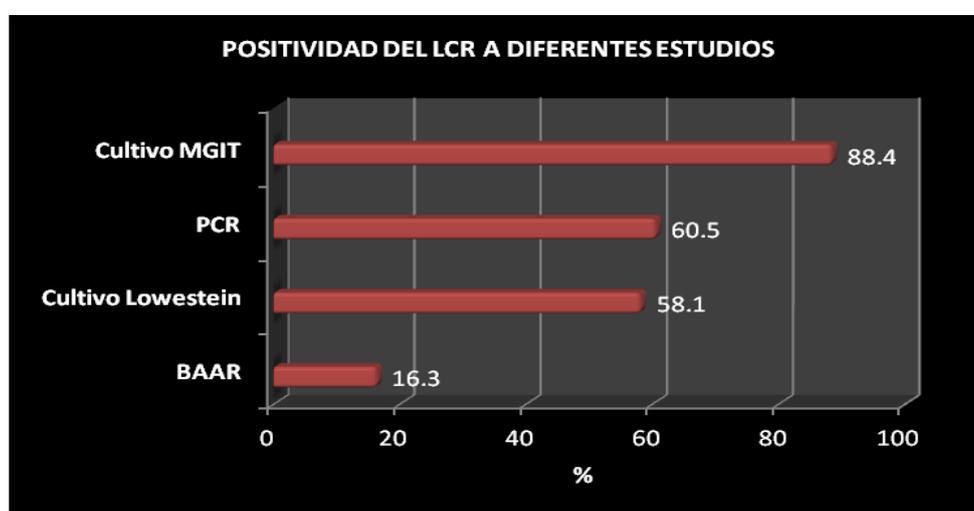
CUADRO No. 7. Cultivo de MGIT en LCR.

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	negativo	5	11.6	11.6	11.6
	positivo	38	88.4	88.4	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

El Cultivo de Lowenstein en LCR, se reporta positivo en 25 pacientes (58.1%).
(Cuadro No.8 y Gráfica No.3)

CUADRO No. 8. Cultivo de Lowestein en LCR.

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	negativo	18	41.9	41.9	41.9
	positivo	25	58.1	58.1	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

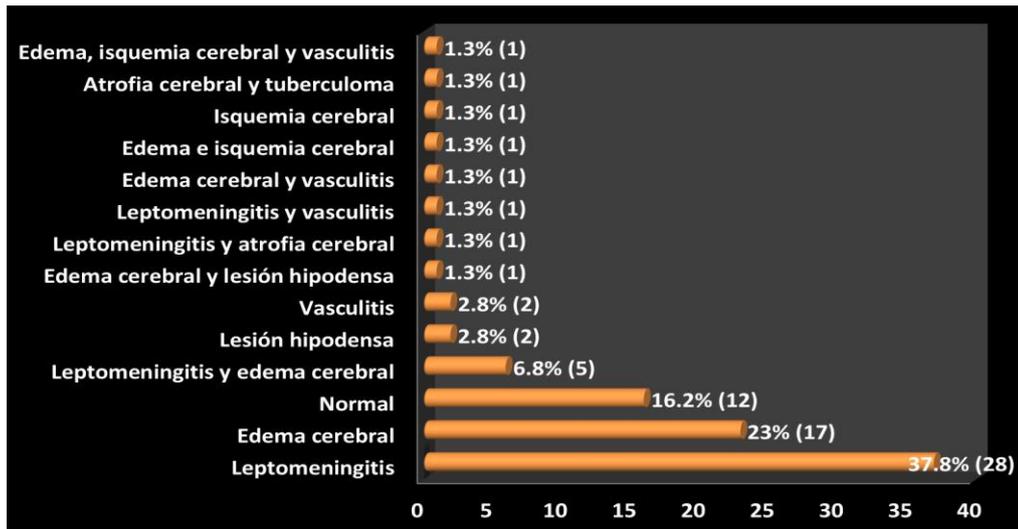


GRAFICA No. 3. Positividad del Líquido cefalorraquídeo a diferentes estudios.

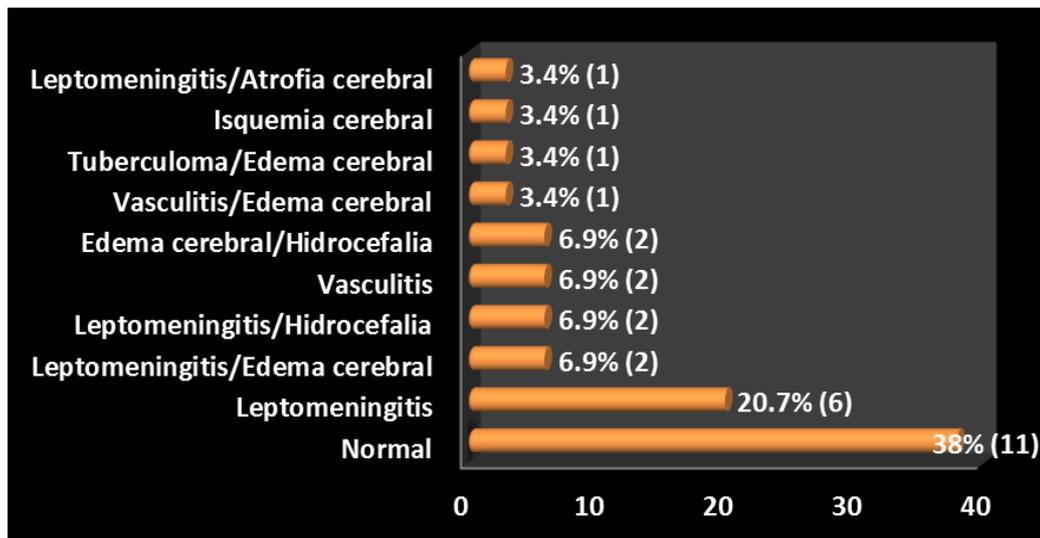
CARACTERÍSTICAS NEURO-RADIOLÓGICAS OBSERVADAS:

En la Tomografía computarizada de cráneo se reportó leptomeningitis en 28 pacientes (37.8%), edema cerebral en 17(23%), sin alteraciones aparentes por TAC o normal en 12 (16.2%), leptomeningitis y edema cerebral en 5 pacientes (6.8%). (Gráfica No. 4)

En la Resonancia magnética de cráneo, se observó leptomeningitis en 6 pacientes (20.7%), Normal en 11 (38%). (Gráfica No. 5)



GRAFICA No. 4. Características en la Tomografía Axial Computarizada



GRAFICA No. 5. Características observadas en la Imagen por Resonancia Magnética

OTROS SITIOS AFECTADOS POR TUBERCULOSIS ADEMÁS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LOS PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA:

Miliar 32 (43.3%), pulmonar 11 (14.8%), ganglionar 5 (6.7%), 50 (67.5%) sólo en SNC.

DIAGNÓSTICO DE INFECCION POR VIH Y MENINGITIS TUBERCULOSA:

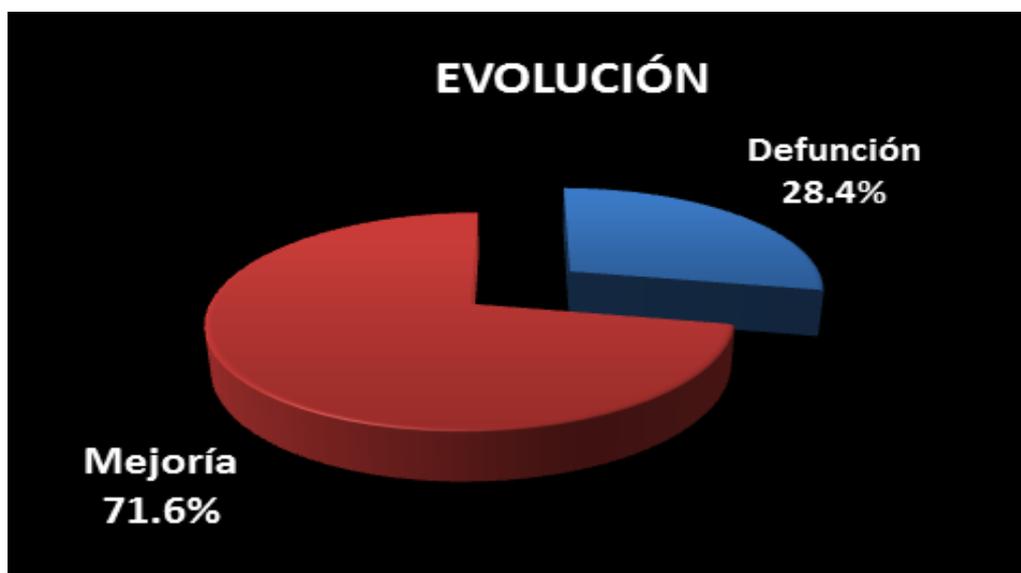
De los 74 pacientes en estudio, en 31 pacientes (41.9%) se diagnosticó la infección por VIH al momento del internamiento por Meningitis tuberculosa; 43 (58.1%) ya se conocían portadores de VIH: de los cuales, 25 (58.1%) tenía diagnóstico reciente de 0 a 1 año, 8 (18.6%) de 1 a 4 años, 7 (16.3%) de 4 a 7 años y 3 pacientes (7%) no recordaban el tiempo de su diagnóstico. De los 43 pacientes portadores ya conocidos con infección de VIH, 21 (48.8%) tenía tratamiento antirretroviral y 22 (51.2%) no recibía tratamiento antirretroviral alguno. (Cuadro No. 9)

CUADRO No. 9. Tiempo de diagnóstico de infección por VIH

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nãive	31	41.9	41.9	41.9
	0 a 1 año	25	33.8	33.8	75.7
	1 a 2 años	4	5.4	5.4	81.1
	2 a 3 años	2	2.7	2.7	83.8
	3 a 4 años	2	2.7	2.7	86.5
	4 a 5 años	1	1.4	1.4	87.8
	6 a 7 años	6	8.1	8.1	95.9
	No se sabe	3	4.1	4.1	100.0
	Total	74	100.0	100.0	

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:

Se observó mejoría en 53 pacientes (71.6%), mientras que fallecieron 21 pacientes (28.4%). (Gráfica No. 6)



GRAFICA No. 6. Evolución clínica de los pacientes.

Se realizó ANOVA para determinar la significancia entre la mortalidad y el grado de daño neurológico, donde se observa que tiene significancia estadística $p < 0.001$, por *Welch y Brown Forsythe*. A mayor grado de daño neurológico, mayor mortalidad. (Cuadro No. 10 y Cuadro No. 11)

CUADRO No. 10. ANOVA. Grado Neurológico.

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	27.282	1	27.282	94.997	.000
Intra-grupos	20.677	72	.287		
Total	47.959	73			

CUADRO No. 11. Pruebas robustas de igualdad de las medias. Grado Neurológico.

	Estadístico(a)	gl1	gl2	Sig.
Welch	94.341	1	36.507	.000
Brown-Forsythe	94.341	1	36.507	.000

a Distribuidos en F asintóticamente.

7.- DISCUSIÓN

En éste estudio, se reporta que la Tuberculosis meníngea (TBM) se presenta en un 17.1% de los pacientes con coinfección VIH/SIDA-TB, un porcentaje un poco mayor al reportado en la literatura que va de 5 a 10% de los casos.^{3,4}

Se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA con coinfección de Tuberculosis meníngea; donde se observó una media de edad de 35.8 años, hallazgo que se correlaciona con algunos estudios realizados en donde se reporta en edad entre 35 y 44 años de edad en pacientes con coinfección TBM/VIH.⁵¹

En sólo 58 de los 74 pacientes se conocía el recuento de linfocitos CD4+, destacando que la media fue menor a 100 células/ μ l (96 ± 97 células/ μ l), lo que se correlaciona con el mayor riesgo de desarrollar Tuberculosis extrapulmonar, especialmente TBM, a medida que disminuye el recuento de CD4+ en los pacientes con VIH/SIDA.⁶ Se observó Carga viral para VIH con una media de 309,790 copias/ml.

La sintomatología observada en éste estudio, es la fiebre en un 74.3% y cefalea en 64.9%, coincidiendo con la triada de cefalea, fiebre y signos meníngeos reportados en la literatura.^{4,24} De acuerdo a la literatura, el síndrome meníngeo puede estar ausente en 10 a 30% de los casos, en nuestro estudio se reporta que en un 37% de los casos no presentó dicho síndrome. Destacamos que 62.2% de los pacientes presentaba síndrome confusional, lo que aunado a la alteración neurológica focal presente (36.5%) al ingreso, se correlacionan con un peor pronóstico de la enfermedad.^{52,53} Marais y cols., en un estudio de 116 pacientes con VIH/TBM encontraron cefalea en 62%, signos

meníngeos en 74%, alteraciones neurológicas focales en un 21% de los casos.⁵², porcentajes similares a los de nuestro estudio.

Un apoyo importante para la orientación diagnóstica es el análisis del LCR; la mayoría de los pacientes presenta alteraciones citoquímicas sugerentes de TBM, con la presencia de hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia, reportándose en éste estudio alteraciones en el LCR en un 62% de los casos; sin embargo, según la literatura en un 10-20% de los casos de TBM puede presentar glucosa y proteínas normales en el LCR,²⁸ situación en la que es necesario repetir la punción lumbar y su estudio citoquímico. El cultivo del LCR es el gold estándar para el diagnóstico de TBM; sin embargo, como el *M. tuberculosis* es un microorganismo de lento crecimiento que puede tardar hasta 8 semanas para desarrollarse; así, aunque en un 88.4% y 58.1% de nuestros pacientes presentó cultivo positivo MGIT y Lowestein respectivamente, esto no fue de utilidad para el diagnóstico precoz así como para el inicio del tratamiento empírico antituberculoso el cual no debe postergarse ante la sospecha clínica de la TBM, pues en la mayoría de nuestros pacientes no se realizó dichos cultivos. Los datos observados en éste estudio son similares a lo reportado en otros estudios con cultivo positivo en un 42% y en otro del 88%.^{30,31,54}

En nuestro medio, generalmente se solicita el cultivo desde la primera toma de LCR, si se realiza una segunda toma, igualmente se solicita el cultivo; incrementando así la oportunidad de recuperar el *M. tuberculosis*. La baciloscopía no fue útil para el diagnóstico, debido a su baja sensibilidad, situación que se describe en revisiones previas.^{7,50} La determinación de la actividad de ADA en LCR resultó ser una herramienta útil para el diagnóstico rápido de TBM, con una sensibilidad y especificidad van de 44 a 100% y 71 a

100%, respectivamente; sin embargo, el valor de corte aún no está bien definido, sus valores normales se encuentran entre 5 y 8UI/L,⁷ en ésta revisión el reporte de ADA fue > 8 UI/L en 81.1 % de los pacientes, con una media de 15.5 UI/L, con un rango de 5-42U/L. López- Cortés et al. reportaron una sensibilidad del ADA en TBM comparada con meningitis aséptica del 48% y especificidad del 100% cuando el valor de corte de ADA fue ≥ 10 UI/L. En un metaanálisis, los autores reportan que los valores de corte para ADA en LCR en TBM se encuentra entre 8.5-15.5UI/L, con una sensibilidad entre 50-100% y especificidad entre 60-100%^{55,56}, valores similares a los de nuestro estudio.

Tratando de optimizar el diagnóstico rápido de la TBM, se han desarrollado algunos otros métodos, como son estudios de serología (ELISA) para detectar anticuerpos específicos y la PCR; ésta segunda es una técnica compleja y difícil de estandarizar; el LCR eventualmente podría ser útil en caso de sospecha clínica de TBM; sin embargo, su sensibilidad del 56% y una especificidad del 98%, con alto índice de falsos negativos, por lo que debido a su baja sensibilidad, no es ideal para descartar la TBM,^{26,37} además de su elevada discrepancia con los diferentes métodos utilizados para su realización (65-83%).⁵⁴ En éste estudio se observó PCR positivo en un 60.5% de los pacientes en quienes se realizó. Debe tenerse en cuenta que este método es incapaz de distinguir entre microorganismos viables y no viables, por lo que no debe ser usado en la monitorización del tratamiento.⁴⁶

Los estudios neuro-radiológicos son de gran utilidad en la detección precoz de lesiones y/o complicaciones de la TBM y en la evaluación de su tratamiento; en éste estudio se observó alteraciones en los estudios neuro-radiológicos en un 83.7% por TAC y del 47.3% de los casos por IRM; lo que coincide con lo

reportado en la literatura con la presencia de alteraciones cerebrales que va de 55 al 100%.²⁵ En un estudio de pacientes con se reportan alteraciones neuro-radiológicas del 100% para la IRM y del 74% para la TAC.³⁸ El menor porcentaje observado en la IRM de éste estudio, se puede justificar por la falta de realización de la IRM en los pacientes hospitalizados, esto probablemente se deba al mayor tiempo de espera para la realización de dicho estudio. La alteración más frecuente observada en los pacientes es leptomeningitis en 37.8% y 20.7% en TAC e IRM respectivamente.

En ésta revisión se observó que en los pacientes con VIH/TBM pueden presentar Tuberculosis a otro nivel, siendo del 32.5% la forma miliar, lo que se correlaciona con lo que reporta la literatura del 30% con presencia de lesión pulmonar y extrapulmonar.²³

Es importante destacar que el diagnóstico de TBM se realizó en un 41.9% de los casos en pacientes naïve, lo cual puede presentarse en éste tipo de pacientes por el retardo en el diagnóstico ó por la presencia de manifestaciones clínicas tardías.

Cabe destacar que la letalidad fue del 28.4%, lo que coincide con lo publicado que va del 20 al 50%⁴⁶, y menor porcentaje comparado con otros estudios. Girgis N. I., Y. Sultan y cols., en un estudio de 20 años reportó una mortalidad del 57%⁵⁰. En otro estudio de Suzaan Marais y cols., reporta una mortalidad global del 38%.⁵² Cabe destacar que en nuestro estudio se observó mayor mortalidad en los pacientes con mayor grado de daño neurológico con $p < 0.001$, relacionado con lo reportado en la literatura y en varios estudios.^{7,25,52}

8.- CONCLUSIONES

La Tuberculosis meníngea ocupa un 20% de las neuroinfecciones en pacientes con VIH/SIDA. El diagnóstico de Tuberculosis meníngea requiere evaluación conjunta clínica, la cual sigue siendo muy importante; además de estudios del líquido cefalorraquídeo (citológico, citoquímico, ADA, BAAR, cultivos y molecular), así como TAC y/o IRM, por la baja sensibilidad en cada uno de ellos en forma aislada. Con lo que se demuestra que es crucial tener elementos que nos orienten al diagnóstico de TBM para el inicio de tratamiento antituberculoso de manera empírica, lo cual es determinante en la morbimortalidad de ésta patología.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Meya DB, Mc Adam KP. The TB pandemic: an old problem seeking new solutions. *J Intern Med.* 2007;261(4):309-29.
2. Global Tuberculosis Control. The 2010 Report. WHO
3. Rieder H, D. Snider and G. M. Cauthen. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:347–351.
4. Kumar Ravindra Garg, Kumar Manish. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol* 2011, 258:3-13
5. Plataforma Unica de Información/SUIVE/SSA 2009
6. Plataforma Única de Información, módulo Tuberculosis (18/03/2010). Dirección General Adjunta de Epidemiología, CENAVECE.
7. R. Bryan Rock, Michael Olin, Cristina A. et.al. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21: 243–261
8. Molina José, Manjarrez Ma. Eugenia, Tay Jorge. Microbiología. Bacteriología y Virología. ED. Méndez. 1ra.ed.2010; pp.197-199
9. Bermudez L. and F.J.Sangari. Cellular and molecular mechanisms of internalization of mycobacteria by host cells. *Microbes Infect.* 2001; 3:37–42.
10. El-Etr, S. H., and J. D. Cirillo. Entry mechanisms of mycobacteria. *Front. Biosci.* 2001; 6:737–747.
11. Rom, W. N., and S. M. Garay. Tuberculosis, 2004. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

12. Donald, P. R., H. S. Schaaf, and J. F. Schoeman. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *J. Infect.* 2005; 50:193–195.
13. Horne, N. W. 1951. Tuberculous meningitis: problems in pathogenesis and treatment. *Edinburgh Med. J.* 1951; 58:413–429.
14. Thwaites, G. E., C. P. Simmons, N. T. H. Quyen, T. T. H. Chau, P. P. Mai, N. T. Dung, N. et.al. Pathophysiology and prognosis in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *J. Infect. Dis.* 2003; 188:1105–1115.
15. Curto, M., C. Reali, G. Palmieri, F. Scintu, M. L. Schivo, V. Sogos, et.al. Inhibition of cytokines expression in human microglia infected by virulent and non-virulent mycobacteria. *Neurochem. Int.* 44:381–392.
16. Rock, R. B., G. Gekker, S. Hu, W. S. Sheng, M. Cheeran, J. R. Lokensgard, and P. K. Peterson. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin. Microbiol.* 2004 Rev. 17:942–964.
17. Rock, R. B., S. Hu, G. Gekker, W. S. Sheng, B. May, et.al. Mycobacterium tuberculosis-induced cytokine and chemokine expression by human microglia and astrocytes: effects of dexamethasone. *J. Infect. Dis.* 2005; 192:2054–2058.
18. Kumar, R., C. K. Pandey, N. Bose, and S. Sahay. Tuberculous brain abscess: clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Childs Nerv. Syst.* 2002; 18:118–123.
19. Golsen MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *American Family Physician.* 2005:Nov:75(9): 1761-8.
20. Programa de Acción de Tuberculosis. SSA. 2006

21. Modificación a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. 2005.
22. Guía Clínica: Tuberculosis y VIH. 2006. OPS
23. Mc Shane H, Co-infection with HIV and TB: double trouble. *International Journal of STD & AIDS* 2005; 16: 95–101
24. José Juan Morales-Aguirre. Infección por micobacterias del sistema nervioso central. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2006: 332-344
25. Suzaan Marais, Dominique J. Pepper, et al. HIV-associated tuberculous meningitis e diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis*: 2010;90: 367-374
26. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167-187.
27. Croda MG, Vidal JE, Hernandez AV, Molin TD, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients in Brazil: clinical and laboratory characteristics and factors associated with mortality. *Int J Infect Dis.* 2010;14:586-191.
28. Peter R. Donald. Tuberculous Meningitis. *N Eng J Med.* 2004.351:1719-20
29. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:269-171.
30. Torok ME, Chau TT, Mai PP, Phong ND, et al. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *PLoS One* 2008;3:1772.

31. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:378-379
32. Sutlas, P. N., A. Unal, H. Forta, et.al. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection*. 2003; 31:387–391.
33. Kashyap, R. S., R. P. Kainthla, A. V. Mudaliar, H. J. Purohit, et.al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complementary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2006; 3:5.
34. Katti, M. K. Assessment of antibody responses to antigens of *Mycobacterium tuberculosis* and *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid of chronic meningitis patients for definitive diagnosis as TBM/NCC by passive hemagglutination and immunoblot assays. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002; 33:57–61.
35. Quan, C., C. Z. Lu, J. Qiao, B. G. Xiao, and X. Li. Comparative evaluation of early diagnosis of tuberculous meningitis by different assays. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44:3160–3166.
36. Sumi, M. G., A. Mathai, S. Reuben, C. Sarada, et.al. A comparative evaluation of dot immunobinding assay (Dot-Iba) and polymerase chain reaction (PCR) for the laboratory diagnosis of tuberculous meningitis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 42:35–38.
37. Pai, M., L. L. Flores, N. Pai, et.al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3:633–643.
38. Azuaje C, Fernández Hidalgo N, Almirante B, et al. Tuberculous meningitis: a comparative study in relation to concurrent human

- immunodeficiency virus infection. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006;24:245-50.
39. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, Bhandarkar LD. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci*. 2000;181: 118-26.
40. Török ME. Human immunodeficiency virus associated central nervous system infections. *Pract Neurol* 2005;5:334-50.
41. Kaplan JE, Benson Constance, K. Holmes King; et al. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2009; 58 / No. RR-4.
42. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):697-706.
43. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *J Infect Dis*. 2005;192:2134-41.
44. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007;21:373-4.
45. Prasad KSM. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008. CD002244.

46. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
47. Husain, M., D. K. Jha, M. Rastogi, et.al.. Role of neuroendoscopy in the management of patients with tuberculous meningitis hydrocephalus. *Neurosurg. Rev.*2005; 28:278–283.
48. Singh D, Sachdev V, Singh AK, Sinha S. Endoscopic third ventriculostomy in post-tubercular meningitic hydrocephalus: a preliminary report. *Minim Invasive Neurosurg* 2005;48:47-52.
49. Nadvi SS, Nathoo N, Annamalai K, et. al. Role of cerebrospinal fluid shunting for human immunodeficiency virus-positive patients with tuberculous meningitis and hydrocephalus. *Neurosurgery* 2000;47:644-9.
50. Girgis, N. I., Y. Sultan, M. M. Mansour, et.al. Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 58:28–34.
51. Filiz Pehlivanoglu, Kadriye Kart Yasar, and Gonul Sengoz. Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. *The ScientificWorld Journal*. 2012; 12:1-6.
52. Suzaan Marais, Dominique J. Pepper, Charlotte Schutz, et.al. Presentation and Outcome of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. *PLoS ONE*. 2011: 6: 1-10
53. Tesfaye Berhe, Yilma Melkamu and Amanuel Amare. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study. *AIDS Research and Therapy* 2012, 9:11

54. Teruyuki Takahashi, Masato Tamura, and Toshiaki Takasu, The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. Tuberculosis Research and Treatment; 2012:1-17
55. Hasan Karsena, Suda Tekin Koruka, Mustafa Kasim Karahocagilb, et al. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in meningitis. European Journal of medical sciences. 2011; 1-5
56. Xu HB, Jiang RH, Li L, Sha W, Xiao HP. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a metaanalysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14:1382-7.